

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**  
**IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.1-008.46-036.12+616.132.-09

**GRIVENCO ALIONA**

**REMODELAREA CORDULUI**  
**ȘI EVOLUȚIA INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE**  
**DUPĂ REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ**

**321.03-CARDIOLOGIE**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Conducător științific:**

**Vataman Eleonora,**  
doctor habilitat în medicină,  
profesor universitar

**Autorul:**

**Grivenco Aliona**

**CHIȘINĂU, 2017**

**© Grivenco Aliona, 2017**

## CUPRINS

<b>ADNOTĂRI</b> (în limbile română, rusă, engleză)	5
<b>LISTA ABREVIERILOR</b>	8
<b>INTRODUCERE</b>	10
<b>1. REMODELAREA CORDULUI ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ</b>	
1.1 Concepte moderne asupra remodelării cordului	18
1.2 Tipurile de remodelare a cordului	24
1.3 Tratatamentul medicamentos cu efect antiremodelare patologică a cordului	27
1.4 Metode neinvazive de vizualizare geometriei și funcției cordului	31
1.5 Efectul revascularizării coronariene asupra remodelării cordului	33
1.6 Reinternările după revascularizare coronariană ca indice important de morbiditate	37
1.7 Concluzii la Capitolul 1	40
<b>2. MATERIALUL ȘI METODELE DE INVESTIGARE</b>	
2.1 Prezentarea generală a cercetării	42
2.2 Caracteristica metodelor de investigare	44
2.3 Caracteristica materialului clinic	49
2.4 Metodele de procesare statistică a rezultatelor explorative	57
2.5 Concluzii la Capitolul 2	58
<b>3. ANALIZA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR, A SINDROMULUI ISCHEMIC ȘI A EVOLUȚIEI CLINICE</b>	
3.1 Analiza factorilor de risc cardiovascular în funcție de tipul revascularizării	59
3.2 Estimarea sindromului ischemic în funcție de tipul revascularizării	60
3.3 Evoluția clinică a pacienților în dependența de tipul revascularizării	68
3.4 Analiza retrospectivă a factorilor de risc cardiovascular, a sindromului ischemic și a capacității de lucru în dependență de tipul remodelării cordului	70
3.5 Analiza retrospectivă a factorilor de risc cardiovascular, a sindromului ischemic și a capacității de lucru în funcție de prezența reinternărilor	75
3.6 Evoluția clinică în loturile cu și fără reinternări	79
3.7 Concluzii la Capitolul 3	82

<b>4. REMODELAREA CORDULUI LA ETAPELE DE STUDIU</b>	
4.1 Analiza prospectivă a remodelării cordului în funcție de tipul revascularizării	84
4.2 Tipurile de disfuncție cardiacă și evoluția lor în dependența de tipul revascularizării	90
4.3 Analiza retrospectivă comparată a parametrilor ecocardiografici în funcție de tipul remodelării cordului	94
4.4 Determinarea factorilor predictivi pentru remodelarea patologică a cordului	97
4.5 Analiza retrospectivă comparată a parametrilor ecocardiografici în loturile cu și fără reinternări	99
4.6 Concluzii la Capitolul 4	104
<b>5. EVOLUȚIA INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE</b>	
5.1 Evoluția insuficienței cardiace cronice în funcție de tipul revascularizării	106
5.2 Analiza retrospectivă a evoluției ICC în loturile cu aspect geometric normal al cordului și cu remodelarea patologică	109
5.3 Analiza retrospectivă a evoluției insuficienței cardiace cronice în loturile cu și fără reinternări	112
5.4 Analiza patologiei asociate în funcție de metoda revascularizării, tipul remodelării cardiace și de prezența reinternărilor	116
5.5 Indicatori de prognoză a reinternărilor pe parcursul la 12 luni	118
5.6 Concluzii la Capitolul 5	121
<b>SINTEZA REZULTATELOR</b>	123
<b>CONCLUZII GENERALE</b>	126
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE</b>	129
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	130
<b>ANEXE</b>	
1. Indexul de comorbidități Charlson	146
2. Chestionarul internațional de activitate fizică “INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE”	147
3. Acte de implementare	152
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNSULUI</b>	159
<b>CV-ul AUTORULUI</b>	160

## ADNOTARE

La teza pentru obținerea gradului științific de doctor în medicină, Chișinău, 2017  
**Aliona Grivenco. Remodelarea cordului și evoluția insuficienței cardiace cronice după revascularizarea coronariană**

**Structura tezei:** lucrarea este expusă pe 130 pagini și se compartimentează în: introducere, revista literaturii, 5 capitole de cercetări proprii, sinteza rezultatelor, concluzii și recomandări practice, indice bibliografic care citează 193 surse. Materialul iconografic: 30 tabele, 72 figuri, 3 anexe. Rezultatele obținute au fost relatate în cadrul a 28 publicații științifice.

**Cuvinte cheie:** remodelarea cordului, insuficiența cardiacă cronică, revascularizarea coronariană, cardiopatia ischemică, by-pass aorto-coronarian, angioplastie coronariană.

**Domeniul de studiu:** cardiologie.

**Scopul:** Estimarea rolului remodelării cordului ca determinantă în evoluția clinică a insuficienței cardiace cronice în contextul revascularizării coronariene.

**Obiectivele studiului** au inclus: estimarea evoluției parametrilor structural-morfometrici a cordului pe parcursul primului an postrevascularizare, relevarea tipurilor remodelării ventriculului stâng în raport cu clasa funcțională a insuficienței cardiace cronice; aprecierea statutului circulației coronariene, severității injuriei miocardului, a toleranței de efort fizic dozat în funcție de tipul revascularizării miocardului; relevarea a evenimentelor ishemice recurente pe parcursul primului an de supraveghere post-revascularizare; prognosticul evoluției remodelării cordului spre regresare sau progresare.

**Noutatea și originalitatea științifică.** În premieră s-a realizat un studiu analitic de gen prospectiv și un altul retrospectiv cu evaluarea complexă a modificărilor structural-geometrice a cordului în contextul manifestărilor clinice la pacienții cu diferite tipuri de revascularizare. În temeiul relevanțelor apreciate s-a analizat relația dintre remodelarea cordului, evoluția insuficienței cardiace cronice și rata de spitalizări. S-a constatat că pacienții, care la finele studiului (12 luni de monitorizare) au fost incluși în lotul cu remodelarea patologică a cordului s-au prezentat din start cu dimensiunile cordului semnificativ mai mari, funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng scăzută, semne de ischemie reziduală, capacitatea de efort fizic scăzută, insuficiența cardiacă congestivă, rata patologiilor asociate mai mare.

**Problema științifică soluționată în teza** rezidă în elaborarea criteriilor pentru precizarea evoluției remodelării patologice a cordului, raportul lor cu insuficiența cardiacă cronică și evidențierea factorilor clinico-morfologici importanți pentru probabilitatea spitalizărilor repetate pe parcursul primului an după revascularizarea coronariană.

**Semnificația teoretică.** Rezultatele studiului argumentează necesitatea monitorizării parametrilor structural – geometrici prin metoda ecocardiografică la pacienții cu diferite tipuri de revascularizare pentru a interpreta evoluția remodelării cordului, corecția tratamentului medicamentos și precizarea riscului probabilității remodelării patologice a cordului și a spitalizărilor repetate.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Au fost estimate beneficiile revascularizării coronariene asupra remodelării cordului și a sindromului de insuficiență cardiacă cronică. În baza rezultatelor obținute s-a creat o serie de criterii pentru probabilitatea remodelării patologice cordului și a spitalizărilor repetate. Identificarea pacienților cu risc înalt de progresiunea remodelării cordului și spitalizărilor repetate după revascularizarea coronariană impune o atenție deosebită pentru aceasta categorie de pacienți cu scopul corecției tratamentului medicamentos și includerii în programul de reabilitare cardiovasculară.

**Implementarea rezultatelor** s-a efectuat în activitatea clinică a Laboratorului Insuficiența Cardiacă Cronică al IMSP Institutul de Cardiologie, la Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime, municipiu Chișinău și în procesul instructiv-didactic la Facultatea de Educație Medicală Continuă a USMF “N. Testemițanu”.

## АННОТАЦИЯ

К диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2017  
**Гривенко Алёна. Ремоделирование сердца и эволюция хронической сердечной недостаточности после коронарной реваскуляризации.**

**Структура диссертации:** введение, обзор литературы, 5 глав, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, 193 литературных источника, 3 приложения. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 72 фигурами. Полученные результаты опубликованы в 28 научных работах.

**Ключевые слова:** ремоделирование сердца, хроническая сердечная недостаточность, коронарная реваскуляризация, ишемическая болезнь, аорто-коронарное шунтирование, чрескожная ангиопластика. **Область исследования:** кардиология.

**Цель:** роль ремоделирования сердца как ключевого звена в эволюции хронической сердечной недостаточности у пациентов после коронарной реваскуляризации.

**Задачи исследования включили:** оценку эволюции структурно-геометрических параметров сердца на протяжении первого года после коронарной реваскуляризации, анализ типов ремоделирования левого желудочка в соотношении с функциональным классом сердечной недостаточности; оценка состояния коронарного кровотока, тяжести повреждения миокарда, толерантности к физической нагрузке в соотношении с типом ремоделирования левого желудочка; оценка частоты повторных ишемических событий на протяжении первого года после коронарной реваскуляризации; выявление предикторов обратного ремоделирования.

**Научная новизна и оригинальность работы.** Впервые проведено аналитическое исследование с проспективным и ретроспективным анализом с целью изучения структурно-морфологических параметров сердца в контексте клинических проявлений после коронарной реваскуляризации методом стентирования и коронарного шунтирования. В ходе проведенного анализа дана оценка взаимосвязи между ремоделированием сердца, эволюцией хронической сердечной недостаточности и частотой повторных госпитализаций. Было установлено, что пациенты с признаками патологического ремоделирования на финальном этапе исследования (12 месяцев) уже имели на момент включения в исследование систолическую и диастолическую дисфункцию, признаки остаточной ишемии, снижение толерантности к физической нагрузке, более высокую частоту сопутствующей патологии.

**Решенная научная проблема** заключается в разработке прогностических критериев патологического ремоделирования сердца, их взаимосвязь с течением хронической сердечной недостаточности и выявлении важных клинико-морфологических факторов вероятности повторных госпитализаций в течение первого года после коронарной реваскуляризации. **Теоретическая значимость работы.** Результаты исследования аргументируют необходимость мониторинга структурно-морфологических параметров сердца с помощью эхокардиографического метода исследования у пациентов с различной тактикой коронарной реваскуляризации для оценки ремоделирования сердца, коррекции медикаментозной терапии и определения риска развития патологического ремоделирования и повторных госпитализаций. **Прикладная ценность.** Выявление больных с высоким риском прогрессирования ремоделирования сердца и повторных госпитализаций после коронарной реваскуляризации поможет в коррекции медикаментозной терапии и своевременного включения в программу кардиоваскулярной реабилитации. **Внедрение научных результатов** было реализовано в клинической практике лаборатории Хронической сердечной недостаточности Института Кардиологии, городской муниципальной больницы „Sfânta Treime” и факультета непрерывного медицинского образования КГМУ.

## SUMMARY

To PhD thesis in medical sciences, Chişinău, 2017

### **Aliona Grivenco. Cardiac remodeling and the evolution of chronic heart failure after coronary revascularization.**

**Thesis structure:** introduction, literature review, 5 chapters, discussion of literature, general conclusions, practical recommendations. Bibliography includes 193 literary sources. The work is illustrated with 30 tables and 72 figures. The results were published in 28 scientific papers.

**Key-words:** cardiac remodeling, chronic heart failure, coronary revascularization, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

**The field of research:** cardiology.

**Aim of the study:** the role of cardiac remodeling as a key link in the evolution of chronic heart failure in patients after coronary revascularization.

**Objectives of the study:** analyzing the evolution of cardiac structural and geometric parameters during 1 year after coronary revascularization, revealing types of cardiac remodeling in relation to functional class of chronic heart failure; assessment of the coronary circulation status, the severity of myocardial injury, exercise tolerance on the type of coronary revascularization; estimate the frequency of recurrent ischemic events in the first year after coronary revascularization; prognosis of cardiac remodeling progress toward regression or progression.

**The scientific novelty and originality of the work.** The first was conducted a analytical study of prospective and another retrospective assessment of complex structural and geometric changes of heart in the context of clinical manifestations in patients after coronary revascularization by the method of stenting and coronary shunting. The analysis provides an assessment of the relationship between cardiac remodeling, the evolution of chronic heart failure and the frequency of repeated hospitalizations. It was found that patients with signs of pathological remodeling at the final stage of the study (12 months) already had systolic and diastolic dysfunction, signs of residual ischemia, a decrease in exercise tolerance, a higher frequency of concomitant pathology at the time of inclusion in the study.

**Solved scientific problem.** There were developed criteria for the prognosis of pathological cardiac remodeling, their relation to chronic heart failure and identifying the important morphologic and clinical factors for probability of repeated hospitalization during the first year after coronary revascularization.

**Theoretical value of thesis.** The results of the study substantiate the need to monitor the structural and morphological cardiac parameters with the help of echocardiography in patients with different coronary revascularization tactics to assess cardiac remodeling, correction of drug therapy, and the risk of development of pathological cardiac remodeling and repeated hospitalizations.

**Practical value of thesis.** Identification of patients at high risk of cardiac remodeling progression and repeated hospitalization after coronary revascularization will help in correcting drug therapy and timely inclusion in the program of cardiovascular rehabilitation.

**The scientific results** implemented in the clinical activity of laboratory Chronic heart failure Institute of Cardiology, Clinic Municipal hospital and the Faculty of Continuing Medical Education at the Medical University of Medicine and Pharmacy "N.Testemiţanu".

## LISTA ABREVIERILOR

<b>AD</b>	= atriul drept
<b>AP</b>	= angina pectorală
<b>AS</b>	= atriul stâng
<b>β-AB</b>	= β-adrenoblocantele
<b>CABG</b>	= by-pass aorto-coronarian
<b>CEM</b>	= test cu efort fizic dozat, cicloergometria
<b>CF</b>	= clasa funcțională
<b>Ct</b>	= colesterolul total
<b>CPI</b>	= cardiopatie ischemică
<b>DAF</b>	= deficit aerob ic miocardic
<b>DAM</b>	= deficit aerob ic funcțional
<b>DLSVS</b>	= diametrul longitudinal al ventriculului stâng în sistolă
<b>DLDVS</b>	= diametrul longitudinal al ventriculului stâng în diastolă
<b>DP</b>	= dublu produs
<b>DT</b>	= durata testului
<b>DTD</b>	= diametrul telediastolic
<b>DTS</b>	= diametrul telesistolic
<b>ECG</b>	= electrocardiograma
<b>EcoCG</b>	= ecocardiografia bidimensională
<b>FCC</b>	= frecvența contracțiilor cardiace
<b>FE</b>	= fracția de ejecție
<b>Fig.</b>	= figura
<b>FS</b>	= fracția de scurtare
<b>2H/D</b>	= indicele grosimei relative a peretelui ventriculului stâng
<b>HDL</b>	= lipoproteine cu densitate moleculară înaltă
<b>HTA</b>	= hipertensiune arterială
<b>HTP</b>	= hipertensiune pulmonară
<b>ICC</b>	= insuficiența cardiacă cronică
<b>IMA</b>	= infarct miocardic acut
<b>IMV</b>	= infarct miocardic vechi
<b>IMMVS</b>	= indicele masei miocardului VS
<b>IMC</b>	= indicele masei corporale



<b>IUE</b>	= indicele utiizării energiei
<b>Isf.sist</b>	= Indicele sfericității în sistolă
<b>Isf.diast.</b>	= Indicele sfericității în diastolă
<b>LDL</b>	= lipoproteine cu densitate moleculară joasă
<b>MMVS</b>	= masa miocardului VS
<b>NTproBNP</b>	= fracțiunea terminală a peptidului natriuretic tip B
<b>NYHA</b>	= New York Heart Association
<b>PSAP</b>	= presiunea sistolică în artera pulmonară
<b>PTCA</b>	= angioplastia coronariană percutană
<b>SIV</b>	= septul interventricular
<b>SCP</b>	= scorul cineticii parietale
<b>TIMI</b>	= The Thrombolysis in Myocardial Infarction
<b>un</b>	= unități
<b>VM</b>	= valva mitrală
<b>VS</b>	= ventriculul stâng
<b>VTL</b>	= volumul total de lucru
<b>VTr</b>	= valva tricuspida
<b>VTD</b>	= volumul telediastolic
<b>VTS</b>	= volumul telesistolic

## INTRODUCERE

**Actualitatea temei, importanța problemei abordate.** Clasic termenul de remodelare patologică a cordului a fost folosit pentru a descrie modificările morfologice după infarctul miocardic acut (IMA). S-a demonstrat că acest proces este dinamic, se declanșează în faza acută a infarctului miocardic și progresa în timp [1,2,3,4,5]. Pe parcursul anilor termenul de remodelare cordului s-a utilizat pentru a descrie diferite situații clinice și modificări fiziopatologice. În cardiopatia ischemică (CPI) modificările structural-geometrice ale cordului se dezvoltă în urma necrozei cardiomiocitelor după IMA, sindrom coronarian acut sau ischemie cronică [6,7]. În anul 2000 Forumul Internațional de Remodelare Cardiacă a definit acest proces ca un complex de modificări genetice, moleculare, celulare și interstițiale care se produc la nivelul miocardului în cadrul insuficienței cardiace și care induc modificarea formei, structurii și funcției ventriculare [8,4]. Acest complex de modificări poate fi de ordin fiziologic (de exemplu la sportivi și gravide) sau patologic [8].

Remodelarea patologică a cordului este substratul de dezvoltare a insuficienței cardiace cronice (ICC) și un predictor puternic al aritmiilor și al morții subite cardiace [4,8,9,10]. Studiile experimentale pe animale au demonstrat, că pierderea ascensivă a funcției de contracție în zonele adiacente IMA duce la progresiunea ICC [11]. Cu toate că mortalitatea precoce în urma unui IMA a scăzut în ultimele decenii, incidența ICC la pacienții cu “zone de infarct vindecate” este în continuă creștere, are un prognostic rezervat, reduce esențial din perspectiva supraviețuirii, afectează calitatea vieții și se asociază cu morbiditate și invaliditate crescută [12].

La moment ICC este calificată drept o pandemie mondială, care afectează cca 26 de milioane de oameni din întreaga lume și care rezultă cu peste 1 milion de internări anual în Statele Unite ale Americii și în Europa [13]. Remodelarea cordului după IMA este responsabilă pentru aproape 70% din cazurile de ICC. Datele statistice denotă că 50% din pacienții cu ICC vor deceda în termen de 5 ani, iar 40 % vor deceda în primul an după internare din cauza ICC. O mare parte a deceselor este cauzată de moartea cardiacă subită, astfel că absența simptomelor clinice nu poate garanta un prognostic favorabil [14].

Progresiunea ICC în urma remodelării cordului parcurge 2 stadii: *ICC compensată*, în care mecanismele compensatorii reușesc să mențină debitul cardiac la valori adecvate necesităților metabolice tisulare, când încă mai există o rezervă funcțională cardiacă la care apelează organismul în condiții de suprasolicitare, și *ICC decompensată*, în care rezerva cardiacă este epuizată, iar inima nu poate să satisfacă necesitățile tisulare nici în repaus. Stadiul de ICC compensată corespunde remodelării adaptive, când schimbările apărute pot fi corectate prin aplicarea tratamentului medicamentos sau nemedicamentos. Stadiul ICC decompensate

corespunde remodelării dezadaptive [15]. Mecanismele care inițiază trecerea de la un proces compensator la o reacție de dezadaptare nu sunt încă bine studiate.

În pofida multiplelor lucrări, care au evaluat și definit particularitățile remodelării cordului, rămân încă multe momente obscure și contradictorii ca interpretare a caracterului modificărilor structurale în contextul manifestărilor clinice [4,9,15]. Nu este cert trasată nici diferența între modificările structural-geometrice cauzate de progresarea ICC și cele cauzate de procesele de adaptare. Unele modele de remodelare cordului se asociază cu un prognostic negativ, pe când altele sunt adaptive, fiziologice și fără consecințe negative [16]. Cunoașterea factorilor și a mecanismelor patofiziologice ale remodelării permite alegerea abordărilor terapeutice cu efect pozitiv asupra remodelării cordului, care pot încetini sau favoriza reversibilitatea proceselor de remodelare și, ca urmare, îmbunătățesc funcția cardiacă [8;17].

În lucrările experimentale și clinice raportate în ultimii ani se acordă o atenție susținută factorilor care pot încetini sau induc reversibilitatea remodelării cordului, care se soldează cu ameliorarea sau recuperarea funcției cardiace. Schimbările morfologice, care includ micșorarea cavităților cordului, a masei miocardului, îmbunătățirea funcției de contractilitate reflectă remodelarea inversă [15,18,20]. Studiile clinice au demonstrat scăderea mortalității, a ratei de reinternări ale pacienților la care s-a produs remodelarea inversă comparativ cu cei la care acest proces nu a survenit [21,22,23]. Evaluarea remodelării inverse în baza meta-analizei, care a inclus 69 766 de pacienți (30 trialuri) a demonstrat o relație puternică între îmbunătățirea fracției de ejeție și mortalitatea redusă. Pentru fiecare creștere absolută cu 5% a fracției de ejeție (FE), pacienții au avut o șansă de 4,9 ori mai mare de a supraviețui. Rezultate similare au fost descrise și pentru modificarea volumelor VS [24]. Remodelarea inversă poate servi drept un marker surogat pentru indicatorii de morbiditate, mortalitate și de eficiență a terapiei aplicate [15,18,19].

Ca metodă de tratament revascularizarea coronariană este intervenția medicală cea mai intens cercetată în diferite studii clinice. Indicațiile pentru revascularizarea coronariană se bazează pe rezultatele a numeroase studii ce au urmărit prognosticul și calitatea vieții după tratamentul prin intervenții coronariene și sunt susținute ferm de ghidurile actuale [17,25,26,27,28,29]. La pacienții cu leziuni aterosclerotice severe ale arterelor coronariene revascularizarea miocardului prin angioplastie coronariană percutană (PTCA) sau by-pass aorto-coronarian (CABG) ameliorează simptomatologia și diminuează mortalitatea [30,31]. Dacă în cazul sindroamelor coronariene acute rolul revascularizării cardiace este cert demonstrat prin reducerea mortalității [32,33,34], problema revascularizării pacienților cu angină pectorală stabilă rămâne una discutabilă [35,36].

Astfel, în pofida tratamentului intervențional în perioada postoperatorie (precoce și tardivă) semnele de insuficiență cardiacă pot progresa. Rămâne neclar în care situații revascularizarea coronariană poate contribui la regresarea remodelării și în care aceasta se asociază doar cu încetinirea procesului de remodelarea cordului. Se cunoaște bine faptul că prezența miocardului viabil se asociază cu un prognostic mai bun și cu o remodelare cordului inversă [37,38,39].

Nu este clar nici care ar fi metoda preferată de revascularizare –CABG sau PTCA. Trialul COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*), de exemplu, nu a relevat careva avantaje ale tratamentului PTCA comparativ cu tratamentul medicamentos optimal în privința scăderii ratei de IMA, reinternări și a indicilor de supraviețuire [37]. Tot odată, pacienții revascularizați prin PTCA cu implantarea stenturilor farmacologic active au avut o supraviețuire mai mare și au manifestat tendințe de reducere a ratei de IMA comparativ cu cei care au urmat tratament medicamentos optimal [40].

În urma unei meta-analize care a inclus 100 de trialuri asupra a 93553 pacienți (perioada 1980-2013) s-a dedus faptul că revascularizarea miocardului prin CABG scade mortalitatea, micșorează rata de IMA și necesitatea revascularizării repetate comparativ cu PTCA și tratamentul medicamentos [40]. Nu s-a putut deduce clar la cât timp după revascularizare trebuie așteptată îmbunătățirea contractilității miocardice și care sunt totuși factorii ce determină evoluția negativă sau pozitivă a proceselor de remodelare cordului. Nu există încă vre-o concluzie definitivă nici cu privire la influența parametrilor de remodelare cardiacă asupra prognozei pacienților ce au suportat infarct miocardic.

Diagnosticul clinic de remodelare cordului se bazează pe detectarea modificărilor structural-morfologice: dimensiunile cavităților cordului, masa miocardului ventriculului stâng (VS), geometria cordului, cinetica parietală. Cele mai utilizate metode neinvazive pentru evaluarea acestor parametri sunt ecocardiografia bi/tridimensională (EcoCG), rezonanța magnetică nucleară (RMN) cardiacă, scintigrafia miocardică de perfuzie, tomografia cu emisie de pozitroni, tomografia cu multidetector [7,25]. EcoCG bidimensională rămâne investigația neinvazivă de alegere, care este ușor disponibilă, cost eficientă, poate fi repetată fără riscuri de mai multe ori și oferă o multitudine de parametri și indici măsurabili și calculabili.

Nu există un singur parametru EcoCG suficient de exact și reproductibil pentru a fi folosit în mod izolat pentru diagnosticarea evoluției remodelării cordului. În recomandările Societății Americane și Europene de Ecocardiografie din 2005 au fost stipulate 3 modele de remodelare patologică a cordului: *remodelare concentrică, hipertrofie concentrică, hipertrofie*

*excentrică* [41]. Tot aceste modele sunt stipulate și în Ghidul Societății Americane și Europene de Ecocardiografie din 2015 [42].

Astfel, tipul remodelării cordului oferă informații importante de diagnostic pentru managementul terapeutic al cardiopatiei ischemice. Interpretarea corectă a severității remodelării cordului are o importanță majoră în prognoza pacienților cu insuficiența cardiacă cronică și, tot o dată, în evaluarea eficacității tratamentului medicamentos [43]. Identificarea pacienților cu risc înalt de dezvoltare a remodelării patologice și de progresiune a ICC este un moment cardinal, deoarece tratamentul activ al acestor pacienți poate diminua substanțial mortalitatea prin stoparea proceselor de remodelare cordului [5,44].

**Scopul studiului:** Estimarea rolului remodelării cordului ca determinantă în evoluția clinică a insuficienței cardiace cronice în contextul revascularizării coronariene.

Pentru realizarea acestui scop au fost trasate următoarele **obiective**:

1. Evoluția parametrilor remodelării cordului pe parcursul primului an post-revascularizare coronariană.
2. Caracteristica tipurilor de remodelare a cordului în raport cu clasa funcțională a insuficienței cardiace cronice.
3. Estimarea prezenței ischemiei reziduale, a evenimentelor ischemice recurente de tip angina pectorală instabilă, infarct miocardic repetat sau deces de cauză cardiacă pe parcursul primului an de supraveghere după revascularizarea coronariană și definirea impactului acestora asupra evoluției parametrilor remodelării cordului.
4. Corelarea parametrilor funcției ventriculului stâng și ai ventriculului drept, cei ai rezervei funcției de pompă cardiacă și ai toleranței la efort fizic dozat cu indicatorii remodelării cordului.
5. Estimarea prognosticului îndepărtat pentru evoluția spre regresare sau progresare a remodelării cordului survenite după revascularizarea coronariană.

**Noutatea și originalitatea științifică.** În premieră s-a realizat un studiu analitic de gen prospectiv și un altul retrospectiv cu evaluarea complexă a modificărilor structural-geometrice a cordului în contextul manifestărilor clinice la pacienții cu diferite tipuri de revascularizare. În temeiul relevanțelor apreciate s-a analizat relația dintre remodelarea cordului, evoluția insuficienței cardiace cronice și rata de spitalizări. S-a constatat că pacienții, care la finele studiului (12 luni de monitorizare) au fost incluși în lotul cu remodelarea patologică a cordului s-au prezentat din start cu dimensiunile cordului semnificativ mai mari, funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng scăzută, semne de ischemie reziduală, capacitatea de efort fizic scăzută, insuficiența cardiacă congestivă, rata patologiilor asociate mai mare.

**Problema științifică soluționată în teza** rezidă în elaborarea criteriilor pentru prezicerea evoluției remodelării patologice a cordului, raportul lor cu insuficiența cardiacă cronică și evidențierea factorilor clinico-morfologici importanți pentru probabilitatea spitalizărilor repetate pe parcursul primului an după revascularizarea coronariană.

**Semnificația teoretică.** Rezultatele studiului argumentează necesitatea monitorizării parametrilor structural – geometrici prin metoda ecocardiografică la pacienții cu diferite tipuri de revascularizare pentru a interpreta evoluția remodelării cordului, corecția tratamentului medicamentos și precizarea riscului probabilității remodelării patologice a cordului și a spitalizărilor repetate.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Au fost estimate beneficiile revascularizării coronariene asupra remodelării cordului și a sindromului de insuficiență cardiacă cronică. În baza rezultatelor obținute s-a creat o serie de criterii pentru probabilitatea dezvoltării remodelării cordului patologice și a spitalizărilor repetate. Identificarea pacienților cu risc înalt de progresiunea remodelării cordului și spitalizări repetate după revascularizarea coronariană impune o atenție deosebită pentru aceasta categorie de pacienți cu scopul corecției tratamentului medicamentos și includerii în programul de reabilitare cardiovasculară.

#### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

1. Metoda de revascularizare (angioplastie coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian) nu a determinat tipul de remodelare cordului. Dintre cele trei subtipuri de remodelare patologică a cordului (hipertrofie excentrică, hipertrofie concentrică și remodelare concentrică) la etapa inițială post-revascularizare a predominat rata pacienților cu hipertrofie excentrică: la pacienții după by-pass aorto-coronarian 40,0%, revascularizați prin angioplastie coronariană percutană - 19,23% .
2. Remodelarea patologică a cordului tip hipertrofie excentrică s-a asociat cu insuficiență cardiacă cronică avansată stadiul C: după by-pass aorto-coronarian - 60% cazuri, după angioplastie coronariană percutană - 35,65%. Totodată, pacienții cu remodelare patologică a cordului au prezentat mai frecvent semne de ischemie reziduală, scăderea capacității de efort fizic, reducerea capacității maxime de utilizare a oxigenului și o rată mai mare de patologii asociate.
3. Majorarea dimensiunilor cordului s-a asociat cu disfuncția sistemului autonom vegetativ, avansarea insuficienței cardiace cronice și reducerea capacității de lucru, demonstrate prin corelația lineară pozitivă a parametrilor variabilității ritmului cardiac, a marcherului insuficienței cardiace congestive NTproBNP și corelația lineară negativă a parametrilor capacității de lucru și a toleranței la efort fizic cu dimensiunile tuturor cavitațiilor cordului.

4. Valoare prognostică pentru evoluția a remodelării cordului survenite după revascularizarea coronariană prezintă următorii parametri ecocardiografici: volumul telesistolic al VS, masa miocardului și indicele masei miocardului VS, grosimea septului interventricular, fracția de ejeție din VS și fracția de scurtare a VS, timpul de decelerare a undei E, inclusiv parametrul clinic - indexul de comorbidități Charlson.
5. Analiza selectivă discriminantă a permis evidențierea a 7 factori clinico-morfologici importanți pentru prezicerea corectă a probabilității reinternării în decursul primului an după revascularizarea coronariană. Aceștia sunt: parametrii de remodelare cardiacă - diametrul telesistolic al VS și indexul masei miocardului VS, în asociere cu infarctul miocardic în anamneză, diabetul zaharat, parcurgerea programului de reabilitare cardiovasculară, nivelul hemoglobinei sanguine, implicarea în activitatea profesională.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea clinicii „Insuficiența cardiacă cronică” al IMSP Institutul de Cardiologie, în activitatea clinică a Spitalului Clinic Municipal Sfânta Treime și în procesul instructiv-didactic la Facultatea de Educație Medicală Continuă a USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele științifice ale studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de nivel național și internațional: 2011 - The 79th European Atherosclerosis Society Congress, Sweden, Gothenburg; 2012 - Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul MoldMEDIZIN and MoldDENT, Chișinău; 2013 - Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul MoldMEDIZIN and MoldDENT, Chișinău; 2 Московский форум кардиологов с международным участием, Россия, Москва; Российский национальный конгресс кардиологов, Россия, Санкт-Петербург; 2014 - Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul MoldMEDIZIN and MoldDENT, Chișinău; Heart Failure Congress and 1st World Congress on Acute Heart Failure, Athens, Greece; Конгресс Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности, Россия, Москва, 2015 - EuroPrevent Congress, Lisbon, Portugal; Heart Failure Congress and 2nd World Congress on Acute Heart Failure, Sevilla, Spain; ESC Congress, London, United Kingdom; Российский национальный конгресс кардиологов, Россия, Москва; al 54-lea Congres Național de Cardiologie, România, Sinaia; 2016 - Heart Failure Congress and 3rd World Congress on Acute Heart Failure, Florence, Italia; al 55-lea Congres Național de Cardiologie, România, Sinaia; al VI-lea Congres al Societății Cardiologilor din Republica Moldova, Chișinău.

**Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în ședința laboratorului științific Insuficiență cardiacă cronică a IMSP Institutului de Cardiologie din 22.12.16 (proces verbal nr. 7), ședința**

Seminarului Științific de Profil specialitatea - Cardiologie și cardiochirurgie din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie din 25.01.17 (Cardiologie 321.03, proces verbal nr. 1)

**Publicațiile la tema tezei.** Rezultatele studiului au fost reflectate în 28 publicații științifice, inclusiv 6 articole în reviste recenzate, 20 prezentări și comunicări rezumative la conferințe științifice și congrese internaționale, 2 la congrese naționale; 5 din publicațiile menționate sunt monoautor.

### SUMARUL COMPARTIMENTELOR TEZEI

Teza este expusă pe 130 pagini de text de bază și conține: introducere, 5 capitole. Lucrarea se finalizează cu sinteza rezultatelor studiului, concluzii, recomandări practice. Lucrarea este ilustrată cu 30 tabele, 72 figuri. Indicele bibliografic citează 193 surse.

**În partea introductivă** se fac referințe privind actualitatea și importanța problemei abordate, reieșind din datele din literatura contemporană. Sunt trasate scopul și obiectivele de cercetare, este relevată noutatea științifică a rezultatelor obținute, valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor obținute.

**Capitolul 1 al tezei** “Remodelarea cordului în cardiopatia ischemică” analizează tranșant lucrările de valoare și cu referiri sugestive pentru domeniul de interes al cercetării inițiate de autor. *Primele 2 subcapitole* sunt destinate descrierii conceptelor moderne ale remodelării cordului. Sunt descrise aspectele patofiziologice ale remodelării ventriculare în cardiopatia ischemică și rolul acesteia în evoluția insuficienței cardiace cronice. *Subcapitolul 3* este destinat tratamentului medicamentos cu efect antiremodelare patologică a cordului. *Subcapitolul 4* descrie metodele neinvazive de evaluare a parametrilor morfometrici ai remodelării cordului. *Subcapitolul 5* analizează în detaliu publicațiile care vizează rolul revascularizării coronariene în remodelarea cordului, iar ultimul *subcapitolul 6* a citat cele mai valoroase lucrări privind aspectul reinternării după revascularizarea coronariană ca un indicator puternic de morbiditate.

**Capitolul 2** “Materialul și metodele de investigare” prezintă descrierea detaliată a metodologiei cercetărilor proiectate a fi realizate în teză: caracterizarea materialului clinic a bolnavilor incluși în studiu, schema de monitoring subcurativ al acestora. De fapt cercetarea prezintă a întrunit un studiu analitic de gen prospectiv și altul retrospectiv. În studiul prospectiv au fost incluși 197 pacienți, repartizați inițial în dependența de tipul revascularizării în 3 loturi, lotul 1 a inclus pacienți revascularizați prin PTCA, lotul 2 - pacienți revascularizați prin CABG și lotul 3 - pacienți având indicații pentru revascularizare, dar care, din diferite motive, n-au beneficiat de tratament invaziv. În acest studiu a fost evaluată dinamica parametrilor de remodelare cordului și evoluția insuficienței cardiace cronice. În studiul de gen retrospectiv tot lotul de pacienți la finele studiului a fost divizat în 2 loturi: lotul cu aspect geometric normal a cordului și lotul cu



remodelare patologică. Au fost evaluați factorii ce determină probabilitatea dezvoltării remodelării cordului patologice. La fel tot lotul de pacienți a fost divizat încă în 2 loturi: cu reinternări pe parcursul perioadei de supraveghere și fără reinternări. În baza acestei analize au fost elaborate criteriile probabilității reinternării din cauze cardiace.

**Capitolul 3** “ Analiza factorilor de risc cardiovascular, a sindromului ischemic și a evoluției clinice” include: *subcapitolul 1* - consacrat analizei detaliate asupra factorilor de risc cardiovascular în loturile cu diferit tip de revascularizare. *Subcapitolul 2* a analizat prezența ischemiei reziduale în efort fizic dozat, toleranța de efort fizic și capacitatea de lucru în loturile de studiu. *Subcapitolul 3* destinat evoluției clinice, a ratei de evenimente recurente ischemice de tip angor pectoral instabil, de infarct miocardic non-Q, de deces în dependență de tipul revascularizării. *Subcapitolul 4* prezintă rezultatele unei analize retrospective comparate a lotului de pacienți cu aspect geometric normal și a lotului cu remodelare cordului patologică. *Subcapitolul 5* prezintă analiza retrospectivă comparată a loturilor cu și fără reinternări pe parcursul monitorizării. *Subcapitolul 6* a reflectat evoluția clinică în loturile cu și fără reinternări.

**Capitolul 4** „Remodelarea cordului la etapele de studiu” este alcătuit din 5 subcapitole , inclusiv în *subcapitolele 1,3 și 5* se urmărește evoluția parametrilor structurali geometrici a cordului în dependența de tipul revascularizării, tipul remodelării cordului, de prezența internărilor repetate. În *subcapitolul 2* sunt analizate tipurile remodelării cordului la etapa inițială și etapa finală în dependența de tactica revascularizării miocardului. *Subcapitolul 4* este dedicat factorilor predictivi ai probabilității remodelării cordului patologice.

**Capitolul 5** “Evoluția insuficienței cardiace cronice” este compartimentat în 5 subcapitole, inclusiv în *subcapitolele 1,2 3* sunt analizați tranșant parametrii de evoluție a insuficienței cardiace cronice pe parcursul de monitorizare a loturilor de studiu funcție de tipul revascularizării miocardului, tipul remodelării cordului și de prezența reinternărilor. *Subcapitolul 4* destinat descrierii patologiei asociate în loturile de studiu funcție de tipul revascularizării miocardului, tipul remodelării cordului și de prezența reinternărilor. *Subcapitolul 5* a estimat indicatorii de prognoză a internărilor repetate din motive cardiace, care au fost evidențiați în urma analizei selective discriminante.

**Sinteza rezultatelor obținute** este un compartiment de analiză, de eliberări și confruntare a rezultatelor investigaționale proprii cu evidențele și opiniile expuse în literatură de specialitate cu referire la domeniul abordat. **În compartimentul final al tezei** sunt formulate concluziile de ansamblu și recomandările practice, urmate de indicele bibliografic.

# 1. REMODELAREA CORDULUI ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ (Revista literaturii)

## 1.1 Concepte moderne asupra remodelării cordului

Prima încercare de a explica legătura dintre modificările geometrice și funcția ventriculului stâng (VS) aparține cercetătorului Linzbach. În 1965 Grant și colaboratorii au utilizat metode angiografice pentru măsurarea dimensiunilor cavităților cordului la pacienții cu patologie valvulară și au încercat interpretarea rezultatelor în baza masei miocardului și a grosimii relative a peretelui VS [16]. Termenul de remodelare cardiacă s-a folosit pentru prima dată de către J.S. Hockman și B.H. Buckley în 1982. În 1985 M.A. Pfeffer a fost primul cercetător care a utilizat acest termen pentru a caracteriza creșterea cavității VS după IMA în modelele experimentale. În 1990 M.A Pfeffer și E.Braunwald au adus dovezi cum că remodelarea cordului ar induce disfuncția ventriculară [1].

În contextul aspectului patofiziologic remodelarea VS postinfarctică este cea mai bine studiată și se dezvoltă aproximativ la 30% pacienți cu antecedente de infarct miocardic [45]. Remodelarea VS în cadrul IMA este un proces dinamic care are început în faza acută, urmând reorganizarea structurală a peretelui, subțierea și alungirea miocitului, progresarea dilatării și ulterior - hipertrofia VS cu implicarea atât a zonei infarctate cât și a celei intacte [2,5]. Remodelarea VS postinfarctică se poate divide convențional în 2 faze: *faza precoce* (până la 72 ore de la debutul IMA) și *faza tardivă* [53]. În faza precoce apar dereglări de cinetică parietală la nivelul segmentelor miocardice ischemizate: disincronism de contracție, hipokinezie, akinezie, diskinezie. În zonele neinfarctate poate apărea hiperkinezia compensatorie ca rezultat al activării sistemului simpatoadrenergic și a mecanismului Frank Starling [2,8]. Extinderea zonei de infarct în faza precoce poate duce la ruptura peretelui ventricular sau formarea anevrismului [46]. În faza tardivă a remodelării postinfarctice se produce hipertrofia miocitelor cu creșterea lor în volum de până la 70% față de dimensiunea inițială, formarea zonelor de cicatrice. Hipertrofia este un răspuns adaptiv, care compensează majorarea stresului parietal, limitează dilatarea progresivă a VS și îmbunătățește funcția de contractilitate [8,46]. Creșterea volumului telesistolic (VTD) și telediastolic (VTS) al VS, dilatarea VS după IMA se corelează cu mortalitatea și rata de spitalizare din cauza progresării ICC [2,27,47]. Solomon și colaboratorii au raportat cum că majorarea cu 10 ml a VTSVS și VTDVS se asociază cu creșterea mortalității generale [48].

La etapa inițială modificările biochimice, hipertrofia și dilatarea VS sunt compensatorii și necesare pentru menținerea debitului cardiac, dar cu timpul acestea devin dezadaptive și

contribuie la dilatarea continuă a VS și apariția manifestărilor clinice de ICC [49]. Eficacitatea proceselor compensatorii depinde de perfuzia miocardului neinfarctizat. În cazul când ea nu este adecvată, procesele compensatorii nu pot fi menținute îndelungat [54]. Revascularizarea coronariană a contribuit la diminuarea importantă a mortalității după IMA prin faptul că limitează necroza miocardului și prin urmare - menține funcția VS. Evoluția remodelării ventriculare, însă, este influențată și de mărimea, de localizarea infarctului miocardic [2,51,53], de permeabilitatea arterei responsabile de infarct și activarea sistemului neurohormonal [46]. Astfel în infarctul cu localizare anterioară remodelarea cordului patologică și disfuncția VS sunt mai pronunțate comparativ cu alte localizări [52]. Într-un studiu imagistic s-a demonstrat, că riscul de dezvoltare a remodelării ventriculare crește de 2,8 ori la fiecare majorare cu 10% a dimensiunilor infarctului [55]. În infarctul de dimensiuni mari remodelarea VS poate induce dilatarea VS și scăderea contractilității globale în primele 6 luni [2].

Mulți ani remodelarea cordului era asemănată cu modificările arhitecturale ale VS. La o anumită etapă în acest proces sunt incluse toate cavitățile cordului [47,55,56,57], iar remodelarea atriului stâng (AS) reflectă presiunea de umplere a VS majorată și este o reacție de adaptare pentru păstrarea funcției VS. Creșterea volumului AS se consideră un predictor independent de mortalitate [47].

Există puține studii care au evaluat modificările ventriculului drept (VD) la pacienții ce au suportat IMA și/sau revascularizare coronariană [58] și asta în condițiile când se cunoaște că funcția sistolică a VD este un predictor independent de mortalitate și spitalizări repetate din cauza ICC la acești pacienți [60,61,62]. Un studiu cu efectuarea RMN cardiace a confirmat faptul că implicarea VD este un marker independent de prognostic, indiferent de FEVS: o fracție de ejecție din VD <40% este asociată cu o creștere absolută de 27% a riscului de evenimente cardiovasculare majore la 4 ani de monitorizare [10]. Implicarea VD în IMA inferior este un puternic predictor de complicații cardiovasculare majore și mortalitate intraspitalicească. Cu toate acestea, disfuncția VD nu este mai puțin frecventă la pacienții cu infarct miocardic anterior, mai ales atunci când este prezentă disfuncția VS moderată sau severă [62]. Mecanismele care duc la remodelarea și disfuncția VD nu sunt bine cunoscute, dar se presupune că afectarea miocardului VS în urma IMA induce creșterea hipertensiunii pulmonare și a dimensiunilor VD [61]. Capacitatea de a se adapta și rezervele VD sunt mai mici comparativ cu cele ale VS, de aceea disfuncția concomitentă a VS și VD are un prognostic mai prost [59,62].

Pe parcursul anilor termenul de remodelare cardiacă a suferit mai multe redefiniri și completări. Din acest motiv, în anul 2000 Forumul Internațional de Remodelare Cardiacă a definit remodelarea cardiacă ca fiind un complex de modificări genetice, moleculare, celulare și

interstițiale, care au loc la nivelul miocardului în cadrul insuficienței cardiace și care conduc la modificarea formei, structurii și funcției cardiace [8].

**Aspectele patofiziologice ale remodelării cordului** (Figura 1.1). Disfuncția ventriculară este principală consecință a remodelării cordului, care debutează dintr-un substrat fiziopatologic. În cadrul CPI acest substrat poate fi necroza cardiomiocitelor după IMA, un sindrom coronarian acut sau o ischemie cronică.

La nivel structural miocardul se constituie din 3 componente integrate: miocite, matricea extracelulară și microcirculația capilară, care deservește ansamblul unității contractile. Aceste 3 componente joacă un rol important în procesul de remodelare cordului [3,12,53]. Există trei mecanisme de moarte a miocitelor: autofagia, apoptoza și necroza. Autofagia servește drept un mecanism adaptiv, fiind o modalitate de a elimina mitocondriile deteriorate [3,63]. Apoptoza reprezintă un suicid celular, condiționat genetic, care se activează în urma ischemiei miocardului, este reversibilă până la un anumit punct “point of return”. În primele 24 ore după IMA apoptoza este principala formă de moarte celulară [64].

Studiile experimentale și clinice au demonstrat că apoptoza se derulează continuu pe o perioadă extinsă de timp în zonele adiacente IMA, se corelează cu dilatarea ventriculară [65] și este responsabilă de scăderea rezervei contractilității miocardului VS [12]. Deși rolul morții celulare în progresiunea disfuncției cardiace a fost unanim acceptat, implicarea exactă a apoptozei sau a necrozei în diferite modele de afectare cardiacă constituie subiectul unor dezbateri intense. Dovezile recente, însă, sugerează că aceste mecanisme sunt strâns legate și pot fi diferite fațete ale aceluiași proces de “necroptosis” [4,66].

În urma lizei miocitare se eliberează conținutul intracelular, unele elemente ale cărui sunt detectate în sânge și sunt folosite ca markeri ai injuriei miocardului (de exemplu creatinkinaza, lactatdehidrogenaza, troponinele cardiace). Eliberarea mediatorilor proinflamatorii induce reexpresia genelor fetale și contribuie la migrarea celulelor inflamatorii (neutrofile, monocite, macrofage, limfocite) spre miocardul ischemic [4,12,65]. Neutrofilele, la rândul-le, eliberează metaloproteinaze, care degradează colagenul, în timp ce macrofagele consumă celulele necrotice și eliberează citokine, care stimulează proliferarea fibroblaștilor și sinteza colagenului. Creșterea activității metaloproteinazei a fost asociată cu dilatarea ventriculară progresivă și disfuncția cardiacă [4]. Citokinele, cum ar fi interleukinele (IL) -6 și -1, factorul de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ) pot fi reperate în țesutul ischemic deja la 3 ore după declanșarea ischemiei și sunt implicate în răspunsurile destructive ale remodelării cardiace [67,68].

Remodelarea matricei extracelulare și nucleului induce modificări în arhitectura cardiomiocitelor, scade expresia genei lanțului greu al  $\alpha$ -miozinei cu elevarea expresiei lanțului

greu al  $\beta$  miozinei [69,70,71], pierderea progresiva a miofilamentelor în miocitele cardiace, survin modificări în proteinele citoscheletului, modificări ale contracției de excitație și desensibilizarea  $\beta$ -adrenergică [70]. Perturbarea metabolismului miocardic, mai ales al celui energetic, se manifestă prin scăderea metabolismului oxidativ mitocondrial și creșterea glicolizei [72].

Fibroblastele cardiace reprezintă o populație de celule mari, care constituie două treimi din celulele cardiace și dețin un rol important în homeostazia matricei extracelulare și remodelare. În mod normal matricea extracelulară este compusă din fibre de colagen tip I și III, fibronectină, laminină, fibrilină, elastină, glicoproteine și proteoglicani [70]. Activarea fibroblaștilor duce la acumularea fibrelor de colagen tip I și III în interstițiul miocardic și adventicea arterelor coronariene intramiocardice și depunerea extracelulară de proteine matriceale. Fibroza miocardică este de două tipuri: *fibroza reactivă* (perivasculară) și *interstițială*, rezultată în urma transformării factorilor de creștere și transformare beta (TGF  $\beta$ 1). Transformarea TGF- $\beta$ 1 joacă un rol critic în modularea fenotipului fibroblaștilor și expresia genelor, inducând fibroză interstițială [70]. Fibroza interstițială crește rigiditatea VS și disfuncția diastolică a acestuia, alterează conexiunile electrice dintre cardiomiocite, ceea ce duce la apariția aritmiilor. Fibroza reactivă (perivasculară) accentuează ischemia miocardică prin majorarea necesității de oxigen în cardiomiocit și scăderea progresivă a contractilității [73].

*Răspunsul compensator la scăderea contractilității* se manifestă sub două forme: adaptarea mecanică și activarea neurohormonală. Ambele forme la etapa inițială au efect favorabil, compensator și ca scop au restaurarea funcției cardiace. Adaptarea mecanică se realizează prin menținerea volumului bătaie prin mecanismul Frank-Starling, ulterior amplificând ischemia miocardică și ducând la insuficiența mitrală secundară [66,74,75].

Activarea sistemului simpatoadrenergic stimulează sinteza catecolaminelor, crește producerea peptidei natriuretice, reduce volumul intravascular și sporește rezistența vasculară sistemică [62]. Creșterea concentrației de catecolamine poate contribui la extinderea necrozei miocitelor și în zonele fără infarct. Nivelul majorat de catecolamine în faza tardivă a IMA anunță un prognostic negativ, el contribuie la stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron ce se manifestă printr-un efect vasoconstrictor pronunțat, creșterea producției de vasopresină și aldosteron, inhibarea ulterioară a diurezei și retenției de sodiu [62,76,77].

Accentuarea stimulării simpatoadrenergice se traduce cu eliberarea norepinefrinei la nivelul terminațiilor simpatică cardiace cu activarea  $\beta$ 1 adrenoreceptorilor. Activarea  $\beta$ 1 adrenoreceptorilor din aparatul juxta-glomerular induce eliberarea reninei, care sporește producția angiotensinei II. Creșterea producției de angiotensină II promovează eliberarea

presinaptică a norepinefrinei și blochează recaptarea acesteia, stimulează sinteza catecolaminelor și potențează acțiunea postsinaptică a norepinefrinei. În plus, angiotensina II și norepinefrina pot eleva endotelina-1 de lansare, care este un alt stimul pentru hipertrofia miocitelor și secreția de NT-proBNP în atri. NT-proBNP, la rândul său, inhibă producerea de catecolamine, angiotensina II, endotelina 1 și aldosteron, reduce volumul intravascular și rezistența vasculară sistemică pentru a normaliza umplerea ventriculară și a îmbunătăți funcția de contractilitate [53]. Valorile ridicate ale NT-proBNP după IMA prezic o creștere a volumelor ventriculare [9].

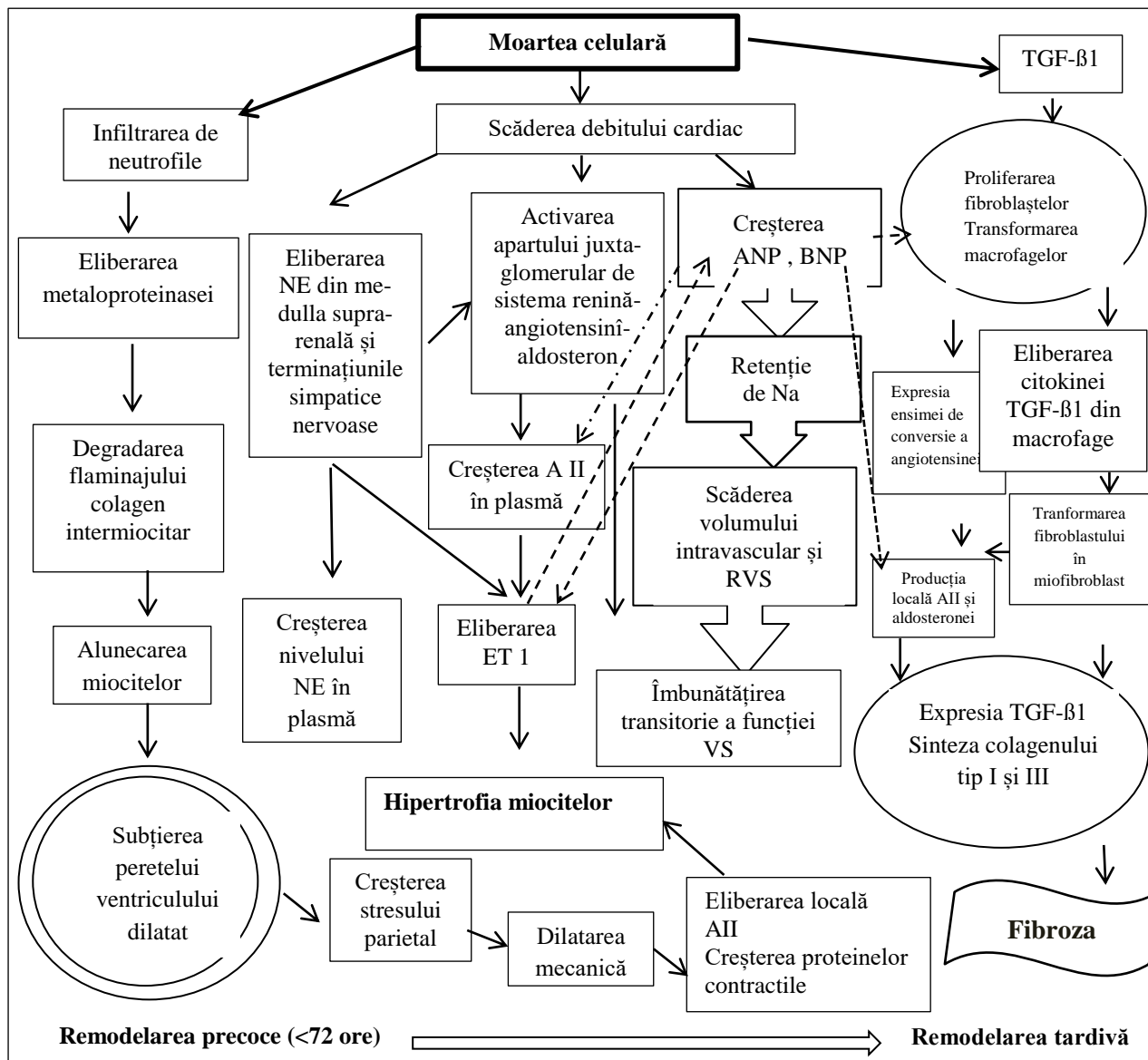


Figura 1.1 Aspectele patofiziologice ale remodelării cardiace

**Citat după:** Sutton M.G, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. Pathophysiology and Therapy. În: Circulation, 2000, vol.101, p. 2981-2988 [51].

**Nota:** TG - factor de necroză tumorală alfa, NE - norepinefrină, A II - angiotensina II, ET 1 - endotelina 1, ANP - peptida natriuretică atrială, BNP - peptida natriuretică de tip B, ITM - inhibitorii tisulari ai metaloproteinazei, RVS - rezistența vasculară sistemică.

Prin activarea sistemului neurohormonal, a sistemului renină-angiotensină și creșterea presiunii parietale se inițiază procesul de hipertrofie ventriculară [53]. Hipertrofia per se este considerată o reacție de adaptare care compensează sarcina crescută, atenuază dilatarea ventriculară progresivă și stabilizează funcția de contractilitate [53].

În cazul în care dilatarea ventriculară persistă fără hipertrofie, crește stresul parietal, care la rândul său duce la dilatarea ventriculară ulterioară [8]. În lipsa tratamentului medicamentos cu efect invers asupra remodelării cordului insuficiența cardiacă progresează spre manifestări clinice [8]. Creșterea stresului parietal se poate produce prin supraîncărcare de presiune sau supraîncărcare cu volum. În cazul supraîncărcării de presiune se dezvoltă hipertrofia concentrică, iar în cazul supraîncărcării cu volum apare hipertrofie excentrică.

Măsurarea hipertrofiei ventriculare, exprimată prin indicii grosimii relative a peretelui ventricular sau masa miocardului VS, poate oferi o informație importantă pentru tactica de tratament și probabilitatea evenimentelor cardiovasculare majore [8].

**Modificarea formei cordului.** Prin remodelare apar modificări ale geometriei inimii, aceasta devenind mai puțin eliptică și mai sferică [8,9,78,79]. Modificările geometriei sunt inerente la toți pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și deseori apar înaintea scăderii fracției de ejeție VS și a manifestărilor clinice [80,81].

În practica clinică cel mai simplu indicator pentru monitorizarea modificării formei cordului este utilizat indexul sfericității (Isf) în sistolă și diastolă. Astfel creșterea indexului sfericității (Isf) se asociază cu progresarea ICC și apariția aritmiilor ventriculare [81].

La etapa inițială (disfuncție asimptomatică a VS) simptomele de ICC în repaus și la efort fizic obișnuit lipsesc, VS nu este dilatat, indexul sfericității cordului ( $<0,70$ ) și indexul grosimii relative a peretelui VS ( $\geq 0,45$ ) nu se diferă de normal, se păstrează și forma eliptică a inimii.

La etapa de remodelare adaptivă simptomele de ICC în repaus lipsesc, însă acestea apar la efort fizic obișnuit, VS se dilatează, indexul sfericității cordului este mai mare 0,70; indexul grosimii relative a peretelui VS este  $\leq 0,30$ , iar forma VS devine mai sferică. La etapa de remodelare dezadaptivă semnele ICC progresează, indexul sfericității cordului este de peste 0,80; indexul grosimii relative a peretelui VS este  $>0,30$  și  $<0,45$ , forma VS devine sferică [82].

## 1.2 Tipurile de remodelare a cordului.

O clasificare standard a remodelării cordului nu există. Istoric au fost efectuate mai multe încercări de a determina modelele remodelării cordului, bazate pe măsurarea parametrilor geometrici, pe evoluția și prognoza remodelării cordului. Din punct de vedere etiologic remodelarea cordului poate fi fiziologică (de exemplu la sportivi și gravide) sau patologică.

În recomandările Societății Americane și celei Europene de Ecocardiografie din 2005 [41] au fost stipulate 4 modele de remodelare cordului, principii care se bazează pe măsurarea indicelui masei miocardului VS (IMMVS) și a indicelui grosimii relative a peretelui VS (2H/D):

- aspect geometric normal - IMMVS normal, indicele 2H/D normal ( $\leq 0,42$ );
- remodelare concentrică - IMMVS normal, 2H/D majorat ( $>0,42$ );
- hipertrofie excentrică - IMMVS crescut, indicele 2H/D normal ( $\leq 0,42$ );
- hipertrofie concentrică - IMMVS crescut, 2H/D majorat ( $>0,42$ ) (Figura 1.2).

Aceleași modele sunt stipulate și în Recomandările Societății Americane și celei Europene de Ecocardiografie emise în anul 2015 [42].

<b>Indicele grosimii relative peretelui VS</b> $>0,42$	Remodelare concentrică	Hipertrofie concentrică
	Aspect geometric normal	Hipertrofie excentrică
$\leq 0,42$	$\leq 95$ (gen feminin) $\leq 115$ (gen masculin) <b>Indicele masei miocardului ventriculului stâng (<math>\text{gm}/\text{m}^2</math>)</b>	
	$>95$ (gen feminin) $>115$ (gen masculin)	

Fig. 1.2 Modele ale remodelării cardiace

**Citat după:** Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. În: J Am Soc Echocardiogr, 2005, vol. 18, p. 1440-1463 [41].



Mai multe studii au demonstrat legătura dintre diferite modele de remodelare cordului, hemodinamica sistemică și factorii de risc cardiovascular, evenimentele cardiovasculare majore [84,85,86,87]. Mortalitatea totală precum și evenimentele cardiovasculare majore cel mai frecvent au fost asociate cu hipertrofia concentrică, urmată de hipertrofia excentrică și remodelarea concentrică [44,84].

Hipertrofia excentrică în urma remodelării ventriculare post-infarct este asociată cu o creștere de trei ori a riscului de evenimente adverse cardiace majore, inclusiv deces din cauze cardiovasculare, reinfarctarea, ICC, accident vascular cerebral, și stop cardiac [44].

O clasificare structurală a remodelării VS, efectuată pe baza rezultatelor a mai multor studii, a fost efectuată de către William H. Gaash et al. [16]. Aceasta clasificare a luat în considerare nu numai indicele grosimii relative a peretelui VS (2H/D), masa miocardului VS (MMVS), dar și volumul telediastolic al VS (VTDVS). Prin acest clasament au fost identificate 2 modele fiziologice și 5 modele patologice (Figura 1.3). Astfel geometria excentrică a cordului a inclus hipertrofia fiziologică, hipertrofia excentrică și remodelarea excentrică.

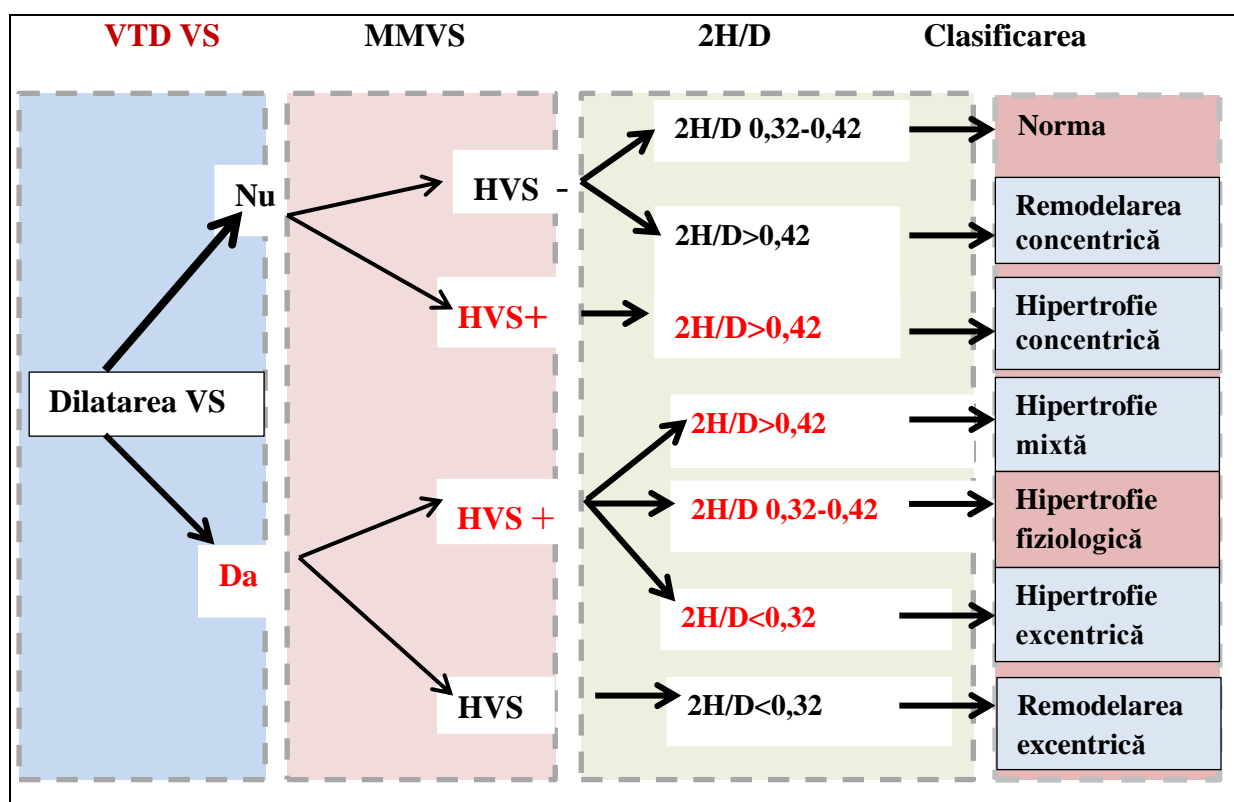


Fig. 1.3 Modelele remodelării cardiace conform William H. Gaash et al.

**Citat după:** Gaash H.W, Zile M.R. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease. În: JACC, 2011, vol. 58, nr. 17, p. 1733-1740 [16].

**Notă:** VS-ventriculul stâng, HVS-hipertrofia VS, VTDVS-volumul telediastolic VS, MMVS-masa miocardului VS, 2H/D-grosimea relativă a pereților VS.

Studiul multi-etnic, care a inclus 2803 de subiecți din orașul Dalas (*The Dalas Heart Study*), a propus divizarea hipertrofiei concentrice și hipertrofiei excentrice în 2 subgrupuri. Astfel hipertrofia *excentrică* se subclasifică în "nedeterminată"- dacă MMVS este crescută, dar volumul VS este în limitele normale și "cu dilatare" - când MMVS este crescută, dar și volumul VS este crescut. În mod similar, hipertrofia concentrică a fost împărțită în cea cu "îngroșare izolată" - atunci când MMVS este crescută și volumul VS este normal și cu "îngroșare + dilatare" -când este crescută și MMVS și volumul VS (Figura 1.4)

S-a demonstrat că cei cu hipertrofie excentrică "cu dilatare" au fost mai susceptibili de a avea nivele crescute de peptide natriuretice și reducerea FE a VS comparativ cu cei ce au hipertrofie excentrică "nedeterminată". În mod similar, cei cu hipertrofie concentrică cu "îngroșare + dilatare" au prezentat FEVS mai mică și titre majorate ale peptidelor natriuretice tip B [43].

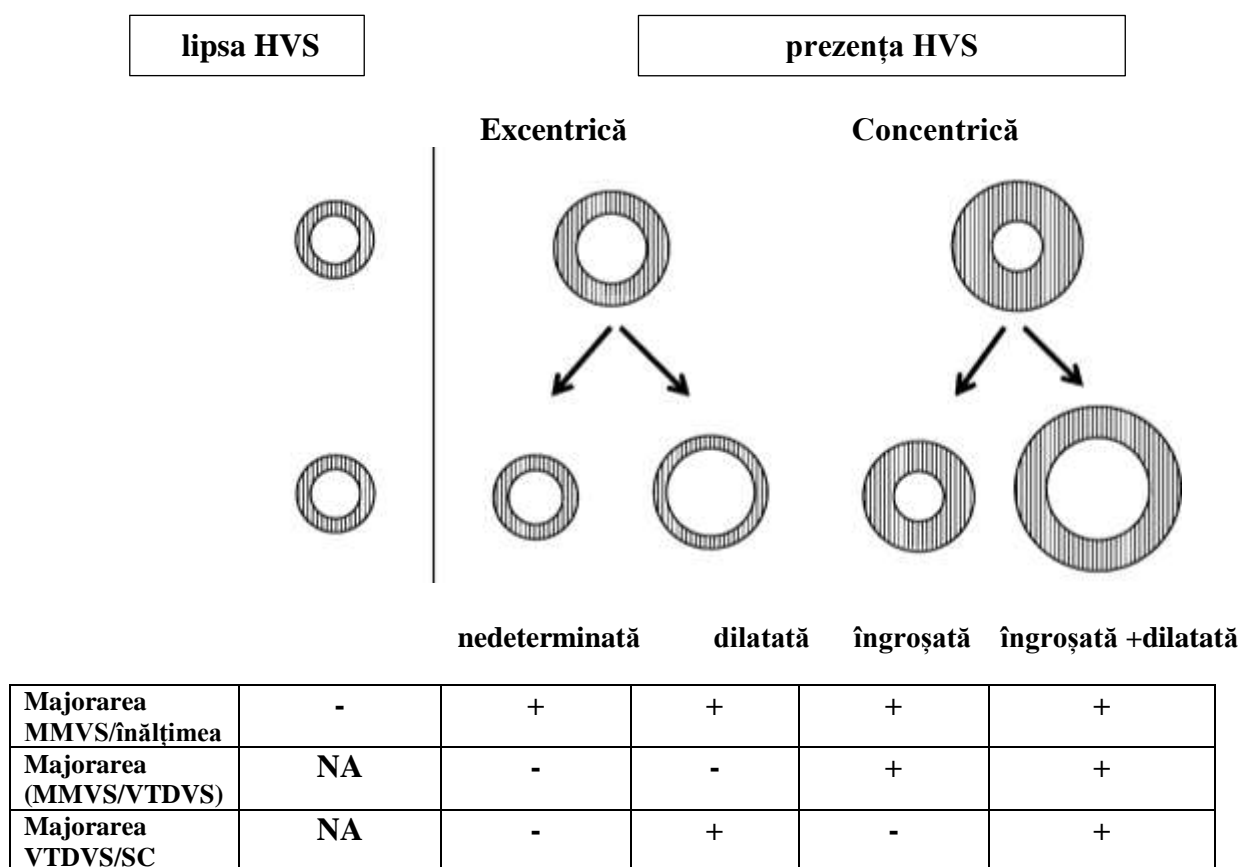


Fig. 1.4 Reprezentarea schematică a clasificării emise de The Dallas Heart Study

**Citat după:** Khouri M. G et al. A 4-Tiered Classification of Left Ventricular Hypertrophy Based on Left Ventricular Geometry. The Dallas Heart Study. În: *Circ.Cardiovascular Imaging*, 2010, vol.3, p. 164-171 [43].

**Notă:** HVS-hipertrofia ventriculului stâng, MMVS-masa miocardului ventriculului stâng, VTDVS-volumul telediastolic VS, SC-suprafața corporală, NA-nu se aplică.

Gaudron P și colaboratorii [2] au propus clasificarea evolutivă a dilatării VS în următoarele variante:

1. *Remodelarea rapid progresivă* - indexul volumului telediastolic al VS crește cu peste 8% de la valorile inițiale la fiecare 6 luni de monitorizare.
2. *Remodelarea moderat progresivă* - indexul volumului telediastolic al VS crește cu >8% în primele 6 luni de valorile inițiale și apoi se stabilizează.
3. *Absența remodelării* - creșterea indexului volumului telediastolic VS este <8% de la valorile inițiale în debutul leziunii ischemice.

**Remodelarea cordului inversă.** Termenul "remodelare inversă" a fost folosit pentru prima dată pentru a descrie micșorarea volumului telediastolic al VS în ICC. Actualmente se consideră că în cazul micșorării cavităților cordului, masei miocardului VS și a creșterii FEVS remodelarea va fi considerată inversă sau pozitivă. Mecanismele celulare și moleculare precise, care sunt responsabile pentru revenirea spre dimensiune și forma VS normală în timpul remodelării inverse nu sunt complet elucidate [15,18,19]. Studiile clinice au demonstrat că remodelarea inversă este asociată cu ameliorarea manifestărilor clinice și a prognozei ICC [15,54]. O meta-analiză, care a inclus 69766 de pacienți a sesizat o relație puternică între îmbunătățirea fracției de ejeție și scăderea mortalității cardiovasculare. O creștere cu 5% a FEVS a corespuns cu o reducere relativă a mortalității cu 14% [54].

Tot astfel în unele cazuri remodelarea inversă duce la recuperarea cardiacă și reducerea evenimentelor cardiace majore, precum în alte situații remodelarea inversă nu se asociază cu un prognostic favorabil [15,18]. Remodelarea inversă poate apărea spontan sau este indusă prin administrarea tratamentului cu efect antiremodelare asupra cordului [15,87].

### 1.3 Tramentul medicamentos cu efect antiremodelare patologică a cordului.

La momentul actual următoarele tratamente se consideră a avea efect invers asupra remodelării cordului [15,87]:

- tratamentul medicamentos cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA II), antagoniștii receptorilor angiotensinei II (ARA II),  $\beta$ -adrenoblocantele ( $\beta$ -AB), antagoniștii aldosteronei (AA);
- tratamentul nemedicamentos (exerciții fizice, resincronizarea electrică cardiacă)
- revascularizarea miocardului (terapia trombolitică, angioplastie coronariană percutană, by-pass aorto-coronarian).

**Tratamentul medicamentos cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei II (IECA II), antagoniștii receptorilor angiotenzinei (ARA).** Cercetările din anii 70 și 80 ai secolului XX, efectuate de E. Braunwald și M.Pfeiffer pe modelele experimentale de IMA, au demonstrat faptul că tratamentul cu IECA II influențează favorabil procesul de remodelare a VS. La 59 de pacienți după infarct miocardic anterior și cu o fracție de eiecție <45% medicația cu Captopril nu a condus la o reducere a volumului VS, dar a atenuat dilatarea progresivă a VS [88].

În studiul SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Study*) Captoprilul a atenuat dilatarea VS în primul an după infarct miocardic, dar nu și în al doilea an de urmărire [89].

Studiului SOLVD (*Studies of left ventricular dysfunction*) a evaluat efectul de la Enalapril comparativ cu placebo. S-a demonstrat reducerea extinderii VS, asociată cu o ușoară micșorare a masei miocardului VS și creșterea FEVS pe o perioadă de urmărire de 12 luni [90].

Meta-analiza a 5 studii - CAPTIN (*CAPtopril plus Tissue Plasminogen activator following acute myocardial Infarction*), CATS (*Captopril and Thrombolysis Study*), EDEN (*Study of Enalapril in ventricular Dysfunction after myocardial infarction*), FAMIS (*Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study*) și GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravievenza nel Infarcto Miocardico*), în care au fost incluși 2799 de pacienți cu  $FE \leq 45\%$  (1390 din ei au primit IECA și 1409 au administrat placebo) a constatat o îmbunătățire semnificativă a FEVS și micșorarea volumului telediastolic al VS pe fond de administrare pe termen scurt și lung. Efecte mai benefice au fost remarcate în subgrupurile de pacienți care au suportat IMA [91].

IECA II au efect anti-proliferativ prin reducerea hipertrofiei peretelui vascular, miocardului și inhibarea proliferării matricei extracelulare. Micșorarea remodelării VS după IMA în urma administrării IECA II este indusă de scăderea presarcinii/postsarcinii VS, temperarea activității sistemului nervos simpatic, inhibarea efectului proliferativ al angiotenzinei II, a aldosteronei, care provoacă hipertrofia cardiacă și fibroza perivasculară și interstițială. În prezența hipertrofiei miocardului IECA II determină scăderea masei miocardului și îmbunătățirea funcției diastolice. Preparatele din acest grup previn apoptoza miocitelor când este o supraîncărcare de volum cronică [92,93].

În ultimele 3 decenii IECA II sunt remediile de suport pentru tratamentul pacienților cu ICC și FE scăzută, clasa de recomandare IA [7,25,54], iar pentru prevenirea ICC la pacienții care au suportat IMA sunt recomandate Captopril, Ramipril, Trandalopril, Fosinopril și Zofenopril (clas de recomandare I, A) [7,25,69].

Administrarea antagoniștilor receptorilor angiotenzinei (ARA) este o alternativă la pacienții care nu tolerează IECA II. Patru trialuri mari au evaluat pe termen lung rolul ARA în

tratamentul disfuncției ventriculare: ValHeFT (*Vasodilator Heart Failure Trial*), OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*), VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction study*).

Compararea efectelor IECA II (Captopril) și ARA (Losartan) efectuată în studiul OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) nu a relevat nici o diferență în rezultatele finale [94].

Studiul ValHeFT (*Vasodilator Heart Failure Trial*) a demonstrat că terapia combinată a ARA Valsartan cu un IECA II a fost mai eficientă la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică simptomatică și s-a soldat cu majorarea FEVS, micșorarea mai evidentă a dimensiunilor telediastolice ale VS [95].

Cea mai importantă realizare în domeniul tratamentului medicamentos al ICC din ultimii 20 ani este apariția unui medicament nou cu numele de cod LCZ696, care reprezintă o combinație între ARA (Valsartan) și un inhibitor de neprilizină (sacubitril). Sacubitril este o endopeptidază, care degradează diferite peptide vasoactive endogene (peptide natriuretice, bradikina, adrenomedulina). Fiind inhibată neprilizina, sunt limitate mecanismele maladaptive: vasoconstricția, retenția hidrosalină, activarea neurohumorală, remodelarea negativă.

Studiul randomizat PARADIGM-HF (*Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure*) a comparat efectul acestei molecule hibrid LCZ696, a câte 400 mg/zi, cu Enalapril, indicat a câte 20 mg/zi la 8442 pacienți cu ICC și disfuncție sistolică a VS. Studiul a fost oprit prematur datorită rezultatelor foarte bune obținute. Rezultatele studiului au relevat reducerea mortalității cardiovasculare cu 20%, a spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă - cu 21%, a mortalității totale cu 16%. Tot o dată s-a redus progresia clinică și biologică a insuficienței cardiace, măsurată obiectiv prin nivelul biomarkerilor: NT-proBNP [96].

**Tratamentul cu  $\beta$ -adrenoblocante ( $\beta$ -AB).**  $\beta$ -AB reprezintă un punct cheie în tratamentul ICC și CPI și sunt recomandate în Ghidurile internaționale cu dovezi clasa I A. Tratamentul pacienților cu  $\beta$ -AB ameliorează funcția VS prin atenuarea procesului de remodelare, iar în unele cazuri – prin regresarea acesteia [97,98,99]. Meta-analiza tuturor studiilor cu administrarea  $\beta$ -AB în insuficiența cardiacă a arătat o creștere a FE în medie cu 29%, indiferent de etiologia maladiei cardiace [100]. Conform datelor N.A Mazur și V.E Cerepco [101], propranololul reduce dilatarea VS și scăderea FE mai eficient decât IECA II (captopril) și antagonistul de calciu (amlodipina). Într-un alt studiu, Hall et al. au raportat despre creșterea progresivă a FE, regresivitatea dilatării și a hipertrofiei VS și modificarea geometriei inimii spre o

formă mai eliptică la pacienții tratați cu metoprolol timp de 3-18 luni [97]. La fel și într-un substudiu al studiului MERIT-HF (*MERIT-HF-Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) a fost confirmată micșorarea semnificativă a volumului VS, precum și creșterea fracției de ejeție după 6 luni de tratament cu metoprolol cu eliberare lentă [102].

Cele mai bune rezultate în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică clasa funcțională II - IV (NYHA) au fost obținute cu  $\beta$ -adrenoblocante: bisoprolol (*CIBIS II-the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), metoprolol succinat (*MERIT-HF-Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*), carvedilol (*COPERNICUS-the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*) și nebivolol (*SENIORS-Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heartfailure*) [7,25].

De interes aparte se prezintă două  $\beta$ -AB cu efect vasodilatator - carvedilol și nebivolol. Câteva studii randomizate au constatat că în urma administrării carvedilolului la pacienți cu ICC mortalitatea din cauza progresării ICC a scăzut în medie cu 79 %, numărul evenimentelor de moarte subită s-a redus în medie cu 55% [103,104]. Un alt studiu la pacienți cu ICC a demonstrat că după un an de tratament cu carvedilol s-au diminuat dimensiunile telesistolice ale VS în medie cu 3,2 mm și cele telediastolice - cu 1,2 mm, iar FE a crescut în medie cu 5,3% [105]. În mod similar, folosind  $\beta$ -AB non-selectiv carvedilol, Olsen et al. au raportat regresarea remodelării VS, asociată cu ameliorarea simptomelor clinice [106]. Conform datelor raportate de P.Vantrimpont et al., terapia combinată cu  $\beta$ -AB și IECA constituie un avantaj față de monoterapia cu IECA II [107]. Ideea aceasta a fost confirmată în studiul RIMA (*Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto*) [108]. Nebivolol este un  $\beta$ -AB ultraselectiv, care a demonstrat reducerea mortalității și morbidității în rândul populației vârstnice [109].

În pofida beneficiilor demonstrate, în tratamentul cu  $\beta$ -AB persistă o serie de întrebări fără răspunsuri. De exemplu, este discutabilă doza preparatului utilizată în practica clinică. Un registru multicentric, în care au fost înrolați 7057 pacienți (*The PACE-MI Registry Study—Outcomes of Beta-blocker Therapy After Myocardial Infarction – OBTAIN*), nu a consemnat o rată semnificativă de supraviețuire a pacienților care au primit tratament cu  $\beta$ -AB în doze utilizate în studiile clinice randomizate comparativ cu pacienți care au administrat doze mici de  $\beta$ -AB [109].

**Tratamentul cu antagoniștii aldosteronului (AA).** Trialul RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) a demonstrat că Spironolactona, suplimentată în terapia standard, reduce substanțial morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu ICC de clasa funcțională III și IV NYHA

[110] și inhibă procesul de remodelare cardiacă [111]. Dovezi similare au fost obținute și pentru efectul unui alt antagonist al aldosteronei – eplerenon, administrat în studiul EPHEUS (Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival) [111,112, 113].

#### 1.4 Metode neinvazive de vizualizare geometriei și funcției cordului.

La ora actuală armentariul de metode neinvazive de vizualizare a geometriei și funcției cordului include: ecocardiografia bidimensională (EcoCG), ecocardiografia tridimensională, rezonanța magnetică nucleară a cordului (RMN cardiacă), scintigrafia miocardică de perfuzie (SMP) și tomografia computerizată cu multidetector (TCMD). Comparațiile între parametri de remodelare cardiacă precizate prin diferite metode neinvazive sunt prezentate în tabelul 1.1.

Tabelul 1.1 Metodele neinvazive pentru aprecierea parametrilor de remodelare ventriculară

		EcoCG	RMN cardiacă	SMP	PET	TCMD
<b>Remodelare cardiacă/disfuncția</b>						
<b>VS</b>	<b>VTS</b>	++	+++	++	++	++
	<b>VTD</b>	++	+++	++	++	++
	<b>FE</b>	++	+++	++	++	++
	<b>Masa m-lui</b>	++	+++	-	-	++
<b>VD</b>	<b>VTS</b>	++	+++	-	-	++
	<b>VTD</b>	++	+++	-	-	++
	<b>FE</b>	++	+++	-	-	++
	<b>Masa m-lui</b>	++	+++	-	-	++
<b>Disfuncție diastolică VS</b>		+++	+	-	-	-
<b>Dissincronizm</b>		++	+	+	-	-

*Citat după:* McMurray J.J . et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. În: European Heart Journal, 2012, vol. 33, p. 1787-1847 [7].

*Notă:* VS - ventriculul stâng, VD-ventriculul drept, EcoCG - ecocardiografia, RMN - rezonanța magnetică nucleară, SMP - scintigrafia miocardică de perfuzie, PET - tomografie cu emisie pozitronică, TCMD - tomografie computerizată cu multidetector.

Fiecare dintre metodele folosite pentru a monitoriza acest proces are avantajele și dezavantajele sale.

*RMN cardiacă* se consideră “standardul de aur” în ceea ce privește precizia și reproductibilitatea volumelor, maselor și cineticii parietale [7], permițând o vizualizare de rezoluție înaltă, fără artefacte de mișcare cu diferențierea țesuturilor intacte de cele afectate. Nu prezintă excepție nici ventriculul drept, care are o formă geometrică complicată și nu poate fi evaluat adecvat prin alte metode de vizualizare. Evoluția în ultimii ani a tehnicilor de RMN

cardiacă a condus la multiple aplicații clinice, statuate în câteva documente de consens ale cardiologilor, respectiv radiologilor [86,114].

Un studiu care a inclus 24 de pacienți cu disfuncție severă a VS (FEVS <35% conform rezultatelor EcoCG) a analizat rezultatele RMN cardiace, efectuate până și peste 6 luni după revascularizare coronariană. Au fost măsurate următoarele variabile: volumul telesistolic și telediastolic VS, FEVS, masa miocardului, mărimea absolută și relativă a zonei infarctate, grosimea peretelui posterior VS. Toți pacienții au fost divizați în 2 grupuri: grupul 1- cu remodelare cordului patologică și grupul 2 – cu remodelare absentă. RMN cardiacă a demonstrat expansiunea în profunzime a țesutului necrotizat în timpul remodelării cordului patologice. Din acest motiv descrierea zonelor viabile de miocard poate fi greșit interpretată ca pozitivă [115]. Viabilitatea miocardului poate fi estimată prin mai multe tehnici imagistice (stress EcoCG, tomografia cu emisie de pozitroni), dar RMN are o precizie diagnostică mai bună, chiar și la pacienții cu disfuncție severă VS [2].

Zona de necroză transmurală a miocardului și prezența sau absența zonelor de viabilitate a miocardului sunt predictorii importanți pentru debutul remodelării cordului. Mai mult decât atât, gradul obstrucției microvasculare detectat prin RMN cardiacă prezice recuperarea funcțională a cordului după IMA [2]. Cu toate acestea, lipsa de portabilitate, disponibilitatea redusă și costurile mari sunt limitările actuale pentru utilizarea RMN cardiace. În plus, RMN cardiacă nu pot fi efectuată la pacienții, care comportă implanturi feromagnetice [7], cei care suferă de claustrofobie sau la pacienții cu insuficiență renală severă, la care administrarea de gadolinium este contraindicată din motivul riscului de dezvoltare a fibrozei sistemice nefrogene [116].

*EcoCG bidimensională* rămâne investigația neinvazivă de elecție, care este ușor disponibilă, cost-eficientă, poate fi repetată fără riscuri de multe ori și care furnizează o multitudine de parametri și indici calculabili. Nu există un singur parametru EcoCG suficient de exact și reproductibil pentru a fi folosit în mod izolat pentru diagnosticarea evoluției remodelării cardiace. De menționat faptul că EcoCG bidimensională modernă, efectuată respectând un protocol amplu (conform recomandărilor Societății Americane și Europene de Ecocardiografie) nu este inferioară altor metode de investigație neinvazivă. Este importantă și monitorizarea proceselor de remodelare cardiacă în dinamică, utilizând aceeași metoda de investigație [117].

Evaluarea contractilității regionale este utilă pentru stabilirea diagnosticului unui sindrom coronarian acut și, de asemenea, pentru prognostic. Indicele scorului cineticii parietale s-a dovedit a fi un predictor important de mortalitate și spitalizare pentru ICC, indiferent de FEVS [10].



*Ecocardiografia tridimensională* (3D), față de cea 2D, are superioritate pentru evaluarea volumelor și FE a VS și VD. Evaluarea cu acuratețe a VD este indispensabilă, datorită rolului prognostic pe care îl oferă disfuncția VD în CPI. Studii mici efectuate în ultimii ani au arătat, că evaluarea volumului VS, a FE și a masei miocardului VS prin metoda tridimensională s-a corelat fidel cu rezultatele RMN cardiace [118].

*Scintigrafia miocardică de perfuzie* (SMP) este o metodă imagistică funcțională ce obiectivează și cuantifică ischemia miocardică, necroza și viabilitatea. Este reprezentată de tehnici speciale pentru determinarea precisă a fracției de ejeție a VD și VS, precum și a volumelor VS, modificărilor de cinetică [119].

*Tomografia computerizată cu multidetector* (MDCT) este recomandată în cazul contraindicațiilor pentru RMN cardiacă. Indicația principală este evaluarea patului coronarian [116,119]. Întrebarea cheie este care pacienți ar trebui să beneficieze de MDCT în primul rând, având în vedere că utilizarea necorespunzătoare a MDCT poate genera expunerea la radiații suplimentare pentru pacienți, precum și costuri nejustificate.

În concluzie: aplicarea tehnicilor imagistice necesită o pregătire adecvată a specialiștilor în domeniu, iar utilizarea judicioasă a tehnicilor imagistice pentru luarea deciziilor clinice privind tactica ulterioară de tratament se încadrează în responsabilitatea medicilor, care trebuie să cunoască punctele forte și limitele acestor metode [37,116].

### **1.5 Efectul revascularizării coronariene asupra remodelării cordului.**

Revascularizarea coronariană este cea mai efektivă cale ce ar putea preveni sau stopa remodelarea cardiacă printr-o varietate de mecanisme. În primul rând ar fi restabilirea fluxului sanguin în miocardul ischemic care favorizează procesele reparatorii din miocitele contractile, ceea ce previne infarctul miocardic repetat. În al doilea rând, patul coronarian revascularizat limitează expansiunea infarctului și dilatarea ventriculară concomitentă [121,122]. Aceste mecanisme pot îmbunătăți, de asemenea, funcția diastolică [123,124] și chiar pot reduce regurgitarea mitrală, culminând cu ameliorarea în continuare a simptomatologiei clinice. În cele din urmă, prin reducerea remodelării patologice VS revascularizarea miocardului ischemic se poate redresa stabilitatea electrică, ceea ce reduce incidența aritmiilor ventriculare [125,126]. O serie de studii experimentale au dedus cum că reperfuzia coronariană în faza tardivă a IMA reduce dimensiunile VS [127], de vreme ce alte studii o treime din pacienți după IMA, revascularizați prin PTCA au avut dilatare progresivă VS pe fondal tratamentului medicamentos optim [128].

Majorarea FEVS după efectuarea unei proceduri de revascularizare coronariană s-a observat de la 21 până la 65% dintre pacienții vizați [39,97,129,130]. Substudiul Echo al trialului GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto*) a conchis cum că scorul cineticii parietale este un indice puternic pentru prognosticul dilatării VS progresive, de vreme ce dilatarea VS în staționar nu prezice acest lucru. FEVS a rămas neschimbată la pacienții cu dilatarea VS în faza precoce a IMA și s-a redus în cazul dilatării VS în faza tardivă [131].

O meta-analiză a datelor din cinci studii clinice randomizate controlate, în care 648 pacienți după IMA (>3 zile) au fost divizați în 2 grupuri: revascularizați prin PTCA și cei care continuau tratamentul medicamentos optim, a relevat creșterea FEVS și o remodelare inversă în grupul pacienților revascularizați prin PTCA, care s-a manifestat prin micșorarea VTDVS și VTSVS, ceea ce susține ipoteza „arterei coronariene deschise” [132].

Substudiul studiului OAT (*Occluded Artery Trial*), publicat separat ca TOSCA2 (*The Total Occlusion Study of Canada*), a analizat în parte efectul PTCA asupra funcției cardiace și asupra parametrilor de remodelare cardiacă, constatând o tendință de ameliorare nesemnificativă a FEVS și a dimensiunilor cardiace la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși PTCA [133].

Un al studiu multicentric, care a inclus 184 pacienți cu afectarea multivasculară a arterelor coronariene și FEVS scăzută (FE~27,1%), pentru care au fost revascularizați prin angioplastie coronariană percutană, a demonstrat, după o monitorizare îndelungată, prezența remodelării inverse la 93(51%) de pacienți, asociată cu o rată semnificativ mai mică de evenimente cardiovasculare majore (infarct miocardic repetat, moarte subită, ictus ischemic) comparativ cu grupul pacienților fără semne de remodelare inversă. În grupul cu remodelare inversă s-a observat ameliorarea clasei funcționale a insuficienței cardiace cronice (conform clasificării NYHA) mai evidentă (de la 66,7% până la 24,0%) comparativ cu grupul fără semne de remodelare cardiacă inversă (de la 56,3% până la 34,4%,  $p=0,045$ ) [134].

Alegerea modalității de revascularizare drept cea mai potrivită (PTCA sau CABG) este controversată pentru unele subgrupuri de pacienți. Un studiu retrospectiv a evaluat recuperarea funcției VS pe parcursul a 12 luni la pacienții cu afectare multicoronariană și FEVS de <40%, revascularizați prin CABG (n=16) și PTCA (n=176). La etapa inițială s-au apreciat diferențe semnificative ale FEVS între grupul PTCA ( $28,5\pm 8,0$ ) și grupul CABG ( $24,2 \pm 6,8$ ). Recuperarea FEVS la 6 luni de urmărire nu a dedus nici o diferență semnificativă între grupurile comparate. După un an de urmărire FEVS s-a majorat în grupul PTCA cu 4,82%, iar în grupul CABG - cu 15,25%,  $p=0,005$ . Astfel, pacienții din grupul CABG au demonstrat o îmbunătățire mai spectaculoasă în recuperarea funcției VS, în comparație cu pacienții din grupul PTCA [135].

O serie de studii care au descris starea de hibernare a miocardului au afirmat cum că funcția VS poate fi ameliorată în mod substanțial, și chiar și normalizată, după revascularizarea coronariană. Până la 40% dintre pacienții revascularizați prin CABG au manifestat o îmbunătățire semnificativă a FEVS după câteva luni postrevascularizare, aceste rezultate fiind completate cu marcherii de viabilitate miocardică, determinați prin stress EcoCG cu dobutamina, scintigrafie miocardică de perfuzie, RMN cardiacă sau tomografie cu emisie de pozitroni. Grosimea relativă a peretelui VS de  $\leq 6$  mm după rezultatele EcoCG sau niște grade mai mari de dilatare VS patologică indică o probabilitate foarte mică de îmbunătățire a contractilității în urma revascularizării coronariene [136].

**Predictorii remodelării VS.** Printre parametrii cel mai des evaluați în studii clinice sunt FEVS, volumul telediastolic al VS (VTDVS) și volumul telesistolic al VS (VTSVS) [8].

FEVS în repaus rămâne cel mai puternic parametru de prognostic și de luare a deciziilor la pacienții cu ICC. De fapt, FEVS  $< 35\%$  în repaus reprezintă singurul parametru de imagistică recomandat în liniile directoare pentru implantarea dispozitivului cardiac.

O definiție arbitrară pentru remodelarea ventriculară patologică, dar adoptată pe scară largă în studiile clinice, este creșterea de cel puțin 20% a volumului telediastolic al VS la prima imagistică postinfarct. Creșterea volumului telesistolic poate precede creșterea volumului telediastolic ca urmare a disfuncției sistolice a VS și scăderii volumului bătaie [9].

Un studiu retrospectiv a inclus 105 pacienți (78 bărbați și 27 femei) după IMA, revascularizați prin PTCA și selectați în dependență de indicele remodelării VS, la care s-au apreciat diferențele dintre volumul telesistolic VS peste 6 luni și inițial. Aceștia au fost divizați în 2 grupuri: grupul 1 cu remodelare cardiacă patologică (indicele remodelării VS  $> 15\%$ ) și grupul 2 - fără semne de remodelare (indicele remodelării VS  $\leq 15\%$ ). Studiul a consemnat cum că femeile au fost mai predispuse decât bărbații să dezvolte remodelarea VS. Remodelarea ventriculară stângă a fost mai evidentă la bărbații cu vârsta de peste 50 de ani și femeile cu vârsta de peste 65 de ani. Factorii de risc cardiovascular, care s-au corelat cu o remodelare patologică a VS au fost fumatul, obezitatea și indicii dislipidemiei. Leziuni aterosclerotice de  $> 50\%$  pe artera descendentă anterioară și afectarea multivasculară au fost predictorii negativi ai remodelării patologice a VS. În postura de factori EcoCG predictivi s-au apreciat valorile FEVS, insuficiența valvei mitrale și hipertrofia miocardului VS [137].

**Revascularizarea coronariană completă și incompletă.** Nu există o definiție universală în ceea ce privește revascularizarea coronariană completă. Diferite studii folosesc definiții diferite și, din acest motiv, rezultatele acestor studii trebuie interpretate cu atenție [138].

În studiul ARTS (*Arterial Revascularization Therapies Study*), care a inclus 1205 pacienți cu leziuni aterosclerotice multiconariene, supuși revascularizării miocardului prin CABG sau PTCA, a fost evaluat procentul de revascularizări complete prin diferite tehnici de revascularizare. Revascularizarea completă (anatomică) a fost considerată în cazul când toate arterele stenozate au fost revascularizate, indiferent de mărimea acestora și a teritoriului furnizat. S-a remarcat că revascularizare completă s-a efectuat mai frecvent la pacienții supuși intervenției chirurgicale - CABG (84,1%) comparativ cu pacienții, supuși PTCA (70,5%,  $p < 0,001$ ). Ratele de evenimente cardiovasculare majore au fost mai înalte în grupul de pacienți cu revascularizare incompletă prin PTCA [138].

Rezultatele meta-analizei sistematice, care a comparat revascularizarea completă vs revascularizarea incompletă la pacienții cu leziuni aterosclerotice multivasculare au demonstrat o reducere cu 30% a mortalității pe termen lung, de 22% - a infarctului miocardic repetat, precum și o diminuare cu 26% a procedurilor de revascularizare coronariană repetată. Reducerea mortalității s-a constatat anume la pacienții cu revascularizare completă, indiferent de metodă (CABG vs PTCA) [139]. În tabelul 1.2. sunt prezentate definițiile aplicate în studiile clinice pentru revascularizarea completă.

Tabelul 1.2. Definițiile revascularizării complete raportate în literatura de specialitate

	Revascularizare	Definiție
1.	Anatomic completă/ revascularizare numerică <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necondiționată</li> <li>• Condiționată</li> </ul>	Toate arterele stenozate sunt revascularizate, indiferent de mărimea acestora și a teritoriului furnizat Toate arterele stenozate peste un diametru definit sunt revascularizate sau Toate ramurile principale ale arterei stenozate sunt revascularizate
2.	Revascularizare funcțională completă	Toate teritoriile miocardului ischemizat sunt reperfuzate, zonele de infarct miocardic vechi cu absența miocardului viabil nu se indică a fi reperfuzate
3.	Revascularizarea completă cu o valoare prag de punctaj predeterminat	Scorul stenozelor de diferit grad și diferite localizări. Amplora generală a bolii este o variabilă continuă, tratamentul este o altă variabilă, iar scorul posttratament determină caracterul complet al revascularizării.
4.	Revascularizare funcțională	Scor Jeopardy: scorul în perioada post-revascularizare se calculează în baza teritoriului miocardului, care a rămas neperfuzat

**Citat după:** Andrew T.L. Ong, Patrick W. Serruys. Complete Revascularization Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention. În: *Circulation*, 2006, vol.114, p. 249-255 [138].

Plenitudinea de revascularizare nu este o competiție între 2 metode de revascularizare. Mai degrabă, este un factor important în procesul de a lua decizia corectă pentru oricare dintre opțiunile de tratament. Obiectivul trebuie să fie întotdeauna revascularizarea completă [138].

### **1.5 Reinternările după revascularizare coronariană ca indice important de morbiditate.**

Studiile anterioare la acest subiect au demonstrat, că o proporție substanțială de pacienți care au suferit o intervenție coronariană percutanată (PTCA) sunt reinternați la spital în termen de 30 de zile de la externare, cifra acestora variind de la 8 la 16% [20,139,140,141]. Reinternările precoce sunt adesea neplanificate, se asociază cu un risc înalt de mortalitate, dar pot fi prevenite [136, 142,143].

Wasfy și colaboratorii analizând rezultatele unui registru (2009-2011) au dedus cum că motivele pentru reinternare sunt eterogene și că doar o minoritate de reinternări ar fi fost cauzate de complicații legate de procedurile aplicate, cum ar fi hemoragiile la locul de acces și tromboza intrastent. Cu toate acestea, a fost foarte mare procentul de pacienți (circa 38,1%) care au fost reinternați pentru evaluarea durerii toracice recurente sau cu alte simptome anginoase [145].

Un studiu care a inclus 378 pacienți după revascularizare coronariană (199 după angioplastie coronariană cu balon și 179 după by-pass aorto-coronarian), monitorizați pe o perioadă de 13 ani a ajuns să conchidă, că în cohorta pacienților după PTCA rata reinternărilor a fost de 48% în primul an, apoi aceasta a atins 26% anual. Cauza reinternărilor a fost mai frecvent restenoza intrastent sau necesitatea repetării coronaroangiografiei. Astfel, rata de pacienți supuși revascularizării prin CABG în primii 4 ani a fost de 8-12% anual, după care indicatorul s-a apropiat de rata după PTCA [146].

Un alt studiu a comparat rata de reintenări printre pacienții cu afectarea severă a arterei coronariene stângi, care au fost revascularizați prin PTCA (783) cu montarea stentului medicamentos (acoperit cu sirolimus - eluting stent) și prin CABG (569). În cadrul acestuia s-a constatat că PTCA a fost asociată cu reinternări mai frecvente decât CABG, ceea ce s-a apreciat ca un predictor independent de probabilitate a reinternării (interval de încredere 95%,  $p < 0,001$ ).

Cele mai frecvente cauze pentru reinternări la pacienții supuși PTCA au fost revascularizările repetate, iar în cazul pacienților după CABG acestea au fost cauze mai frecvent non-cardiace [147]. Cel mai comun motiv pentru reinternări în termenul de 30 de zile pentru complicații a fost infecția post-operatorie (16,9%), urmată de insuficiența cardiacă (12,8%) și "alte complicații chirurgicale și medicale", 6,3% din reinternări au fost pentru aritmii cardiace și

4,7% au fost pentru durere precordială. Pacienții cu cel mai înalt procent de reinternări erau persoane în vârstă, femei, afro-americieni, pacienți cu comorbidități (boli cerebrovasculare, insuficiență cardiacă congestivă, bronhopneumopatie cronică obstructivă, ateroscleroza arterelor periferice, diabet zaharat, obezitate), pacienți cu complicații.

Un studiu retrospectiv (anii 2008-2009) realizat în Polonia a inclus 2039 pacienți, revascularizați prin PTCA și a avut ca scop evaluarea ratei de reinternări în primele 30 zile după efectuarea revascularizării coronariene. Rezultatele acestui sondaj au notat că 14,7% pacienți au fost reinternați în primele 30 zile după revascularizare, iar rata pacienților care au fost revascularizați în mod urgent din cauza sindromului coronarian acut a fost semnificativ mai mare (15,8%) cea a pacienților cu angină pectorală stabilă (10,7%,  $p=0,008$ ). 46,2% din pacienții reinternați au necesitat revascularizare repetată prin angioplastie coronariană percutană. Rata mortalității a fost statistic mai mare printre pacienții care au necesitat reinternare în comparație cu cei care nu au necesitat reinternare (3,6% față de 0,3%,  $p < 0,001$ ) [148].

Prezintă interes și un alt studiu care a comparat rata reinternărilor în primele 30 zile după revascularizare coronariană prin angioplastie coronariană și by-pass aorto-coronarian. În total au fost examinați 2664 de pacienți: 1561 revascularizați prin PTCA și 1103 revascularizați prin by-pass aorto-coronarian. Rezultatele studiului au indicat că 16,5% dintre totalul de pacienți, 18,3% din grupul CABG și 15,2% după PTCA, au fost reinternați în perioada de 30 de zile. Comparând cele două metode de revascularizare s-a observat că ratele de reinternare au fost similare. Niciuna dintre metode nu ar fi superioară în ceea ce privește rata de reinternări. A rămas totuși fără răspuns întrebarea de esență: de ce pacienții după revascularizare coronariană au o rată atât de semnificativă de reinternări? [149].

Hannan și colaboratorii au studiat 33936 de pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală de bypass coronarian și au urmărit că printre cauzele cele mai frecvente de spitalizare repetată au fost infecția post-operatorie (16,9%), insuficiența cardiacă (12,8%) și "alte complicații de îngrijire chirurgicală și medicală" (9,8%). Vârsta înaintată, sexul feminin, indexul masei corporale supranormativ, prezența a > 1 comorbidități, folosirea grefei de venă safenă s-au asociat cu o rată mai mare de reinternări [150].

Khawaja și colaboratorii au raportat într-un studiu realizat pe 15498 pacienți, că 9,4% ( $n = 1459$ ) din pacienții după PTCA au fost reinternați în perioada de 30 zile, alți 0,68% ( $n = 106$ ) au decedat în termen de 30 de zile de la externare. După o analiză multivariată s-a evidențiat, că sexul feminin, angină instabilă, accidentul cerebrovascular sau atacul ischemic tranzitor, bronhopneumopatia cronică, boala renală cronică, cancerul metastatic, durata spitalizării de >3 zile s-au asociat cu o probabilitate înaltă de reinternării la pacienții supuși PTCA. Concomitent,

reinternările s-au asociat și cu un risc înalt de mortalitate (interval de încredere de 95%,  $p = 0,009$ ) [151].

În cercetările din ultimii ani se acordă o atenție deosebită factorilor ce pot diminua probabilitatea reinternărilor. Unul dintre acești factori este indeplinirea programului de reabilitare cardiovasculară. O serie de cercetări a demonstrat că aderarea la programul de reabilitare cardiovasculară la pacienți după revascularizare coronariană micșorează rata reinternărilor [152].

### **Identificarea problemei de cercetare, direcțiile de soluționare a ei, formularea scopului și obiectivele ei.**

Din analiza situației din domeniu reflectată în literatură de specialitate am dedus precum că remodelarea patologică a cordului precedează apariția manifestărilor clinice ale ICC, le însoțește, agravează disfuncția sistolică și diastolică ventriculară și este un predictor puternic al aritmiilor și al morții subite cardiace. Perioada de timp în care se declanșează remodelarea cordului depinde de mai mulți factori: etiologia bolii cardiace, prezența comorbidităților, momentul de inițiere tratamentului. Ca metodă de tratament revascularizarea coronariană este intervenția medicală cea mai intens cercetată în diferite studii clinice. Dacă în cazul sindroamelor coronariene acute rolul revascularizării coronariene este cert demonstrat prin reducerea mortalității, problema revascularizării pacienților cu angină pectorală stabilă rămâne una discutabilă. În pofida multiplelor lucrări, care au evaluat și definit particularitățile remodelării cordului, rămân încă multe laturi obscure și interpretări contradictorii a caracterului modificărilor structurale în contextul manifestărilor clinice. Studiile clinice au demonstrat scăderea mortalității, a ratei de reinternări ale pacienților care au produs remodelarea inversă comparativ cu cei la care procesele de remodelare inversă nu au survenit. Cât privește Republica Moldova numărul pacienților, supuși diferitor metode de revascularizare coronariană este în continuă creștere. În perioada postintervențională precoce și tardivă semnele de insuficiență cardiacă pot progresa. Astfel, identificarea pacienților cu risc înalt de dezvoltare a dilatării progresive ventriculare și disfuncției ventriculare, interpretarea corectă a severității remodelării cordului are o importanță practică și prognostică mare, deoarece tratamentul activ al acestor pacienți va scădea mortalitatea prin stoparea proceselor de remodelare cordului.

În contextul celor expuse a fost consemnat **scopul cercetării**: Estimarea rolului remodelării cordului ca determinantă în evoluția clinică a insuficienței cardiace cronice în contextul revascularizării coronariene.

Pentru realizarea acestui scop au fost trasate următoarele **obiective**:

1. Evoluția parametrilor remodelării cordului pe parcursul primului an post-revascularizare coronariană.
2. Caracteristica tipurilor de remodelare a cordului în raport cu clasa funcțională a insuficienței cardiace cronice.
3. Estimarea prezenței ischemiei reziduale, a evenimentelor ischemice recurente de tip angina pectorală instabilă, infarct miocardic repetat sau deces de cauză cardiacă pe parcursul primului an de supraveghere după revascularizarea coronariană și definirea impactului acestora asupra evoluției parametrilor remodelării cordului.
4. Corelarea parametrilor funcției ventriculului stâng și ai ventriculului drept, cei ai rezervei funcției de pompă cardiacă și ai toleranței la efort fizic dozat cu indicatorii de remodelare cordului.
5. Estimarea prognosticului îndepărtat pentru evoluția spre regresare sau progresare a remodelării cordului survenite după revascularizarea coronariană.

### **1.7. CONCLUZII la Capitolul 1.**

1. Remodelarea cordului este definită ca un complex de modificări genetice, moleculare, celulare și interstițiale care au loc la nivelul miocardului, ea fiind un precursor al insuficienței cardiace cronice și un predictor fidel al aritmiilor și a morții subite cardiace.
2. Remodelarea cordului postinfarct este cea mai bine studiată. Convențional aceasta poate fi divizată ca evoluând în 2 faze: *faza precoce* (până la 72 ore de la debutul IMA) și *faza tardivă*. Evoluția remodelării ventriculare este influențată de aria și localizarea infarctului, de reperfuzia adecvată, activarea sistemului neurohormonal, aplicarea tratamentului cu efect antiremodelare patologică a cordului. La etapele inițiale ale procesului de remodelare aceasta este adaptivă. Din momentul când procesul de remodelare nu poate fi controlat și urmează un dinamic negativ, remodelarea cordului devine dezadaptivă.
3. Nu există o clasificare standard pentru remodelarea cordului. Ghidurile Societății Americane și Europene de Ecocardiografie invocă 3 tipuri de remodelare patologică a cordului, bazate pe măsurarea indicelui masei miocardului VS (IMMVS) și a indicelui grosimii relative a peretelui VS (2H/D): *remodelarea concentrică* - IMMVS normal, 2H/D majorat ( $>0,42$ ); *hipertrofia excentrică* - IMMVS crescut, indicele 2H/D normal ( $\leq 0,42$ ); *hipertrofia concentrică* - IMMVS crescut, 2H/D majorat ( $>0,42$ ).
4. Armentariul modern al preparatelor cu efect antiremodelare patologică a cordului include următoarele grupuri de medicamente: IECA (inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei



II), ARA (antagoniștii receptorilor angiotensinei),  $\beta$ -AB (beta-adrenoblocantele), AA (antagoniștii aldosteronei).

5. Metodele neinvazive de vizualizare a evoluției remodelării cordului folosite la ora actuală includ: ecocardiografia bidimensională, ecocardiografia tridimensională, rezonanța magnetică nucleară a cordului, scintigrafia miocardică de perfuzie și tomografia computerizată multidetector. Cunoașterea avantajelor și dezavantajelor tehnicilor de vizualizare permite medicului practician să ia decizia corectă pentru aplicarea unei sau altei metode imagistice. Totuși, în practica clinică, ecocardiografia bidimensională rămâne cea de bază pentru determinarea parametrilor structural-geometrici ai cordului.
6. Nu există o definiție universală pentru revascularizare coronariană completă. În studiile clinice pentru noțiunea de revascularizare completă se aplică definiții diferite. În acest context se recunoaște: revascularizarea *anatomic completă*, dacă au fost revascularizate toate arterele stenozate. În cazul când toate teritoriile miocardului ischemizat sunt reperfuzate se notează revascularizarea *funcțional completă*.
7. Revascularizarea coronariană poate preveni sau stopa remodelarea cordului printr-o varietate de mecanisme. Rezultatele studiilor au demonstrat micșorarea dimensiunilor ventriculului stâng, creșterea fracției de ejecție din ventriculul stâng la aplicarea ambelor metode. Nu este clar peste cât timp după revascularizare trebuie așteptată ameliorarea contractilității miocardice, precum și care sunt factorii ce determină evoluția negativă sau pozitivă a proceselor de remodelare cordului.
8. Rata reinternărilor după revascularizare coronariană, indiferent de metodă (angioplastie coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian), rămâne înaltă fiind o povară atât pentru pacient cât pentru și serviciile sănătății publice.

## 2. MATERIALUL ȘI METODELE DE INVESTIGARE

### 2.1 Prezentarea generală a cercetării

Cercetarea prezentă a întrunit un studiu analitic de gen prospectiv și un altul - retrospectiv, care s-au desfășurat în Clinica IMSP Institutului de Cardiologie în perioada anilor 2011-2014. Aspectul științific și practic al studiului s-a fundamentat pe recomandările și ideile, stipulate în următoarele documente:

- Ghiduri elaborate de Societatea Europeană de Cardiologie: Ghidul de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace cronice [7,25], Ghidul pentru revascularizarea miocardică [26], Ghid de management al anginei pectorale stabile [27].
- Ghiduri elaborate de către Colegiul American de Cardiologie și Asociația Americană a Inimii: Ghid de management insuficienței cardiace cronice [153], Ghid pentru testul de mers timp 6 minute [154].
- recomandările Societății Americane și Europene de Ecocardiografie [41;42,155].

Principiile de selectare a pacienților încadrați în cercetare, metodele de investigare aplicate și întreg scenariul de lucrări aferente investigațiilor desfășurate pe parcursul studiului disertațional sunt reprezentate grafic în figura 2.1. Studiul a respectat întocmai Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale din 1975, revizuită în 1983, și a avut avizul Comisiei de Etică a IMSP Institutului de Cardiologie. Pacienții nu au fost remunerați, nu au suportat niciun cost financiar aferent participării la studiu și au semnat benevol acordul de înrolare în studiu. Selectarea pacienților s-a efectuat conform următoarelor criterii:

#### **Criterii de includere:**

- Cardiopatie ischemică, angina pectorală stabilă, inclusiv IMV
- Revascularizarea miocardului prin CABG sau PTCA sau prezența indicațiilor pentru revascularizare
- Ritmul sinusal
- Vârsta <85 de ani
- Acordul pacientului

#### **Criterii de excludere:**

- Vizualizarea dificilă a cordului din diferite motive
- Fibrilație atrială permanentă, aritmii severe
- Tulburări de conducere intraventriculară (blocul complet de ramură stânga și de ramură dreaptă a fasc. Hiss)

- Ritmul ventricular stimulat artificial (pacemaker)
- Prezența comorbidităților severe cu impact negativ asupra remodelării cordului sau a comorbidităților ce ar putea scurta viața pacientului sub 1 an de zile de la efectuarea revascularizării coronariene

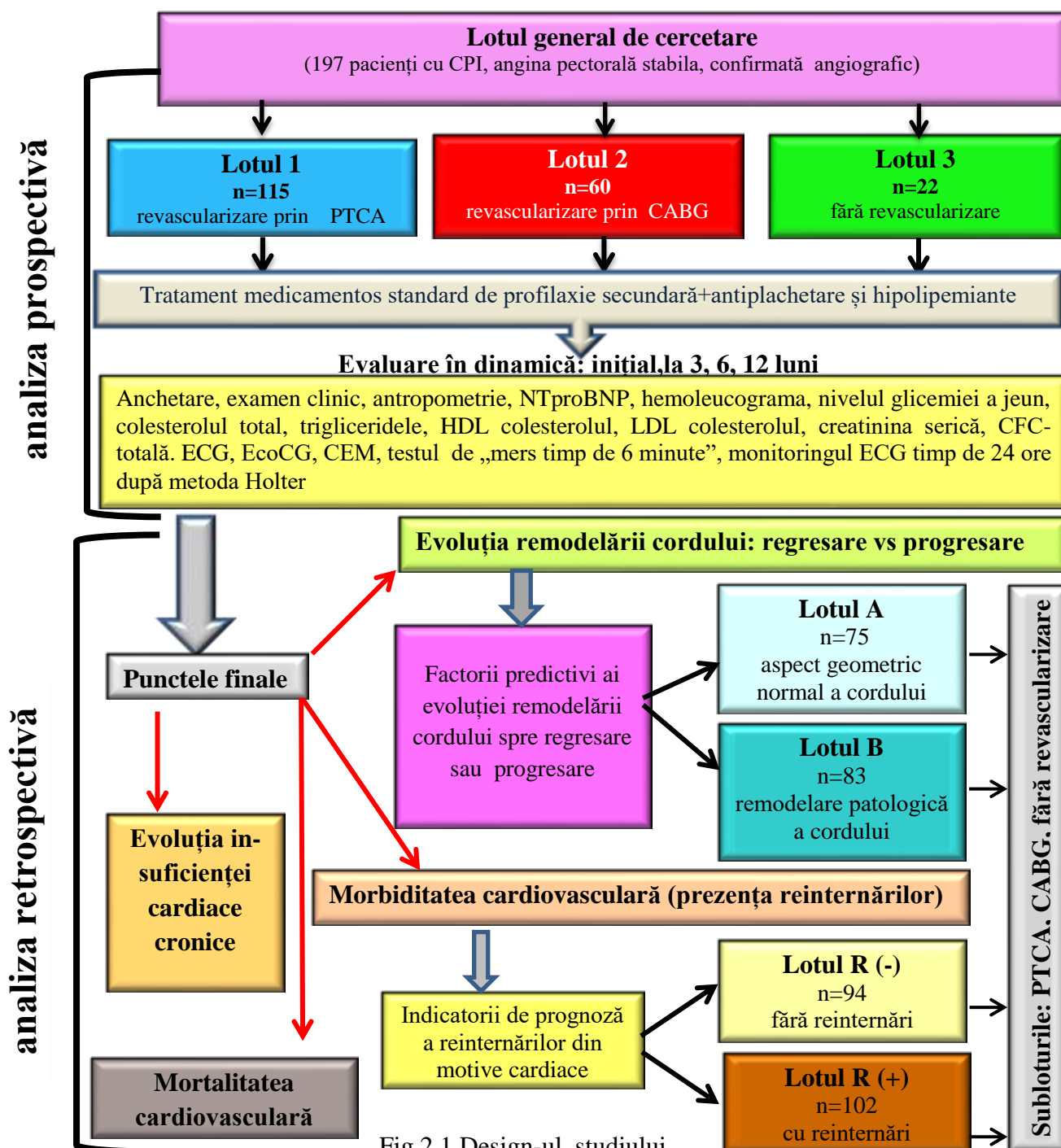


Fig.2.1 Design-ul studiului

**Notă:** PTCA - angioplastie coronariană percutană, CABG - by-pass aorto-coronarian, NTproBNP – fracțiunea terminală a peptidului natriuretic tip B, HDL colesterolul - lipoproteine cu densitatea moleculară înaltă, LDL colesterolul - lipoproteine cu densitate moleculară joasă, CFC totală – creatinfosfochinaza totală, EcoCG - ecocardiografia, CEM – testul cu efort fizic dozat.

## 2.2 Caracteristica metodelor de investigare

### Examinarea clinică:

**Anchetarea:** date despre modul de viață, regimul alimentar, antecedentele eredo-colaterale, prezența factorilor de risc cardiovascular (modificabili și nemodificabili), administrarea tratamentului recomandat, depistarea complicațiilor definite de medicația cu antiagregante și statine.

**Evaluarea stării generale și a stării de nutriție.** A fost calculat indexul masei corporale conform formulei:

$IMC = \text{greutatea(kg)}/\text{pătratul înălțimii în metri}$  (normal -  $18-25\text{kg/m}^2$ , suprapondere -  $25-29\text{kg/m}^2$ , obezitate  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ), obezitate abdominală (valori normale: femei  $>88$  cm, bărbați  $>102$  cm).

**Examinarea aparatului cardiovascular:** FCC, TAS, TAD, prezența suflurilor cardiace în punctele de auscultație, determinarea pulsului periferic, prezența semnelor de decompensare cardiacă: raluri pulmonare subcrepitante, turgescența jugularelor, edeme periferice, hepatomegalie, ritmul de galop.

**Severitatea simptomelor anginei pectorale** a fost apreciată conform clasificării Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare (Clasa I, II, III, IV) [27].

**Clasificarea ICC** s-a efectuat utilizând recomandările *New York Heart Association*, (NYHA) care consideră severitatea simptomelor și capacitatea de activitate fizică [7] și cele ale Societății Americane și Europene de Cardiologie 2012, care emerg din modificările structurale ale mușchiului cardiac (stadiile A, B, C, D).

Gradul de reperfuzie coronariană anterogradă și de perfuzie distală microvasculară a fost apreciat prin valorile indicelui **TIMI** (*The Thrombolysis in Myocardial Infarction*).

**Pentru evaluarea patologiei concomitente** la fiecare pacient a fost calculat Indexul Charlson de comorbidități [156, anexa 1].

**Evaluarea activității fizice la pacienți** s-a efectuat cu ajutorul Chestionarului Internațional pentru activitatea fizică (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) - varianta lungă, compus din 27 întrebări, tradus în limba română [157, anexa 2].

**Teste biochimice.** Au fost efectuate la toate etapele de monitorizare și au inclus: hemoleucograma, nivelul glicemiei a jeun, profilul lipidic complet, incluzând colesterolul total (Ct), fracțiunile HDL Ct și LDL Ct, trigliceridele, creatinfosfochinaza totală, proteina C-reactivă, creatinina serică. Frațiunea terminală a peptidului natriuretic tip B (NT-pro-BNP) a fost determinată la etapa inițială și cea finală de studiu.

### Metode de investigare neinvazivă

**1. Electrocardiograma de repaus (ECG) în 12 derivații standard**, reluată la toate etapele de monitorizare. Au fost urmărite: ritmul cardiac, dereglările proceselor de repolarizare, prezența sau absența aritmiilor cardiace, intervalul QT, prezența sechelelor IMV, blocurile de conducere atrio - ventriculară.

**2. Ecocardiografia transtoracică de repaus 2D, mod M și Doppler** s-a practicat la toți pacienții cu același aparat (General Electric 96, cu sonda 3,5 MHz), de către un singur observator. Evaluarea parametrilor ecocardiografici a respectat recomandările Societății Americane de Ecocardiografie și Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară [41,42]. Au fost estimați următorii parametri:

*Măsurători lineare:*

- diametrul atriului stâng (AS, mm)
- diametrul atriului drept (AD, mm)
- diametrul telesistolic al ventriculului stâng (DTS VS, mm)
- diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTD VS, mm)
- diametrul longitudinal al VS în sistolă (DLS VS, mm)
- diametrul longitudinal al VS în diastolă (DLD VS, mm)
- grosimea septului interventricular (SIV,mm)
- grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS, mm)
- diametrul ventriculului drept (VD, mm)
- regurgitare mitrală și tricuspidiană

*măsurători volumetrice:*

- volumul telesistolic al ventriculului stâng (VTS VS, ml)
- volumul telediastolic al ventriculului stâng (VTD VS, ml)

*Evaluarea funcției sistolice a VS a inclus:*

- calcularea fracției de ejeție din ventriculul stâng (FEVS, %) - după metoda biplană Simpson
- calcularea *scorului cineticii parietale* efectuată prin aprecierea gradului de anomalie a cineticii parietale pe fiecare din cele 17 segmente parietale ale VS [41;42]. Pentru fiecare segment în parte cuantificarea s-a efectuat prin atribuirea unei valori de la 1 până 5 puncte: zonele hiperkinetice sau normale (1 punct), hipokinetice (2 puncte), akinetice (3 puncte), diskinetice (4 puncte) și anevrismale (5 puncte). Raportul dintre suma scorurilor fiecărui segment și numărul de segmente examinate a definit *scorul cineticii parietale*, ai cărui valoare normală este 1, valorile de peste 1 indică o disfuncție sistolică regională.

- calcularea fracției de scurtare a VS (FSVS,%) – $FS=(DTDVS-DTSVS)\times 100/DTDVS$
- calcularea debitului cardiac (DC, L/min)-DC-volumul bătaie x frecvența ventriculară
- calcularea indexului cardiac IC, L/min/m<sup>2</sup>

***Evaluarea funcției diastolice a VS a inclus:***

- viteza maximă a fluxului mitral în protodiastolă (unda E, mm/s), gradientul presional transmitral în telediastolă (unda A, mm/s) și raportul dintre ele (E/A)
- timpul de decelerare a undei E (DTE, ms)
- timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV, ms)

***Evaluarea funcției sistolice a VD:***

- calcularea fracției de ejeție din ventriculul drept (FEVD %)
- aprecierea excursiei sistolice a planului inelului tricuspidian (TAPSE, mm)
- măsurarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PSAP, mmHg)

**În baza măsurătorilor lineari și volumetrici au fost calculate:**

- **Isf.sist** -indicele sfericității în sistolă  
 $Isf.sist = DTSVS/diametrul\ longitudinal\ VS\ în\ sistolă$
- **Isf.diast.** - indicele sfericității în diastolă  
 $Isf.diast. = DTDVS/diametrul\ longitudinal\ VS\ în\ diastolă$
- **SM sist.**- stresul miocardial în sistolă, (g/cm<sup>2</sup>)  
 $SMsist. = 0,334 \cdot TA_{sist.} \cdot DTD\ VS/PPVSsist. \cdot (1+(PPVSsist./DTD\ VS))$
- **SM diast.**- stresul miocardial în diastolă, (g/cm<sup>2</sup>)  
 $SMdiast. = 0,334 \cdot TA_{diast.} \cdot DTD\ VS /PPVSdiast. \cdot (1+(PPVSdiast./DTD\ VS))$
- **ISIR** - indexul sistolic integral de remodelare  
 $ISIR=FE/Isf\ diast$
- **Masa miocardului VS** (MMVS, g)  
 $MMVS = 0,8x(1,04x((DTDVS+SIVd+PPVSd)^3-DTDVS^3))+0,6$
- **indicele masei miocardului** (IMMVS, g/m<sup>2</sup>)
- **indicele grosimei relative a peretelui VS** (2H/D)  
 $2H/D = 2xPPVS/DTDVS$

În funcție de valorile IMMVS și 2H/D s-au definit 4 tipuri de remodelare a miocardului VS [41;42]:

1. **aspect geometric normal** -IMMVS normal( $\leq 110\text{gr/m}^2$ ) și  $2H/D \leq 0,42$ ;
2. **remodelare concentrică**-IMMVS normal ( $\leq 110\text{gr/m}^2$ ) și  $2H/D > 0,42$ ;
3. **hipertrofie concentrică**-IMMVS crescut ( $> 110\text{gr/m}^2$ ) și  $2H/D > 0,42$ ;

4. *hipertrofie excentrică-IMMVS* crescut ( $>110\text{gr/m}^2$ ) și  $2H/D \leq 0,42$ .

**3. Testul de „mers timp de 6 minute”**, efectuat conform recomandărilor ghidului, elaborat de către Societate Toracică Americană în 2002 [154]. Pacientul a parcurs distanța timp de 6 minute în ritm propriu o suprafață plană (hol cu lungimea de 25 metri, marcat cu conuri - de la 0 și 25m), fără impuneri de viteză. La finalul acestui interval a fost notată distanța parcursă în metri, precum și apariția fatigabilității sau dispneei, măsurate cu ajutorul scalei Borg [158]. Pre- și post-test s-au măsurat TAS și TAD, FCC și  $\text{SpO}_2$  prin metoda de pulsoximetrie digitală.

**4. Testul cu efort fizic dozat - cicloergometria (CEM)** s-a realizat prin metoda continuă. La viteza de pedalare de 60 rot./min, începând cu 150 kgm/min (25 Wts). Durata fiecărei trepte a fost de 3 min. Criteriile de întrerupere a probei au fost următoarele: apariția semnelor ECG de ischemie, dispneea, atingerea frecvenței submaximale a contracțiilor cardiace (FCC), refuzul pacientului. În baza probei efectuate la cicloergometrul VE-05 și registratorul "Bioset-6000" s-au calculat următorii parametri:

- durata testului (DT) în secunde (s)

- volumul total de lucru îndeplinit (VTL) în kgm

$$\text{VTL} = \text{Watt} \times 3 \times 6$$

- puterea ultimei trepte de lucru (PUT) în kgm/min. După formula:

$$\text{PUT} = \text{TAS}_{\text{max}} \cdot \text{FCC}_{\text{max}} / \text{VTL}$$

- indicele utilizării energiei (IUE) în unități convenționale (un)

$$\text{IUE} = \text{DP} \times 100 / \text{VTL}$$

- capacitatea maximă de utilizare a oxigenului ( $\text{VO}_2\text{max}$ , l/min) reprezintă nivelul maxim al consumului  $\text{O}_2$  s-a calculat după următoarea formulă:

$$\text{VO}_2\text{max} = 1.29 \cdot \sqrt{\text{PUT} / (\text{FCC}_{\text{max}} - 60)} \cdot e^{-0,00884 \cdot A},$$

în care A - vârsta bolnavului în ani [90]

- DP - dublu produs, calcularea produsului dintre presiunea arterială și frecvența cardiacă, atinse la sfârșitul ultimei trepte de efort

$$\text{DP} = \text{TAS} \times \text{fcc}$$

- deficit aerobic funcțional (DAF) - reprezintă scăderea procentuală a capacității aerobe maxime față de valoarea s-a teoretică. S-a calculat conform formulei:

$$\text{DAF} = \text{VO}_2\text{max theoretic} - \text{VO}_2\text{max realizat} / \text{VO}_2\text{max theoretic} \times 100$$

Interpretarea rezultatelor se face în modul următor

DAF între 0-25% denotă reducerea minimă sau absența scăderii capacității de efort fizic

DAF între 25-50% denotă reducerea ușoară a capacității de efort fizic

DAF între 50-75% denotă reducerea moderată a capacității de efort fizic

DAF peste 75% denotă reducerea severă a capacității de efort fizic

- deficit aerobic miocardic (DAM) - este un indicator al consumului miocardic de oxigen și reprezintă capacitatea de efort care poate fi câștigată prin antrenament fizic. S-a calculat conform formulei:  $DAM = (DP \text{ teoretic} - DP \text{ realizat} / DP \text{ teoretic}) \times 100$

Interpretarea se face în modul următor

DAM între 0-20% denotă deficit aerobic miocardic nesemnificativ sau absent

DAM între 20-40% deficit aerobic miocardic redus

DAM între 40-60% deficit aerobic miocardic moderat

DAM peste 60 % deficit aerobic miocardic important

! Compararea valorilor DAF cu DAM ajută la aprecierea măsurii în care reducerea capacității de efort se datorează unei tulburări a circulației coronariene.

**5. Monitoringul ECG 24 ore după metoda Holter** (sistemul Philips Zymed Digitrak+). La analiza variabilității diurne a ritmului cardiac s-au folosit parametrii recomandați de către Comitetul de Experți ai Societății Europene de Cardiologie și Societății Nord-Americane de Stimulare Cardiacă și Electrofiziologie [155,159]. S-au evaluat parametrii de timp ai variabilității ritmului cardiac, care se bazează pe analiza statistică a modificărilor de durată a intervalelor R-R sinuzale succesive:

- SDNN (*standard deviation of the normal-to-normal (NN) intervals*) - deviația standard de la durata medie a intervalelor R-R sinuzale, care reflectă toate variațiile intervalelor între 2 complexe QRS pe perioada de înregistrare;
- SDANN (*standard deviation of the average NN intervals calculated over short periods*) – deviația standard a mediei duratei intervalelor R-R, calculată pentru toate perioadele de înregistrare în afară de cele scurte (de obicei, de 5 minute), deci se estimează variațiile ritmului cardiac în toate perioadele de înregistrare ce depășesc de 5 min;
- SDNN index (*SDNNi - mean of the 5-minute standard deviations of NN intervals calculated over 24 hours, which measures the variability due to cycles shorter than 5 minutes*) – media devierilor standard ale duratei intervalelor R-R înregistrate numai în intervale de 5 min, ceea ce caracterizează variabilitatea în intervalele scurte de înregistrare (de 5 min);
- RMSSD (*the square root of the mean squared differences of successive NN intervals*) – rădăcina pătrată a sumei diferențelor pătrate între intervalele R-R sinuzale succesive. S-a înregistrat durata medie a intervalelor QT minim, mediu (Avg) și maxim, a intervalelor QTc (ajustate la FCC) minim, mediu (Avg) și maxim și raportul intervalelor QTc >450 msec.



### 2.3 Caracteristica materialului clinic.

În studiu au fost incluși aleatoriu 197 (vârsta medie  $61,56 \pm 0,8$  ani) de pacienți cu semne de CPI, confirmată angiografic. Dintre aceștia 175 erau în primele 2 săptămâni după revascularizarea coronariană (prin PTCA sau CABG), iar ceilalți 22 erau pacienți, care, din diferite motive, nu au beneficiat de revascularizare coronariană.

Din start nu a fost programată prezența pacienților fără revascularizare, însă pe parcursul studiului s-a atașat un lot de pacienți, care se presupunea a fi introduși în studiu după efectuarea revascularizării coronariene. Din diferite motive 60% din pacienți au refuzat tratamentul intervențional, 40% - aveau patologii asociate concomitente cu risc înalt de complicații majore intra - și postoperatorii. Pornind de la premisa că datele literaturii pe specialitate privind remodelarea cordului la pacienții nerevascularizați nu conțin informații ample, acest lot de pacienți a fost evaluat separat.

Cei mai mulți dintre subiecții incluși în studiu ( $n=138$ , 70,05%) au fost de sex masculin. 50 subiecți (25,39%) locuiau singuri și 147 (74,48%) cu familia. Aveau studii medii 91 (46,19%) subiecții, studii superioare - 75 (38,08%).

În viața cotidiană practicaau efort fizic moderat 78 (39,59%) pacienți, efort fizic redus - 62 (31,47%) și fizic activi s-au prezentat 33 (16,76%). 24 (12,18%) de pacienți s-au declarat sedentari. Au îndeplinit programul de reabilitare cardiovasculară 105 (53,30%) pacienți.

Majoritatea pacienților au avut în antecedente și un alt episod de infarct miocardic (non Q - 34 (17,25%) și cu unda Q - 103 (52,30%) și s-au prezentat cu afectarea aterosclerotică multivasculară a arterelor coronariene. Cu leziuni triconariene s-au prezentat 62,43%, 7,64% având implicat trunchiul comun al arterei coronare stângi. Leziuni bicoronariene s-au constatat la 21,31%, iar monocoronariene - la 8,62% (Tabelul 2.1).

Protocolul de monitorizare a prevăzut evaluarea inițială (în primele 2 săptămâni după revascularizare pentru pacienții revascularizați și în primele 2 săptămâni după efectuarea coronaroangiografiei pentru pacienți fără revascularizare), reluată ulterior la 3, 6 și 12 luni din momentul includerii în studiu.

Tabelul 2.1. Caracteristicile clinico-statutare de ansamblu ale lotului general de studiu

Parametrii luați în calcul		abs.	%
Vârsta		61,56±0,8 ani	
Genul	Masculin	138	70,05
	Feminin	59	29,95
Mediul de viață	Urban	106	54,08
	Rural	91	46,42
Activitatea profesională	Neangajat/șomer	7	3,55
	Invalid	58	29,44
	Pensionar	55	27,91
	Angajat	77	39,10
Starea civilă	Solitar	50	25,39
	Cu familie	147	74,61
Studii	Fără studii	31	15,73
	Studii medii	91	46,19
	Studii superioare	75	38,08
Fumători	Nu	107	54,59
	Da	53	27,04
	Ex-fumători	37	18,87
Activitatea fizică	Sedentar	24	12,18
	Efort fizic redus	62	31,47
	Efort fizic moderat	78	39,59
	Fizic activ	33	16,76
Reabilitare cardiovasculară	Nu	92	46,70
	Da	105	53,30
Infarct miocardic vechi	Nu a suportat	60	30,46
	Non Q	34	17,25
	Cu unda Q	103	52,30
Localizarea infarctului	Nu a suportat	60	30,46
	Anterior	48	24,36
	Inferior	54	27,42
	Anterior+inferior	34	17,25
	Posterior	1	0,51
Rezultatul coronaroangiografiei	Leziuni monocoronariene	17	8,62
	Leziuni bicoronariene	42	21,31
	Leziuni tricoronariene	123	62,43
	Cu implicarea trunchiului comun al arterei coronare stânga	15	7,64
Patul coronarian	Echilibrat	33	16,75
	Cu dominanță stângă	55	27,91
	Cu dominanță dreapta	109	55,34
Tipul de revascularizare	Nerevascularizați	22	11,16
	PTCA	115	58,37
	CABG	60	30,47

Studiul s-a efectuat în 2 etape: **1)** analiza prospectivă și **2)** analiza retrospectivă.

**Analiza prospectivă** a evaluat particularitățile remodelării cordului, ICC, statutul circulației coronariene, rata de evenimente ischemice recurente și de maladii asociate pe parcursul la 12 luni în dependența de tipul revascularizării. În acest context pacienții au fost repartizați în 3 loturi: lotul 1- a inclus pacienții supuși revascularizării miocardului prin PTCA (n=115), lotul 2 – pe cei după revascularizarea a miocardului prin CABG (n=60). Lotul 3 s-a format din pacienți (n=22) care, din diferite motive, nu au beneficiat de revascularizare coronariană. Loturile au fost comparabile după vârstă, gen, mediul de viață, activitatea profesională, starea civilă, obișnuința tabagică, activitatea fizică, îndeplinirea programului de reabilitare cardiovasculară (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2 Caracteristica generală a loturilor de studiu

Parametri estimați		Lotul 1 n = 115		Lotul 2 n = 60		Lotul 3 n = 22		$\chi^2$	P
		abs	%	abs	%	abs	%		
Genul	Masculin	76	66,8	45	75	17	77	2,11	0,348
	Feminin	39	33,92	15	25	5	23		
Vârsta, M±m (ani)		58,6±0,9		60,5±0,7		59,5±0,4		9,84	0,081
Mediul de viață	Urban	57	49,5	37	61,6	12	54,5	3,33	0,312
	Rural	58	50,5	23	38,4	10	45,5		
Activitatea profesională	Neangajat/șomer	3	2,61	3	5,0	0		10,98	0,082
	Invalid	25	21,74	21	35,0	11	50,0		
	Pensionar	35	30,4	14	23,33	6	27,27		
	Angajat	52	45,2	22	36,67	5	22,73		
Starea civilă	Solitar	30	26,1	14	23,4	5	22,7	0,22	0,895
	Cu familie	85	73,9	46	76,6	17	77,3		
Studii	Fără studii	21	18,3	6	10	3	13,6	3,25	0,518
	Medii	53	46,1	26	43,3	11	50		
	Superioare	41	35,6	28	46,7	8	36,4		
Activitatea fizică: efort fizic	Sedentar	12	10,43	10	16,67	2	9,09	10,69	0,098
	Redus	35	30,43	16	26,67	11	50,0		
	Moderat	43	37,39	28	26,67	8	36,36		
	Fizic activ	25	21,74	6	10,0	1	4,55		
Reabilitarea cardio-vasculară	Nu	46	40	37	38,33	8	36,33	4,38	0,122
	Da	69	60	37	61,67	14	63,64		

Conform rezultatelor coronaroangiografiei, leziuni monocoronariene au prezentat 10,43% pacienți din lotul 1, 6,67% - din lotul 2, iar în lotul 3 toți pacienții au avut mai mult de 1 arteră coronariană afectată. Leziuni bicoronariene s-au constatat la 25,22% în lotul 1, la 11,67% - în lotul 2 și la 27,27% pacienți din lotul 3. Prin urmare, majoritatea pacienților din cele 3 loturi s-au prezentat cu leziuni aterosclerotice tricornariene: lotul 1- 65,74%, lotul 2 - 65,0%, lotul 3 – 63,63%. Implicarea trunchiului arterei coronariene stângi s-a atestat la 2,61% de pacienți în lotul 1, la 16,64% din lotul 2 și la 9,09% în lotul 3. De menționat, că în lotul 1 și

lotul 3 afectarea aterosclerotică a trunchiului a fost de până 50% din lumen, de vreme ce în lotul 2 aceasta a fost de >50%, de aceea în acest lot toate cazurile au fost rezolvate prin metoda chirurgicală (Figura 2.2).

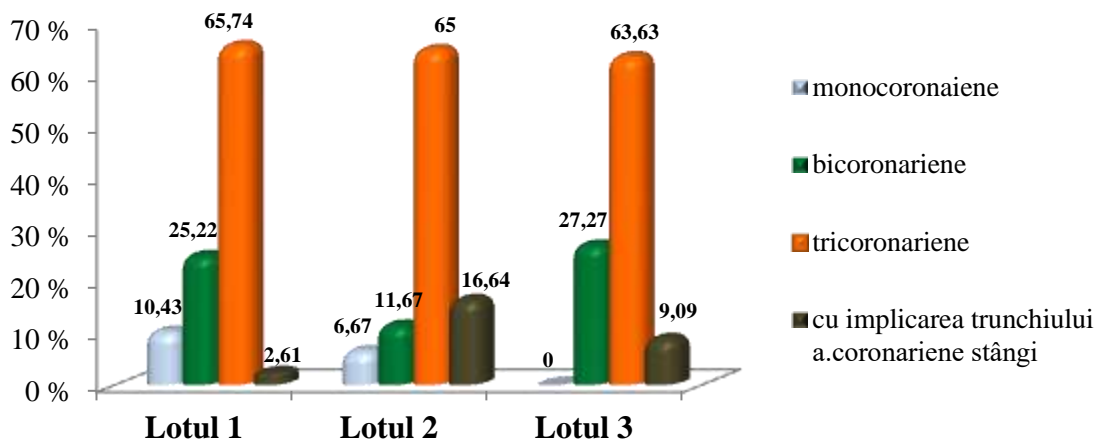


Fig. 2. 2 Procentul afectării arterelor coronariene în loturile de studiu

Efectul angiografic după revascularizarea prin PTSA s-a apreciat drept optim la toți pacienții. Cazuri de tromboză intrastent pe parcursul aflării în staționar nu s-au produs. Pe parcursul monitorizării de 12 luni restenoza intrastent a fost diagnosticată la 15 (13,04 %) pacienți, la 2 (1,73%) aceasta fiind de >50%. De angioplastie repetată în primele 6 luni au avut nevoie 12 (10,43%) pacienți, în perioada de 6-12 luni angioplastia s-a repetat la încă 10 (8,69%) pacienți. La pacienții supuși revascularizării coronariene prin PTCA reperfuzia completă (TIMI 3) s-a reușit la 110 pacienți (95,65%). Reperfuzie parțială (TIMI 2) s-a constatat la 3 pacienți (2,6%). Reperfuzie arterială minimală (TIMI 1) s-a identificat la 2 pacienți (1,73%) (Figura 2.3).

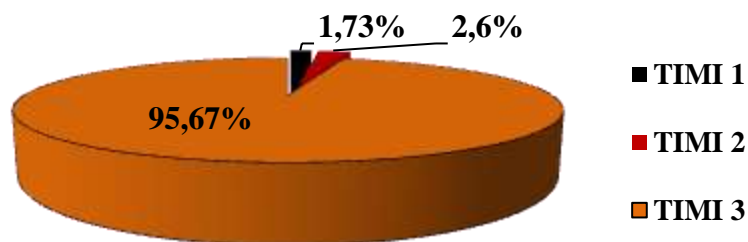


Fig. 2.3 Indicatorul TIMI la pacienții, revascularizați prin angioplastie coronariană (Lotul 1)

Volumul tratamentului chirurgical ce s-a impus la pacienți după revascularizarea prin CABG a inclus: plastia valvei mitrale, practică la 24 (40 %) pacienți, protezarea valvei mitrale

la 1 (1,67%) pacient, plastia valvei tricuspide - la alți 9 (15%). Anevrisectomie s-a practicat la 14 (23,33%) pacienți, trombectomie - la 7 (11,67%).

Toți pacienți au urmat tratament medicamentos standard de profilaxie secundară+antiplachetare și hipolipemiante conform Protocoalelor naționale și Ghidurilor internaționale. Efectul pozitiv al acestor formule de medicație asupra remodelării cordului a fost unul comparabil între beta-adrenoblocante ( $\beta$ -AB), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA II) și antagoniștii receptorilor angiotensinei II (ARA II). Diferențe semnificative s-au remarcat pentru administrarea Spironolactonei: cea mai mare rată s-a constatat în lotul 3 - 72,73 % cazuri, cea mai mică - în lotul 1, 25,23% cazuri (Figura 2.4).

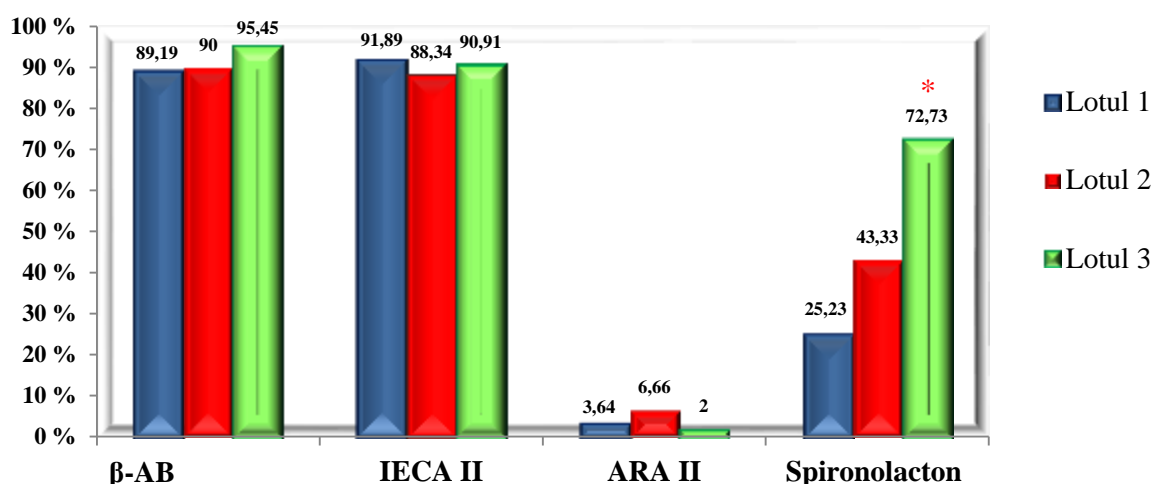


Fig. 2.4 Tratamentul medicamentos aplicat în loturile de studiu

Notă:  $\beta$ -AB - beta-adrenoblocante, IECA II – inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei II, ARA II – antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, \* - diferențe semnificative între loturile comparate ( $p < 0,05$ )

Punctele finale ale studiului sunt prezentate în tabelul 2.3:

Tabelul 2.3. Punctele finale ale studiului

N	Finalitatea	Constatări
1.	Evoluția remodelării cordului	<i>Regresare:</i> micșorarea dimensiunilor cordului, VTD VS, VTSVS și creșterea FE <i>Progresare:</i> creșterea dimensiunilor cordului, VTDVS, VTSVS, micșorarea FE
2.	Evoluția insuficienței cardiace cronice	→ <i>pozitivă:</i> trecerea în clasa funcțională a ICC mai mică, recuperarea $FE \geq 50\%$ → <i>negativă:</i> trecerea în clasa funcțională a ICC mai mare
3.	Morbiditatea cardiovasculară:	Estimarea evenimentelor ischemice recurente tip angor pectoral instabil, inclusiv IMA repetat și a ratei de reinternări pe parcursul primului an de supraveghere
4.	Mortalitatea cardiovasculară:	Aprecierea incidenței deceselor de cauză cardiacă pe parcursului a 12 luni de monitorizare

**Analiza retrospectivă** a avut drept obiective de suport:

- 1) definirea factorilor ce prezic evoluția remodelării cordului spre regresare sau progresare, precum și
- 2) determinarea indicatorilor de prognoză a probabilității reinternărilor din motive cardiace.

Pentru realizarea primului deziderat, după cele 12 luni de monitorizare subcurativă, lotul general de pacienți a fost subdivizat în 2 loturi funcție de parametrii EcoCG ai indicelui grosimii relative a peretelui VS (2H/D) și cei ai indicelui masei miocardului VS (IMMVS).

*Lotul A* a inclus 75 (47,5%) de pacienți cu aspect geometric normal al cordului: IMMVS în limitele normei și  $2H/D \leq 0,42$ .

*Lotul B* a inclus 83 (52,5%) de pacienți cu remodelare patologică a cordului:

- remodelare concentrică IMMVS normal, 2H/D majorat ( $>0,42$ )
- hipertrofie excentrică - IMMVS crescut, indicele 2H/D normal ( $\leq 0,42$ )
- hipertrofie concentrică - IMMVS crescut, 2H/D majorat ( $>0,42$ )

Analiza parametrilor la 39 subiecți a fost dificil de estimat și aceștia nu au intrat în nici un lot.

Din analiza rezultatelor obținute s-au dedus criteriile de prognoză pentru probabilitatea remodelării cordului patologice.

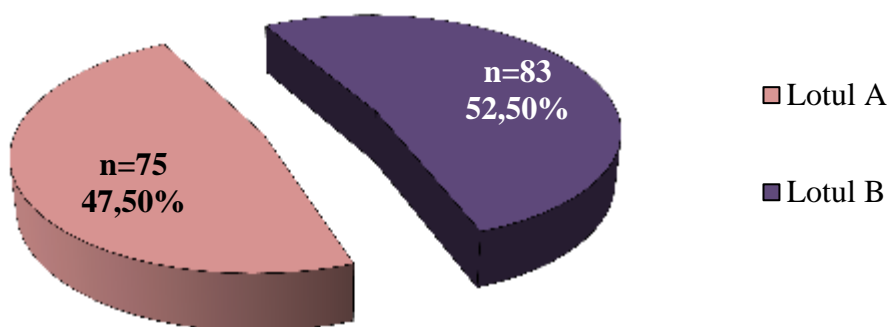


Fig. 2.5 Repartiția pacienților, în dependență tipul remodelării cordului

Nu s-au constatat diferențe semnificative între loturi privind vârsta, genul, zona de reședință, starea civilă, activitatea profesională (Tabelul 2.4).

Majoritatea pacienților cu aspect geometric normal al cordului la etapa finală a studiului au urmat perseverent programul de reabilitare cardiovasculară (lotul A - 66,67% vs lotul B - 46,99%,  $p=0,013$ ).

Tabelul 2.4 Caracteristica comparată a loturilor cu diferit tip de remodelare cardiacă

Parametri estimați		Lotul A cu aspect geometric normal n = 75		Lotul B cu remodelare patologică n = 83		$\chi^2$	P
		abs.	%	abs.	%		
Genul	Masculin	58	77,33	53	63,86	3,425	0,064
	Feminin	17	22,67	30	36,14		
Vârsta, M±m (ani)		60,8±0,7		60,9±0,6		2,675	0,654
Mediul de viață	Urban	34	45,33	49	59,04	2,967	0,085
	Rural	41	54,67	34	40,96		
Activitatea profesională	Neangajat/șomer	2	2,67	2	2,41	2,144	0,543
	Invalid	22	29,33	26	31,33		
	Pensionar	18	24,0	27	32,53		
	Angajat	33	44,0	28	33,73		
Starea civilă	Solitar	12	16,0	23	27,71	3,133	0,077
	Cu familie	63	84,0	60	72,79		
Studii	Fără studii	13	17,33	12	14,46	1,082	0,582
	Medii	30	40,0	40	48,19		
	Superioare	32	42,67	31	37,35		
Activitatea fizică	Sedentar	8	10,67	14	16,87	2,870	0,412
	Efort fizic minim	21	28,0	28	33,73		
	Efort fizic moderat	31	41,33	30	36,14		
	Regim fizic activ	15	20,0	11	13,25		
Reabilitare cardiovasculară	Nu	25	33,33	44	53,01	6,202	0,013
	Da	50	66,67	39	46,99		

**Pentru realizarea celui de al doilea scop** tot lotul de pacienți a fost divizat în 2 loturi în funcție de prezența sau nu a internărilor repetate din motive cardiace: lotul R(+), n = 94, 48,28%, a inclus pacienții care au urmat internări din motive cardiace pe parcursul a 12 luni de supraveghere și lotul R(-), n = 102, 51,72% - pacienți, care pe parcursul a 12 luni de supraveghere nu au avut nevoie de reinternare.

Loturile astfel delimitate au fost comparabile după raportul procentual de bărbați și femei, după structura de vârstă, gen, zona de reședință, starea civilă. Diferențe semnificative ( $p < 0,05$ ) s-au atestat pentru activitatea fizică și activitatea profesională: în lotul cu reinternări, în care au predominat pacienții cu un mod de viață sedentar (16,67% vs 7,45%) sau care în viața cotidiană efectuau eforturi fizice minime (38,24% vs 24,47%), de asemenea mai multe persoane cu grad de invaliditate (37,25% vs 20,21%) și mai puțini angajați (27,45% vs 53,19%), tot printre aceștia au fost mulți dintre cei care nu au îndeplinit programul de reabilitare cardiovasculară (67,65% vs 20,21%,  $p = 0,001$ ).

Tabelul 2.5. Parametrii comparați ai loturilor de studiu funcție de indicatorul de reinternări

Parametri estimați		Lotul R (+) cu reinternări n = 102		Lotul R(-) fără reinternări n = 94		$\chi^2$	P
		abs.	%	abs.	%		
Genul	Masculin	69	67,65	68	72,34	0,512	0,474
	Feminin	33	32,35	26	27,66		
Vârsta, M $\pm$ m (ani)		61,4 $\pm$ 0,7		60,7 $\pm$ 0,8		0,854	0,727
Mediul de viață	Urban	54	52,94	52	55,32	0,111	0,739
	Rural	48	47,06	42	44,68		
Activitatea profesională	Neangajat/șomer	5	4,90	1	1,06	15,79	0,001
	Invalid	38	37,25	19	20,21		
	Pensionar	31	30,39	24	25,53		
	Angajat	28	27,45	50	53,19		
Starea civilă:	Solitar	27	26,47	22	23,40	0,245	0,620
	Cu familie	75	73,53	72	76,60		
Studii	Fără studii	19	18,63	11	11,70	1,834	0,400
	Medii	45	44,12	44	46,81		
	Superioare	38	37,25	39	41,49		
Activitatea fizică	Sedentar	17	16,67	7	7,45	11,27	0,01
	Efort fizic minor	39	38,24	23	24,47		
	Efort fizic moderat	34	33,33	44	46,81		
	Activ	12	11,76	20	21,28		
Reabilitare cardiovasculară	Nu	69	67,65	19	20,21	44,49	0,001
	Da	33	32,35	75	79,79		

Funcție de tipul revascularizării loturile R (+) și R(-) au fost divizate în alte câteva subloturi:

- 1R(+) - pacienții cu reinternări după PTCA (n = 56)
- 1R(-) - pacienții fără reinternări după PTCA (n = 58)
- 2R(+) - pacienții cu reinternări după CABG (n = 26)
- 2R(-) - pacienții fără reinternări după CABG (n = 34)
- 3R(+) - pacienții cu reinternări, fără revascularizare (n = 18).

S-a constatat că repartiția pacienților după revascularizarea prin PTCA și CABG în loturi cu și fără internări a fost practic egală.

Sublotul pacienților fără revascularizare și fără reinternări a fost mic (4 pct.) și nu a fost analizat. Rezultatele sublotului 3R(+) au corespuns rezultatelor lotului 3.



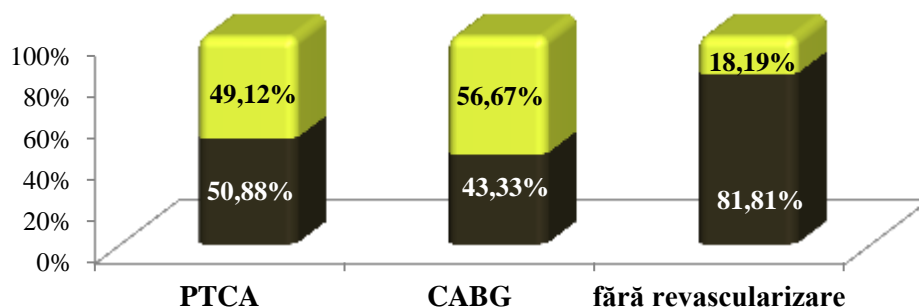
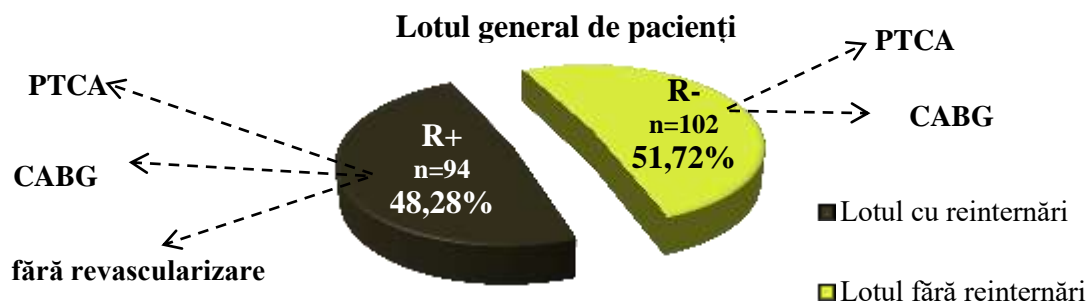


Fig. 2.6. Repartiția pacienților din studiu în funcție de rata reinternărilor și tipul revascularizării

#### 2.4. Metodele de procesare statistică a rezultatelor explorative.

Chestionarul studiului a inclus 876 întrebări, introduse în tabele de codificare și transferate personal în baza electronică de date. Analiza statistică a rezultatelor a fost efectuată în subdiviziunea de asigurare matematică a secției de monitorizare, evaluare și integrare a serviciului cardiologic IMSP Institutului de Cardiologie, folosind metodele de analiză variațională, corelațională, regresională, dispersională, descriptivă și discriminantă. Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul Chi pătrat ( $\chi^2$ ).

Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat **t** criteriul Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T criteriu de selecții coerente. Testarea egalității a trei și mai multe medii s-a efectuat prin analiză dispersională (procedeul ANOVA).

Studiul interacțiunii dintre diferiți 2 parametri cantitativi s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson ( $r$ ).

Pentru estimarea diferențelor semnificative între valorile de pondere a probelor pozitive a două grupe s-a utilizat criteriul U-Fischer. Depistarea factorilor, care influențează rata spitalizărilor repetate s-a efectuat folosind analiza discriminantă.

## 2.6 CONCLUZII la Capitolul 2.

1. Suportul științific al studiului efectuat l-au constituit recomandările și ideile, stipulate în ghidurile, elaborate de către Societatea Europeană de Cardiologie și Societatea Americană de Cardiologie.
2. Studiul s-a efectuat în 2 etape: 1) analiza prospectivă și 2) analiza retrospectivă. Analiza prospectivă a evaluat parametrii de remodelare cardiacă, statutul circulației coronariene, evenimentele ischemice recurente în dependența de tipul revascularizării. Astfel lotul general de pacienți a fost divizat în 3 loturi: lotul 1 a inclus pacienții după revascularizarea miocardului prin angioplastie coronariană percutană (PTCA; n=115), lotul 2 – pacienții după by-pass aortocoronarian (CABG; n=60). Lotul 3 - au constituit 22 pacienți care, din diferite motive, nu au fost revascularizați, deși aveau indicațiile respective.
3. Pentru determinarea criteriilor de prognoză a probabilității remodelării patologice a cordului la etapa finală lotul general de pacienți a fost divizat în alte 2 loturi: lotul A (n=75) - cu aspect geometric normal al cordului și lotul B (n=83) – cei cu remodelare patologică a cordului (remodelare concentrică+hipertrofie concentrică+hipertrofie excentrică).
4. Pentru determinarea criteriilor de probabilitate a reinternărilor din motive cardiace lotul general de pacienți a fost divizat în alte 2 loturi: lotul R(+), n=102 - cu reinternări pe parcursul la 12 luni de monitorizare și lotul R(-), n=94 - fără reinternări. Loturile cu și fără reinternări au fost divizate în dependența de tipul revascularizării pe subloturi. S-a constatat că repartiția pacienților după revascularizarea prin PTCA și CABG în loturi cu și fără internări a fost practic egală. Majoritatea pacienților fără revascularizare (81,81%) au intrat în lotul cu reinternări.
5. Majoritatea pacienților, care au intrat în lotul cu remodelare patologică a cordului (lotul B; 53,01%) și lotul cu reinternări (R+); 67,65%) nu au urmat programul de reabilitare cardiovasculară.
6. Prelucrarea statistică a fost efectuată utilizând metode matematice moderne, acceptate și utilizate în cercetări similare.

### 3. ANALIZA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR, A SINDROMULUI ISCHEMIC ȘI A EVOLUȚIEI CLINICE

#### 3.1 Analiza factorilor de risc cardiovascular în funcție de tipul revascularizării.

Analiza factorilor de risc cardiovascular nu a constatat diferențe semnificative între loturile 1 (revascularizare prin PTCA), 2 (revascularizare prin CABG) și 3 (fără revascularizare). Majoritatea pacienților în toate loturile fiind de gen masculin și prezentându-se cu hipertensiune arterială gr. II-III și dislipidemie. Diabet zaharat au prezentat în lotul 1 - 27,83% pacienți, în lotul 2 – 26,67% și în lotul 3 – 18,18%. Fumători au fost în lotul 1 – 29,5%, în lotul 2 – 20,0% și în lotul 3 – 31,8%. Valorile medii ale indicelui masei corporale au fost de <30,0 în toate loturile (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1 Factorii de risc cardiovascular în loturile cu diferit tip de revascularizare

Parametri estimați		Lotul 1 n = 115		Lotul 2 n = 60		Lotul 3 n = 22		$\chi^2$	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Genul	Masculin	76	66,8	45	75	17	77	2,11	0,348
	Feminin	39	33,92	15	25	5	23		
Hipertensiune arterială	Absentă	14	12,7	7	11,67	1	4,55	10,98	0,089
	gr.I	0		2	3,33	0			
	gr.II	47	40,87	31	51,67	7	31,82		
	gr.III	54	46,96	20	33,33	14	63,64		
Diabet zaharat corectat cu	Absent	83	72,17	44	73,33	18	81,82	2,243	0,896
	Dietă	6	5,22	2	3,33	0			
	Antidiabetice perorale	15	13,04	9	15,0	3	13,64		
	Insulină	11	9,57	5	8,33	1	4,55		
Fumat	nu	81	70,5	48	80	15	68,18	5,779	0,216
	da	34	29,5	12	20	7	31,8		
IMC, M±m		28,33±0,45		27,72±0,58		28,9±0,45		1,654	0,765
Colesterol total, M±m		5,35±0,12		5,17±0,12		5,31±0,28		1,324	0,256
Trigliceride		1,89±0,12		2,03±0,27		1,84±0,11		1,872	0,793
HDL colesterol		1,19±0,01		1,23±0,03		1,18±0,12		1,432	0,457
LDL colesterol		3,22±0,08		3,42±0,25		3,21±0,14		1,678	0,793

Notă: IMC-indicele masei corporale, HDL colesterol - lipoproteine cu densitate moleculară înaltă, LDL colesterol - lipoproteine cu densitate moleculară joasă.

#### 3.2 Estimarea sindromului ischemic în funcție de tipul revascularizării.

Conform rezultatelor coronaroangiografiei, în toate cele 3 loturi au predominat pacienții cu leziuni aterosclerotice multivasculare. Leziuni monocoronariene s-au atestat în lotul 1 la 12

(10,43%) pacienți și în lotul 2 - la 4 (6,67%). Leziuni bicoronariene s-au evidențiat la 29 (25,22%) pacienți din lotul 1, la 7 (11,67%) din lotul 2 și la 6 (27,27%) din lotul 3. Leziuni tricoronariene s-au evidențiat la 71 (61,74%) pacienți în lotul 1, la 39 (65,0%) pacienți în lotul 2 și la 14 (63,63%) pacienți din lotul 3. Astfel după numărul arterelor coronariene afectate diferențe semnificative nu s-au observat. Majoritatea pacienților din toate loturile au prezentat pat coronarian cu dominanță dreaptă (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Caracteristicile statutului coronarian în loturile cu diferit tip de revascularizare

Parametri estimați		Lotul 1 n=115		Lotul 2 n=60		Lotul 3 n=22		$\chi^2$	P
		abs	%	abs	%	abs	%		
Rezultatul coronaro angiografiei	Leziuni monocoronariene	12	10,43	4	6,67	0		12,0	0,08
	Leziuni bicoronariene	29	25,22	7	11,67	6	27,27		
	Leziuni tricoronariene	71	61,74	39	65,0	14	63,63		
	Implicarea trunchiului comun al ACS	3	2,61	10	16,64	2	9,09		
Pat coronarian	Echilibrat	18	15,93	13	21,67	3	14,29	5,08	0,63
	Cu dominanță stângă	31	27,43	18	30,0	4	19,05		
	Cu dominanță dreaptă	64	56,64	29	48,33	14	66,67		

Notă: ACS - artera coronariană stângă

Analiza anatomică a arterelor coronariene afectate de ateroscleroză a relevat diferențe semnificative pentru afectarea de >75% a segmentului proximal al arterei coronariene drepte la pacienți fără revascularizare (lotul 3).

Afectarea trunchiului comun al arterei coronariene stângi de <50% s-a înregistrat la 3 (2,61%) pacienți din lotul 1 și la 2 (9,09%) din lotul 3, iar afectarea de >50% s-a notat la 10 (16,64%) pacienți din lotul 2.

Afectarea segmentului proximal al arterei coronariene stângi de <50% s-a constatat la pacienții asistați prin PTCA (lotul 1), cea de >50% - la pacienții după CABG (lotul 2) și la cei nerevascularizați (lotul 3, vezi Tabelul 3.2.).

Revascularizare completă anatomic necondiționată (toate arterele principale cu stenoza de >50% sunt revascularizate) s-a constatat la pacienți după PTCA în 79,3% de cazuri și la pacienți după CABG – în 94,7%.

Ponderea pacienților cu IMV în anamneză a fost mai înaltă decât a celor fără IMV în toate loturile: lotul 1 - 65,33%, lotul 2 - 76,67% și lotul 3 - 72,72% (Figura 3.1).

Tabelul 3.3. Severitatea graduală a leziunilor aterosclerotice în arterele coronariene după rezultatele coronaroangiografiei

lotul	Artera coronariană	<50 %		50-75 %		>75 %		$\chi^2$	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
1	RCA I	47	40,86	11	9,56	6	5,21	26,381	0,03
2		18	30,0	16	26,66	10	16,66		
3		10	50,0	3	13,63	7	31,81		
1	RCA II	38	33,04	11	9,56	34	29,56	16,94	n/s
2		22	36,66	8	13,33	17	28,33		
3		7	31,82	5	22,72	8	36,36		
1	RCA III	27	23,47	7	6,08	21	18,26	12,66	n/s
2		19	31,66	11	18,33	13	21,66		
3		7	31,82	5	22,72	4	18,18		
1	LM	3	3 (2,60)	0		0		25,81	0,001
2		0		5	8,33	5	8,33		
3		2	9,09	0		0			
1	LAD I	35	30,43	15	13,04	19	16,52	21,07	0,02
2		11	18,33	19	31,66	25	41,66		
3		8	36,36	4	18,18	6	27,27		
1	LAD II	32	27,82	8	6,95	52	45,21	18,70	0,05
2		11	18,33	17	28,33	27	45,0		
3		5 (22,72)		5 (22,72)		9	40,9		
1	LAD III	30	26,08	11	9,56	14	12,17	29,56	0,001
2		17	28,33	13	21,66	22	36,66		
3		4	18,18	8	36,36	8	36,36		
1	aCx proximal	34	29,56	30	26,08	12	10,43	16,10	n/s
2		20	33,33	14	23,33	8	13,33		
3		4	18,18	6	27,27	4	18,18		
1	aCx distal	21	18,26	13	11,30	13	11,30	12,55	n/s
2		12	20,0	13	21,66	14	23,33		
3		6	27,27	3	13,63	3	13,63		

Notă: RCA-artera coronariană dreaptă, LM-trunchiul comun al arterei coronariene stânga, LAD-artera descendentă anterioară, aCx-artera circumflexă.

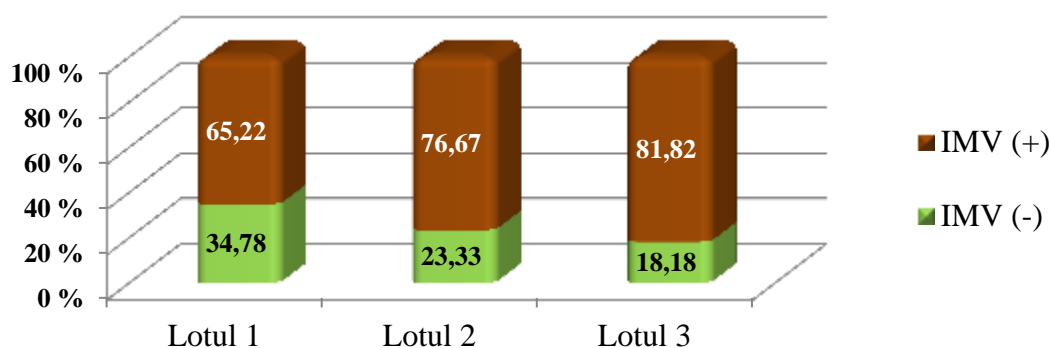


Figura 3.1 Ponderea pacienților cu infarct miocardic suportat în loturile cu diferit tip de revascularizare

Datele din tabelul 3.4 denotă lipsa unor diferențe semnificative între loturi după rata de pacienți cu infarct miocardic vechi non Q sau cu unda Q și după localizarea infarctului miocardic. Totodată, în lotul 3 s-a observat un număr mai mare (statistic nesemnificativ) de pacienți cu infarct miocardic cu localizare anterioară și cu unda Q.

Tabelul 3.4. Parametri comparați ai infarctului miocardic prezent în anamneza loturilor cu diferit tip de revascularizare

Parametri estimați		Lotul 1 n=115		Lotul 2 n=60		Lotul 3 n=22		$\chi^2$	P
		abs	%	abs	%	abs	%		
Infarct miocardic în anamneză	Absent	40	34,78	14	23,33	4	18,18	7,61	0,11
	Non Q	23	20,0	10	16,67	2	9,09		
	Cu unda Q	52	45,22	36	60,0	16	72,73		
Localizarea infarctului	Absent	40	34,67	14	23,33	4	18,18	12,8	0,12
	Anterior	18	16,52	19	31,67	11	45,45		
	Inferior	19	25,33	20	24,10	4	18,18		
	Antero-inferior	20	17,39	12	20,0	3	13,4		
	Posterior	1	0,87	0		0			

**Evaluarea capacității de lucru** s-a practicat la toate etapele de monitorizare prin intermediul testului cu efort fizic dozat (CEM). Pentru pacienții revascularizați prin CABG (lotul 2) prima testare cu efort fizic dozat s-a efectuat la 1 lună după tratamentul chirurgical.

Cel mai exact parametru de estimare a capacității de lucru este reprezentat de capacitatea maximă de utilizare a oxigenului ( $VO_2$ max). La etapa inițială  $VO_2$  max. a fost comparabil în toate cele 3 loturi. Începând cu luna a 3-a de monitorizare, în loturile 1 și 2 s-a observat creșterea progresivă a  $VO_2$  max., care a atins spre etapa finală valori practic egale ( $2,14 \pm 0,09$  l/min în lotul 1 și, respectiv,  $2,12 \pm 0,05$  l/min – în lotul 2).

Un alt parametru fidel al capacității de lucru este dublul produs (DP). În loturile 1 și 2 DP s-a majorat progresiv începând de la 3 luni de monitorizare, de altfel în lotul 2 acest parametru s-a amplificat mai pronunțat. Durata testului (DT), volumul total de lucru (VTL) îndeplinit, puterea ultimei trepte (PUT) s-au majorat semnificativ în loturile 1 și 2 spre finele studiului.

Concomitent s-a constatat reducerea semnificativă a valorilor medii ale indicelui de utilizare a energiei (IUE). La 12 luni de monitorizare IUE s-a micșorat în lotul 1 cu 34,28% (de la  $14,15 \pm 2,31$  un până la  $9,30 \pm 0,55$  un;  $p < 0,05$ ), în lotul 2 - cu 54,70% (de la  $15,45$  un  $\pm 2,82$  până la  $7,0 \pm 0,33$  un;  $p < 0,001$ ). Modificările parametrilor estimați în testul de CEM s-au prezentat mai pronunțate la pacienții revascularizați prin CABG.

În lotul 3 la etapa inițială VO<sub>2</sub> max. și DP au prezentat valori statistic semnificativ mai mici și au urmat un dinamic insemnificativ pe toată perioada monitorizării. La termenul de 12 luni IUE s-a majorat cu 13,95% (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Dinamicul testului cu efort fizic dozat (CEM) practicat la diferite etape de studiu

Parametri	lotul	Inițial, M±m	3 luni, M±m	6 luni, M±m	12 luni, M±m
DT, sec	1	412,94±25,14	398,71±12,34	397,0±16,9	512,30±21,06α
	2	341,0±28,06	415,76±18,71	511,0±15,5§	581,0±12,5§α
	3	289,0±12,52	284±11,92#	288,0±10,41#	292,0±17,95** ##
VTL, kgm	1	1335±336,0	1711±140,23	1962±432	2732±156,6α
	2	1283±234,0	1991±160,71	2846±212§	3457±145§αα
	3	982,5±22,6	996,5±34,2*	1024,7±12,9*	1077±29,7**###
PUT, kgm/min	1	339,4±22,7	382,65±12,4	375,0±34,5	447,18±12,7α
	2	315,0±26,9	386,53±16,9	460,0±13,8α	508,0±10,9αα
	3	285,0±10,32	289,0±11,38*#	295,0±12,22*##	297,0±29,46*##
IUE, un	1	14,15±2,31	11,95±0,62	12,2±2,6	9,30±0,55α
	2	15,45±2,82	12,06±1,06	8,8±0,62α	7,0±0,33§αα
	3	16,7±1,24	17,03±7,13*#	19,09±3,16*#	19,03±7,13**###
VO <sub>2</sub> max, l/min	1	1,87±0,09	1,92±0,06	2,14±0,25	2,14±0,09
	2	1,83±0,16	1,95±0,06	2,02±0,08	2,12±0,05§
	3	1,8±0,31	1,6±0,21*#	1,6±0,29*#	1,7±0,33
DP, un	1	20136±470,8	21181±1256	21436±450,5	21958±463α
	2	18483±1324	20590±660,48	22137±448,8	22825±443αα
	3	17426±565,9*	18136±390,8	18115±570,3	18207±2854***###
DAM, %	1	27,66±4,90	28,32±1,42	24,6±1,81	19,39±1,52α
	2	30,13±4,94	25,34±2,43	23,4±2,31	18,92±1,4α
	3	45,2±3,48	46,2±3,18	48,2±2,58	49,22±1,9*#
DAF, %	1	33,14±3,95	32,14±3,74	30,16±1,86	24,13±2,75
	2	38,55±5,24	31,14±4,05	28,14±3,73	23,54±1,84
	3	54,0±2,28	63,14±2,95	62,72±1,55	60,52±2,71

Notă: \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 (\*-p<0,05, \*\*-p<0,001), #-diferențe semnificative între loturile 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001); §- diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001), α-diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială (α-p<0,05; αα-p<0,001), DT- durata testului, VTL-volumul total de lucru, IUE-indicele utilizării energiei, PUT-puterea ultimei trepte, VO<sub>2</sub> max - capacitatea maximală de utilizare a oxigenului, DAM- deficit aerobic miocardic, DAF-deficit aerobic funcțional

Analiza valorilor deficitului aerobic funcțional (DAF), apreciate în lotul 1 (33,14±3,95%) și lotul 2 (38,55±5,24%) la etapa inițială, a remarcat reducerea ușoară a capacității de lucru, dar care spre finele monitorizării a devenit minimă în ambele loturi (lotul 1 - 24,13±2,75% și lotul 2 - 23,54 ±1,84%).

La etapa inițială valorile deficitului aerobic miocardic (DAM) au indicat în lotul 1 27,66±4,90% și în lotul 2 - 30,13±4,94%, ceea ce anunța un deficit aerobic minimal. La etapa

finală valorile DAM de  $19,39 \pm 1,52\%$  în lotul 1 și de  $18,92 \pm 1,4\%$  în lotul 2 au fost estimate ca fiind un deficit aerobic miocardic absent.

În lotul 3 valorile DAF la etapa inițială au relevat reducerea moderată ( $54,0 \pm 2,28$ ) a capacității de lucru, indicator care a rămas la aproximativ același nivel ( $60,52 \pm 2,71$ ) și spre finalul cercetării. Valorile DAM ( $45,2 \pm 3,48$ ) la etapa inițială au fost interpretate ca deficit aerobic miocardic moderat, iar pe parcursul monitorizării acestea au persistat la nivelul valorilor inițiale. Analiza comparată a DAF și DAM în lotul 3 a relevat reducerea capacității de efort datorată tulburărilor de circulație coronariană (Tabelul 3.5).

**Evaluarea toleranței la efort fizic dozat.** Inițial loturile nu prezentau diferențe concludente după ponderea pacienților cu toleranță de efort fizic joasă, moderată și înaltă. În lotul 2 s-a notat un număr nesemnificativ mai mare de pacienți cu toleranța joasă și moderată, comparativ cu loturile 1 și 3. Pe parcursul perioadei de supraveghere în lotul 1 și 2 s-a majorat numărul pacienților cu grad mai mare de toleranță la efort fizic. Astfel, în lotul 1 numărul pacienților cu toleranța înaltă s-a majorat cu  $40,8\%$ ;  $p < 0,001$ , în lotul 2 - cu  $54,9\%$ ;  $p < 0,001$ . Concomitent s-a redus semnificativ numărul pacienților cu toleranță moderată: în lotul 1 - cu  $33,4\%$ ;  $p = 0,001$ , iar în lotul 2 - cu  $29,9\%$ ;  $p < 0,05$ . Nesemnificativ s-a redus numărul pacienților cu toleranța joasă: în lotul 1 - cu  $3,5\%$ , iar în lotul 2 - cu  $5\%$ . Lotul 3 nu a demonstrat o dinamică evidentă pe parcursul perioadei de supraveghere (Figura 3.2).

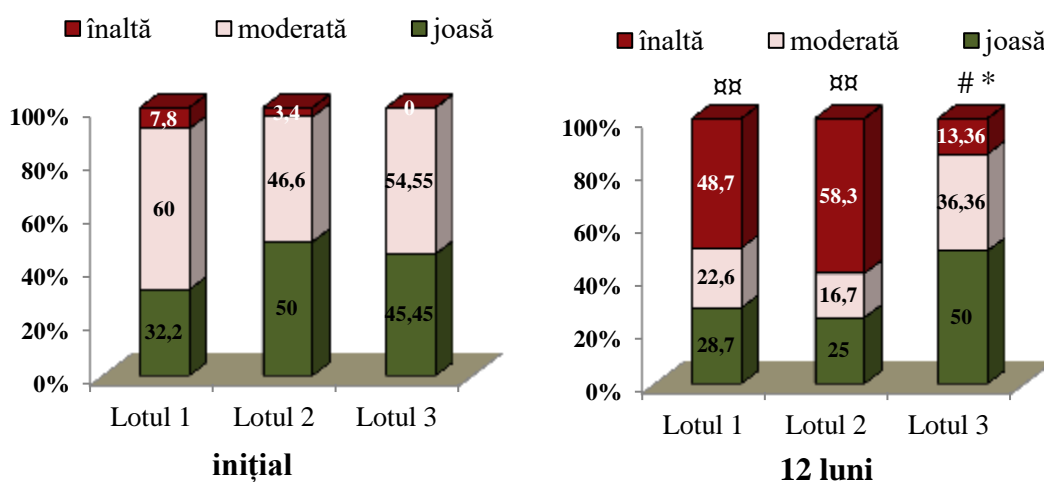


Fig. 3.2. Toleranța la efort fizic conform testului cu efort fizic dozat (CEM)

*Notă:* § - diferențe semnificative între loturile 1 și 2 ( $p < 0,05$ ), \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 ( $p < 0,05$ ), # - diferențe semnificative între loturile 2 și 3 ( $p < 0,05$ ), α - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială (α -  $p < 0,05$ , αα -  $p < 0,001$ )

Evoluția evident pozitivă a capacității de lucru și a toleranței de efort fizic a fost documentată la pacienții revascularizați, indiferent de metoda practică – PTCA sau CABG. La etapa finală rezultatele obținute în loturile 1 și 2 au fost comparabile. Majorarea capacității de



efort fizic s-a profilat mai evident la pacienții cu o toleranță moderată de efort fizic la etapa inițială. La pacienții ce s-au prezentat din start cu o toleranță joasă la efort fizic evoluția indicelui nu a fost una relevantă. Capacitatea de lucru și toleranța de efort fizic a pacienților nerevascularizați (lotul 3) a rămas pe parcursul monitorizării fără schimbări statistice semnificative.

Concomitent cu majorarea capacității de lucru și a toleranței la efort fizic, printre pacienții supuși revascularizării miocardului s-a constatat diminuarea numerică a celor cu semne de ischemie în testul CEM: de la 22,6 până la 12,38% - în lotul 1 și de la 40 până la 21,81% - în lotul 2. S-a majorat, în schimb, rata de pacienți care au atins valori submaximale ale FCC: de la 28,69 până la 56,19% - în lotul 1 și de la 20 până la 63,63% - în lotul 2 (Figura 3.3; 3.4).

În lotul 3 rata de pacienți, la care inițial s-au înregistrat semne de ischemie în testul cu efort fizic dozat, a rămas practic neschimbată spre etapa finală, chiar dacă s-a majorat statistic nesemnificativ numărul de pacienți care au atins valori submaximale ale FCC - de la 2,7 până la 10,0% (Figura 3.3; 3.4).

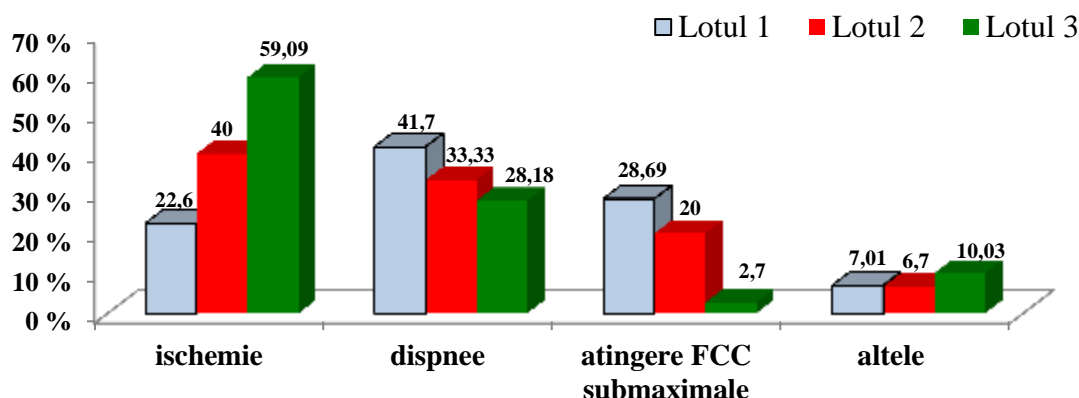


Fig. 3.3 Criteriile de sistare a testului cu efort fizic dozat la etapa inițială

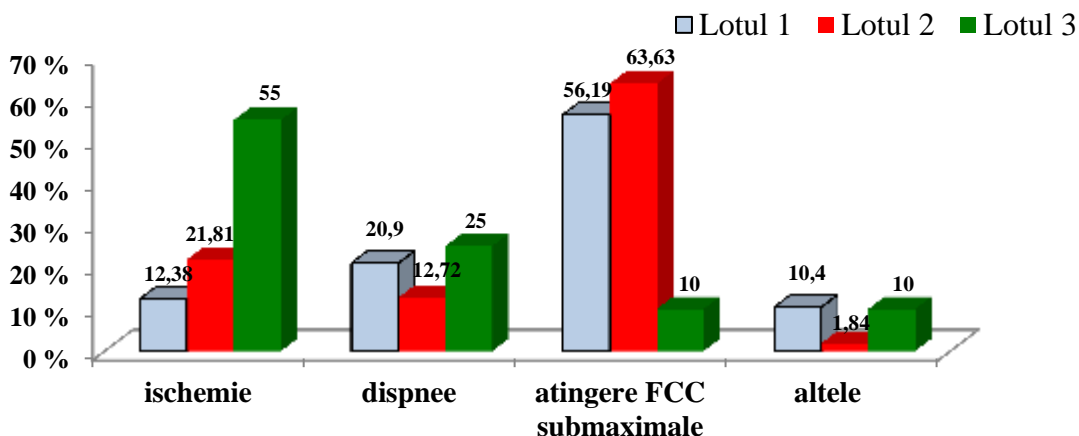


Fig. 3.4 Criteriile de sistare a testului cu efort fizic dozat la etapa finală

De consemnat faptul că rezultatele testului de “mers timp de 6 minute” la etapa finală au fost comparabile cu rezultatele testului cu efort fizic dozat. Distanța parcursă în testul de „mers timp de 6 minute” s-a majorat în toate loturile, dar mai evident la pacienții supuși revascularizării miocardului. Către etapa finală distanța parcursă în testul de “mers timp de 6 minute” s-a majorat în lotul 2 cu 59,21%, în lotul 1 cu 45,97%, iar în lotul 3 - cu 25,91% (Figura 3.5).

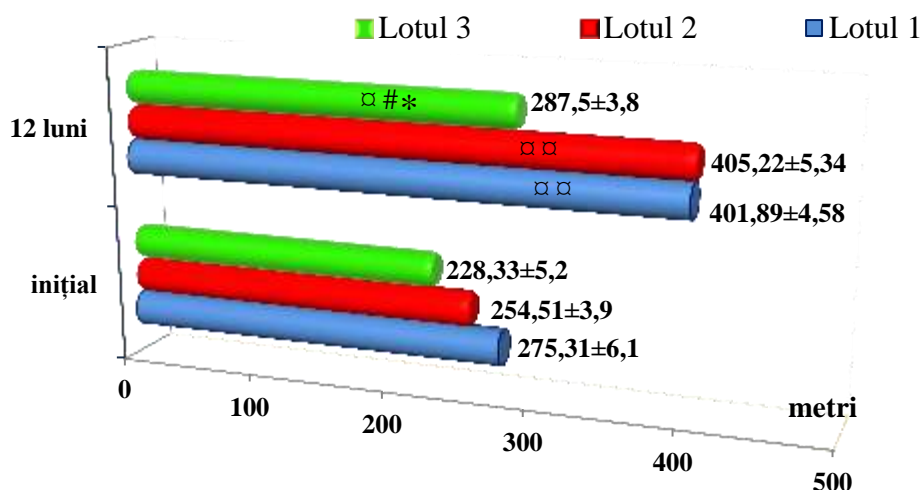


Fig. 3.5 Distanța parcursă în testul mers timp de 6 minute inițial și la 12 luni de monitorizare în loturile de studiu

*Notă:* \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 (\* -  $p < 0,05$ ), # - diferențe semnificative între loturile 2 și 3 (# -  $p < 0,05$ ); § - diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (§ -  $p < 0,05$ ), □ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială (□ -  $p < 0,05$ ).

### Rezultatele monitoringul ECG 24 ore după metoda Holter în dependența de tipul revascularizării.

Numărul de extrasistole supraventriculare și ventriculare a fost nesemnificativ mai elevat în primele 3 luni de supraveghere la pacienții supuși revascularizării miocardului prin CABG, comparativ cu pacienții după PTCA (Tabelul 3.6).

Parametrii de timp ai variabilității ritmului cardiac (SDNN, ASDNN și SDANN) au persistat semnificativ mai mici la pacienții revascularizați prin CABG, comparativ cu lotul de pacienți după PTCA ( $p < 0,05$ ), pe toată perioada de supraveghere.

Indiferent, însă, de majorarea statistic evidență a parametrilor de variabilitate a ritmului cardiac, la pacienții revascularizați prin CABG s-a urmărit recuperarea treptată spre etapa finală a activității sistemului nervos simpatic (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6 Rezultatele monitoringul ECG 24 ore după metoda Holter în loturile de studiu

Parametri	lotul	Inițial, M±m	3 luni, M±m	6 luni, M±m	12 luni, M±m
Extrasistole supraventriculare	1	56,58±18,38	253,73±226,3	201,35±122,6	177,73±101,6
	2	312,42±20,81	525,81±475,8	124,92±66,44	61,57±23,14
Cuplete supraventriculare	1	6,08±3,72	0,56±0,31	7,94±6,89	1,65±0,88
	2	1,85±0,99	4,54±1,73§	4,69±2,21	15,57±11,03
Episoade de tahiaritmii supraventriculare	1	0,20±0,02	0	7,05±6,5	0,07±0,05
	2	0,42±0,03	0,18±0,18	0	0,15±0,05
Extrasistole ventriculare	1	342,95±145,33	202,62±115,2	77,58±28,73	1024±517,82
	2	4406±2703	5132±3388	567±410	1662±1569
Cuplete ventriculare	1	7,08±4,3	0,75±0,62	1,23±3,32	10,07±7,62
	2	2,07±0,86	1,36±1,0	15,15±11,11	10,0±9,55
Episoade de tahicardie ventriculară	1	0,20±0,12	0,06±0,06	0,11±0,09	1,84±1,72
	2	0,07±0,07	0,09±0,09	0,15±0,08	0,05±0,05
SDNN, ms	1	137,76±11,06§	145,72±8,62	159,27±19,87§	154,55±11,72§
	2	92,05±16,4	108,49±14,00	111,81±10,9	120,06±6,9 □
ASDNN, ms	1	68,95±9,6§	69,92±8,77	72,60±10,83	74,22±11,20
	2	38,20±6,60	43,65±7,54	50,41±7,30	69,13±17,97 □
SDANN, ms	1	111,08±6,27§	119,94±7,13§	119,60±12,64	123,10±6,56§
	2	75,92±6,86	91,76±9,52	94,28±8,42	102,41±5,37 □
RMSSD, ms	1	64,38±14,83	71,62±17,38	88,07±31,95	88,06±21,76
	2	44,46±18,68	47,68±21,65	49,1±10,06	49,40±7,02 □

Notă: □ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială,  $p < 0,05$ ; §- diferențe semnificative între loturile,  $p < 0,05$ , SDNN - deviația standard de la durata medie a intervalelor R-R sinusale; SDANN – deviația standard a mediei duratei intervalelor R-R, calculate în toate perioadele de înregistrare în afară de cele scurte (de 5 minute); SDNN *index* (ASDNN) – media devierilor standarde ale duratei intervalelor R-R înregistrate numai în intervale de 5 min; RMSSD – rădăcina pătrată a sumei diferențelor pătrate între intervalele R-R sinusale succesive

Analiza corelațională a evidențiat afinități clare între parametrii variabilității ritmului cardiac, parametrii funcției de contractilitate globală a VS și NTproBNP.

S-a notat și o corelație lineară pozitivă de intensitate medie cu FEVS și FSVS a SDNN, ASDNN, SDANN, RMSSD. Apoi și o corelație lineară negativă de intensitate înaltă cu NTproBNP a SDNN, ASDNN, SDANN, RMSSD.

Această confruntare denotă cum că scăderea contractilității globale a VS, concomitent cu majorarea NTproBNP, este asociată cu dereglarea variabilității ritmului cardiac (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7 Analiza corelațională a variabilității ritmului cardiac cu parametrii funcției de contractilitate globală VS și NTproBNP

Parametrii variabilității ritmului cardiac	Coeficientul r (Pearson)		
	FEVS	FSVS	NTproBNP
SDNN	+0,48, p=0,003	+0,42, p=0,008	-0,65, p=0,01
ASDNN	+0,50, p=0,002	+0,38, p=0,02	-0,75, p=0,001
SDANN	+0,45, p=0,007	+0,39, p=0,01	-0,63, p=0,01
RMSSD	+0,36, p=0,03	+0,32, p=0,05	-0,65, p=0,01

*Notă:* SDNN - deviația standard de la durata medie a intervalelor R-R sinusale; SDANN – deviația standard a mediei duratei intervalelor R-R, calculate în toate perioadele de înregistrare în afară de cele scurte (de 5 minute); SDNN *index* (ASDNN) – media devierilor standarde ale duratei intervalelor R-R înregistrate numai în intervale de 5 min; RMSSD – rădăcina pătrată a sumei diferențelor pătrate între intervalele R-R sinusale succesive, VS - ventriculul stâng, FEVS - fracția de ejeție din VS, FSVS - fracția de scurtare a VS.

### 3.3 Evoluția clinică a pacienților în dependența de tipul revascularizării.

La etapa inițială în toate loturile cei mai mulți dintre pacienți s-au prezentat ca având angina pectorală (AP) de clasa funcțională (CF) III. Începând cu etapa de monitorizare la 3 luni, s-a consemnat îmbunătățirea evoluției clinice a AP la pacienții revascularizați, care s-a tradus cu trecerea la CF I a 13,04% dintre pacienți din lotul 1 (Figura 3.6) și a 30,0% - din cei referiți în lotul 2 (Figura 3.7). Concomitent s-a redus semnificativ numărul de pacienți referiți la CF III (în lotul 1 cu 52,16%, iar în lotul 2 - cu 53,33%;  $p < 0,001$ ).

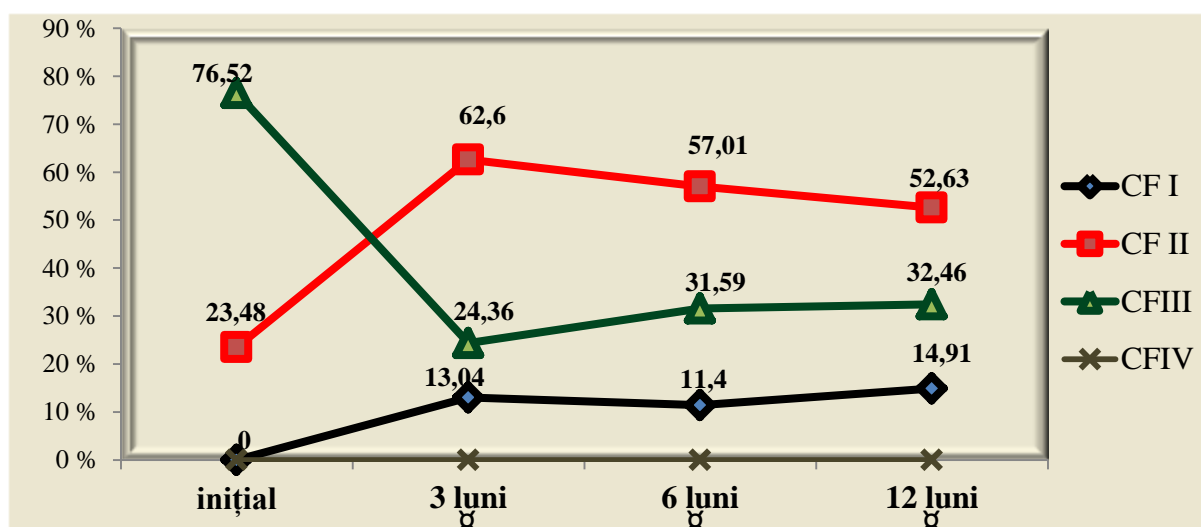


Fig. 3.6 Evoluția clinică a clasei funcționale de angina pectorală în lotul 1

*Notă:* ⌘ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială,  $p < 0,05$

Evoluție clinică pozitivă, manifestată prin trecerea masivă la CF a AP mai mică s-a atestat în special la pacienții supuși revascularizării coronariene, mai pronunțată printre cei asistați prin revascularizare chirurgicală. Către etapa finală majoritatea pacienților din lotul 1 (52,63%) și lotul 2 (48,33%) s-au referit în CF II de AP. În CF I s-au încadrat 14,91% de pacienți din lotul 1 și 40,0% - din lotul 2 (Figura 3.6; 3,7).

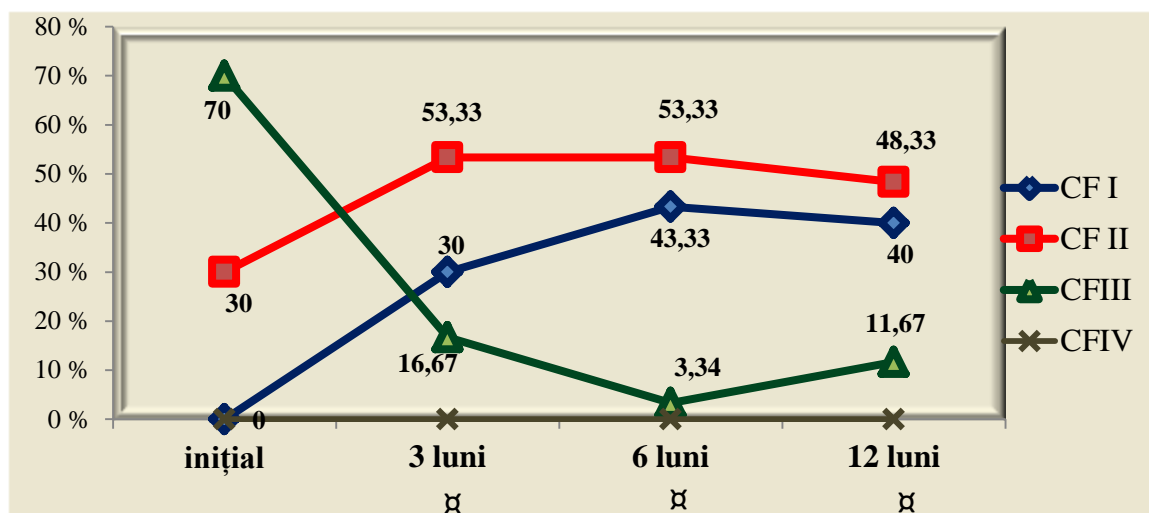


Fig. 3.7 Evoluția clinică a clasei funcționale de angina pectorală în lotul 2

Notă: ⚭ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială,  $p < 0,05$

La pacienți fără revascularizare evoluția clinică a AP a fost una pozitivă, dar nu atât de spectaculoasă. Spre finele studiului la CF AP II au fost pasați 22,72% de pacienți ( $p < 0,05$ ), concomitent s-a micșorat numărul celor încadrați în CF III - cu 36,37%,  $p < 0,05$ . Tot în acest lot s-a remarcat și fenomenul de referire la o CF mai severă de AP (IV) - 13,63 % de pacienți,  $p < 0,05$  (Figura 3.8).

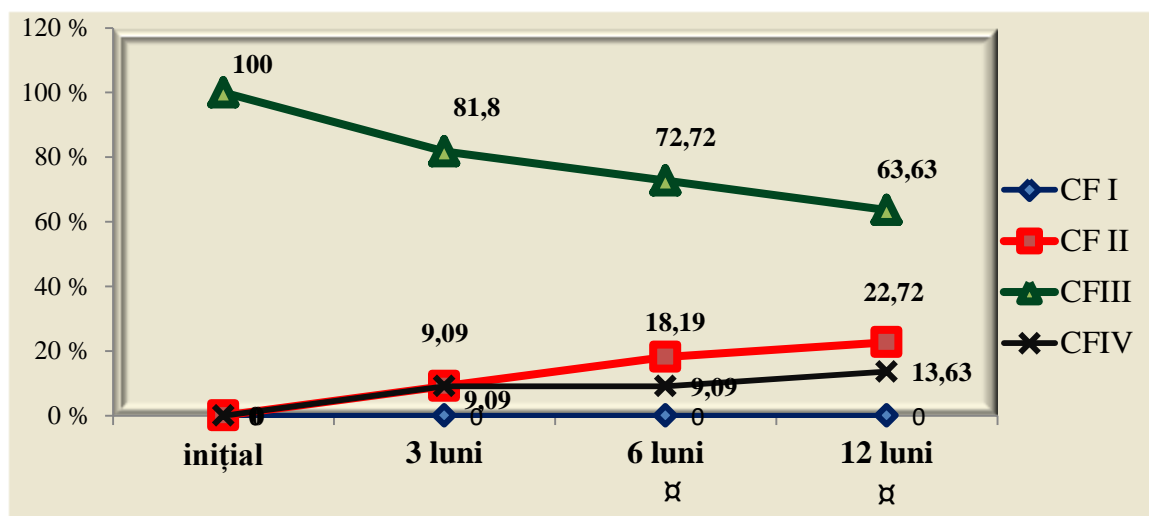


Fig. 3.8 Evoluția clinică a clasei funcționale de angina pectorală în lotul 3

Notă: ⚭ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială,  $p < 0,05$

**Rata de evenimente ischemice recurente de tip AP instabilă** produse pe parcursul primului an de supraveghere în lotul 1 a constituit 21,73% (25 pacienți), 18,33% (11 pacienți) – în lotul 2, și 36,36% (8 pacienți) - în lotul 3. Infarct miocardic repetat s-a înregistrat la 4 (3,47%) pacienți din lotul 1, la 1 (1,66%) pacient din lotul 2 și la încă 1 (4,54%) pacient din lotul 3 (Figura 3.9).

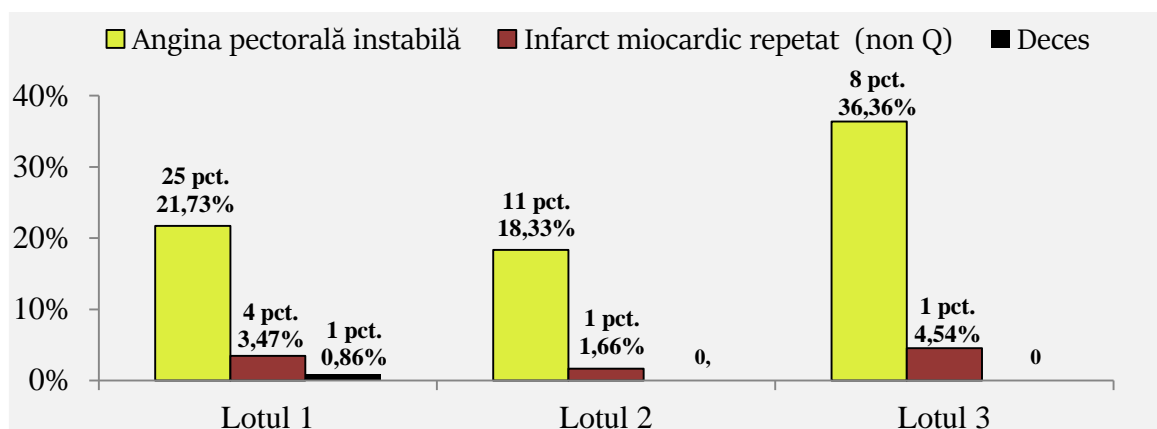


Fig. 3.9. Rata evenimentelor ischemice recurente de tip angina pectorală instabilă, infarct miocardic repetat și decese ce au survenit pe traiectul perioadei de supraveghere

Pe parcursul celor 12 luni de supraveghere în lotul 2 și 3 nu s-au înregistrat cazuri de deces. A sucombat 1 pacient din lotul 1: **bărbat de 59 de ani**, fumător, obez, hipertensiv, căruia în noiembrie 2012 i s-a efectuat revascularizarea miocardului prin PTCA (artera coronariană dreaptă, segmentul II și artera descendentă anterioară, segmentul II). În aprilie 2013 pacientul revine pentru consult din cauza dispneei progrediente. Coronaroangiografia efectuată acestuia a relevat leziuni aterosclerotice stenozante triconariene, restenoză intrastent (pe artera descendentă anterioară). Angiografia periferică a membrilor inferioare a depistat afectarea aterosclerotică difuză a segmentului infrarenal al aortei abdominale, precum și leziuni aterosclerotice stenozante difuze pe arterele femurale și tibiale. Pacientul a refuzat efectuarea tratamentului chirurgical. A decedat din cauza IMA în noiembrie 2013.

### 3.4 Analiza retrospectivă a factorilor de risc cardiovascular, a sindromului ischemic și a capacității de lucru în dependență de tipul remodelării cordului.

În lotul cu aspect geometric normal al cordului (lotul A) și în cel cu remodelare patologică a cordului (lotul B) s-a constatat diferențe semnificative ale valorilor de LDL colesterol, ultimul fiind evident mai elevat în lotul B ( $2,83 \pm 0,06$  mmol/l vs  $2,39 \pm 0,17$  mmol/l în lotul A;  $p=0,03$ ). Și titrele de colesterol total au fost nesemnificativ mai mari în lotul B ( $4,62 \pm 0,08$  mmol/l vs  $4,18 \pm 0,08$  mmol/l în lotul A;  $p=0,06$ ). Diferențe semnificative pentru raportul femei/bărbați nu s-au notat, doar că rata pacienților de gen feminin a fost ceva mai mare în lotul B (36,14 vs

22,67 în lotul A; p=0,064). În lotul B s-a atestat un număr nesemnificativ mai mare de pacienți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat, tratat cu antidiabetice orale și insulină (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Factorii de risc cardiovascular în loturile cu diferit tip de remodelare cardiacă

Parametri estimați		Lotul A n = 75		Lotul B n = 83		$\chi^2$	P
		abs.	%	abs.	%		
Genul	Masculin	58	77,33	53	63,86	3,425	0,064
	Feminin	17	22,67	30	36,14		
Hipertensiune arterială	Absentă	11	14,67	5	6,02	5,001	0,172
	gr.I	0		2	2,41		
	gr.II	33	44,0	37	44,58		
	gr.III	31	41,33	39	46,99		
Diabet zaharat corectat cu	absent	58	77,33	55	66,27	2,578	0,461
	dieta	3	4,0	4	4,82		
	antidiabetice perorale	9	12,0	14	16,87		
	Insulin	5	6,67	10	12,05		
Fumatul	nu	38	50,67	51	61,45	1,952	0,377
	da	21	28,0	17	20,48		
	exfumator	16	21,33	15	18,07		
IMC, M±m		27,63±0,35		28,42±0,43		1,344	0,665
Colesterol total, M±m		4,18±0,08		4,62±0,08		1,963	0,060
Trigliceride		1,13±0,06		1,16±0,03		0,913	0,371
HDL colesterol		1,26±0,03		1,15±0,01		1,678	0,112
LDL colesterol		2,39±0,17		2,83±0,06		15,76	0,030

*Notă:* IMC – indicele masei corporale, HDL colesterol- lipoproteine cu densitate moleculară înaltă, LDL colesterol-lipoproteine cu densitate moleculară joasă

**Analiza retrospectivă a statutului coronarian** (Tabelul 3.9) nu a evidențiat diferențe concludente între lotul A și lotul B pentru numărul arterelor coronariene afectate și dominanța patului coronarian. Coronarangiografie repetată au efectuat 22,97% de pacienți din lotul A și 21,69% din lotul B.

Tabelul 3.9. Statutul coronarian în loturile cu diferit tip de remodelare cardiacă

Parametri estimați		Lotul A n = 75		Lotul B n = 83		$\chi^2$	P
		abs	%	abs	%		
Rezultatul coronaro angiografiei:	Leziuni monocoronariene	9	12,0	6	7,23	5,264	0,261
	Leziuni bicoronariene	19	25,33	16	19,28		
	Leziuni tricoronariene	44	58,67	54	65,06		
	Implicarea trunchiului comun al arterei coronariene stângi	3	4,0	7	8,43		
Patul coronarian	Echilibrat	15	20,27	13	15,85	5,081	0,081
	Cu dominanță stângă	26	35,14	18	21,95		
	Cu dominanță dreapta	33	44,59	51	62,20		
Coronarangiografia repetată		17	22,97	18	21,69	0,037	0,847

Ponderea pacienților cu IMV în anamneză a fost mai înaltă decât a celor fără IMV în ambele loturi: lotul A - 65,33%, lotul B – 71,08% (Figura 3.10).

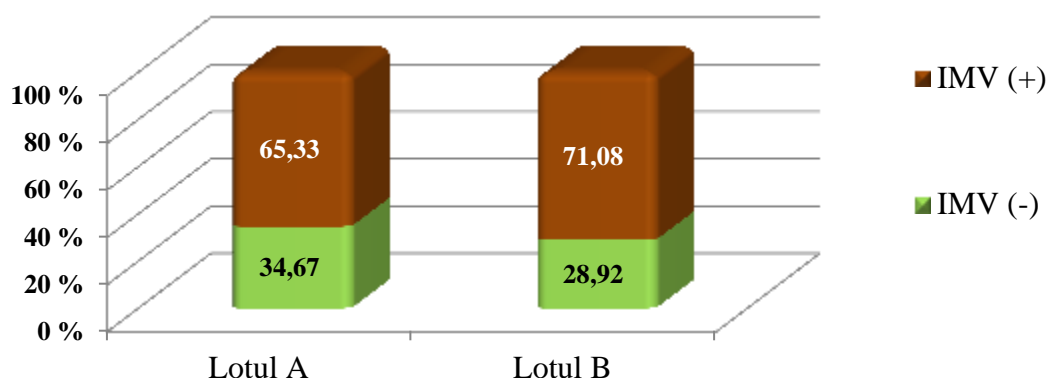


Fig. 3.10 Ponderea pacienților cu antecedente de infarct miocardic în loturile cu diferit tip de remodelare cardiacă

Datele din tabelul 3.10 denotă lipsa diferenței concludente între loturi pentru rata de pacienți cu infarct miocardic vechi cu unda Q și după localizarea anatomică a acestuia. Totodată în lotul B s-a observat un număr mai mare de pacienți cu infarct miocardic vechi non Q (lotul A – 8,0% vs lotul B – 20,48%).

Tab. 3.10. Caracteristica comparată a loturilor cu diferit tip de remodelare cardiacă funcție de prezența infarctului miocardic în anamneză

Parametri estimați		Lotul A n=75		Lotul B n=83		$\chi^2$	P
		abs.	%	abs.	%		
Infarct miocardic în anamneză	Absent	26	34,67	24	28,92	4,96	0,084
	Non Q	6	8,0	17	20,48		
	Cu unda Q	43	57,33	42	50,60		
Localizarea infarctului	Absent	26	34,67	24	28,92	1,903	0,754
	Anterior	16	21,33	22	26,51		
	Inferior	19	25,33	20	24,10		
	Antero-inferior	13	17,33	16	19,28		
	Posterior	1	1,33	0			

**Analiza capacității de lucru și a toleranței de efort fizic conform rezultatelor CEM.** Analiza comparată a rezultatelor testului cu efort fizic dozat la etapa finală a notat diferențe concludente ale parametrilor de capacitate de efort, care au urmat o evoluție pozitivă în lotul de pacienți cu aspect geometric normal al cordului: VO<sub>2</sub> max. în lotul A - 2,2 l/min vs 1,9 l/min - în lotul B; p=0,04; DP în lotul A - 22055±384,68 un vs 18492±679,52 un - în lotul B; p=0,001; VTL în lotul A a constituit 2790±138,35 kgm vs 1387±284,58 kgm în lotul B; p=0,001; PUT în lotul A - 454,77±11,49 kgm/min vs 295,83±31,55 kgm/min - în lotul B; p=0,001; IUE – în lotul A - 9,36±0,54 un vs 17,9±2,82 un - în lotul B, p=0,001.



Valorile DAF și DAM de asemenea au prezentat diferențe concludente între loturi: pe parcursul monitorizării în lotul A DAM s-a diminuat de la 30,12% până la 18,7%,  $p=0,001$ , de vreme ce în lotul B DAM a rămas fără un dinamic evident (de la  $46,0\pm 5,4\%$  până la  $45,4\pm 4,4\%$ ,  $p>0,05$ ). DAF în lotul A s-a micșorat de la 32,17% până la 21,75%,  $p<0,05$ , iar în lotul B acest indice a avut o tendință spre majorare (de la  $40,2\pm 5,8\%$  până la  $45,4\pm 3,8\%$ ,  $p>0,05$ ). Evoluția pozitivă a capacității de lucru la pacienții cu aspect geometric normal al cordului a fost similară cu parametrii toleranței de efort fizic. În lotul de pacienți cu remodelare patologică reducerea moderată a capacității de lucru apreciată la etapa inițială a rămas practic fără schimbări și spre finalul studiului.

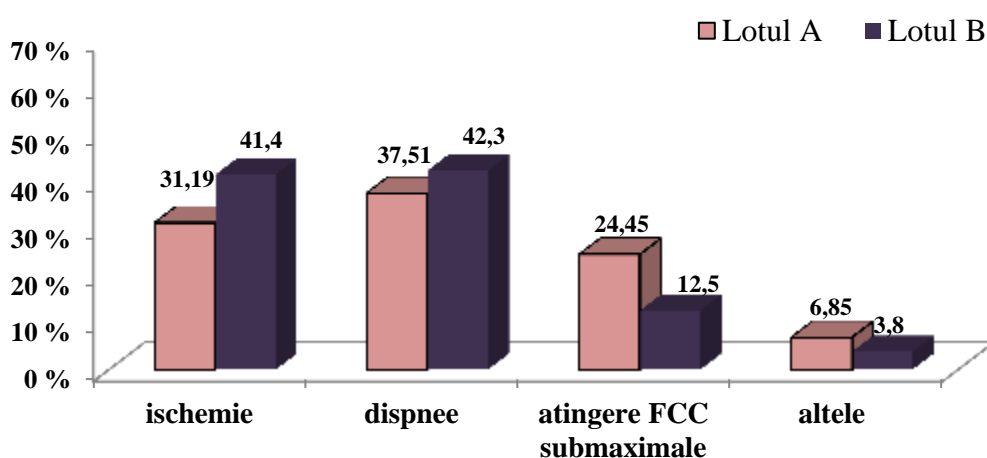


Fig. 3.11 Criteriile de întrerupere a testului cu efort fizic dozat la etapa inițială

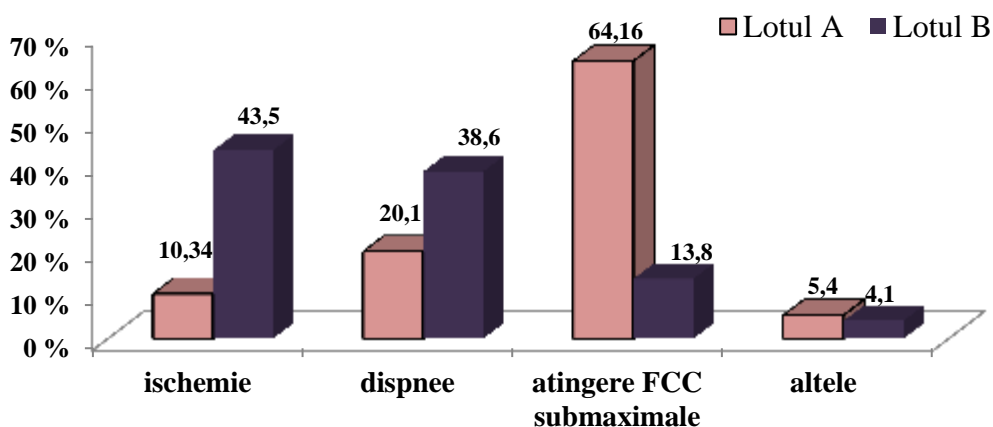


Fig. 3.12 Criteriile de intrerupere a testului cu efort fizic dozat la etapa finală

În paralel cu majorarea capacității de lucru și a toleranței de efort fizic, testul CEM a constatat la pacienții cu aspect geometric normal al cordului reducerea concludentă a semnelor de ischemie - de la 31,19% până la 10,34% și dispnee - de la 37,51% până la 20,1%. S-a majorat

și numărul de pacienți care au atins valori submaximale de FCC: de la 24,45% până 64,16%. În lotul cu remodelare patologică numărul de pacienți la care s-a înregistrat ischemie, dispnee și care au atins în testul CEM o FCC submaximală a rămas și la etapa finală practic la valorile apreciate inițial (Figura 3.11; 3.12). Testul cu efort fizic dozat a evidențiat la etapă finală un număr semnificativ mai mare de pacienți cu ischemie în lotul B (43,5% vs 10,34% în lotul A;  $p=0,001$ ).

**Analiza rezultatelor “testului de mers timp de 6 minute”.** Distanța parcursă în testul de “mers timp de 6 minute” la etapa inițială a fost una comparabilă între lotul A ( $287,6\pm 6,0$  m) și lotul B ( $265,4\pm 6,3$  m). Peste 12 luni în lotul A distanța parcursă s-a majorat cu 53,85%,  $p=0,001$ , iar în lotul B – numai cu 37,64%,  $p=0,01$  (Figura 3.13).

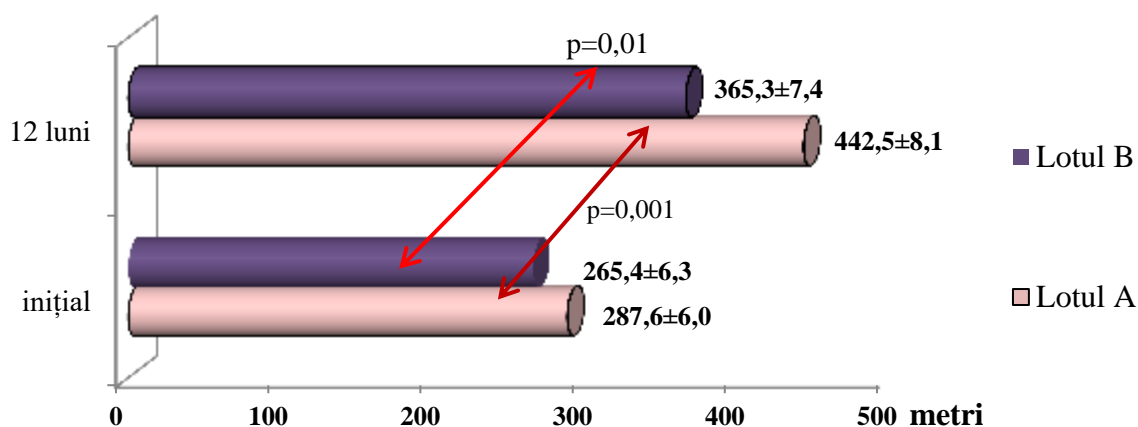


Fig. 3.13. Distanța parcursă în testul de mers timp de 6 minute la etapa inițială și cea finală de monitorizare

Notă: p – diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială

Analiza comparată a evoluției clinice la pacienții cu diferite clase de AP nu a reliefat diferențe concludente între loturi și doar în lotul B la etapa finală s-a atestat un număr insemnificativ de pacienți cu AP de CF IV - 3,6% (Figura 3.13).

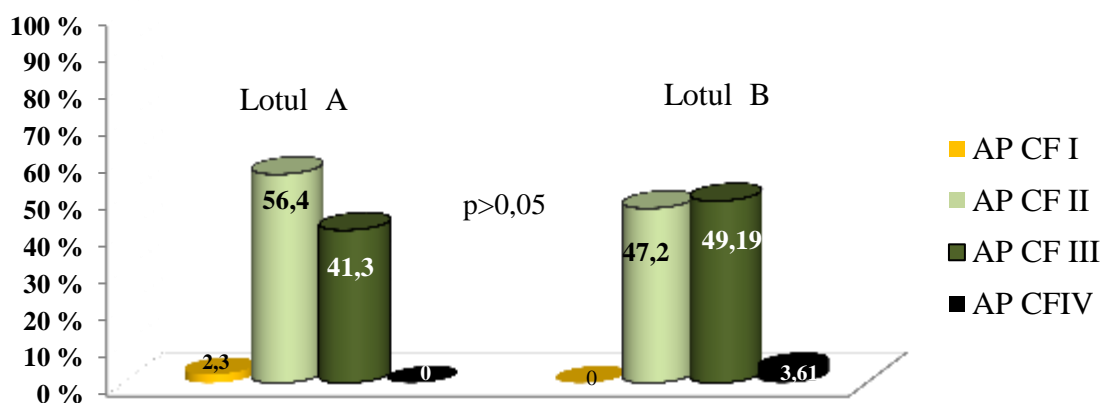


Fig. 3.14. Clasa funcțională de angina pectorală estimată la etapa finală

Notă: p –diferențe între loturile A și B

### 3.5 Analiza retrospectivă a factorilor de risc cardiovascular, a sindromului ischemic și a capacității de lucru în funcție de prezența reinternărilor

S-a constatat diferențe semnificative între pacienții cu reinternări - lotul R(+) și pacienți fără reinternări - lotul R(-) numai pentru prezența diabetului zaharat (DZ), care a fost mai frecvent întâlnit în lotul R(+) - 35,29 vs 17,02% - în lotul R(-); p=0,019. S-a notat un număr mai mare de pacienți cu DZ, corectat cu antidiabetice orale și Insulinoterapie în lotul R(+), p=0,019. S-a constatat un număr nesemnificativ mai mare a pacienților de gen feminin și fumatori în lotul cu reinternări (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11 Factorii de risc cardiovascular în loturile în funcție de rezența reinternărilor

Parametri estimați		Lotul R(+) n = 102		Lotul R(-) n = 94		$\chi^2$	P
		abs.	%	abs.	%		
Genul	Masculin	69	67,65	68	72,34	0,051	0,474
	Feminin	33	32,35	26	27,66		
Hipertensiune arterială	Absentă	11	10,78	10	10,64	0,121	0,411
	gr.I	0		2	2,13		
	gr.II	42	41,18	43	45,74		
	gr.III	49	48,04	39	41,49		
Diabet zaharat corectat cu:	Absent	66	64,71	78	82,98	0,225	0,019
	Dieta	4	3,92	4	4,26		
	Antidiabetice perorale	19	18,63	8	8,51		
	Insulină	13	12,75	4	4,26		
Fumatul	Nu	62	60,78	45	47,87	0,130	0,191
	Da	23	22,55	29	30,85		
	Exfumator	17	16,67	20	21,28		
IMC, M±m		28,60±0,46		27,82±0,51		1,124	0,262
Colesterol total, M±m		5,32±0,12		5,33±0,13		1,645	0,939
Trigliceride		1,95±0,08		1,84±0,09		0,786	0,500
HDL colesterol		1,17±0,12		1,27±0,12		1,124	0,193
LDL colesterol		3,26±0,12		3,22±0,09		0,987	0,988

Notă: IMC – indicele masei corporale, HDL colesterol- lipoproteine cu densitate moleculară înaltă, LDL colesterol - lipoproteine cu densitate moleculară joasă

**Analiza retrospectivă a statutului coronarian** nu a evidențiat diferențe concludente între lotul R(+) și lotul R(-) pentru numărul de artere coronariene afectate și dominanța patului coronarian. În schimb în lotul cu reinternări s-a notat un număr mai mare de pacienți cu leziuni aterosclerotice monocoronariene (10,78% vs 5,32% - lotul fără reinternări).

Coronarangiografie repetată au efectuat 33,33% de pacienți din lotul R(+) și 8,51% din lotul R(-) (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Statutul coronarian evaluat în loturile cu și fără reinternări

Parametri estimați		Lotul R(+) n=102		Lotul R(-) n=94		$\chi^2$	P
		abs	%	abs	%		
Rezultatul coronaro angiografiei	Leziuni monocoronariene	11	10,78	5	5,32	0,138	0,447
	Leziuni bicoronariene	19	18,63	23	24,47		
	Leziuni tricoronariene	65	63,73	58	61,70		
	Implicarea trunchiului comun al arterei coronariene stângi	8	6,86	7	6,86		
Patul coronarian	Echilibrat	14	13,72	20	21,27	0,127	0,209
	Cu dominanță stângă	34	33,33	22	23,40		
	Cu dominanță dreapta	54	52,94	52	55,31		
Coronaroangiografie repetată		34	33,33	8	8,51	12,75	0,012

Ponderea pacienților cu IMV în anamneză a fost mai înaltă în lotul cu reinternări comparativ cu lotul fără reinternări: R(+) – 77,45% vs 62,77% - R(-), p=0,011 (Figura 3.15).

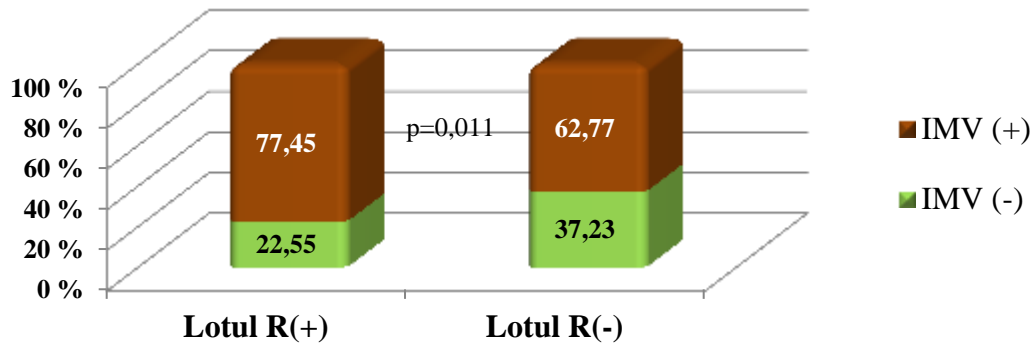


Fig. 3.15 Ponderea pacienților cu infarct miocardic suportat în funcție de prezența reinternărilor  
Notă: p – diferențe semnificative între loturile

În lotul cu reinternări rata de IMV cu undă Q a fost mai mare comparativ cu lotul celor fără reinternări: (R+) - 62,75 vs 41,49% - R(-), p=0,011, inclusiv IMV cu localizare antero-inferioară au prezentat 27,45% de pacienți în lotul R(+) și 6,38% în lotul R(-), p=0,001 (Tabelul 3.13).

3.13. Caracteristica comparată a ratei de infarct miocardic în funcție de prezența reinternărilor

Parametri estimați		Lotul R+ n=102		Lotul R- n=94		$\chi^2$	P
		abs.	%	abs.	%		
Infarct miocardic în anamneză	Absent	23	22,55	35	37,23	12,34	0,011
	Non Q	15	14,71	20	21,28		
	Cu unda Q	64	62,75	39	41,49		
Localizarea infarctului	Absent	23	22,55	35	37,23	18,45	0,001
	Anterior, nr,%	27	26,47	21	22,34		
	Inferior, nr,%	22	21,57	31	32,8		
	Antero-inferior	28	27,45	6	6,38		
	Posterior	2	2,17	1	1,06		

Loturile R (+) și R(-) au fost divizate în funcție de tipul revascularizării, în alte câteva subloturi:

- 1R(+) - pacienți cu reinternări după PTCA (n = 56)
- 1R(-) - pacienți fără reinternări după PTCA (n = 58)
- 2R(+) - pacienți cu reinternări după CABG (n = 26)
- 2R(-) – pacienți fără reinternări după CABG (n = 34)
- 3R(+) - pacienți cu reinternări, fără revascularizare (n = 18).

Analiza subloturilor a dedus diferențe evidente între 1R(+) și 2R(+): pacienții cu reinternări după CABG aveau mai frecvent antecedente de Q-IMV (76,92% vs 51,72%; p=0,05).

*Analiza rezultatelor sublotului 3R(+) a corespuns rezultatelor lotului 3, precum sublotul 3R(+) a inclus 81,81% de pacienți din lotul 3.*

### **Analiza capacității de lucru și a toleranței la efort fizic în baza rezultatelor CEM.**

Rezultatele CEM au demonstrat creșterea capacității de lucru și a toleranței de efort fizic la toți pacienții, dar mai evidentă aceasta s-a remarcat în lotul fără reinternări, indiferent de metoda revascularizării (PTCA sau CABG) la care au fost supuși. Analiza rezultatelor CEM pe subloturi este prezentată în Tabelul 3.14.

S-a consemnat de asemenea că la etapa inițială capacitatea maximă de utilizare a oxigenului ( $VO_2$  max.) și dublul produs (DP) au fost comparabile în toate cele 4 subloturi. Spre etapa finală s-a notat creșterea evidentă a valorilor  $VO_2$  max: în sublotul 1R(-) cu 15,84% (de la  $1,83 \pm 0,16$  l/min până  $2,12 \pm 0,05$  l/min), iar în sublotul 2R(-) cu 21,73% (de la  $1,84 \pm 0,54$  l/min până  $2,24 \pm 0,32$  l/min); p<0,05. În sublotul 1R(+) valorile  $VO_2$  max. s-au majorat cu 8,79%, iar în sublotul 2R(+) – cu 6,59%, p>0,05. Valorile DP s-au majorat în sublotul 1R(-) cu 12,12% (de la  $19957 \pm 439$  un până  $22377 \pm 475$  un), iar în sublotul 2R(-) cu 11,56% (de la  $20231 \pm 553$  un până  $22570 \pm 746,37$  un), p<0,05. În sublotul 1R(+) valorile DP s-au majorat cu 8,97% , iar in sublotul 2R(+) acestea s-au redus cu 3,64%.

Valorile medii ale duratei testului (DT) s-au majorat evident: în sublotul 1R(-) cu 49,15%, în sublotul 2R(-) cu 45,23%, în sublotul 1R(+) cu 41,04%, iar în sublotul 2R(+) cu 39,88%. Începând de la etapa de 3 luni și până la final, volumul total de lucru îndeplinit (VTL) și puterea ultimei trepte (PUT) au urmat un dinamic semnificativ mai pronunțat în subloturile 1R(-) și 2R(-) comparativ cu subloturile 1R(+) și 2R(+).

Concomitent în sublotul 1R(-) s-a micșorat IUE cu 46,81% (de la  $14,7 \pm 0,94$  un până  $7,82 \pm 0,45$  un), iar în sublotul 2R(-) cu 41,86% (de la  $14,86 \pm 1,27$  un până  $8,64 \pm 1,08$  un); p<0,05. În sublotul 1R(+) IUE s-a redus cu 27,39% (de la  $15,7 \pm 1,05$  un până  $11,40 \pm 1,05$  un) vs sublotul 2R(+), în care reducerea a fost de 17,95% (de la  $13,04 \pm 1,68$  un până  $10,7 \pm 1,23$  un); p<0,05.

Valorile deficitului aerobic miocardic (DAM) și cele ale deficitului aerobic funcțional (DAF) s-au diminuat către etapa finală mai pronunțat în subloturile 1R(-) și 2R(-).

Valorile deficitului aerobic miocardic (DAM) și deficitului aerobic funcțional (DAF) s-au micșorat către etapa finală mai pronunțat în subloturile 1R(-) și 2R(-).

Tab. 3.14. Dinamicul rezultatelor apreciate în testul cu efort fizic dozat (CEM)

Parametri estimați	Sublot	Inițial, M±m	3 luni, M±m	6 luni, M±m	12 luni, M±m
DT, sec	1R+	346,66±11,62	356,66±13,22	366,66±15,51	488,88±41,62 $\alpha$
	1R-	354±14,45	401±17,35	417±18,55	528,94±12,5 $\alpha$
	2R+	336,0±20,12	356,0±20,12	380,0±24,12	470,0±38,96 $\alpha$
	2R-	367,16±14,75	411,66±18,45	431,66±24,27	533,33±27,36 $\alpha$
VTL, kgm	1R+	1264±152,31	1464±122,34	1581±132,54	2221±222,8 $\alpha$
	1R-	1296±171,35	1876±191,65*	2102±201,75*	3096±198,1 $\alpha$ *
	2R+	1283,7±228	1434,67±236,4	1774,37±266,79	2420,83±344,20 $\alpha$
	2R-	1355,55±195	1765,55±180,2	2088,61±200,26	3035,41±260,61 $\alpha$ *
PUT, kgm/min	1R+	328,17±12,54	358,27±14,44	396,77±16,38	409,61±19,61
	1R-	314,42±16,73	337,33±18,23	358,33±17,73	472,89±15,51 $\alpha$
	2R+	316,25±26,23	326,25±27,44	356,25±27,44	425,0±31,07
	2R-	339,3±20,14	384,3±21,33	400±21,0	475,0±23,31 $\alpha$
IUE, un	1R+	15,7±1,05	14,7±1,05	13,41±1,12	11,40±1,05 $\alpha$
	1R-	14,7±0,94	13,23±0,91	11,15±0,71	7,82±0,45 $\alpha$
	2R+	13,04±1,68	13,16±1,75	13,27±1,65	10,7±1,23 $\alpha$
	2R-	14,86±1,27	14,26±1,66	11,46±1,38	8,64±1,08 $\alpha$
VO <sub>2</sub> max, l/min	1R+	1,82±0,09	1,88±0,53	1,92±0,23	1,98±0,09
	1R-	1,83±0,16	1,92±0,06	2,02±0,03	2,12±0,05 $\alpha$
	2R+	1,82±0,31	1,84±0,46	1,88±0,61	1,94±0,31
	2R-	1,84±0,54	1,98±0,71	2,11±0,42	2,24±0,32 $\alpha$
DP, un	1R+	19622±704	20102±464	20722±767,52	21383±484
	1R-	19957±439	18997±369,78	19127±579,38	22377±475 $\alpha$
	2R+	21125±532	20174,12±468	21173,12±571,3	20357±782,61
	2R-	20231±553	19831,94±64	20331,94±453,6	22570±746,37 $\alpha$
DAM, %	1R+	39,66±4,90	36,55±2,24	35,35±2,65	29,41±1,49
	1R-	37,13±4,94	34,23±3,47	31,43±1,69	25,91±2,96
	2R+	35,2±3,48	36,51±2,98	31,55±3,08	34,16±2,90
	2R-	41,4±3,25	37,0±2,69	31,0±4,09	24,97±2,56
DAF, %	1R+	36,23±3,65	32,44±2,51	30,16±1,86	25,13±2,75
	1R-	34,55±2,84	32,54±3,14	28,24±3,44	23,54±1,84
	2R+	35,84±3,15	33,34±2,87	31,43±1,55	26,34±2,55
	2R-	35,55±4,74	34,31±3,17	25,11±2,63	23,54±1,84

Notă: \* - diferențe semnificative între subloturile 1R+ și 1R- (\*-p<0,05), # - diferențe semnificative între subloturile 2R+ și 2R- (#-p< 0,05); §- diferențe semnificative între subloturile 1R și 2R (§-p<0,05),  $\alpha$  - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială ( $\alpha$ -p< 0,05), DT- durata testului, VTL - volumul total de lucru, IUE - indicii utilizării energiei, PUT-puterea ultimei trepte, VO<sub>2</sub> max - capacitatea maximă de utilizare a oxigenului, DAM - deficit aerobic miocardic, DAF - deficit aerobic funcțional

Analiza rezultatelor testului de „mers timp de 6 min” practicat în subploturile 1R(+), 1R(-), 2R(+) și 2R(-) a constatat, că la etapa inițială valorile distanței parcurse timp de 6 minute erau comparabile. De menționat distanța mai mică parcursă de către pacienții revascularizați prin CABG și cei cu reinternări. Pe parcursul supravegherii distanța parcursă în testul de „mers timp de 6 min” s-a majorat progresiv în toate subploturile. În cazul pacienților fără reinternări, indiferent de metoda revascularizării, către etapa finală distanța parcursă a fost evident mai mare comparativ cu cea reușită de pacienții cu reinternări. Analiza comparată a subploturilor de pacienți revascularizați prin PTCA a notat majorarea cu 60,48% a distanței parcurse în lotul 1R(-) și cu 31,85% - în lotul 1R(+),  $p=0,0001$ . Distanța parcursă de subploturile pacienților revascularizați prin CABG s-a majorat cu 69,19% la cei din subplotul 2R(-) și cu 39,26% - la cei din subplotul 2R(+),  $p=0,001$ . Diferențe semnificative între subploturile 1R(-) și 2R(-), 1R(+) și 2R(+) nu s-au notat (Figura 3.16).

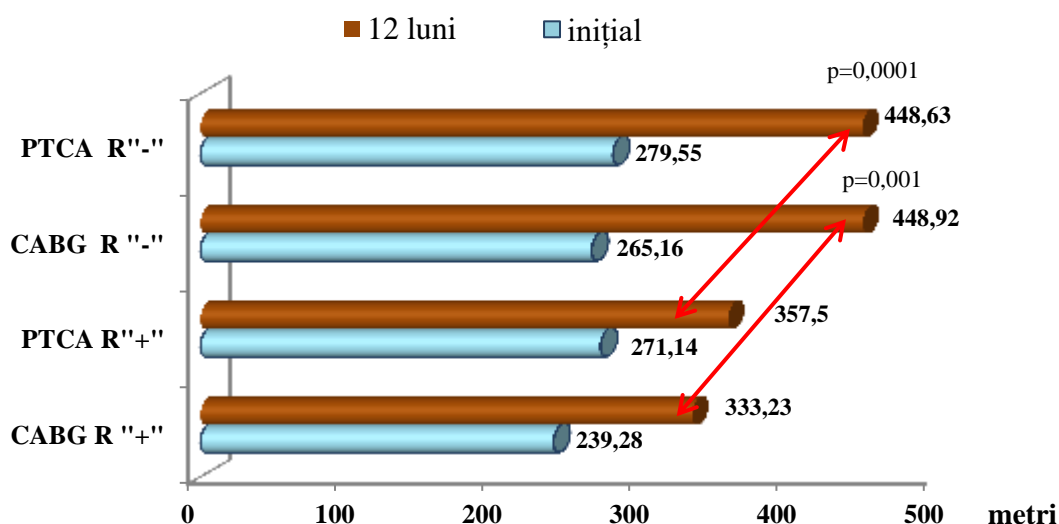


Fig. 3.16 Valorile distanței, obținute în testul mers timp de 6 minute

Notă: p – diferențe semnificative între subploturile

### 3.6 Evoluția clinică în loturile cu și fără reinternări.

La etapa finală între loturile cu și fără reinternări s-au apreciat diferențe semnificative pentru semnificația clasei funcționale de angina pectorală (CF AP), afișate prin prezența unui număr semnificativ mai mare (61,77%) de pacienți din lotul R(+) referiți la CF III AP decât în lotul R(-), unde din aceștia au fost numai 39,36%;  $p=0,033$ . (Figura 3.17).

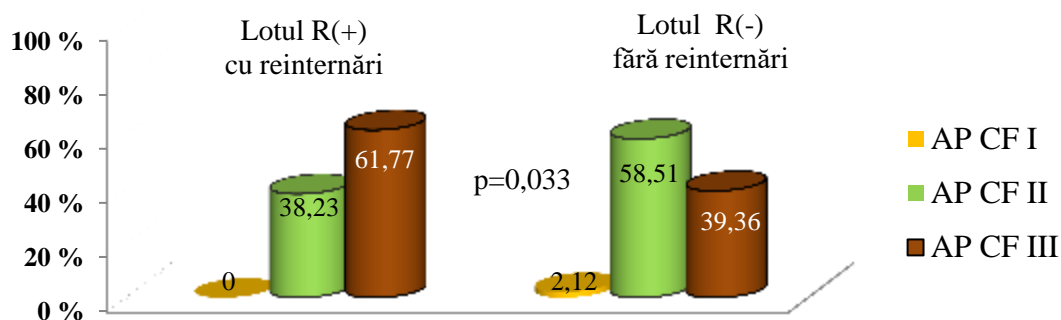


Fig. 3.17. Clasa funcțională de angina pectorală estimată la etapa finală

Notă: p – diferențe semnificative între loturile R(+) și R(-)

### Evoluția clasei funcționale de AP în subloturile de pacienți revascularizați prin PTCA.

Analiza comparată a evoluției clinice a angorului pectoral a demonstrat un dinamic pozitiv în ambele subloturi, care s-a manifestat prin trecerea pacienților la o clasă mai inferioară de angina pectorală (AP). În lotul 1R(-) s-a observat un dinamic mai evident decât în lotul 1R(+) chiar începând cu etapa de monitorizare la 3 luni. La etapa de 6 luni au fost trecuți în CF I de AP 10,71% din pacienții lotului 1R (-), p=0,041, la etapa de 12 luni – încă 26,78% de pacienți, p<0,001. La etapa de 12 luni de supraveghere s-a redus semnificativ - cu 55,36% - și numărul de pacienți referiți ca având CF III de AP (p<0,001). Dacă la etapa finală majoritatea pacienților din lotul 1R(-) se aflau în CF II de AP (57,15%, p<0,001), atunci în lotul 1R(+) majoritatea pacienților se raportau ca având CF III de AP (55,18%), p<0,001. (Figura 3.18).

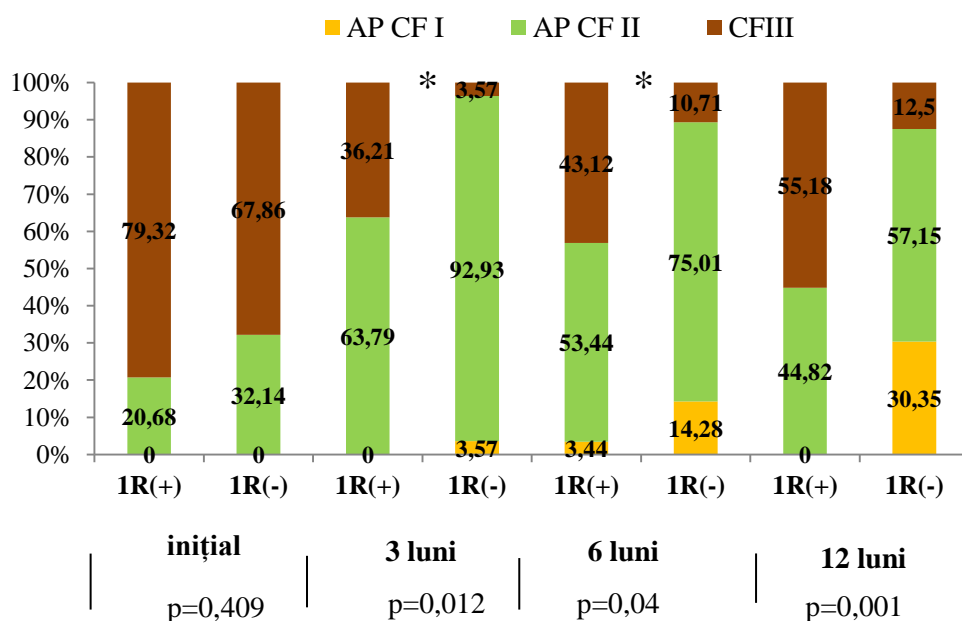


Fig. 3.18 Evoluția clasei funcționale de angina pectorală la pacienții revascularizați prin PTCA, cu și fără reinternări, %

Notă: \* - diferențe semnificative între subloturile 1R(+) și 1R(-), p< 0,05.



Numărului stenturilor implantați pe parcursul la 12 luni a demonstrat următorul tablou: implantarea 1 stent s-a practicat la 89,09% în subplotul 1R(-) și la 56,36% în subplotul 1R(+). De revascularizare coronariană cu implantarea a mai mult de 1 stent au avut nevoie în special pacienții din subplotul 1R(+): 2 stenturi-30,91% vs 9,09%; 3 stenturi-10,91% vs 1,82%, p=0,001.

**Evoluția clasei funcționale de AP în subploturile pacienților, revascularizați prin CABG.**

Evoluția clinică a AP a fost una pozitivă atât în lotul 2R(+) cât și în lotul 2R(-). La etapa inițială după raportul pacienților, aflați la CF a AP II și III subploturile pacienților 2R(+) și 2R(-) au fost comparabile, majoritatea pacienților prezentându-se la CF AP III. Începând cu etapa de monitorizare 3 luni 65,38% din subplotul 2R(+) și 70,59% pacienți din subplotul 2R(-) au trecut la clasa funcțională a AP mai mică (CF II). De etapa 6 luni numărul pacienților, aflați la CF II s-a micșorat în ambele subploturi: cu 15,38% în subplotul 2R(+) și cu 17,64% în subplotul 2R(-). În subplotul 2R(-) 8,82% s-au prezentat la CF AP I.

Către etapa 12 luni în subplotul R(-) a constituit în subplotul 2R(+) majoritatea pacienților se încadrau în CF II (52,94% vs 38,46%) și CF I (26,47% vs 11,53%), p=0,036. În acest caz în subploturile de pacienți cu CABG un dinamic mai evident, manifestat prin trecerea unui număr mai mare de pacienți la o clasă funcțională mai mică, s-a profilat anume la pacienții fără reinternări. (Tabelul 3.19).

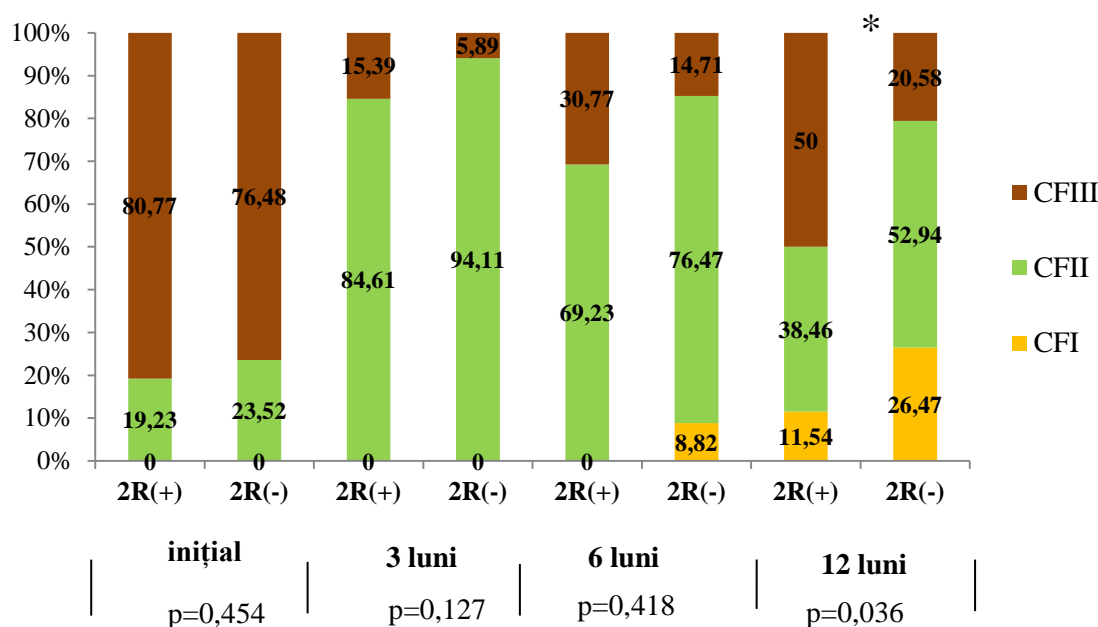


Fig. 3.19. Dinamicul clasei funcționale de angina pectorală la pacienții revascularizați prin CABG, cu și fără reinternări, %

Notă: \* - diferențe semnificative între subploturile 2R(+) și 2R(-), p< 0,05.

### 3.3. Concluzii la Capitolul 3.

1. Pacienții cu remodelare patologică a cordului au demonstrat valorile de LDL colesterol semnificativ mai mari comparativ cu pacienții cu aspect geometric normal a cordului ( $2,83 \pm 0,06$  mmol/l vs  $2,39 \pm 0,17$  mmol/l;  $p=0,03$ ).
2. Analiza factorilor de risc cardiovascular pe care îi comportă pacienții referiți în grupul cu reinternări a demonstrat că printre aceștia a fost un număr mai mare de subiecți cu diabet zaharat ( $p=0,019$ ), corectat cu antidiabetice orale și insulinoterapie.
3. Majoritatea pacienților incluși în studiu s-au prezentat cu afectare aterosclerotică multivasculară a arterelor coronariene. Revascularizare completă anatomic necondiționată (toate arterele principale cu obliterare de  $>50\%$  sunt revascularizate) s-a constatat după angioplastie coronariană percutană (PTCA) în  $79,3\%$  de cazuri și la  $94,7\%$  din cei asistați prin by-pass aorto-coronarian (CABG).
4. Revascularizarea miocardului, indiferent de metodă (angioplastie coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian), a contribuit la reducerea numărului de pacienți cu ischemie sesizată în cadrul testului cu efort fizic dozat, la creșterea capacității de lucru și a toleranței de efort fizic.
5. Ameliorarea capacității de lucru și a toleranței de efort fizic s-a documentat la pacienții care s-au prezentat cu o toleranță moderată la etapa inițială a studiului, iar pacienții care aveau din start o toleranță joasă practic nu au avut o dinamică concludentă pe parcursul supravegherii.
6. Remodelarea patologică a cordului s-a asociat mult mai frecvent cu semne de ischemie reziduală, cu reducerea capacității maxime de utilizare a oxigenului, confirmată în testul cu efort fizic dozat.
7. Majoritatea pacienților fără revascularizare s-au calificat în lotul cu remodelare patologică a cordului și au prezentat o rată semnificativ mai mare de evenimente ischemice recurente de tip angor pectoral instabil.
8. Rezultatele obținute în testul cu efort fizic dozat au fost similare cu rezultatele obținute în testul de “mers plan curs de 6 minute”.
9. Evoluția clinică pozitivă, tradusă cu pasarea pacienților la o clasă funcțională mai redusă de angina pectorală, s-a produs în toate loturile de monitoring, aceasta fiind mai relevantă la pacienții revascularizați prin CABG și la cei asistați prin PTCA. Pacienții nerevascularizați au urmat un dinamic pozitiv, dar mai puțin spectaculos și cu rezultate de etapă finală statistic inferioare comparativ cu pacienții supuși revascularizării miocardului.

- 10.** La pacienți soluționați prin by-pass aorto-coronarian parametrii de variabilitate a ritmului cardiac, inițial apreciați sub valorile normale, s-au apropiat treptat, spre etapa finală, de valorile normale, dar aceștia au rămas sub rezultatul atins de pacienții revascularizați prin angioplastie coronariană percutană.
- 11.** Analiza corelatională a demonstrat relația strânsă dintre sistemul autonom vegetativ și modificările structural-geometrice ale cordului. Scăderea contractilității globale a VS, concomitent cu majorarea NTproBNP, s-a asociat cu dereglarea variabilității ritmului cardiac.

#### 4. REMODELAREA CORDULUI LA ETAPELE DE STUDIU

##### 4.1 Analiza prospectivă a remodelării cordului în funcție de tipul revascularizării.

**Parametrii lineari ai AS și VS** la etapa inițială au fost comparabile între loturile 1 (revascularizare prin PTCA), 2 (revascularizare prin CABG) și 3 (fără revascularizare). Parametrii AS în loturile 1 și 2 nu au avut nici o dinamică și spre etapa finală au fost comparabile cu parametrii de la etapa inițială. În lotul 3 s-a constatat majorarea dimensiunilor AS cu 3,17% ( $p=0,5$ ). Parametrii lineari VS în sistolă și diastolă la pacienți, supuși revascularizării coronariene nu s-au modificat semnificativ pe parcursul a 12 luni de monitorizare: în lotul 1 nu au avut nici o dinamică, iar în lotul 2 au avut tendința spre micșorare. La pacienții fără revascularizare (lotul 3) majorarea progresivă a dimensiunilor VS s-a constatat începând cu etapa de monitorizare de 3 luni. După 12 luni de monitorizare în acest lot s-a constatat majorarea diametrului telesistolic al VS cu 9,77%,  $p=0,05$ , iar diametrul telediastolic al VS (DTDVS) a sporit cu 6,86% ( $p=0,05$ ) (Figura 4.1).

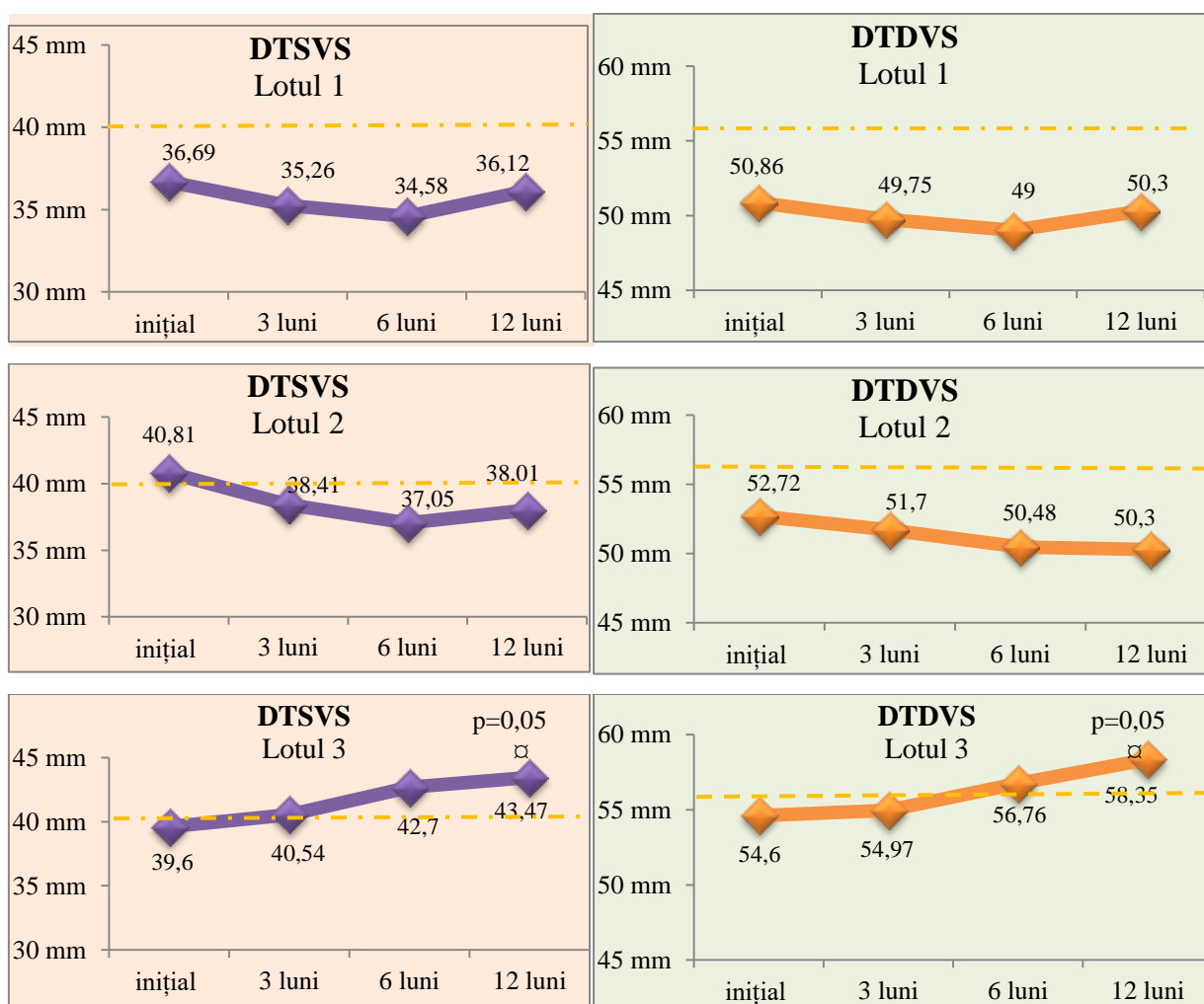


Fig. 4.1 Dinamica parametrilor DTSVS și DTDVS pe parcursul 12 luni de monitorizare  
Notă: □ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială ( $p < 0,05$ ), DTSVS - diametrul telesistolic VS, DTDVS – diametrul telediastolic

Diametrul longitudinal al VS în sistolă (DLSVS) și diastolă (DLDVS) în lotul 1 și lotul 2 nu a prezentat dinamică semnificativă. În lotul 3 spre etapa finală DLSVS a crescut cu 7,52%,  $p=0,05$ , iar diametrul longitudinal în diastolă (DLDVS) - cu 8%,  $p=0,03$  în lotul 3 (Figura 4.2).

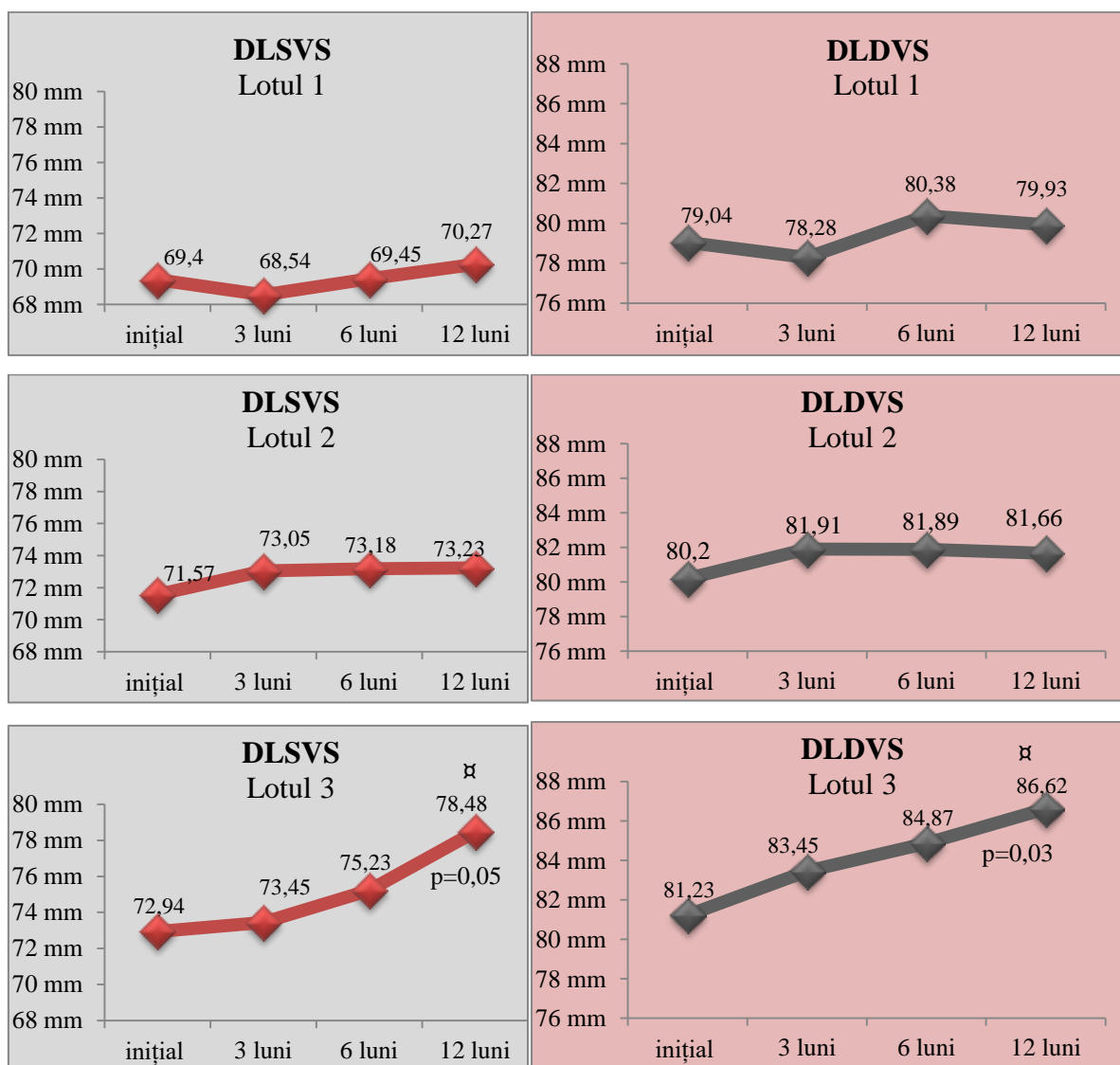


Fig. 4.2 Dinamica DLSVS și DLDVS pe parcursul 12 luni de monitorizare

Notă: α - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială ( $p < 0,05$ ), DTSVS - diametrul telesistolice VS, DTDVS – diametrul telediastolice VS

Urmărirea dinamicii Isf. în sistolă și diastolă pe parcursul la 12 luni nu a relevat schimbări semnificative comparativ cu etapa inițială în toate loturile. Totodată în lotul 1 s-a observat o tendință spre micșorare a Isf. în sistolă - cu 2% și a Isf. în diastolă - cu 3,18%, iar în lotul 2 Isf. în sistolă s-a redus cu 1,9% iar Isf. în diastolă - cu 3,13%. La etapa finală acești parametri au fost mai mari în lotul 3, fiind estimate diferențe semnificative între loturi pentru Isf. în sistolă (lotul

1=0,49±0,01 un vs lotul 2=0,52±0,01 un vs lotul 3=0,57±0,03 un; p< 0,05) și pentru Isf. în diastolă (lotul 1=0,61±0,01 un vs lotul 2=0,62±0,01 un vs lotul 3=0,66±0,02 un; p< 0,05).

În toată perioada de observare masa miocardului VS (MMVS) și indicele masei miocardului VS (IMMVS) în toate loturile nu s-a modificat semnificativ. În lotul 1 și lotul 2 MMVS și IMMVS au avut tendință spre micșorare. În lotul 3 MMVS și IMMVS s-au majorat nesemnificativ, depășind limitele normei la 12 luni.

Indicele grosimii relative a pereților VS (2H/D) în lotul 1 și lotul 2 nu s-a modificat semnificativ pe parcursul monitorizării de 12 luni, de vreme ce în lotul 3 acest indice s-a micșorat cu 17,08% (p< 0,05) comparativ cu etapa inițială (Tabelul 4.1).

Tab. 4.1 Dinamica MMVS și IMMVS la diferite etape de monitorizare

parametri	lotul	inițial	3 luni	6 luni	12 luni
MMVS, g	1	195,10±5,99	191,64±7,7	184,01±5,79	189,77±5,41
	2	201,26±10,6	197,25±7,57	185,86±7,57	197,83±8,21
	3	225,67±17,56	224,65±4,60	228,27±6,50	231,29±13,51
IMMVS, g/m <sup>2</sup>	1	97,6±2,98	94,94±3,27	89,44±2,59	95,13±2,62
	2	101,89±4,63	101,78±5,79	93,66±3,71	98,27±0,66
	3	114,16±8,58	112,34±7,65	116,22±3,49	116,05±6,12
2H/D, un	1	0,39±0,01	0,39±0,01	0,41±0,01	0,40±0,01
	2	0,40±0,01	0,40±0,01	0,41±0,02	0,40±0,01
	3	0,41±0,04	0,39±0,02	0,38±0,02	0,34±0,02 □*#

Notă: \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 (p< 0,05), # - diferențe semnificative între loturile 2 și 3 (p< 0,05); §- diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (p<0,05), □ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială (p< 0,05), VS - ventriculul stâng, MMVS - masa miocardului VS, IMMVS - indicele masei miocardului VS, 2H/D - indicele grosimeii relative peretelui VS.

**Evaluarea ecocardiografică a AD și VD.** Parametrii lineari ai AD și VD la etapa inițială au fost comparabile între loturile 1, 2 și 3. Parametrii AD în loturile 1 și 2 nu au avut nici un dinamic și spre etapa finală au fost comparabile cu parametrii de la etapa inițială. În lotul 3 s-a constatat majorarea insemnificativă dimensiunilor AD cu 4,31% (p=0,5).

Parametrii lineari VD în lotul 1 nu s-au modificat pe parcursul monitorizării, în lotul 2 au avut tendință spre micșorare. În lotul 3 începând cu etapa de monitorizare la 3 luni s-a constatat majorarea progresivă a dimensiunilor VD. La 12 luni de monitorizare în acest lot s-a constatat majorarea diametrului VD cu 10,11% (p< 0,05).

Valorile FE din VD au fost comparabile între cele 3 loturi la etapa inițială și pe parcursul monitorizării nu au prezentat nici o dinamică.

La etapa inițială o ușoară disfuncție a VD, manifestată prin prezența valorilor excursiei sistolice a inelului tricuspidian (TAPSE) de < 17 mm s-a constatat în toate loturile, cea mai pronunțată aceasta fiind în lotul 2. Analizând dinamicul acestui parametru în loturile de studiu,

s-a urmărit majorarea treptată dar nesemnificativă a TAPSE în loturile 1 și 2, iar în lotul 3 aceasta a avut o tendință spre micșorare. Așadar la 12 luni de monitorizare s-a observat ameliorarea disfuncției VD în lotul 1 și lotul 2 (valorile TAPSE >17 mm) și o ușoară agravare a funcției sistolice a VD - în lotul 3 (TAPSE = 15,71±0,44 mm).

Pe parcursul monitorizării valorile presiunii din artera pulmonară (PSAP) practic nu s-au modificat în loturile 1 și 2. În contrast cu lotul 3 unde PSAP la 12 luni monitorizare s-a majorat cu 11,45% (p< 0,05; Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2 Parametrii lineari ai AD, VD și cei ai funcției VD în loturile de studiu la diferite etape de monitorizare

Parametri examinați	lotul	inițial	3 luni	6 luni	12 luni
AD, mm	1	41,40±0,47	40,87±0,53	41,96±0,55	41,92±0,43
	2	43,56±0,77	42,91±0,75	42,32±0,69	43,27±0,66
	3	41,50±1,55	42,62±0,65	42,92±0,49	43,29±0,93
VD, mm	1	26,02±0,36	25,26±0,54	25,69±0,59	26,31±0,45
	2	26,88±0,52	25,08±0,55	25,40±0,78	26,16±0,62
	3	26,60±1,69	27,43±1,22	28,27±1,37	29,29±1,22*#α
FE VD%	1	53,02±0,66	54,47±0,95	55,71±1,02	53,05±0,63
	2	54,16±0,98	54,0±1,04	53,81±1,39	52,54±0,80
	3	54,88±1,45	53,78±1,33	53,56±1,35	53,52±1,4
TAPSE, mm	1	16,19±0,37	16,93±0,36	17,64±0,29	17,81±0,66
	2	15,61±0,46	15,65±1,04	16,67±0,46	17,21±0,36
	3	16,33±0,36	15,73±0,32	15,33±0,37	15,71±0,44
PSAP, mmHg	1	37,19±0,73	38,15±0,69	37,5±0,88	36,26±0,71
	2	37,29±1,21	38,35±1,17	38,48±1,39	37,35±1,46
	3	42,02±1,15	43,43±1,18	45,04±1,15	46,81±1,04 α*#

Notă: \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 (p<0,05), # - diferențe semnificative între loturile 2 și 3 (p<0,05); § - diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (p<0,05), α - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială (p<0,05), FE - fracția de ejeție, TAPSE - excursia sistolică a inelului tricuspidian, PSAP - presiunea în artera pulmonară

Analiza corelațională a notat o corelație lineară pozitivă de intensitate înaltă între diametrului VD și parametrii de remodelare cardiacă: FEVS (r=+0,49, p< 0,001), DTDVS (r=+0,48, p< 0,001), DTSVS (r=+0,41, p=0,001), insuficiența VTr (r=+0,4, p< 0,03).

S-a notat și o corelație lineară pozitivă de intensitate medie între dimensiunile VD și VTSVS (r=+0,39, p<0,01), AS (r=+0,34, p=0,02), MMVS (r=+0,39, p<0,01), IMMVS (r=+0,36, p<0,05), Isf.sist. (r=+0,36, p<0,05). Apoi și o corelație lineară negativă de intensitate medie cu parametrii, obținuți în testul cu efort fizic dozat: durata testului (DT, r= -0,32, p< 0,01), volumul total de lucru (VTL, r= -0,34, p< 0,05), puterea ultimei trepte (PUT, r= -0,36, p=0,03).

Această confruntare denotă că creșterea diametrului VD este asociată cu creșterea diametrului VS și masei miocardului VS, creșterea dimensiunilor AS și scăderea capacității de lucru în testul cu efort fizic dozat (Figura 4.3).

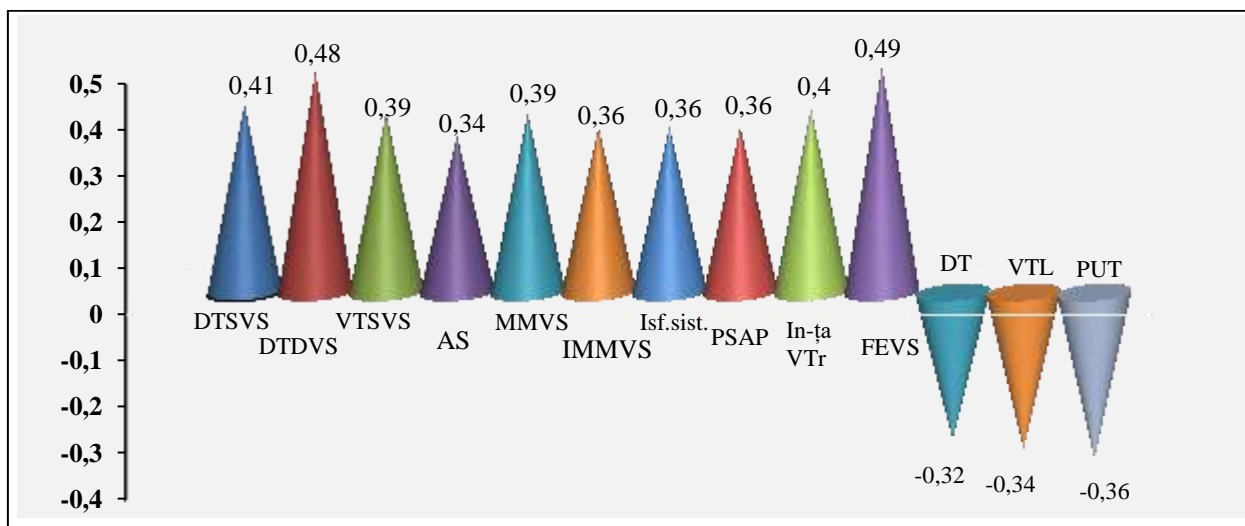


Fig. 4.3 Analiza corelațională a diametrului VD cu parametrii de remodelare cardiacă și parametrii toleranței la efort fizic (etapa finală)

*Notă:* DTSVS – diametrul telesistolic VS, DTDVS – diametrul telediastolic VS, VTSVS – volumul telesistolic VS, AS – atriul stâng, MMVS – masa miocardului VS, IMMVS – indicele MMVS, Isf.sist. – indicele sfericității în sistolă, PSAP – presiunea în artera pulmonară, In-ța VTr – insuficiența valvei tricuspide, FEVS – fracția de ejeecție din VS, DT – durata testului, VTL – volumul total de lucru, PUT – puterea ultimei trepte

**Caracteristica tipurilor de remodelare cardiacă în grupurile de studiu.** Repartizarea pe tipuri de remodelare cardiacă s-a efectuat conform recomandărilor Societății Americane și Europene de Ecocardiografie din 2015 [42], evaluări care s-au bazat pe măsurarea indicelui masei miocardului VS (IMMVS) și a indicelui grosimii relative a pereților VS (2H/D).

La etapa inițială în lotul 1 (63,38%) și în lotul 2 (51,11%) majoritatea pacienților aveau aspect geometric normal al VS. În lotul 3 un aspect normal al geometriei cordului s-a înregistrat la 27,78% de pacienți.

Tipurile de remodelare cardiacă patologică în loturile de studiu s-au repartizat în felul următor: **în lotul 1** - 19,23% pacienți au notat hipertrofie excentrică, similar s-a notat hipertrofie concentrică (7,69%) și remodelare concentrică (7,69%). Spre etapa finală ponderea pacienților cu aspect geometric normal și hipertrofie excentrică a rămas practic fără nici o dinamică. Numărul pacienților cu hipertrofie concentrică s-a micșorat de la 7,69% până 3,66%, s-a majorat numărul pacienților cu remodelare concentrică de la 9,7% până la 13,41%.



În lotul 2 la etapa inițială 40,0% s-au prezentat cu hipertrofie excentrică și 8,89% cu remodelare concentrică. După 12 luni în acest lot s-a micșorat evident numărul pacienților cu hipertrofie excentrică cu 15,93% ( $p < 0,05$ ), s-a majorat cu 8,35% numărul pacienților cu aspect geometric normal și s-a înregistrat 7,21% cu hipertrofie concentrică. Ponderea pacienților cu remodelare concentrică a rămas fără schimbări.

În lotul 3 la etapa inițială 44,44% pacienți s-au prezentat cu hipertrofie excentrică, 22,22% au notat remodelare concentrică și 5,56% hipertrofie concentrică. După 12 luni în lotul 3 s-a micșorat evident numărul pacienților cu remodelare concentrică cu 15,87%,  $p < 0,05$ , s-a majorat numărul pacienților cu aspect geometric normal cu 8,87%, s-a majorat nesemnificativ numărul pacienților cu hipertrofie concentrică cu 3,21% și hipertrofie excentrică cu 3,66% (Figura 4.4).

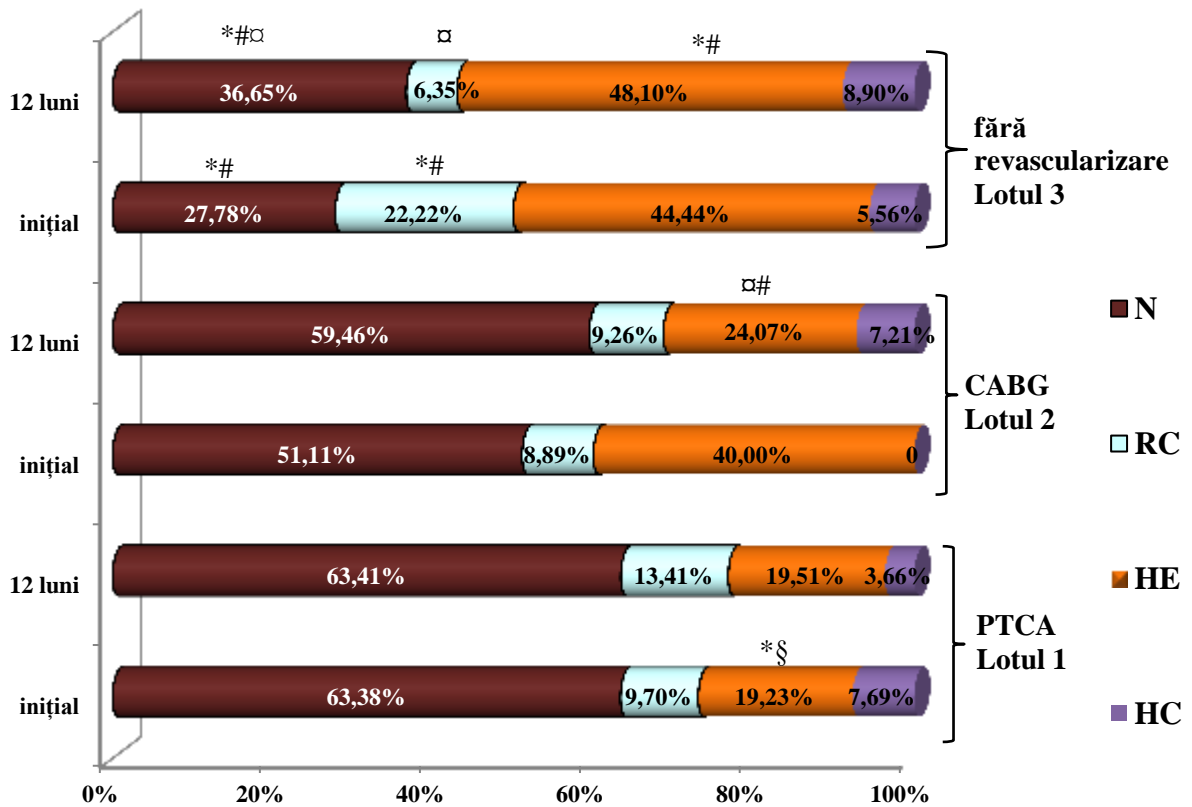


Fig. 4.4 Tipurile de remodelare a VS apreciate în loturile de studiu la etapa inițială și finală

Notă: \* - diferențe semnificative între loturi 1 și 3 ( $p < 0,05$ ), # - diferențe semnificative între loturi 2 și 3 ( $p < 0,05$ ); § - diferențe semnificative între loturi 1 și 2 ( $p < 0,05$ ), □ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială ( $p < 0,05$ ), N - aspect geometric normal a cordului, RC - remodelare concentrică, HC - hipertrofie concentrică, HE - hipertrofie excentrică.

## 4.2 Tipurile de disfuncție cardiacă și evoluția lor dependența de metoda revascularizării.

**Evaluarea funcției sistolice a VS** pe parcursul a 12 luni de monitorizare nu a constatat în loturile 1 și 2 nici un dinamic semnificativ comparativ cu etapa inițială. Începând cu etapa monitorizării la 3 luni, s-a constatat un dinamic negativ al funcției sistolice a VS la pacienții din lotul 3, fenomen care s-a tradus cu reducerea FEVS, a vitezei de scurtare a mușchiului cardiac (FS), cu majorarea scorului cineticii parietale (SCP) și cu accentuarea stresului miocardic în sistolă ( $SM_{sist.}$ ) și diastolă ( $SM_{diast.}$ ). Astfel la 12 luni de monitorizare în lotul 3 FEVS s-a redus cu 14,64% ( $p=0,02$ ), iar FSVS - cu 20,31% ( $p=0,02$ ). Tabelul 4.3.

Stresul miocardic în sistolă a fost în toate loturile mai mare comparativ cu valorile stresului miocardic în diastolă. Valorile SM în sistolă la etapa finală s-au diminuat cu 3,5% în lotul 1 și cu 6,06% în lotul 2. În lotul 3 valorile SM în sistolă și diastolă s-au majorat progresiv, începând cu luna a 3-a de monitorizare, când s-au constatat diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială ( $SM_{sist.} = 217,78 \pm 15,05 \text{ g/cm}^2 \rightarrow 236,23 \pm 22,12 \text{ g/cm}^2$ ;  $p < 0,05$ ;  $SM_{diast.} = 190,96 \pm 14,67 \text{ g/cm}^2 \rightarrow 213,60 \pm 22,68 \text{ g/cm}^2$ ,  $p < 0,05$ ) și diferențe semnificative între lotul 1 și lotul 2 la etapa finală ( $SM_{sist.} \rightarrow$  lotul 1 =  $172,12 \pm 5,46 \text{ g/cm}^2$  vs lotul 2 =  $180,00 \pm 6,58 \text{ g/cm}^2$  vs lotul 3 =  $236,23 \pm 22,12 \text{ g/cm}^2$ ;  $p < 0,05$ ;  $SM_{diast.} \rightarrow$  lotul 1 =  $155,32 \pm 5,08 \text{ g/cm}^2$  vs lotul 2 =  $161,89 \pm 6,58 \text{ g/cm}^2$  vs lotul 3 =  $213,60 \pm 22,68 \text{ g/cm}^2$ ;  $p < 0,05$ ).

Tab. 4.3 Dinamica parametrilor funcției sistolice a VS în loturile de studiu

parametri	lotul	inițial	3 luni	6 luni	12 luni
FEVS %	1	51,52±0,9	51,68±1,22	52,10±1,14	50,17±0,85
	2	46,32±1,22	44,84±1,53	48,21±1,48	45,96±1,53
	3	46,60±6,29	45,40±4,34	42,30±2,87*#□	39,78±2,39*#□
FSVS, %	1	26,66±0,55	27,07±5,21	26,96±0,79	26,75±0,58
	2	23,46±0,79§	23,06±0,87	24,75±0,88	24,19±0,94
	3	24,87±1,89	22,45±1,64	21,82±1,32	19,82±1,96*#□
SCP, un	1	1,22±0,02	1,18±0,03	1,18±0,04	1,17±0,03
	2	1,35±0,04	1,27±0,05	1,30±0,05	1,33±0,05
	3	1,40±0,11*	1,44±0,12*	1,47±0,13*	1,56±0,10*□
$SM_{sist.}$ , $\text{g/cm}^2$	1	178,33±3,21*	172,55±3,96	172,00±6,97	172,12±5,46
	2	191,60±6,14	195,20±9,14	178,82±8,59	180,00±6,58
	3	217,78±15,05	219,78±10,05	223,88±12,07	236,23±22,12*#
$SM_{diast.}$ , $\text{g/cm}^2$	1	156,17±3,01	158,51±3,28	157,68±6,20	155,32±5,08
	2	168,07±5,38	173,14±8,18	163,04±8,39	161,89±6,58
	3	190,96±14,67	202,78±7,05	210,44±9,06	213,60±22,68*#

Notă: \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 (\*- $p < 0,05$ ), # - diferențe semnificative între loturile 2 și 3 (# -  $p < 0,05$ ); § - diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (§- $p < 0,05$ ), □-diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială  $p < 0,05$ ; □□- $p < 0,001$ ), FE - fracția de ejeție, FS VS - fracția de scurtare VS, SCP - scorul cineticii parietale,  $SM_{sist.}$  - stresul miocardial în sistolă,  $SM_{diast.}$  - stresul miocardial în diastolă

La etapa inițială pentru scorul cineticii parietale (SCP) în lotul 1 s-au relevat valori concludent mai mici comparativ cu lotul 2 și lotul 3 (lotul 1-1,22±0,02 un vs lotul 2-1,35±0,04 un și vs lotul 3 -1,40±0,11 un;  $p < 0,05$ ). Deși pe parcurs valorile SCP în loturile 1 și 2, comparativ cu etapa inițială, nu s-au modificat semnificativ, totuși în ambele acestea au avut tendință spre micșorare. În lotul 3 valorile SCP au sporit cu 11,42% la etapa de 12 luni și au devansat semnificativ valorile atestate în lotul 1 și lotul 2 (lotul 1-1,17±0,03 un vs lotul 2 - 1,33±0,05 un vs lotul 3 - 1,56±0,10 un;  $p=0,05$ , Tabelul 4.3).

Ca un indicator care reflectă relația dintre funcția sistolică VS și particularitățile geometriei VS este propus indexul sistolic integral de remodelare (ISIR). După 12 luni în lotul 1 ISIR s-a majorat cu 2,96% , în lotul 2 cu 8,84%, iar în lotul 3 s-au redus cu 11,9% ( $p < 0,05$ ; Figura 4.5).

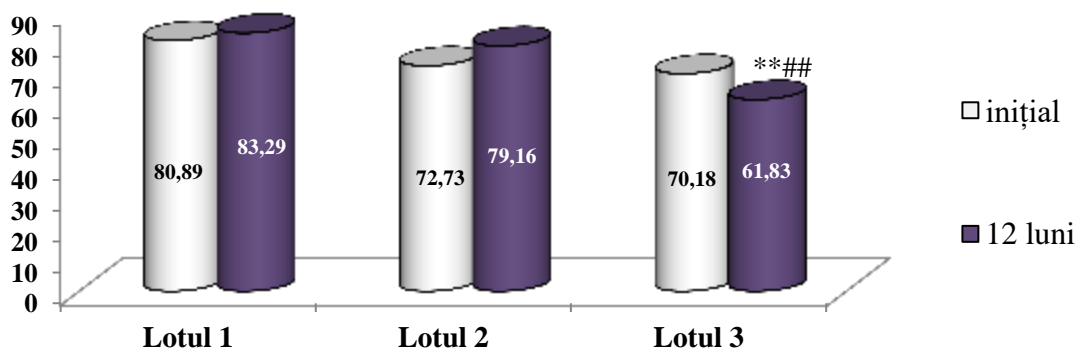


Fig. 4.5 Dinamica indexului sistolic integral de remodelare în loturile cu diferit tip de revascularizare

*Notă:* \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 ( $p < 0,05$ ), # - diferențe semnificative între loturile 2 și 3 ( $p < 0,05$ ); § - diferențe semnificative între loturile 1 și 2 ( $p < 0,05$ )

Gradul disfuncției sistolice a fost evaluat în fiecare lot la etapa inițială și la etapa finală. Fiecare lot a fost împărțit pe subloturi în dependență de valorile FEVS: **a** – FEVS  $< 40\%$ , **b** – FEVS de 40 - 49% și **c** – FEVS  $\geq 50\%$

La etapa inițială structurarea pacienților conform disfuncțiilor a fost următoarea: pacienții cu FE  $< 40\%$  s-au apreciat în lotul 1 = 10,87%, în lotul 2 = 20,0% și în lotul 3 = 42,11%,  $p < 0,05$ . FE de 40-49% s-a înregistrat în lotul 1 la 21,74%, în lotul 2 - la 38,0% și în lotul 3 - la 26,32%,  $p > 0,05$ . FE  $\geq 50\%$  s-a înregistrat în lotul 1 = 67,39%, în lotul 2 = 42,0% și în lotul 3 = 31,58%,  $p < 0,05$ . Proporția de pacienți ce aveau funcția sistolică păstrată a fost mai mare în lotul 1, cei mai mulți pacienți cu funcție sistolică scăzută s-au apreciat în lotul 3.

După 12 luni pacienții cu FEVS de  $< 40\%$  au constituit în lotul 1=15,0%, în lotul 2 = 30,36% și în lotul 3 = 47,37%,  $p < 0,05$ . FEVS de 40-49% s-a înregistrat în lotul 1 = 21,74%, în

lotul 2=25% și în lotul 3 = 21,05%,  $p > 0,05$ . FEVS  $\geq 50\%$  s-a apreciat în lotul 1 = 60,0%, în lotul 2 = 44,64% și în lotul 3 = 31,58,  $p < 0,05$  (Figura 4.6).

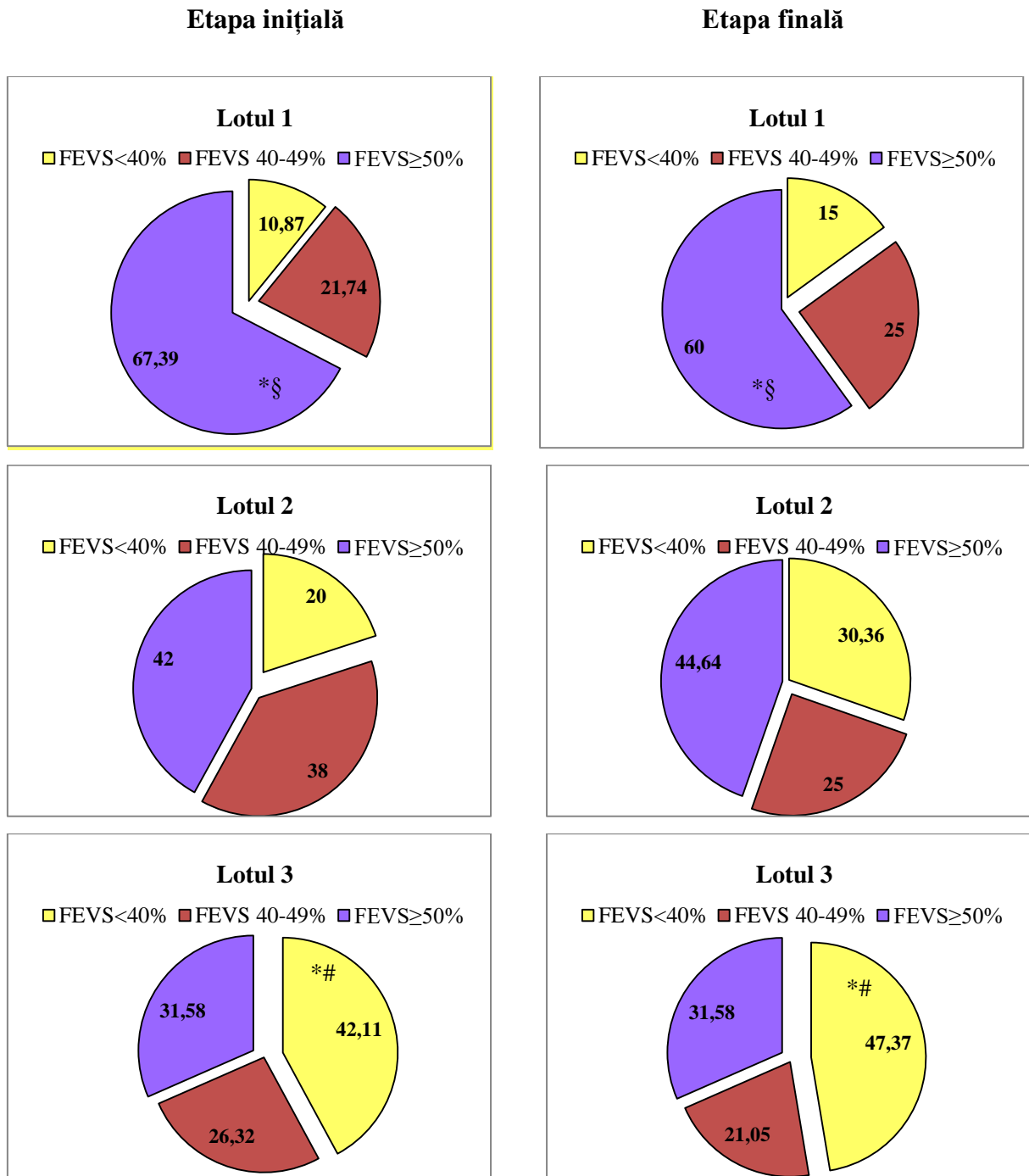


Fig. 4.6 Raportul procentual al gradului de disfuncție sistolică în loturile de studiu la etapa inițială și peste 12 luni

Notă: \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 ( $p < 0,05$ ), # - diferențe semnificative între loturile 2 și 3 ( $p < 0,05$ ); § - diferențe semnificative între loturile 1 și 2 ( $p < 0,05$ ), □ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială ( $p < 0,05$ )

**Evaluarea funcției diastolice VS.** La etapa inițială parametrii funcției diastolice VS (viteza maximă a fluxului mitral în protodiastolă - unda E; gradientul presional transmitral în telediastolă - unda A; raportul E/A; timpul de decelerare al undei E – DTE; timpul de relaxare izovolumetrică - TRIV) au fost comparabile între loturile 1, 2, 3. Ameliorarea funcției diastolice s-a observat la pacienții din lotul 1 și lotul 2 începând cu etapa de monitorizare la 3 luni. La etapa de 12 luni raportul E/A în lotul 1 s-a majorat de la  $0,92 \pm 0,04$  un până la  $1,26 \pm 0,02$  un;  $p < 0,05$ , iar în lotul 2 - de la  $1,05 \pm 0,06$  un până la  $1,27 \pm 0,12$  un;  $p < 0,05$ . Figura 4.7.

DTE s-a redus în lotul 1 de la  $223,65 \pm 6,72$  ms până la  $187,43 \pm 8,6$  ms;  $p < 0,05$ , iar în lotul 2 de la  $222,27 \pm 16,23$  ms până la  $196,00 \pm 9,58$  ms;  $p < 0,05$ . Figura 4.8.

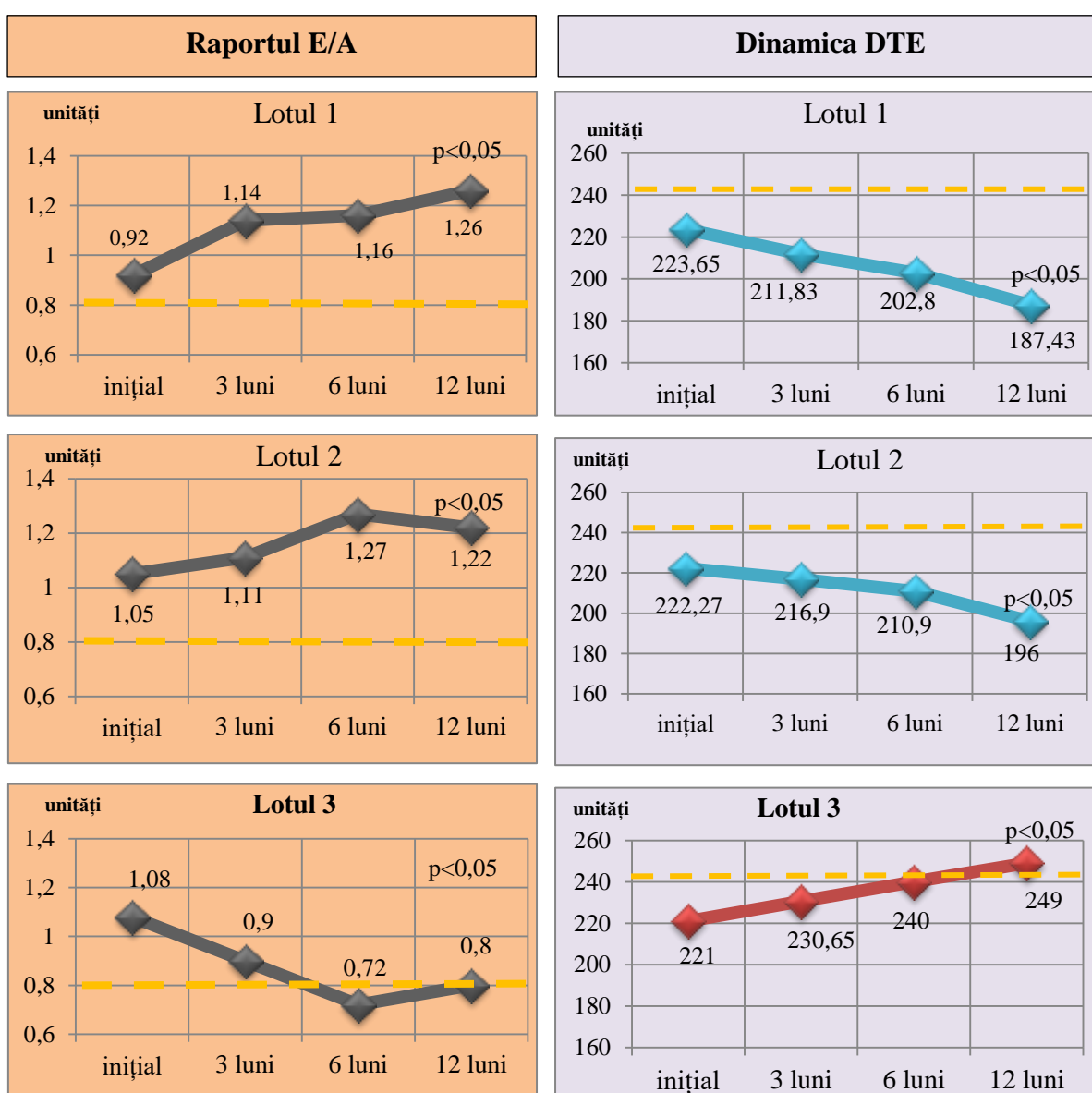


Fig. 4.7 Dinamica E/A

Fig. 4.8 Dinamica DTE

*Notă:* E - viteza undei de umplere diastolică precoce, A - viteza undei de umplere diastolică tardivă, E/A - raportul datelor, DTE - timpul de decelerare al undei E.

Timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) s-a micșorat în lotul 1 de la  $126,24 \pm 21,42$  ms până la  $98,67 \pm 21,36$  ms;  $p < 0,05$ , iar în lotul 2 - de la  $122,36 \pm 23,54$  ms până la  $98,67 \pm 21,36$  ms;  $p < 0,05$ , Figura 4.9.

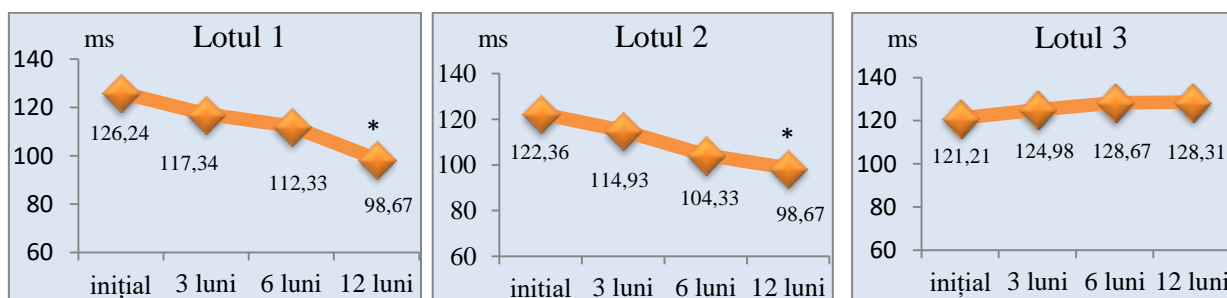


Fig. 4.9 Dinamica timpului de relaxare izovolumetrică la etapele de monitorizare

Notă: \* - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială ( $p < 0,05$ )

În contrast cu aceste evoluții, dinamica funcției diastolice a fost negativă în lotul 3, tradusă fiind prin micșorarea raportului E/A de la  $1,08 \pm 0,33$  un (etapa inițială) până la  $0,8 \pm 0,02$  un (la 12 luni;  $p < 0,05$ ), majorarea timpului de decelerare a undei E de la  $221,00 \pm 11,68$  ms până la  $249,00 \pm 13,48$  ms ( $p < 0,05$ ), apoi și tendința de majorare a timpului de relaxare isovolumetrică  $121,21 \pm 23,24$  ms  $\rightarrow$   $128,67 \pm 23,45$  ms;  $p > 0,05$  (Figura 4.7; 4.8, 4.9)

### 4.3 Analiza retrospectivă comparată a parametrilor ecocardiografici în funcție de tipul remodelării cordului.

**Loturile cu aspect geometric normal și remodelare cardiacă patologică.** La etapa finală lotul general de pacienți a fost divizat în 2 loturi conform aspectului geometric al cordului - pacienți cu aspect geometric normal al cordului (*lotul A*) și pacienți cu remodelare patologică a cordului (*lotul B*). Lotul B a întrunit pacienții cu remodelare concentrică, cu hipertrofie concentrică și cu hipertrofie excentrică.

A fost analizat și tipul de remodelare a cordului către etapa finală a studiului la pacienți funcție de revascularizarea prin PTCA, CABG sau fără revascularizare.

Repartiția pacienților cu aspect geometric normal al cordului și cu remodelare patologică a fost egală printre cei supuși revascularizării miocardului, independent de metoda revascularizării. Astfel aspect geometric normal la etapa finală au prezentat 52,35% pacienți, supuși revascularizării prin PTCA și 47,65% pacienți, supuși revascularizării prin CABG. Remodelare patologică au prezentat 47,27% pacienți după PTCA și 52,73% după CABG.

În situația pacienților fără revascularizare majoritatea (76,48%) au intrat în lotul cu remodelare patologică (Figura 4.10).

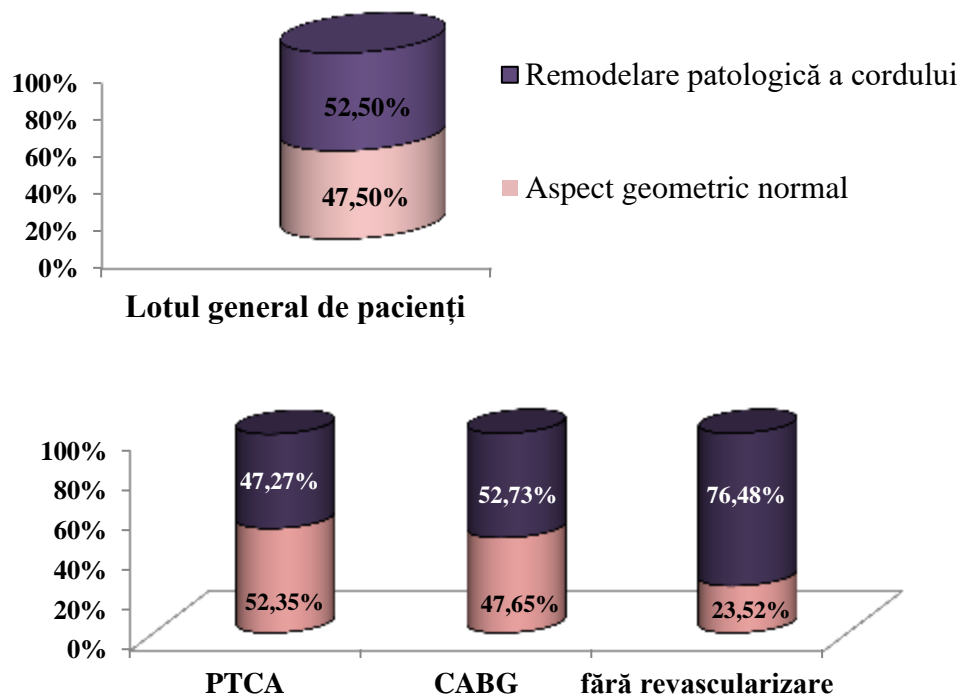


Fig. 4.10 Tipurile remodelării cordului la etapa finală în loturile cu diferit tip de revascularizare

Au fost analizați retrospectiv parametrii EcoCG apreciați la etapa inițială în lotul cu aspect geometric normal al cordului și în cel cu remodelare patologică (Tabelul 4.4).

**Parametrii lineari ai AS și VS.** S-au constatat diferențe semnificative între loturi pentru dimensiunile AS (lotul A -  $41,35 \pm 0,46$  mm vs lotul B -  $42,83 \pm 0,58$  mm;  $p=0,05$ ). Dimensiunile VS în sistolă și diastolă la etapa inițială nu a prezentat diferențe semnificative între lotul A și lotul B (Tabelul 4.4.).

Tab. 4.4 Parametrii lineari a atriului stâng și ventriculul stâng la etapa inițială,  $M \pm m$

Parametri examinați	Lotul A n = 75	Lotul B n = 83	p
Diametrul telesistolic VS, mm	$37,57 \pm 0,86$	$38,90 \pm 1,11$	0,349
Diametrul telediastolic VS, mm	$51,18 \pm 0,77$	$52,27 \pm 0,95$	0,375
Atriul stâng, mm	$41,35 \pm 0,46$	$42,83 \pm 0,58$	0,050
Diametrul longitudinal VS în sistolă, mm	$69,58 \pm 1,43$	$72,18 \pm 1,16$	0,164
Diametrul longitudinal VS în diastolă, mm	$78,39 \pm 1,45$	$81,08 \pm 1,16$	0,152

Notă: p – diferențe semnificative între loturile A și B

Indicele sfericității în sistolă (lotul A -  $0,52 \pm 0,01$  vs lotul B -  $0,51 \pm 0,01$ ) și în diastolă (lotul A -  $0,63 \pm 0,01$  un vs lotul B -  $0,65 \pm 0,01$  un) au fost comparabile între loturi.

Lotul cu remodelare cardiacă patologică (lotul B) s-a prezentat la etapa inițială cu valori ale masei miocardului VS (MMVS), indicele masei miocardului VS (IMMVS), volumului

telesistolic VS (VTSVS), septului interventricular (SIV) semnificativ mai mari comparativ cu lotul ce se prezenta cu aspect geometric normal al cordului (Figura 4.11)

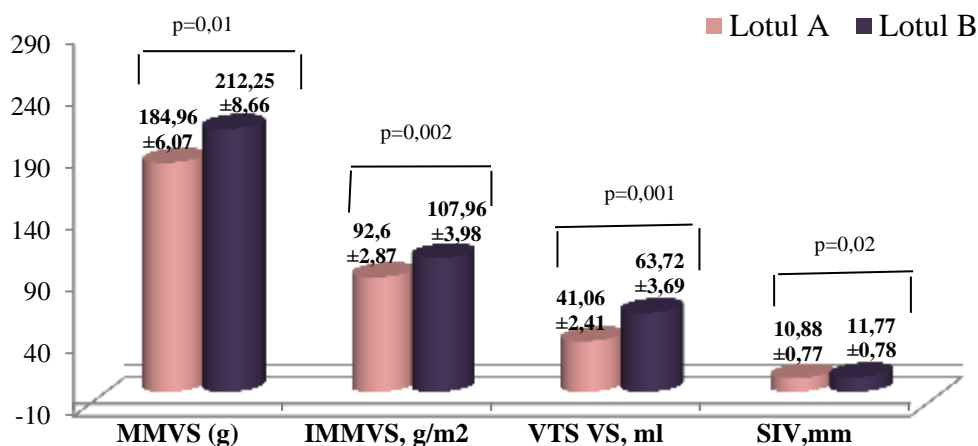


Fig. 4.11 Analiza comparata valorilor MMVS, IMMVS, VTSVS, SIV la etapa inițială

*Notă:* VS – ventriculul stâng, MMVS – masa miocardului VS, IMMVS – indicele masei miocardului VS, VTSVS – volumul telesistolic VS, SIV – septul interventricular, p – diferențe semnificative între loturile A și B

Valorile indicelui grosimii relative peretelui VS (2H/D) în lotul A ( $0,38 \pm 0,001$  un) au fost comparabile cu lotul B ( $0,41 \pm 0,01$  un) la etapa inițială.

**Evaluarea funcției sistolice a VS la etapa inițială** a notat scăderea moderată funcției sistolice VS în lotul B (Figura 4.12).

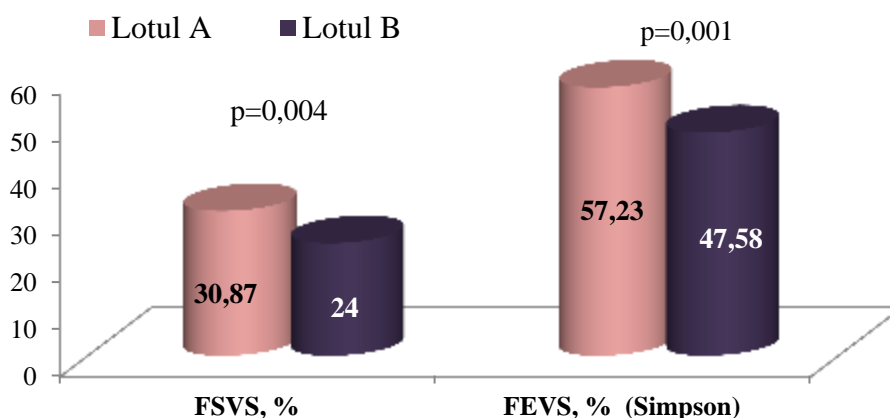


Fig. 4.12 Analiza comparata a funcției sistolice VS la etapa inițială

*Notă:* p – diferențe semnificative între loturile A și B, VS – ventriculul stâng, FSVS – fracția de scurtare a VS, FEVS – fracția de ejecție din VS

Nu s-a constatat diferențe semnificative a scorului cineticii parietale (SCP) în lotul A ( $1,30 \pm 0,04$  un) și lotul B ( $1,32 \pm 0,03$  un).



**Evaluarea funcției diastolice ai VS la etapa inițială** a dedus prezența valorilor semnificativ mai reduse a timpului de decelerare al undei E (DTE) în lotul cu remodelare patologică a cordului (Figura 4.13).

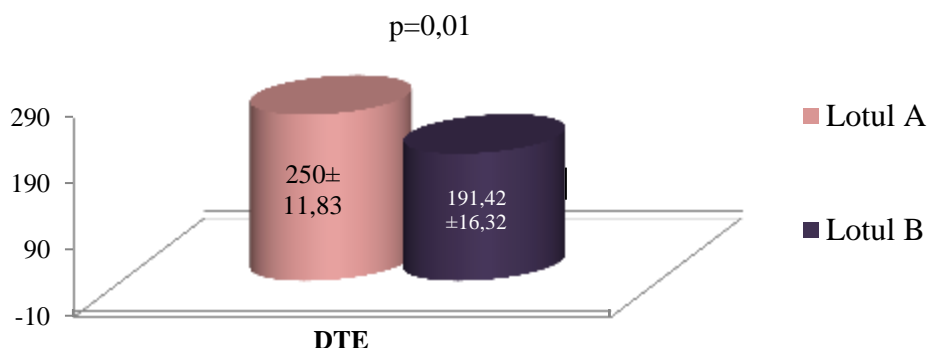


Fig. 4.13 Analiza comparata valorilor timpului de decelerare undei E

Notă: p – diferențe semnificative între loturile A și B

**Evaluarea ecocardiografică a AD și VD.** Nu s-a constatat diferențe semnificative între loturi la etapa inițială privind parametrii AD, VD, FE din VD, excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE), presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP).

Tab. 4.5 Parametrii lineari ai AD, VD și cei ai funcției VD la etapa inițială, M±m

Parametri examinați	Lotul A n = 75	Lotul B n = 83	p
AD, mm	42,29±0,55	42,14±0,55	0,850
VD, mm	26,32±0,41	26,86±0,45	0,377
FE VD, %	53,89±0,87	53,11±0,74	0,491
TAPSE, mmHg	16,08±0,52	15,9±0,39	0,824
PSAP, mmHg	37,43±0,82	37,20±0,98	0,855

Notă: AD – atriul drept, VD – ventriculul drept, FE - fracția de ejeție, TAPSE - excursia sistolică a inelului tricuspidian, PSAP - presiunea în artera pulmonara, p – diferențe semnificative între loturile A și B

### 4.3 Determinarea factorilor predictivi pentru remodelarea patologică a cordului.

Analiza selectivă discriminantă a tuturor factorilor clinico-morfologici a evidențiat 8 dintre cei mai importanți, prin care se deosebea semnificativ la etapa inițială lotul pacienților cu aspect geometric normal al cordului de cei din lotul cu remodelare patologică. Aceștia au inclus:

- grosimea septului interventricular (SIV)
- volumul telesistolic al VS (VTSVS)
- fracția de scurtare a VS (FSVS)
- fracția de ejeție a VS (FEVS)

- masa miocardului VS (MMVS)
- indicele masei miocardului VS (IMMS)
- timpul de decelerare al undei E (DTE)
- indexul Charlson de comorbidități

*Grosimea septului interventricular (SIV).* Lotul cu remodelare patologică a cordului a prezentat la etapa inițială parametrii pentru grosimea septului interventricular semnificativ mai mari (lotul A -  $10,80 \pm 0,77$  mm vs lotul B -  $11,77 \pm 0,78$  mm;  $p=0,02$ ).

*Volumul telesistolic al VS (VTSVS).* Valorile normale a VTSVS la bărbați constituie  $41 \pm 10$  ml și la femei  $28 \pm 7$  ml. La etapa inițială lotul A a prezentat valorile normale a VTSVS, precum lotul B a notat valorile supranormale a VTSVS și semnificativ mai mari în comparație cu lotul A ( $41,06 \pm 2,41$  ml vs  $63,72 \pm 3,69$  ml;  $p=0,001$ ).

*Fracția de scurtare a VS (FSVS).* Valorile FSVS la etapa inițială în lotul A cu aspect geometric normal corespundeau valorilor normale, precum în lotul B s-au notat valori subnormale (lotul A -  $30,87 \pm 1,11\%$  vs lotul B -  $24,0 \pm 1,12\%$ ;  $p=0,004$ ), ce reflectă prezența disfuncției sistolice la etapa inițială în lotul B.

*Fracția de ejeție din VS (FEVS).* La etapa inițială s-a constatat o ușoară disfuncție sistolică VS în lotul cu remodelare patologică a cordului (lotul A -  $57,23 \pm 0,04\%$  vs lotul B -  $47,58 \pm 0,04\%$ ;  $p=0,002$ ).

*Masa miocardului VS și indicele masei miocardului VS (MMVS și IMMVS).* La etapa inițială s-a observat diferențe semnificative a valorilor MMVS (lotul A -  $184,96 \pm 6,07$  g vs lotul B -  $212,25 \pm 8,66$  g;  $p < 0,01$ ) și IMMVS (lotul A -  $92,60 \pm 2,87$  g/m<sup>2</sup> vs lotul B -  $107,96 \pm 3,98$  g/m<sup>2</sup>;  $p=0,002$ ), ultimele fiind semnificativ mai mari în lotul cu remodelare patologică.

*Timpul de decelerare al undei E (DTE)* a fost un parametru prin care s-au deosebit loturile cu aspect geometric normal și remodelare cardiacă patologică la etapa inițială de studiu. Astfel lotul B a prezentat semne de afectare funcției diastolice, manifestată prin valorile supranormale a DTE (lotul A -  $191,42 \pm 16,32$  ms vs lotul B -  $250,0 \pm 11,83$  ms;  $p=0,01$ ).

*Indexul Charlson de comorbidități* s-a dovedit a fi semnificativ mai mare în lotul cu remodelare cardiacă patologică lotul B - 4,13 un vs lotul A - 3,36 un,  $p=0,019$  (Figura 4.14).

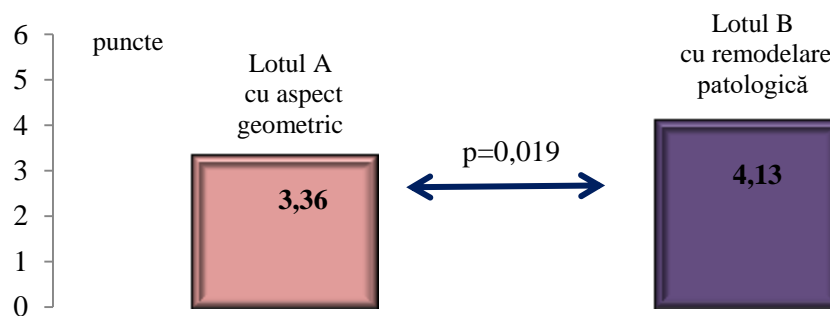


Fig. 4.14 Indexul Charlson de comorbidități analizat în dependență de tipul remodelării cardiace

Notă: p – diferențe semnificative între loturile A și B

Tabelul 4.6 Valoarea prognostică a parametrilor clinico-morfologici pentru probabilitatea remodelării patologice a cordului

Parametrii clinico-morfologici	Lotul cu aspect geometric normal n = 75	Lotul cu remodelarea patologică n = 83
	M±m	M±m
SIV, mm	10,8±0,20	11,77±0,37
VTSVS, ml	41,06±2,41	63,72±3,69
FSVS, %	30,87±1,11	24,0±1,12
FE VS, % (Simpson)	57,23±0,04	47,58±0,04
MMVS, g	184,96±6,07	212,25±8,66
IMMVS	92,60±2,87	107,96±3,98
DTE	191,42±16,32	250,0±11,83
Indexul Charlson de comorbidități	3,36±0,22	4,13±0,23
<b>Valoarea prognostică</b>	<b>83,33%</b>	<b>80,48%</b>

Notă: SIV – septul interventricular, VTSVS – volumul telesistolic VS, FS VS – fracția de scurtare a VS, MMVS – masa miocardului VS, IMMVS – indicele masei miocardului VS, DTE - timpul de decelerare al undei E

Analiza discriminantă care ia în calcul aceste 8 variabile poate emite un pronostic de precizie pentru probabilitatea de evoluție a remodelării cordului spre progresiune în 80,48% de cazuri și spre regresie - în 83,33% de cazuri (Tabelul 4.6).

#### 4.5 Analiza retrospectivă comparată a parametrilor ecocardiografici în loturile cu și fără reinternări.

Lotul general de pacienți la etapa finală de studiu a fost divizat în 2 loturi în funcție de prezența sau nu a internărilor repetate din motive cardiace: lotul R(+), n = 94, 48,28% a inclus pacienți care au urmat internări din motive cardiace pe parcursul a 12 luni de supraveghere și

lotul R(-), n = 102, 51,72% - pacienți, care pe parcursul a 12 luni de supraveghere nu au avut nevoie de reinternare. A fost efectuată analiza comparată a parametrilor ecocardiografici la etapa inițială și etapa finală a studiului.

*Parametrii lineari ai AS și VS.* La etapa inițială parametrii AS au fost comparabile în loturile R(+) și R(-) [42,02±0,72 mm vs 40,66±0,57 mm, p >0,05]. Diferențe semnificative între loturi s-au atestat pentru dimensiunile VS în sistolă și diastolă, care s-au dovedit mai mari în lotul R(+): diametrul telesistolic VS (40,04±0,9 mm lotul R(+) vs 36,74±0,85 mm lotul R(-), p=0,02), diametrul telediastolic VS (52,12±0,75 mm lotul R(+) vs 49,72±0,99 mm, p=0,05), diametrul longitudinal în sistolă VS (71,27±1,08 mm lotul R(+) vs 68,14±0,99 mm lotul R(-), p=0,05), diametrul longitudinal în diastolă (81,06±1,02 mm lotul R(+) vs 77,69±1,02 mm lotul R (-), p=0,03).

Pe parcursul la 12 luni de monitorizare dimensiunile AS și VS în sistolă și diastolă în lotul R(+) și lotul R(-) nu au notat dinamică semnificativă comparativ cu valorile de la etapa inițială, prezentând diferențe semnificative numai între loturi. Lotul R(+) la etapa finală a notat dimensiunile VS în sistolă și diastolă evident mai mari comparativ cu lotul R(-). (Tabelul 4.7).

Tab. 4.7 Dimensiunile AS și VS la etapa inițială și finală a studiului, M±m

Parametri examinați	Lotul R(+) n=102	Lotul R (-) n=94	p	Lotul R(+) n=102	Lotul R (-) n=94	p
	etapa inițială			etapa finală		
DTS VS, mm	40,04±0,9	36,74±0,85	0,020	39,33±1,47	32,84±0,86	0,0003
DTD VS, mm	52,12±0,75	49,72±0,99	0,050	52,32±1,06	48,18±0,83	0,003
DLSVS, mm	71,27±1,08	68,14±0,99	0,050	72,30±1,23	68,29±1,23	0,020
DLDVS, mm	81,06±1,02	77,69±1,02	0,030	81,83±1,23	78,06±1,04	0,020
AS,mm	42,02±0,72	41,3±0,36	0,147	42,17±0,71	40,31±0,57	0,256

*Notă:* VS – ventriculul stâng, DTSVS – diametrul telesistolic VS, DTSVS – diametrul telediastolic VS, DLDVS – diametrul telediastolic VS, DLSVS – diametrul telesistolic VS, AS – atriul stâng, p – diferențe semnificative între loturile R(+) și R (-)

*Indicele sfericității în sistolă* (lotul R(+)) 0,51±0,02 un vs lotul R(-) 0,50±0,07 un) și în *diastolă* (lotul R(+)) 0,64±0,01 un vs lotul R(-) 0,63±0,01 un) la etapa inițială au fost comparabile între loturi.

La etapa finală valorile *indicii sfericității în sistolă* (lotul R(+)) 0,52±0,02 un vs lotul R(-) 0,46±0,07 un) au fost semnificativ mai mari în lotul cu reinternări. Valorile *indicii sfericității în diastolă* (lotul R(+)) 0,62±0,01 un vs lotul R(-) 0,59±0,01 un) au fost comparabile între loturi (Figura 4.15; 4.16).

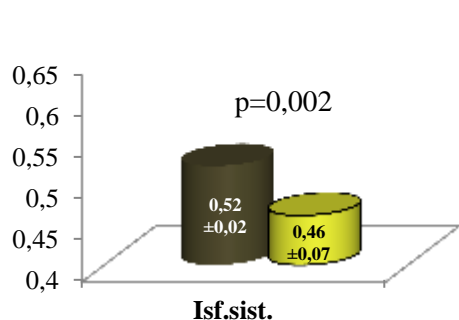


Fig. 4.15 Valorile Isf.sist. la etapa finală

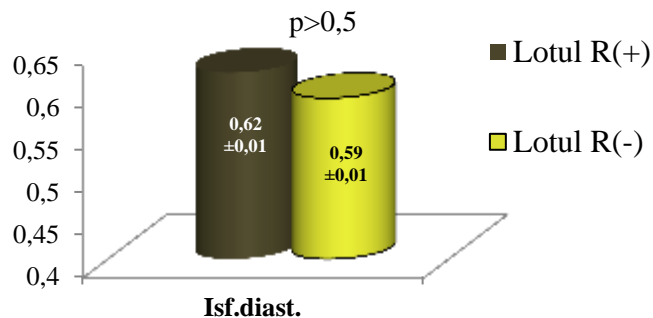


Fig. 4.16 Valorile Isf.diast. la etapa finală

Notă: p – diferențe semnificative între loturile R(+) și R(-)

Lotul cu reinternări s-a prezentat la etapa inițială cu valori ale masei miocardului VS (MMVS), indicele masei miocardului VS (IMMVS) semnificativ mai mari comparativ cu lotul ce se prezenta fără reinternări (Figura 4.17)

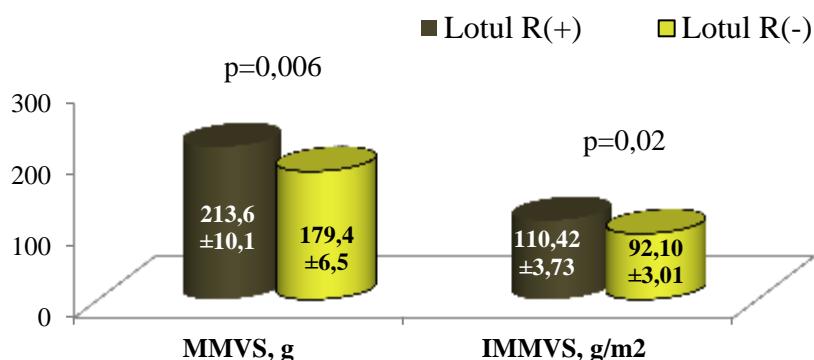


Fig. 4.17 Analiza comparată valorilor MMVS și IMMVS la etapa inițială în loturile cu și fără reinternări

Notă: p – diferențe semnificative între loturile R(+) și R(-)

Volumul telesistolic VS (VTSVS: lotul R(+) 57,9±4,13 ml vs lotul R(-) 54,04±3,52 ml), volumul telediastolic VS (VTDVS: lotul R(+) 118,8±5,18 ml vs lotul R(-) 110,3±5,10 ml), grosimea septului interventricular (SIV: lotul R(+) 11,66±0,19 mm vs lotul R(-) 11,29±0,38 mm), grosimea relativă peretelui VS (2H/D: lotul R(+) 0,41±0,001 un vs lotul R(-) 0,40±0,001 un) la etapa inițială nu au prezentat diferențe concludente între loturi.

La etapa finală lotul cu reinternări s-a prezentat cu valori ale masei miocardului VS (lotul R(+) 202,55±8,02 g vs lotul R(-) 175,81±6,65 g, p=0,012), indicele masei miocardului VS (lotul R(+) 101,08±3,76 g/m<sup>2</sup> vs lotul R(-) 88,62±6,65 g/m<sup>2</sup>, p = 0,016), volumul telesistolic VS

(lotul R(+)  
65,65±3,7 ml vs lotul R(-)  
51,34±3,09 ml, p = 0,003) semnificativ mai mari comparativ cu lotul ce se prezenta fără reinternări. Comparativ cu valorile de la etapa inițială dinamică semnificativă nu s-a notat în ambele loturi (Figura 4.18).

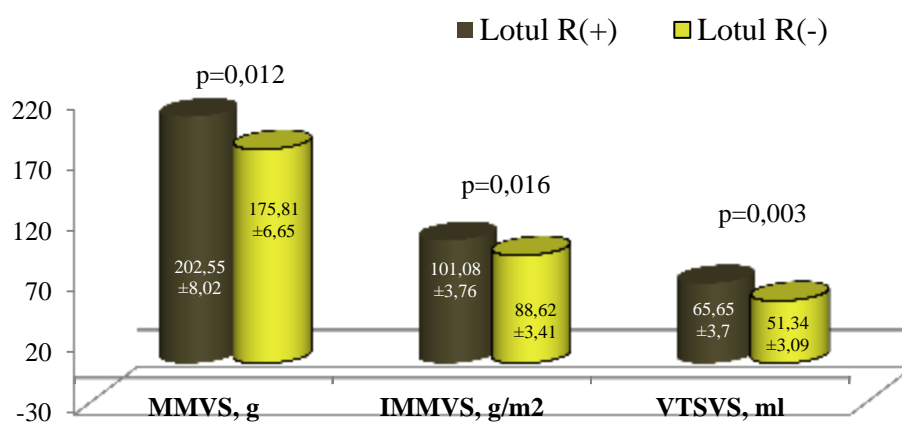


Fig. 4.18 Analiza comparată valorilor MMVS, IMMVS, VTSVS, VTDVS la etapa finală în loturile cu și fără reinternări

Notă: p – diferențe semnificative între loturile R(+) și R(-)

Grosimea relativă peretelui VS (2H/D: lotul R(+)  
0,42±0,01 un vs lotul R(-)  
0,38±0,01 un) la etapa finală a prezentat valori semnificativ mai mari în lotul cu reinternări.

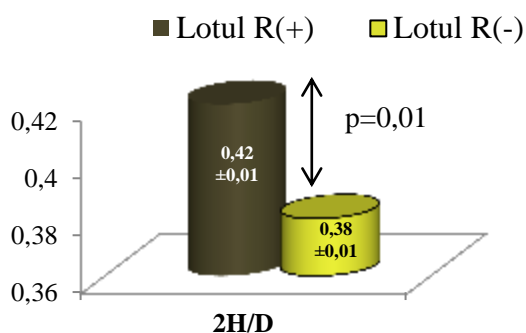


Fig. 4.19 Analiza comparată valorilor 2H/D la etapa finală în loturile cu și fără reinternări

Notă: p – diferențe semnificative între loturile R(+) și R(-)

**Evaluarea funcției sistolice a VS** la etapa inițială nu a notat diferențe semnificative între loturi și demonstrând funcția sistolică globală păstrată în ambele loturi. Stresul miocardic (SM) în sistolă a fost în ambele loturi mai mare comparativ cu valorile stresului miocardic în diastolă. Valorile SM în sistolă și diastolă au fost comparabile în ambele loturi. La etapa finală a studiului lotul cu reinternări s-a constatat valorile stresului miocardic în sistolă și diastolă semnificativ

mai mari concomitent cu reducerea contractilității globale și regionale a miocardului VS (Tabelul 4.8).

Tabelul 4.8 Analiza comparata parametrilor funcției sistolice globale și regionale VS la etapa inițială și finală în loturile de studiu,  $M \pm m$

Parametri examinați	Lotul R(+) n=102	Lotul R(-) n=94	p	Lotul R(+) n=102	Lotul R(-) n=94	p
	etapa inițială			etapa finală		
FEVS, %	51,92±1,26	51,22±0,89	n/s	47,72±1,32	52,62±0,96	0,003
FSVS, %	27,22±0,68	29,83±0,97	n/s	27,74±0,69	25,73±0,91	0,08
SCP	1,30±0,04	1,05±0,04	0,0002	1,29±0,04	1,17±0,04	0,040
SM <sub>sist.</sub> , g/cm <sup>2</sup>	186,50±5,9	173,27±3,54	0,063	191,65±11,6	160,41±4,44	0,010
SM <sub>diast.</sub> , g/cm <sup>2</sup>	161,59±5,31	152,81±3,56	n/s	173,63±11,0	143,12±3,10	0,010

Notă: p – diferențe semnificative între loturile R(+) și R(-), VS – ventriculul stâng, DTSVS – diametrul telesistolic VS, DTSVS – diametrul telediastolic VS, DLDVS – diametrul telediastolic VS, DLSVS – diametrul telesistolic VS, AS – atriul stâng

În lotul cu reinternări s-a demonstrat începând de la etapa inițială scăderea contractilității regionale, persistentă pe toată perioada de supraveghere (Figura 4.20).

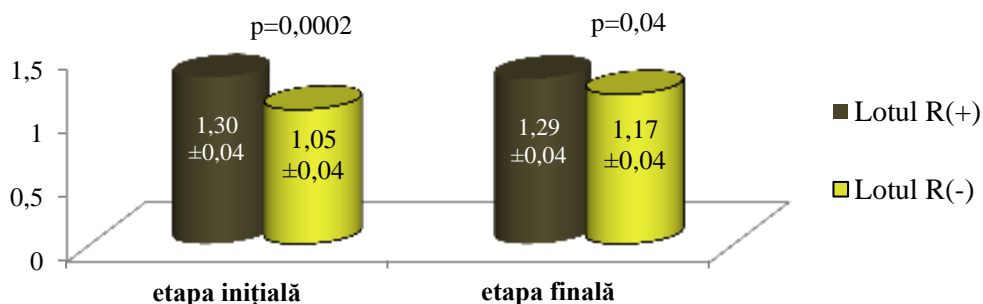


Fig. 4.20. Valorile SCP la etapa inițială și finală în loturile cu și fără reinternări

Notă: p – diferențe semnificative între loturile R(+) și R(-)

**Evaluarea funcției diastolice** a dedus prezența valorilor semnificativ mai reduse a raportului E/A și timpului de decelerare al undei E (DTE) în lotul pacienților fără reinternări (Figura 4.21; 4.22).

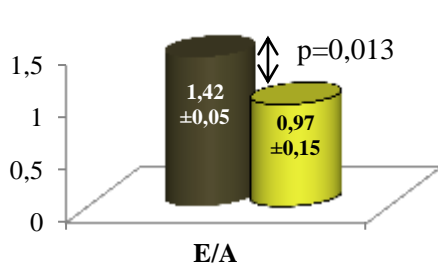


Fig. 4.21 Valorile E/A la etapa inițială

Notă: p - diferențe semnificative între loturile

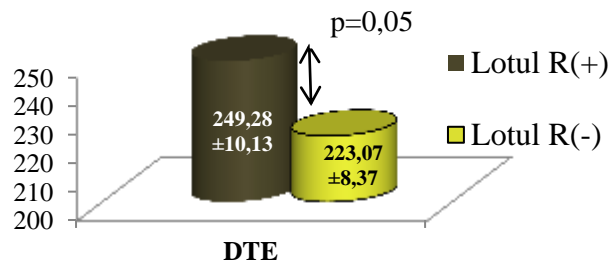


Fig. 4.22 Valorile DTE la etapa inițială

**Evaluarea ecocardiografică a AD și VD.** Nu s-a constatat diferențe semnificative între loturi la etapa inițială și finală privind parametrii părților drepte a cordului. O ușoară disfuncție a VD, manifestată prin prezența valorilor excursiei sistolice a inelului tricuspidian (TAPSE) de < 17 mm s-a constatat în lotul cu reinternri la etapa inițială, care a persistat pe toată perioada de supraveghere (Tabelul 4.9).

Tab. 4.9 Parametrii lineari ai atrului drept, ventriculului drept și cei ai funcției VD,  $M \pm m$

Parametri examinați	Lotul R(+) n = 102	Lotul R(-) n = 94	p	Lotul R(+) n = 102	Lotul R(-) n = 94	p
AD, mm	41,92±0,87	41,07±0,50	0,407	42,34±0,77	41,41±0,40	0,372
VD, mm	26,05±0,50	25,9±0,40	0,862	26,46±0,34	25,7±0,43	0,665
PSAP, mmHg	38,21±0,82	36,42±0,98	0,268	38,52±0,92	36,72±0,95	0,268
FEVD,%	53,16±0,91	52,94±0,99	0,873	52,24±0,91	53,76±0,99	0,753
TAPSE, mm	17,0±0,49	15,73±0,47	0,072	17,4±0,49	15,42±0,44	0,062

*Notă:* p – diferențe între loturile R(+) și R(-), AD – atrul drept, VD – ventriculul drept, FEVD – fracția de ejeție din VD, TAPSE - excursia sistolică a inelului tricuspidian.

#### 4.6 CONCLUZII la Capitolul 4.

1. Revascularizarea coronariană a avut un efect benefic asupra evoluției parametrilor de remodelare cardiacă, indiferent de metoda revascularizării (angioplastie coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian). S-a constatat ameliorarea semnificativă a funcției diastolice și îmbunătățirea ne semnificativă a funcției sistolice.
2. Analiza tipurilor de remodelare a cordului a constatat că prevalența pacienților cu aspect geometric normal în loturile cu revascularizare (angioplastie coronariană percutană și by-pass aorto-coronarian) – atât la etapa inițială a studiului cât la cea și finală. Evoluție semnificativă s-a produs la pacienții supuși revascularizării prin by-pass aorto-coronarian, printre care s-a remarcat reducerea numărului de cazuri de hipertrofie excentrică. Pe parcursul supravegherii raportul procentual al tipurilor de remodelare a cordului la pacienții după angioplastie coronariană percutană nu s-a schimbat semnificativ.
3. La pacienții fără revascularizare disfuncția ventriculului stâng a fost asociată cu afectarea funcției ventriculului drept și creșterea hipertensiunii pulmonare. Majoritatea pacienților au intrat în lotul cu remodelare cardiacă patologică.
4. Dinamica negativă sau pozitivă a parametrilor de remodelare s-a prefigurat începând cu etapa de monitorizare la 3 luni.



5. Analiza selectivă discriminantă a tuturor factorilor clinico-morfologici a evidențiat 8 dintre cei mai importanți și prin care la etapa inițială lotul de pacienți cu aspect geometric normal al cordului se deosebea semnificativ de lotul cu remodelare patologică. Aceștia au inclus: grosimea septului interventricular, volumul telesistolic al VS, fracția de scurtare a VS, fracția de ejeție a VS, masa miocardului VS, indexul masei miocardului VS, timpul de decelerare a undei E, indexul Charlson de comorbidități
6. Pacienții referiți în lotul cu reinternări s-au prezentat la etapa inițială a studiului cu dimensiunile ventriculului stâng mai mari, cu afectarea mai pronunțată a funcției diastolice și cu dereglări mai evidente ale contractilității regionale a miocardului ventriculului stâng.

## 5. EVOLUȚIA INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE

### 5.1. Evoluția insuficienței cardiace cronice în funcție de tipul revascularizării

Raportul procentual al pacienților cu diferit grad de ICC (conform clasificării NYHA) s-a prezentat inițial practic egal în lotul 2 și 3, majoritatea din care s-au referit la clasa funcțională (CF) III NYHA (60% în lotul 2 și 63,64% din lotul 3). Rata de pacienți ce aveau CF II NYHA a fost statistic semnificativ mai mare în lotul 1 - 68,69% vs lotul 2 - 40,0% și lotul 3 cu 36,36%;  $p < 0,05$  (Figura 5.1).

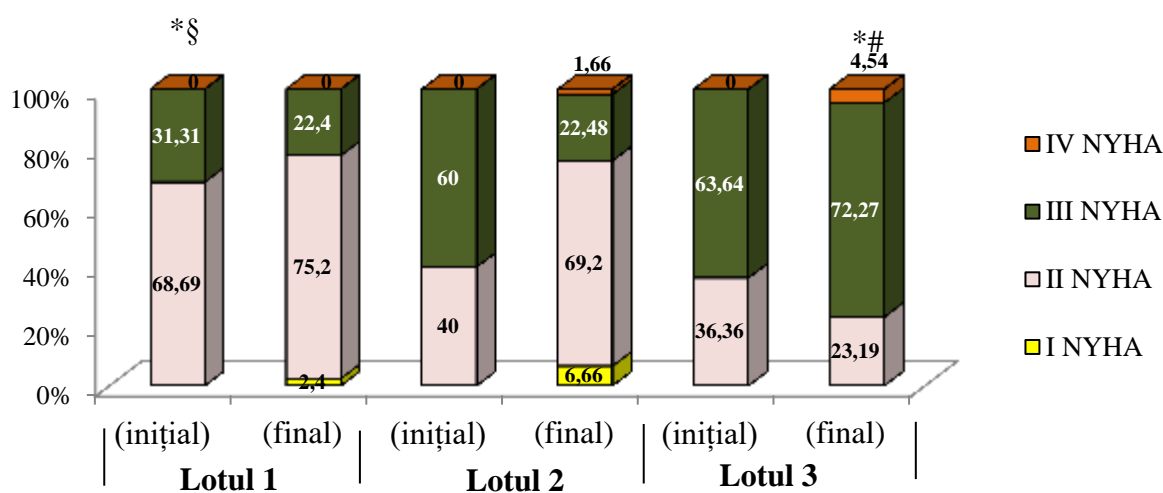


Fig. 5.1 Repartiția pacienților cu ICC (conform clasificării NYHA) la etapa inițială și 12 luni de monitorizare

Notă: \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 (\* -  $p < 0,05$ ), # - diferențe semnificative între loturile 2 și 3 (# -  $p < 0,05$ ); § - diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (§ -  $p < 0,05$ ), □ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială  $p < 0,05$ ; □□ -  $p < 0,001$

Începând cu etapa de monitorizare la 3 luni, în lotul 1 și lotul 2 s-a observat un dinamic pozitiv în evoluția ICC, care s-a manifestat prin trecerea la CF I NYHA (1,3% în lotul 1 și 5% în lotul 2) și majorarea numărului de pacienți cu CF II NYHA (în lotul 1 cu 15,2%, iar în lotul 2 cu 29,3%,  $p < 0,05$ ). Respectiv s-a micșorat numărul de pacienți aflați la CF III NYHA (în lotul 1 cu 10,21% și în lotul 2 cu 34,3%,  $p < 0,05$ ). La 6 luni (în lotul 1-71,9% și în lotul 2-68,6%) și la 12 luni de supraveghere (în lotul 1-75,2% și în lotul 2 - 69,2%) majoritatea pacienților după revascularizare prin ambele metode se prezentau în CF II NYHA. La etapa finală 1 pacient (1,66%) din lotul 2 a trecut la CF IV NYHA (Figura 5.1, 5.2).

Urmărind evoluția ICC în lotul 3, s-a atestat trecerea progresivă a numărului de pacienți la CF III NYHA → cu 5,16% (3 luni), 5,56% (6 luni), 8,63% (12 luni). Concomitent s-a redus numărul pacienților având CF II NYHA. La etapa a 12 luni de monitorizare 1 pacient (4,54%) a

trecut la CF IV NYHA. Astfel că în lotul 3 practic nu s-a produs nici o evoluție semnificativă în proporția de pacienți cu diferite clase de ICC, rezultatele la etapa inițială fiind similare cu cele apreciate la etapa finală (Figura 5.2).

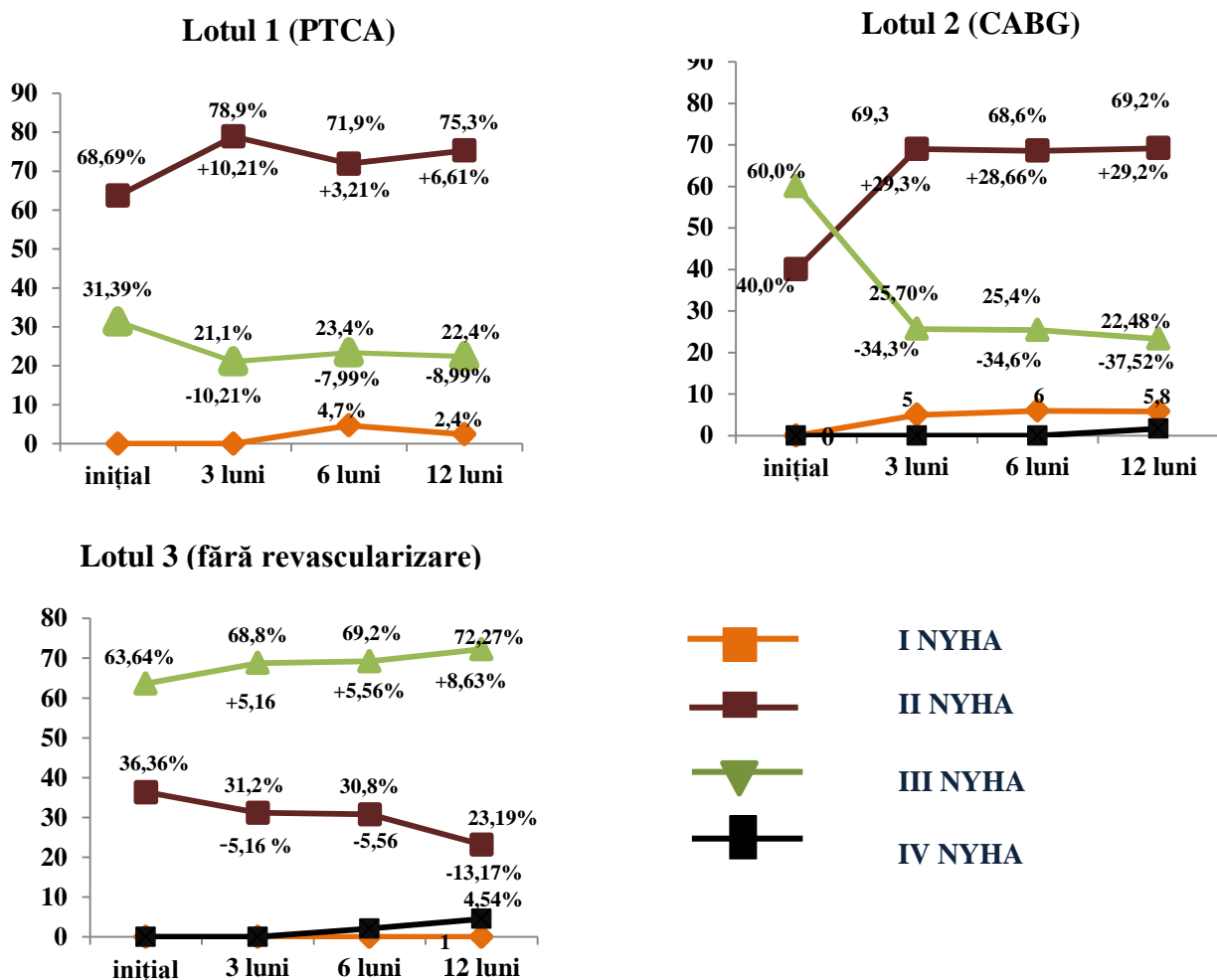


Fig. 5.2 Numărul procentual a pacienților la clasa funcțională ICC (conform clasificării NYHA) la etapele de monitorizare în loturile de studiu

Repartizarea pacienților conform stadiilor A, B, C, D de ICC a fost similară cu repartizarea conform NYHA. La etapa inițială majoritatea pacienților din lotul 2 și lotul 3 au fost referiți la stadiul C (lotul 2 - 60% vs lotul 3 - 72,73%). În lotul 1 ponderea pacienților cu stadiul C a constituit 35,65%, între loturile 1 și 2 fiind atestate diferențe statistice semnificative ( $p=0,02$ ), loturile 1 și 3 ( $p=0,02$ ). Stadiul B s-a notat la majoritatea pacienților din lotul 1 (64,35% vs 40% - lotul 2 vs 7,27% - lotul 3).

La etapa a 12 luni de monitorizare 30% de pacienți din lotul 2 au trecut la stadiu B, ce reflectă un dinamic semnificativ pozitiv al ICC. În lotul 1 numărul de pacienți referiți la stadiul C

s-a redus cu 17,39%. În lotul 3 numărul de pacienți cu stadiul C s-a majorat cu 13,63% (Figura 5.3).

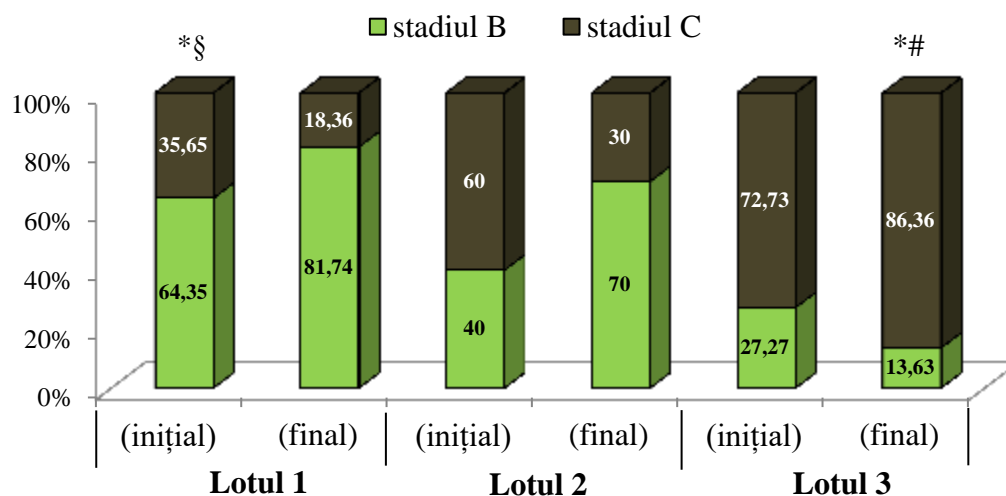


Fig. 5.3. Repartiția stadială a ICC apreciate în loturile de studiu la etapa inițială și finală

Notă: \* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 (\*-p< 0,05), #-diferențe semnificative între loturile 2 și 3 (# -p< 0,05); § - diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (§-p< 0,05), □ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială p< 0,05)

Analiza valorilor medii ale NT-proBNP (pro-hormonul peptidei natriuretice) în loturile de studiu la etapa inițială a demonstrat că acestea sunt mai elevate la pacienții din lotul 2 (lotul 2 - 510,74±73,4 pg/ml), urmați în acest top de pacienții din lotul 3 - 406,63±37,8 pg/ml și cei din lotul 1 - 217,46±40,3 pg/ml (Figura 5.4).

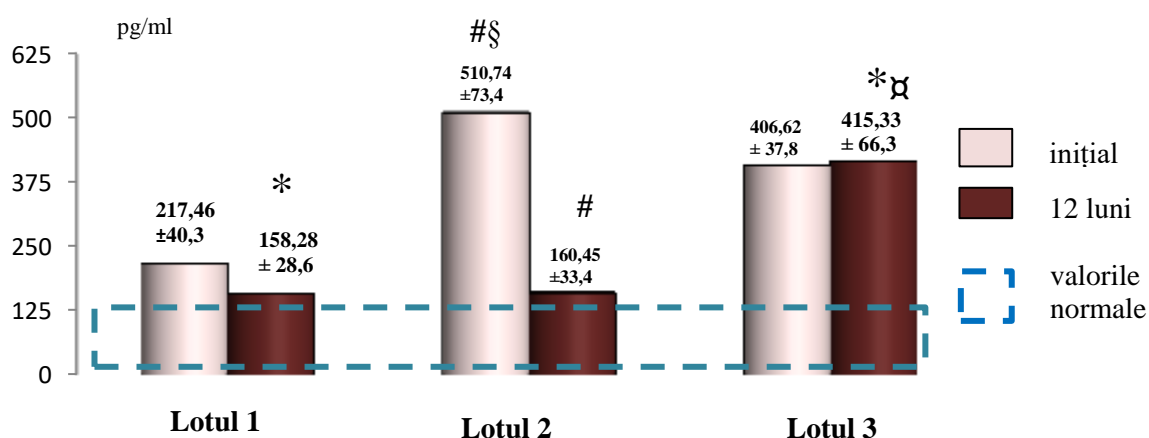


Fig. 5.4. Dinamica nivelului plazmatic a NT-proBNP determinat în loturile de studiu inițial și peste 12 luni

Notă:\* - diferențe semnificative între loturile 1 și 3 (\*-p< 0,05), # - diferențe semnificative între loturile 2 și 3 (# - p< 0,05); §- diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (§ - p< 0,05), □ - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială; p< 0,05.

Peste 12 luni pacienții din lotul 1 ( $158,28 \pm 28,6$  pg/ml) și cei din lotul 3 ( $415,33 \pm 66,3$  pg/ml) nu au prezentat un dinamic semnificativ al valorilor medii ale NT-proBNP comparativ cu etapa inițială. De vreme ce în lotul 2 valorile medii ale NT-proBNP s-au redus semnificativ spre finele cercetării ( $160,45 \pm 33,4$  pg/ml). Astfel s-a ajuns ca la 12 luni de monitorizare valorile medii ale NT-proBNP în lotul 1 și lotul 2 erau practic identice, iar în lotul 3 valorile acestui indicator au fost mai înalte (Figura 5.4).

Analiza corelațională dintre valorile NT-proBNP, parametrii ecocardiografici convenționali și parametrii variabilității ritmului cardiac a constatat o corelație lineară pozitivă de grad mediu cu DTSVS ( $r=0,34$ ,  $p=0,001$ ), VTSVS ( $r=0,52$ ,  $p=0,0001$ ), corelație lineară negativă cu FEVS ( $r=-0,39$ ,  $p=0,002$ ), FEVD ( $r=-0,42$ ,  $p=0,001$ ), FSVS ( $r=-0,38$ ,  $p=0,005$ ), SDNN ( $r=-0,65$ ,  $p=0,01$ ) ASDNN ( $r=-0,75$ ,  $p=0,001$ ), SDANN ( $r=-0,63$ ,  $p=0,01$ ), RMSSD ( $r=-0,65$ ,  $p=0,01$ ) Figura 5.5.

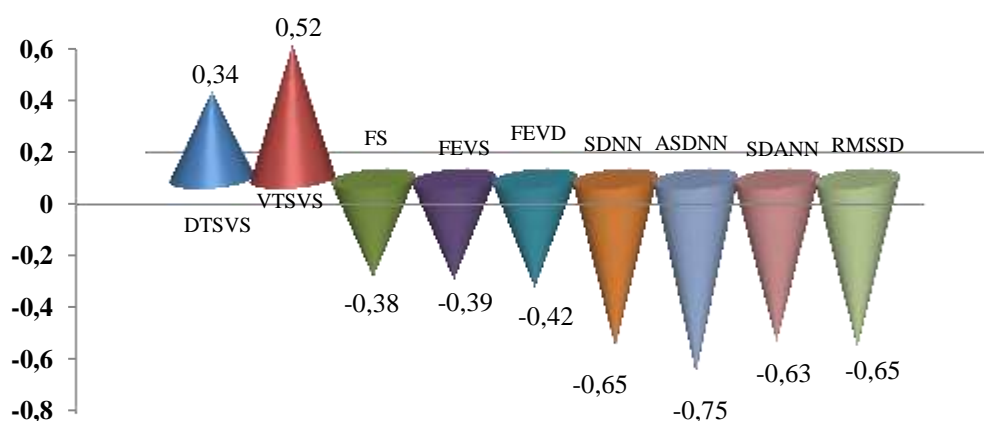


Fig.5.5 Analiza corelațională a NTproBNP cu parametrii de remodelare cordului și parametrii variabilității ritmului cardiac

## 1.2 Analiza retrospectivă a evoluției ICC în loturile cu aspect geometric normal al cordului și cu remodelarea patologică.

La etapa inițială a studiului în lotul A au predominat pacienții ce comportă CF II NYHA (61,34%). Pe parcursul monitorizării rata pacienților cu CF II NYHA a fost în continuă creștere, ajungând la finele studiului de 78,66%. Trecerea la CF I NYHA s-a fixat la 5 (5,31%) pacienți la etapa de 3 luni și la alți 6 (8%) - la etapa de 6 și, respectiv, 12 luni. Rata pacienților de CF III NYHA s-a micșorat de la 38,66% (inițial) până la 13,34% (12 luni). Nu s-a apreciat nici un pacient la CF IV NYHA (Figura 5.6).

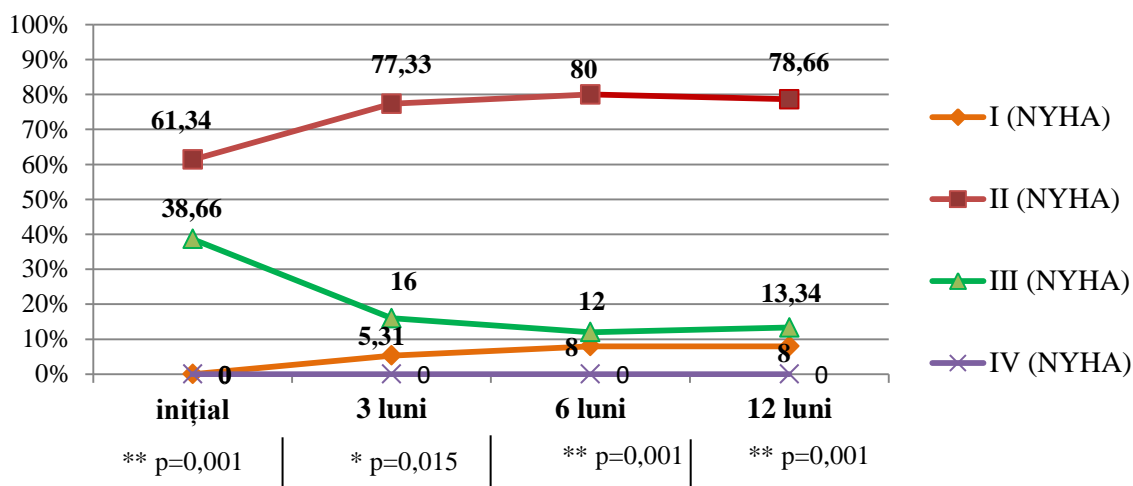


Fig. 5.6. Evoluția parametrilor ICC (conform clasificării NYHA) în lotul A

Notă: \* –diferențe semnificative între loturile A și B,  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

În lotul B la etapa inițială majoritatea pacienților s-au prezentat la CF III NYHA (72,28%) și, respectiv, la CF II NYHA (27,72%). Pe parcursul monitorizării rata pacienților de CF III s-a redus cu 18,07% (12 luni). A rămas, însă, elevat numărul de pacienți cu CF III NYHA la finele studiului - 45 (54,21%). În CF IV NYHA s-au încadrat 2 (2,42%) pacienți ai acestui lot. Astfel pacienții cu remodelare cardiacă patologică s-au prezentat din statul studiului cu un număr semnificativ mai mare din cei cu insuficiență cardiacă avansată, proporție care și la finele studiului a rămas destul de mare. În lotul de pacienți cu aspect geometric normal la etapa inițială erau mai mulți dintre cei cu insuficiență cardiacă moderată, care au demonstrat pe parcurs o evoluție pozitivă, manifestată prin trecerea la o clasă funcțională mai redusă a insuficienței cardiace (Figura 5.7).

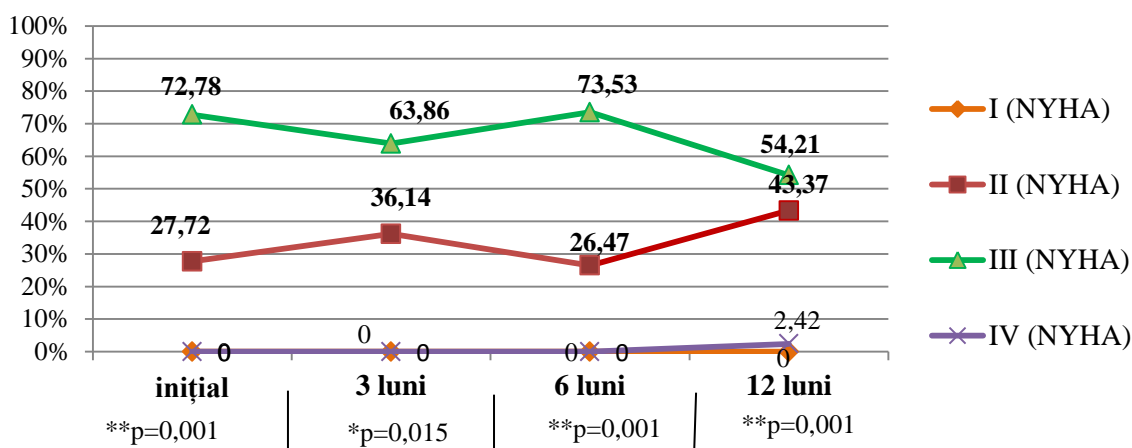


Fig. 5.7. Evoluția parametrilor de ICC (conform clasificării NYHA) în lotul B

Notă: \* –diferențe semnificative între loturile A și B,  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

Repartizarea pacienților conform stadiilor A, B, C, D de ICC a notat *diferențe semnificative începând de la etapa inițială a studiului. Astfel în lotul A la etapa inițială raportul pacienților cu stadiul ICC B (42,4%) și stadiul C (57,6%) a fost practic egal, de vreme ce în lotul B majoritatea pacienților s-au referit la stadiul C (79,6%).*

Spre etapa finală în stadiul ICC B s-au încadrat 88,5% de pacienți din lotul A. În lotul B raportul de pacienți cu stadiul ICC B (48,7%) și stadiul C (51,3%) a fost practic egală.

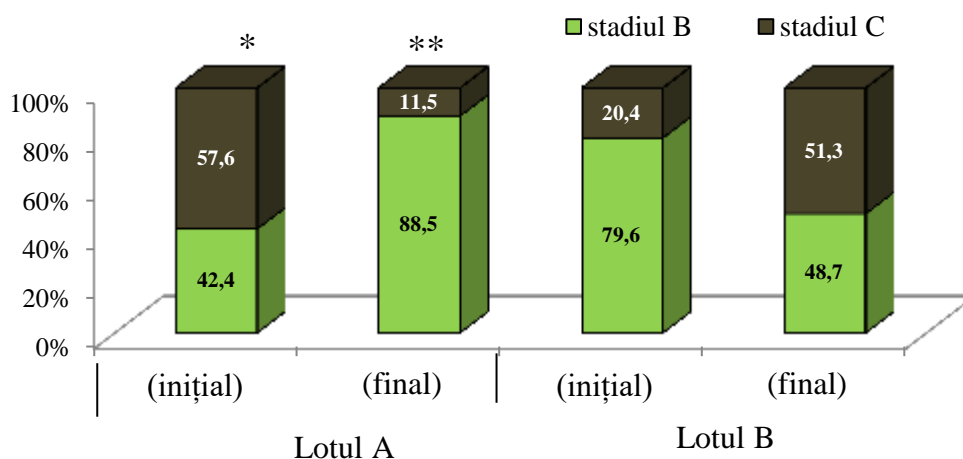


Fig. 5.8 Analiza comparată a ICC

(conform clasificării Societății Americane și Europene de Cardiologie 2012)

Notă: \* – diferențe semnificative între loturile A și B,  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

Valorile medii ale NT-proBNP în loturile A ( $332,59 \pm 44,7$  pg/ml) și B ( $319,6 \pm 41,5$  pg/ml) la etapa inițială nu a demonstrat diferențe semnificative. Către etapa finală valorile medii ale NT-proBNP s-au micșorat evident ( $p=0,03$ ) numai în lotul A (Figura 5.9).

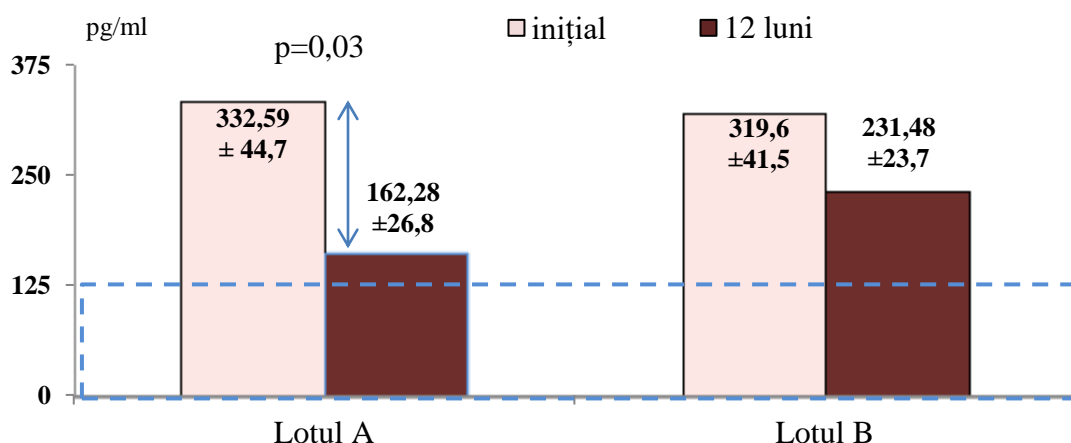


Fig. 5.9. Dinamica valorilor NT-proBNP prezentată în dependență de tipul remodelării cardiace

Notă: p – diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială

### 1.3 Analiza retrospectivă a evoluției ICC în funcție de prezența reinternărilor

Subloturile de pacienți revascularizați prin PTCA și divizați în dependența de prezența reinternărilor au prezentat diferențe semnificative față de etapa inițială. În ambele subloturi la toate etapele de monitorizare au predominat pacienții referiți la CF II NYHA. De consemnat faptul că raportul procentual al pacienților cu CF III NYHA în sublotul cu reinternări s-a constatat semnificativ mai ponderal decât în sublotul fără reinternări. Astfel în sublotul cu reinternări (1R+) CF III NYHA s-a apreciat *inițial* la 41,38% (24) vs 21,43% (12) de pacienți din sublotul fără reinternări (1R-), *la etapa de 3 luni* – la 36,21% (21) vs 10,72% (6) pacienți, *la etapa de 6 luni* – la 36,21% (21) vs 12,5% (7), iar *la finele studiului* – la 39,66% (23) pacienți cu reinternări (1R+) vs 5,35% (3) pacienți în sublotul 1R(-); Figura 5.10; 5.11.

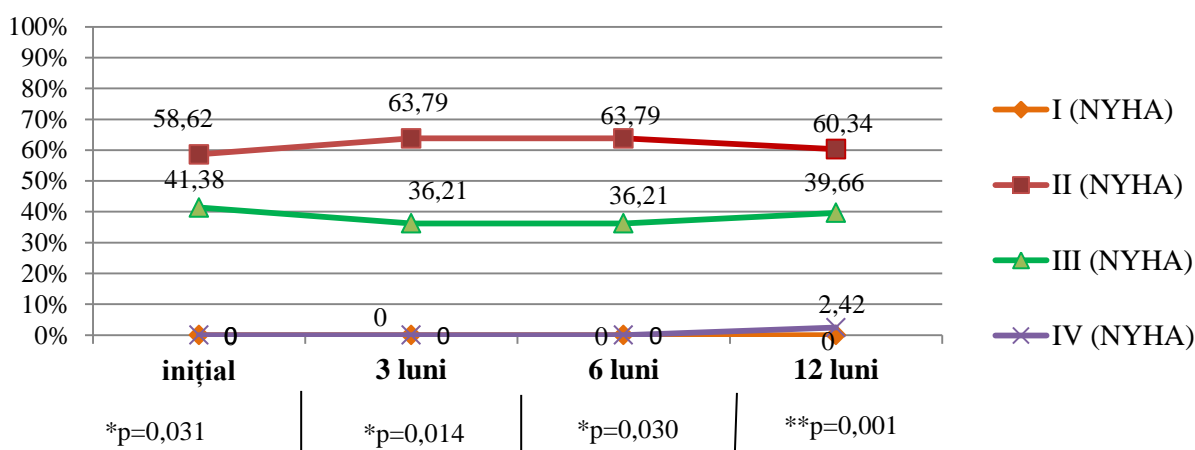


Fig.5.10 Evoluția ICC la pacienții, revascularizați prin PTCA cu reinternări, sublotul 1R(+)

Notă: \* –diferențe semnificative între subloturile 1R(+) și 1R(-),  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

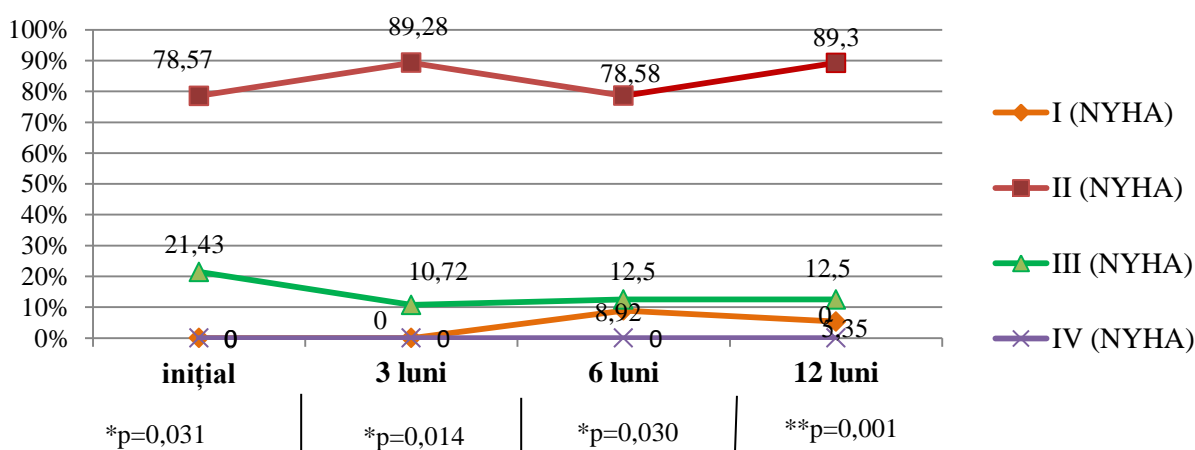


Fig.5.11 Evoluția ICC la pacienții, revascularizați prin PTCA fără reinternări, sublotul 1R(-)

Notă: \* –diferențe semnificative între subloturile 1R(+) și 1R(-),  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$



Astfel, subplotul de pacienți revascularizați prin PTCA și cu reinternări nu a prezentat o evoluție semnificativă a ICC, de vreme ce printre pacienții fără reinternări, începând cu etapa de 3 luni, s-a constatat trecerea la o clasă mai inferioară de insuficiență cardiacă (Figura 5.10; 5.11).

Comparând în dinamic procentul de pacienți cu diferite stadii de ICC, am constatat în subploturile 1R(+) și 1R(-) prevalența la toate etapele de monitorizare a celor referiți la stadiul B. Numai spre finele studiului între loturi se atestă diferențe de semnificație statistică - în lotul fără reinternări erau 92,86% de pacienți cu stadiul B, iar în lotul cu reinternări - 58,62% (Figura 5.12)

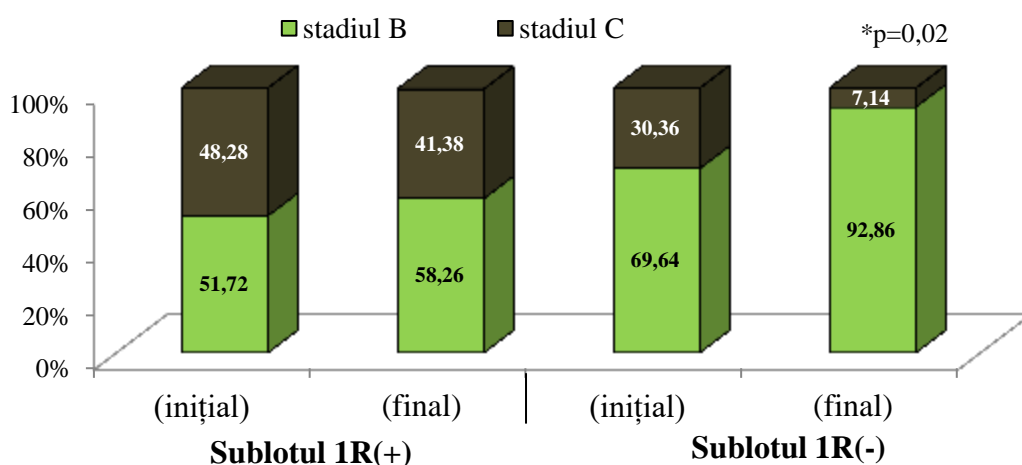


Fig. 5.12. Analiza comparată a ICC

(conform clasificării Societății Americane și Europene de Cardiologie 2012)

Notă: \* –diferențe semnificative între subploturile 1R(+) și 1R(-),  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

Subploturile de pacienților revascularizați prin metoda chirurgicală au prezentat diferențe semnificative între loturi începând de la etapa a 3 luni. Dacă la etapa inițială în ambele subploturi repartizarea pacienților la CF II NYHA (2R(+)) - 30,76% vs 2R(-) - 35,29% și CF III NYHA (2R(+)) - 69,24% vs 2R(-) - 64,71% a fost practic egală, atunci la etapa de 3 luni în subplotul fără reinternări s-a observat trecerea pacienților la o clasă funcțională mai mică: 3 (8,82%) pacienți la I NYHA, 17,65% la II NYHA. La 12 luni 4 (11,76%) pacienți au trecut la CF I NYHA, iar 44,12% au trecut la CF II NYHA.

În subplotul pacienților cu reinternări de la etapa 6 luni s-a profilat o dinamică ușor pozitivă a evoluției ICC, manifestată prin trecerea a 15,39% pacienților la CF II NYHA. La 12 luni 19,25% au trecut la CF II NYHA, totodată 3,84% au prezentat avansarea ICC și au trecut la CF IV NYHA (Figura 5.13).

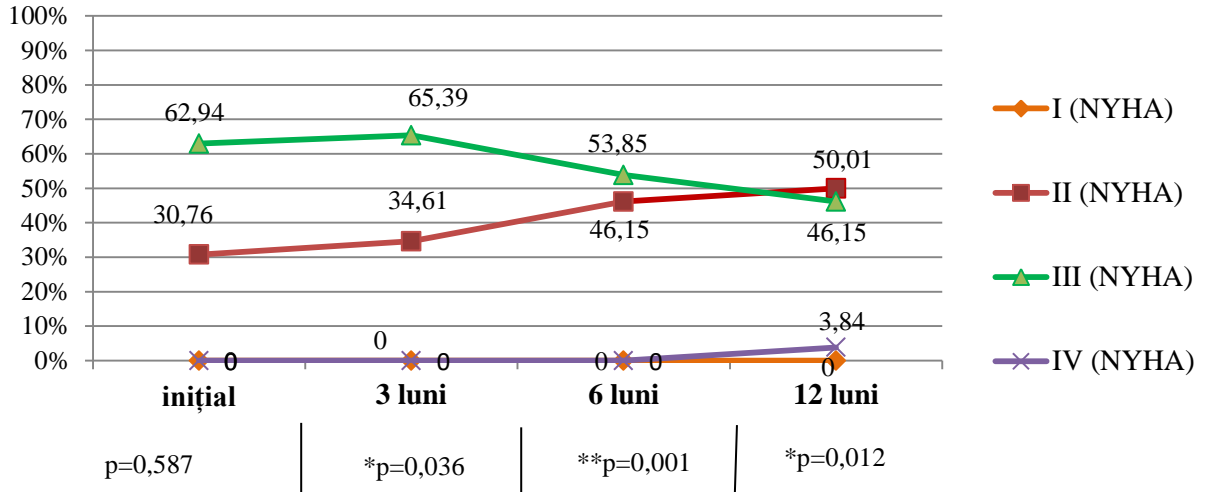


Fig. 5.13 Evoluția ICC la pacienții, revascularizați prin CABG cu reinternări, sublotul 2R(+)

Notă: \* – diferențe semnificative între subloturile 2R(+) și 2R(-),  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

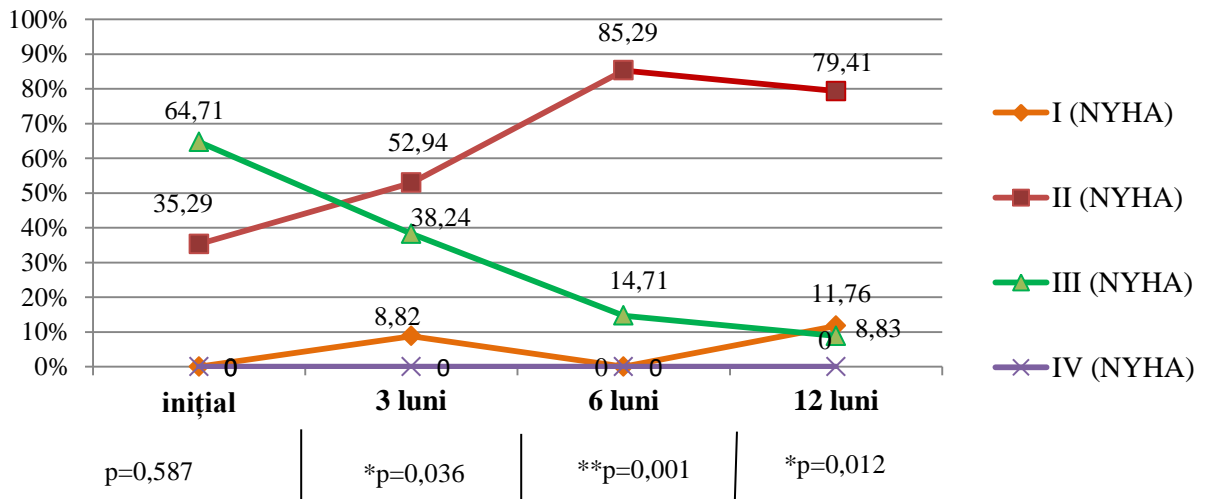


Fig. 5.14 Evoluția ICC la pacienții, revascularizați prin CABG fără reinternări, sublotul 2R(-)

Notă: \* –diferențe semnificative între subloturile 2R(+) și 2R(-),  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

Evoluția ICC, conform clasificării Societății Americane și Europene de Cardiologie, 2012 (stadiile ABCD), a demonstrat diferențe semnificative între loturi începând cu etapa de 3 luni, decalaje care s-au păstrat și la etapa de 6 și 12 luni. La 12 luni în sublotul fără reinternări majoritatea pacienților (76,47%) au prezentat stadiul B. În sublotul cu reinternări stadiul B s-a estimat la 57,69% pacienți (Figura 5.15).

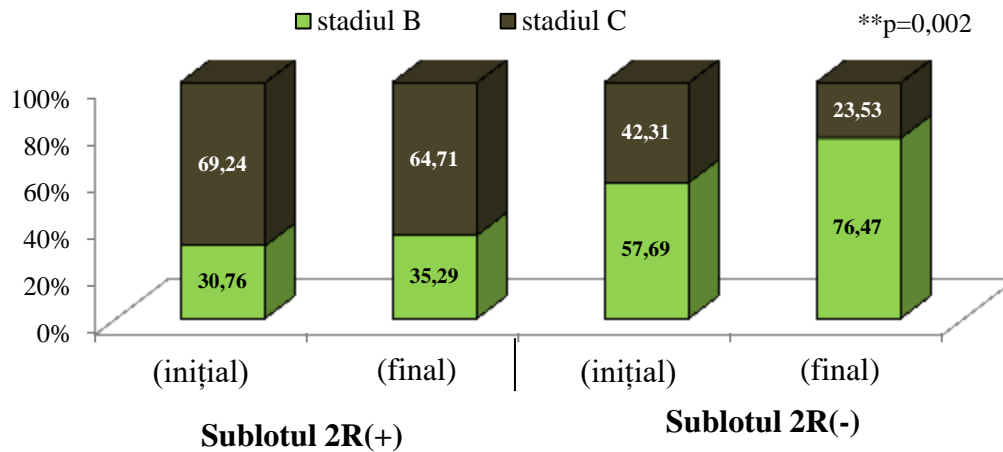


Fig. 5.15 Analiza comparată a ICC

(conform clasificării Societății Americane și Europene de Cardiologie 2012)

Notă: \* – diferențe semnificative între subploturile 2R(+) și 2R(-),  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

Așadar, indiferent de metoda revascularizării evoluția pozitivă a ICC a fost mai spectaculoasă la pacienții din subploturile fără reinternări.

Valorile medii ale NT-proBNP în loturile cu reinternări R(+) și fără reinternări R(-) la etapa inițială nu a demonstrat diferențe semnificative. Către etapa finală valorile medii ale NT-proBNP s-au micșorat evident ( $p=0,002$ ) numai în lotul fără reinternări (Figura 5.16).

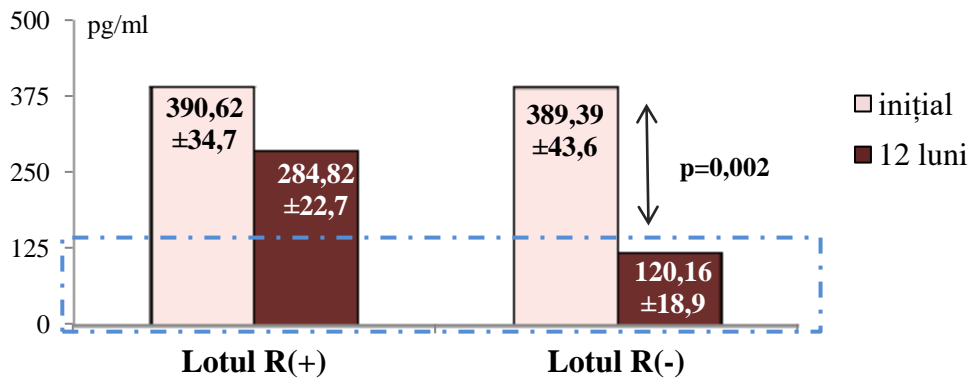


Fig. 5.16 Dinamica valorilor NT-proBNP în dependența de tipul remodelării cardiace

Notă: p – diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială

#### 5.4. Analiza patologiei asociate în funcție de metoda revascularizării, tipul remodelării cardiace și de prezența reinternărilor.

Pentru aprecierea ponderii patologiilor asociate a fost aplicat Indexul Charlson de comorbidități.

##### Analiza patologiilor asociate în funcție de tipul revascularizării.

Scorul mediu al Indexului Charlson de comorbidități a constituit pentru:

- lotul 1 (revascularizare prin PTCA) - 3,67 puncte
- lotul 2 (revascularizare prin CABG) - 3,63 puncte
- lotul 3 (fără revascularizare) - 5,15 puncte.

Scorul mediu în lotul 3 s-a dovedit a fi evident mai mare comparativ cu lotul 1 ( $p=0,003$ ) și lotul 2 ( $p=0,003$ ; Figura 5.17).

S-a notat și incidența semnificativă a bronhopneumopatiei cronice obstructive în lotul 3 (lotul 1 - 39 (33,91%) pacienți, 21(35,0%) în lotul 2 și 15 (68,18%) - în lotul 3),  $p=0,008$ .

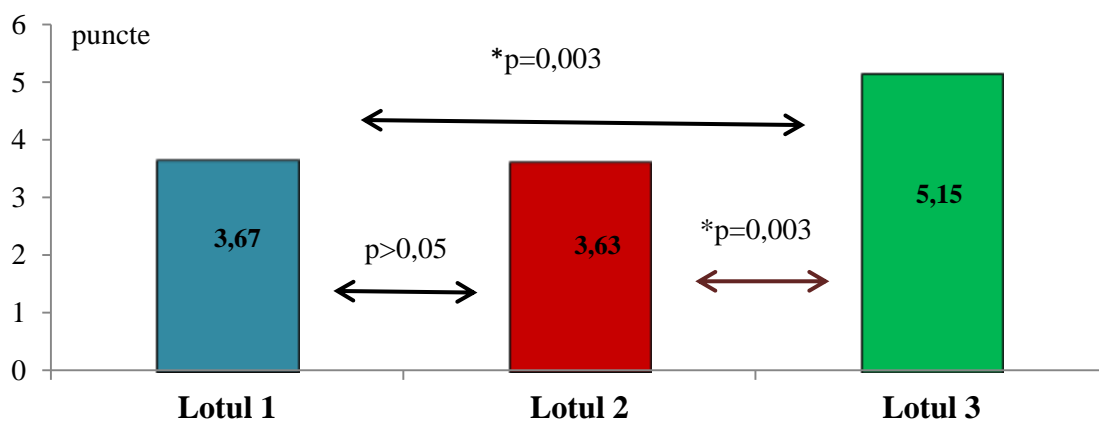


Fig.5.17 Indexul Charlson de comorbidități în loturile cu diferit tip de revascularizare

Notă : \* - diferențe semnificative între loturile ( $*-p < 0,05$ )

##### Analiza patologiei asociate în funcție de tipul remodelării cardiace.

Indexul Charlson de comorbidități s-a dovedit a fi semnificativ mai mare în lotul cu remodelare patologică:

- lotul B - 4,13 puncte
- lotul A - 3,36 puncte;  $p=0,019$  (Figura 5.18).

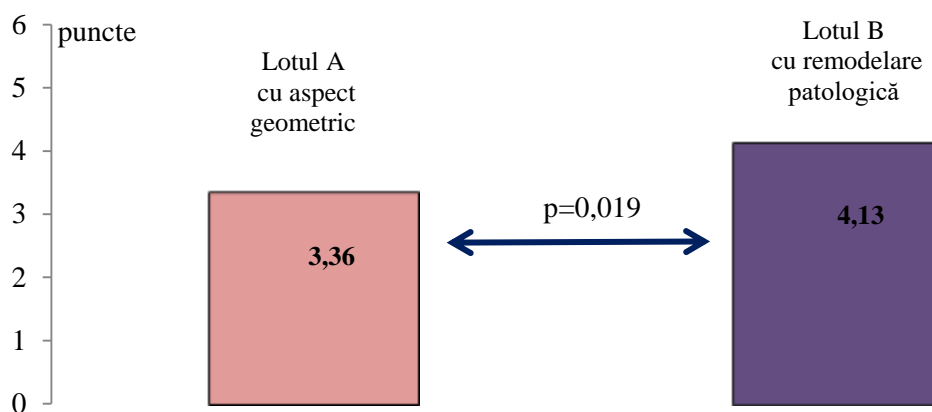


Fig. 5.18 Indexul Charlson de comorbidități analizat în dependență de tipul remodelării cardiace

Notă : p - diferențe semnificative între loturile (\*- $p < 0,05$ )

**Analiza patologiei asociate în funcție de prezența reinternărilor.** Indexul Charlson de comorbidități s-a dovedit semnificativ mai elevat în lotul cu reinternări (3,36 puncte vs 2,94 puncte;  $p=0,0001$ ) (Figura 5.19).

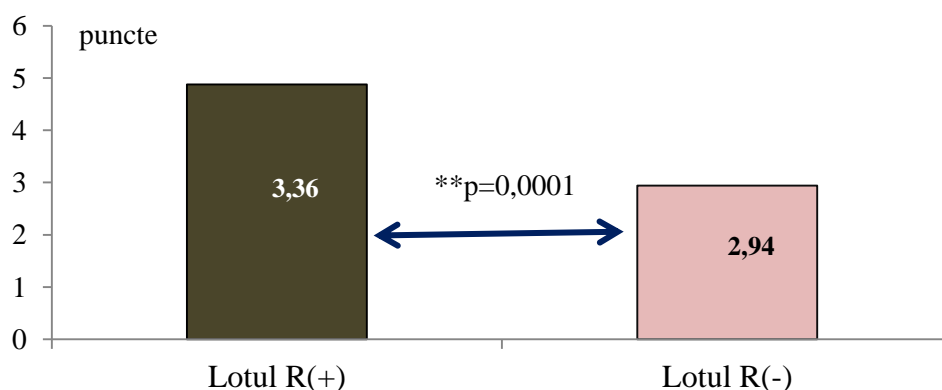


Fig. 5.19 Indexul Charlson de comorbidități în loturile cu și fără reinternări

Notă : \* - diferențe semnificative între loturile (\*- $p < 0,05$ , \*\* $< 0,001$ )

Analiza ratei de patologii asociate a demonstrat prevalența pacienților cu DZ în lotul R(+). De menționat că pacienții care administrau tratament farmacologic de scădere a glicemiei sau tratați cu Insulină au avut o rată mai mare de spitalizări repetate. Rata pacienților cu boala renală cronică (BRC) a fost nesemnificativ mai mare în lotul R(+) [KDQOI II,  $n=19$  (18,63%)+KDQOI III,  $n=30$  (29,41%) vs KDQOI II,  $n=10$  (10,64%)+KDQOI III,  $n=20$ (21,28%)].

Independent de metoda revascularizării, indexul Charlson de comorbidități a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții ce au avut nevoie de reinternări (Figura 5.20).



Fig. 5.20 Indexul Charlson de comorbidități în subloturile

Notă : \* - diferențe semnificative între subloturile (\*- $p < 0,05$ , \*\* $< 0,001$ )

### 5.5 Indicatori de prognoză a reinternărilor pe parcursul la 12 luni

Pentru a estima indicatorii de prognoză a reinternărilor s-a comparat lotul cu reinternări și fără reinternări. Analiza selectivă discriminantă a tuturor parametrilor clinico-morfologici ce specifică evoluția subcurativă a bolnavilor din studiu a evidențiat 7 dintre cei mai importanți și prin care se deosebea semnificativ lotul de pacienți cu reinternări la etapa inițială de studiu de cei fără reinternări (Tabelul 5.1). Aceștia au fost:

- parametrii de remodelare cardiacă - DTSVS și IMMVS
- diabetul zaharat
- IMV în anamneză
- aderarea la programul de reabilitare cardiovasculară
- nivelul subnormal a hemoglobinei (Hb)
- implicarea în activitatea profesională

*Diametrul telesistolic VS (DTSVS)*. S-a constatat că la etapa inițială DTSVS în lotul cu reinternări a fost evident mai mare comparativ cu lotul fără reinternări ( $40,04 \pm 0,9$  mm vs  $36,74 \pm 0,85$ ,  $p=0,02$ ).

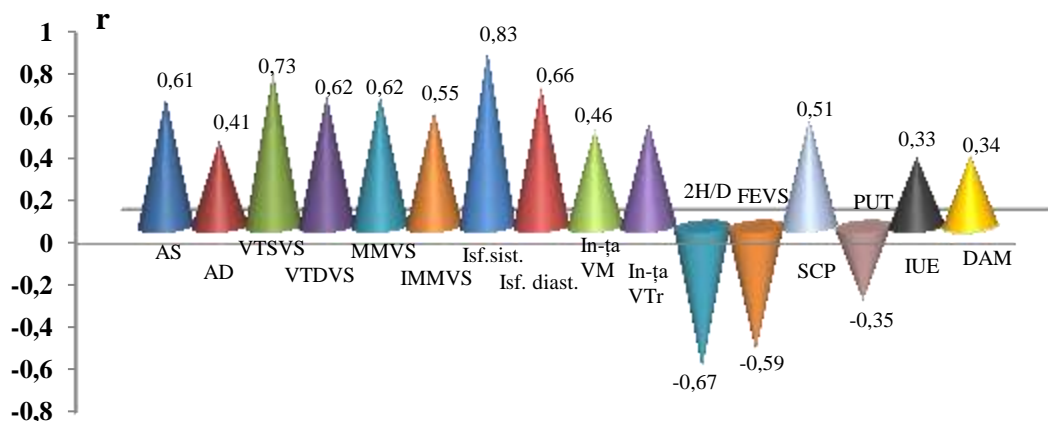


Fig.5.21 Analiza corelațională a DTSVS cu parametrii de remodelare cardiacă și parametrii testului cu efort fizic dozat (CEM)

Notă: r - coeficientul de corelație Pearson, AS - atriul stâng, AD - atriul drept, VS - ventriculul stâng, VTSVS - volumul telesistolic VS, VTDVS - volumul telediastolic al VS, MMVS - masa miocardului VS, IMMVS - indicele MMVS, Isf.sist. - indicele sfericității în sistolă, Isf. diast. - indicele sfericității în diastolă. In-ța VM - insuficiența valvei mitrale, In-ța VTr - insuficiența valvei tricuspide, 2H/D – indicele grosimii relative a peretelui VS, FEVS - fracția de ejeție a VS, SCP - scorul cineticii parietale, PUT - puterea ultimei trepte, IUE - indicele de utilizare a energiei, DAM - deficit aerobic miocardic

Analiza corelațională a stabilit o relație lineară pozitivă de grad înalt între valorile DTSVS cu dimensiunile AS ( $r+0,61$ ,  $p=0,0001$ ), AD ( $r+0,41$ ,  $p=0,0001$ ), VTSVS ( $r+0,73$ ,  $p=0,0001$ ), VTDVS ( $r+0,62$ ,  $p=0,0001$ ), MMVS ( $r+0,62$ ,  $p=0,0001$ ), Isf.sist. ( $r+0,83$ ,  $p=0,0001$ ), Isf. diast. ( $r+0,66$ ,  $p=0,0001$ ) și o relație lineară pozitivă de grad mediu cu IMMVS ( $r+0,55$ ,  $p=0,0001$ ), insuficiența VM ( $r+0,46$ ,  $p=0,0001$ ), insuficiența VTr ( $r+0,49$ ,  $p=0,0001$ ), SCP ( $r+0,51$ ,  $p=0,0001$ ), IUE ( $r+0,33$ ,  $p=0,0005$ ), DAM ( $r+0,34$ ,  $p=0,0002$ ).

S-a notat o relație lineară negativă cu 2H/D ( $r-0,67$ ,  $p=0,0001$ ), FEVS ( $r-0,59$ ,  $p=0,0001$ ), PUT ( $r-0,35$ ,  $p=0,0001$ ). Cea mai înaltă corelație a DTSVS s-a constatat cu Isf.sist. și VTSVS (Figura 5.19).

*Indicele masei miocardului VS (IMMVS)* în lotul cu reinternări la etapa inițială se deosebea evident de lotul fără reinternări ( $110,42\pm 3,73$  vs  $92,10\pm 3,01$ ,  $p=0,02$ ). IMMVS în lotul cu reinternări era la limita de sus a valorilor normei, de vreme ce în lotul fără internări se încadra în limitele normei.

*Nivelul hemoglobinei (Hb).* Valorile reduse ale Hb s-au prezentat a fi un indicator important al probabilității reinternării. Astfel la pacienții din lotul cu reinternări valorile Hb erau mult sub valorile de normă ( $119,24\pm 1,29$  vs  $138,73\pm 2,22$ ,  $p=0,005$ ).

*Diabetul zaharat tip II.* În lotul cu reinternări ponderea pacienților cu diabet zaharat a fost evident mai mare comparativ cu lotul fără reinternări (35,29% vs 17,02%, p=0,019). Raportul pacienților care mențineau valorile glicemice cu ajutorul tratamentului nefarmacologic (modificarea stilului de viață, recomandările dietetice) era comparabil în ambele loturi (3,92% vs 4,26%). Au prevalat pacienții care urmau medicație orală atât în lotul cu reinternări - 18,63 și, respectiv, 12,75% - insulinoterapie, precum și în lotul fără reinternări - medicația orală urmau 8,51% vs insulinoterapia - 4,26% .

*Infarct miocardic în anamneză (IMV).* În lotul cu reinternări ponderea pacienților cu antecedente de infarct miocardic a constituit 77,45% și a fost evident mai mare comparativ cu lotul fără reinternări - 62,77% (p=0,011). Majoritatea pacienților au suportat infarct miocardic cu unda Q (62,75% vs 41,49%, p=0,011).

*Reabilitarea cardiovasculară.* Pacienții care nu au urmat programul de reabilitare cardiovasculară (67,65% vs 20,21%, p=0,0001) au prezentat și rată de reinternări evident mai mare.

*Activitatea profesională* este considerată drept un factor psiho-social important. În studiul nostru mai des au avut nevoie de re-internări internați pacienții, care nu aveau un loc permanent de muncă, pensionari și cei cu grad de invaliditate.

Tabelul 5.1. Valoarea prognostică a diferitor parametri clinico-morfologici pentru probabilitatea reinternării

Parametrii clinico-morfologici luați în calcul		Lotul cu reinternări n = 102	Lotul fără reinternări n = 94
DTSVS, mm	M±m	40,04±0,9	36,74±0,85
IMMVS, un	M±m	110,42±3,73	92,10±3,01
Nivelul Hb, g/l	M±m	119,24±1,29	138,73±2,22
Diabet zaharat tip II	nu	64,71%	82,98%
	da, corectat cu dieta	3,92%	4,26%
	Medicația orală	18,63%	8,51%
	Insulinoterapia	12,75%	4,26%
IMV în anamneză	absent	22,55%	37,23%
	non Q	14,71%	21,28%
	cu unda Q	62,75%	41,49%
Reabilitarea cardiovasculară	nu a indeplinit	67,65%	20,21%
	da	32,35%	79,79%
Activitatea profesională	nu-i angajat/șomer	4,90%	1,06%
	invalid	37,25%	20,21%
	pensionar	30,39%	25,53%
	angajat	27,45%	53,19%
<b>Valoarea prognostică</b>		<b>78,48%</b>	<b>90,48%</b>

*Notă:* DTSVS - diametrul telediastolic al ventriculului stâng, Hb - hemoglobina, IMMVS - indicele masei miocardului VS



Analiza discriminantă, care a luat în calcul aceste 7 variabile, a permis prezicerea corectă a probabilității de reinternare în 78,43% de cazuri și absența acesteia - în 90,48% de cazuri (Tabelul 5.1).

## CONCLUZII la Capitolul 5

1. Pacienții, supuși revascularizării coronariene prin by-pass aorto-coronarian, prezentându-se la etapa inițială în clasa funcțională a insuficienței cardiace mai avansată, în asocieră cu valorile NTproBNP supranormali, comparativ cu pacienți, supuși revascularizării miocardului prin angioplastie coronariană au demonstrat către etapa finală un dinamic mai evident pozitiv, care s-a manifestat prin pasarea 29,2 % pacienți la CF II NYHA (vs 11,61% pacienți după angioplastie coronariană percutană) și 6,66% la CF I NYHA (vs 2,4% după angioplastie coronariană).
2. Evoluția insuficienței cardiace cronice la pacienții supuși revascularizării prin angioplastie coronariană percutană nu a fost una evidentă, majoritatea pacienților prezentându-se atât la etapa inițială, cât și la cea finală fără semne de insuficiență cardiacă congestivă.
3. La pacienții fără revascularizare nu s-au constatat ameliorări ale clasei funcționale de insuficiență cardiacă cronică, concomitent fiind apreciată persistența la valori supranormative a concentrației plasmatice de NT-proBNP pe parcursul întregului interval de monitorizare.
4. Analiza corelațională a constatat o corelație lineară pozitivă a NT-proBNP cu dimensiunile și volumul ventriculului stâng și o corelație lineară negativă a NT-proBNP cu parametrii contractilității globale a ventriculului stâng și a ventriculului drept și cu parametrii de variabilitate a ritmului cardiac.
5. Analiza comparată a loturilor cu diferite tipuri de remodelare cardiacă la etapa finală a demonstrat dominanța pacienților cu insuficiența cardiacă avansată în lotul ce s-a prezentat din start cu remodelare cardiacă patologică. Pacienții din lotul cu aspect geometric normal nu au manifestat o dinamică semnificativă a insuficienței cardiace cronice, printre aceștia fiind prevalenți la etapa inițială pacienții cu CF II NYHA.
6. Pacienții fără reinternări, indiferent de metoda revascularizării (intervențională sau chirurgicală), au prezentat regresarea clară a sindromului de insuficiență cardiacă.

7. Analiza selectivă discriminantă a permis evidențierea a 7 factori clinico-morfologici importanți pentru prezicerea corectă a probabilității reinternării. Aceștia au inclus: parametrii de remodelare cardiacă - diametrul telesistolic al VS și indexul masei miocardului VS, infarctul miocardic în anamneză, diabetul zaharat, parcurgerea programului de reabilitare cardiovasculară, nivelul hemoglobinei, implicarea în activitatea profesională.
8. Pacienții cu remodelare cardiacă patologică și cu reinternări au avut statistic semnificativ mai mare indexul Charlson de comorbidități .

## SINTEZA REZULTATELOR

Nu există un parametru unic, în baza căruia să se poată deduce severitatea remodelării cordului. În practica clinică parametrul cel mai frecvent uzitat pentru precizarea evolutivă a remodelării cordului este fracția de ejeție din VS (FEVS). La pacienți după infarct miocardic acut FEVS, volumul telediastolic VS și volumul telesistolic VS s-au dovedit a fi cei mai puternici indicatori de pronostic evolutiv.

Valoarea FEVS ca parametru de sugestivitate prognostică este apreciată de specialiști neunivoc. Mai mult chiar, unele studii clinice au concluzionat cum că aprecierea volumul telesistolic VS, masa miocardului VS ar deține o valoare prognostică mult mai importantă decât FEVS [160], în special creșterea volumului telesistolic VS care este considerată drept un predictor mult mai informativ pentru supraviețuirea pe termen lung decât FEVS [161,165]. O serie de alte studii au reiterat valoarea prognostică de excepție a FEVS în supraviețuirea pacienților pe termen lung [163,164,165].

La pacienții supuși revascularizării coronariene prin by-pass aorto-coronarian volumul telesistolic VS s-a dovedit a fi un predictor important atât pentru calitatea funcției VS în perioada postoperatorie, cât și pentru supraviețuirea pacienților cu disfuncție sistolică [78]. În studiul prezent atât volumul telesistolic VS (lotul A  $-41,06 \pm 2,41$  ml și lotul B  $- 63,72 \pm 3,69$  ml,  $p < 0,001$ ), masa miocardului VS (lotul A  $-184,94 \pm 6,07$  g vs lotul B  $- 212,25 \pm 8,66$  g,  $p = 0,01$ ), indicele masei miocardului VS (lotul A  $- 92,60 \pm 2,87$  g/m<sup>2</sup> vs lotul B  $- 107,96 \pm 3,98$  g/m<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ), cât și FEVS (lotul A  $- 57,23 \pm 0,04\%$  vs lotul B  $- 47,58 \pm 0,04\%$ ,  $p = 0,001$ ) au avut valoare prognostică pentru remodelarea patologică cordului. În urma analizei selective discriminante s-a evidențiat valoarea prognostică a FSVS (lotul A  $-30,87 \pm 1,07\%$  vs lotul B  $-24,0 \pm 1,26\%$ ,  $p = 0,0004$ ) și a parametrilor funcției diastolice DTE (timpul de decelerare a undei E, lotul A  $- 250 \pm 11,83$  ms vs lotul B  $- 191,42 \pm 16,32$  ms,  $p = 0,001$ ).

Indexul de sfericitate a cordului (în sistolă și diastolă) împreună cu indecele masei miocardului VS și indecele grosimii relative peretelui posterior al VS permit descrierea formei geometrice a cordului. Modificările patologice ale geometriei cordului se manifestă prin schimbarea formei eliptice normale în cea sferică patologică, care adesea apare înaintea scăderii fracției de ejeție din ventriculul stâng și a manifestărilor clinice de insuficiență cardiacă cronică [167,168,169]. În studiul prezent s-au observat diferențe semnificativă ale valorilor indexului sfericității în sistolă ( $Isf_{sist.}$ ) în loturile de pacienți cu și fără reinternări. Dacă la etapa inițială a studiului valorile  $Isf_{sist.}$  în lotul cu reinternări ( $0,51 \pm 0,02$  un) erau comparabile cu valorile lotului fără reinternări ( $0,50 \pm 0,02$  un), atunci la etapa finală lotul pacienților cu reinternări a prezentat

valori ale  $Isf_{sis}$ . ( $0,52 \pm 0,02$  un) semnificativ mai mari comparativ cu lotul fără reinternări ( $0,46 \pm 0,07$  un),  $p=0,02$ .

O serie de studii au analizat asocierea tipului de remodelare patologică a cordului cu instalarea insuficienței cardiace cronice și aritmiile ventriculare. Drept exemplu cităm un studiu multicentric, care a înrolat 3181 participanți (cu vârsta de  $> 65$  de ani). Au fost comparate datele ECoCG inițiale cu rezultatele obținute 13 ani mai târziu. Incidența ICC în hipertrofia excentrică s-a constatat a fi mai frecventă decât în remodelarea excentrică (37% vs 29%,  $p=0,02$ ). În cazul unor dimensiuni normale ale VS incidența ICC era mai importantă pe fondal de hipertrofie a VS (32% vs 16%,  $p<0,001$ ). Subgrupul pacienților ce aveau volumul și masa VS normale avea o incidență mai mare de ICC în cazul prezenței hipertrofiei VS [168]. În studiul prezent la etapa inițială în loturile 2 și 3, în care predominau pacienții cu insuficiența cardiacă avansată (NYHA III, stadiul C) ponderea pacienților cu hipertrofie excentrică a fost semnificativ mai mare (lotul 2 - 40% și lotul 3 - 44,44%).

Substudiul separat cu participarea a 129 pacienți a demonstrat, că în hipertrofia excentrică ponderea tahicardiei/fibrilației ventriculare a fost de 43%, în remodelarea excentrică aceasta a fost de 30%, iar cazul unui aspect geometric normal al cordului - de numai 12% [169].

Meta-analiza studiilor clinice randomizate a demonstrat o legătură mai fidelă între ameliorarea clasei funcționale de insuficiență cardiacă cronică și micșorarea volumului VS pe fondal de tratament medicamentos, fără ca acesta să reușească și un efect semnificativ asupra FEVS [170].

La pacienții cu disfuncție sistolică a VS și insuficiență cardiacă prezența semnelor și/sau simptomelor de insuficiență a ventriculului drept (VD) identifică un subgrup de pacienți cu prognostic foarte prost. Mecanismele care duc la remodelarea VD și disfuncțiile consecutive nu sunt complet clare, dar se presupune că adesea disfuncția VD provoacă creșterea hipertensiunii pulmonare și creșterea postsarcinii VD, ceea ce induce la rândul-i remodelarea VS și disfuncția acestuia. [61]. Doar câteva studii clinice au abordat în mod sistematic VD cu remodelare ca urmare a IMA [171,172,173].

O corelație strânsă între FEVS, masa miocardului VS, indexul sfericității, gradul de disfuncție a contractilității regionale în zonele adiacente IMA și progresarea remodelării cordului s-a demonstrat în mai multe studii clinice [174]. Scorul cineticii parietale s-a apreciat a fi un predictor mai puternic pentru remodelarea patologică decât disfuncția contractilității globale [175,176]. Aprecierea scorului cineticii parietale (SCP) în zonele periinfarctice s-a determinat a fi un predictor mai puternic pentru remodelarea negativă comparativ cu majorarea dimensiunilor ventriculare [122].

Estimarea funcției VD este în prezent inclusă în evaluarea standard a pacienților cu insuficiența cardiacă cronică din cauza bolii cardiace ischemice sau prin cardiomiopatia dilatativă, deoarece acest parametru se arată util în evaluarea clinică și în stratificarea prognostică a acestor pacienți. O analiză retrospectivă pe 588 de pacienți cu cardiomiopatie ischemică cu estimarea parametrilor de remodelare cardiacă prin RMN cardiacă a demonstrat, că insuficiența mitrală este un predictor important al scăderii FE din VD. În acest context, repararea valvei mitrale în timpul revascularizării coronariene ar putea micșora riscul de dezvoltare disfuncției VD și prin acesta s-ar putea scădea mortalitatea [60].

Un alt studiu prospectiv pe 611 subiecți hipertensivi cu semne de insuficiență cardiacă a demonstrat că FEVS și dimensiunile AD sunt factori independenți în prognosticul disfuncției VD [62].

În studiu prezent creșterea diametrului VD și hipertensiunea pulmonară s-a observat numai în lotul de pacienți care nu au fost supuși revascularizării coronariene. În acest lot de pacienți valorile TAPSE pe toată perioada supravegherii au fost de <17mm. Analiza corelațională a demonstrat o corelație lineară pozitivă a diametrului VD cu diametrului VS, FEVS, masa miocardului VS, indicele masei miocardului VS și o corelație lineară negativă - cu parametrii testului de efort fizic dozat (durata testului, volumul total de lucru, puterea ultimei trepte).

Un alt studiu [62] a inclus pacienți după IMA, care, în dependență de prezența disfuncției VD și HTP, au fost divizați în 4 subgrupuri. S-a demonstrat că rata spitalizărilor din cauza progresării ICC a fost mai mare la pacienții cu HTP (>30 mmHg), indiferent de prezența disfuncției VD. În studiul nostru lotul pacienților fără revascularizare, care au demonstrat valori maxime de HTP și aveau o disfuncție ușoară a VD, a avut o rată înaltă de reinternări (81,81%).

Testul cu efort fizic dozat este utilizat la scară largă de multe decenii și este deosebit de sugestiv pentru diagnosticarea tulburărilor circulației coronariene. Există puține studii care au examinat utilitatea aplicării acestui test la pacienții revascularizați (angioplastie coronariană percutană și by-pass aorto-coronarian). Nu exista un consens în privința aplicării testului de efort fizic în perioada postrevascularizare. Opiniile sunt împărțite cu referire la efectuarea testului de efort de rutină sau în cazul apariției simptomelor [177]. În literatura pe specialitate pentru un diagnostic tardiv al restenozei mai des se aplică scintigrafia miocardică de perfuzie sau ecocardiografia de stres farmacologic, care, fără îndoială, sunt cele mai sensibile și mai specifice pentru aceste cazuri. Cu toate acestea, se preferă testul cu efort fizic dozat comparativ care este mult mai ieftin decât alte metode [178].

Prezența clinică a anginei pectorale postrevascularizare prin PTCA nu este un marker cert de restenoza. Circa la 25-50% de pacienți pot prezenta postrevascularizare semne de ischemie silențioasă [177]. În studiul nostru capacitatea de lucru și toleranța la efort fizic s-a îmbunătățit la pacienții supuși revascularizării miocardului, dar la pacienți după CABG aceasta ameliorare a fost mai evidentă.

Două studii au examinat asocierea dintre geometria VS și capacitatea de lucru în testul cu efort fizic dozat. Ambele studii au demonstrat că remodelarea patologică cordului este asociată cu scăderea capacității de lucru și a toleranței la efort fizic [179,180]. În studiul nostru reducerea numărului de pacienți cu remodelare patologică în lotul 2 a fost asociată cu creșterea capacității de lucru în testul cu efort fizic dozat, iar parametrii testului cu efort fizic dozat au demonstrat o corelație lineară negativă între durata testului, volumul total de lucru, puterea ultimei trepte și diametrul VS în sistolă, diastolă, MMVS, IMMVS, FEVS, AS,AD, insuficiența valvei mitrale și celei tricuspide.

Analiza unui registru efectuat de către Wasfyet al. a relevat un procent mare (38,1%) de pacienți după revascularizarea prin PTCA care au fost re-internați pentru evaluarea durerii toracice recurente sau alte simptome anginoase [145]. În studiul nostru 34 (29,82%) de pacienți au fost internați pentru reevaluarea durerii toracice și au necesitat efectuarea coronaroangiografiei repetate.

Datele raportate în literatură privind relația dintre parametrii ecocardiografici și nivelul NT-proBNP sunt contradictorii. În unele studii s-au observat corelații statistice semnificative între NT-proBNP și FE a VS [181,182,183], diametrul telediastolic al VS [24], diametrul AS [183], grosimea septului interventricular [183], presiunea din artera pulmonară, indicele TEI [184] și raportul  $E/E_M$  [184]. În studiul nostru au fost identificate corelații de grad moderat între NT-proBNP și DTSVS, VTSVS, apoi și o corelație lineară negativă cu FEVS, FEVD, FSVS, care confirmă relația NT-proBNP cu modificările structural-geometrice ale cordului.

Relația dintre nivelurile circulante de NT-proBNP și severitatea disfuncției sistemului nervos simpatic nu este bine elucidată la pacienții cu CPI [185,186,187,188]. Studiul efectuat recent de către Ma Dufang et al. a sesizat pentru prima dată o asociere negativă între un nivel ridicat de NT-proBNP și parametrii variabilității ritmului cardiac SDNN, RMMSD la pacienții cu angor pectoral instabil.

Numeroase studii au demonstrat scăderea parametrilor variabilității ritmului cardiac la pacienții supuși CABG [189], cu recuperarea treptată a activității sistemului nervos autonom în termen 6 luni după tratament chirurgical [190,191]. Rezultatele studiului nostru au notat recuperarea activității sistemului nervos autonom spre finele studiului (12 luni). La pacienții

după PTCA parametrii variabilității ritmului cardiac indică, de obicei, o diminuare a activității parasimpatice în primele zile după intervenție, iar severitatea acestor modificări este în relație directă cu prezența afectărilor coronariene multivasculare, localizarea leziunilor coronariene și cu prezența co-morbidităților [189]. În studiul prezent parametrii de variabilitate a ritmului cardiac la pacienții supuși CABG erau sub valorile normale la etapa inițială, cu revenirea lor treptată peste 12 luni, dar inferioară în comparative cu parametrii atinși la pacienții supuși PTCA [188]. Prezintă interes corelația lineară negativă, statistic semnificativă, a NTproBNP cu parametrii de variabilitate a ritmului cardiac: SDNN, ASDNN, SDANN, RMSSD.

Identificarea precoce a pacienților cu boală coronariană care comportă un risc crescut pentru ICC este de mare importanță, deoarece s-ar putea proiecta mai devreme un tratament care să permită o monitorizare mai atentă, și potențial să se reducă morbiditatea și mortalitatea acestor pacienți [167]. În urma analizei discriminante selective în studiul nostru au fost evidențiați 8 parametri clinico-morfologici. Aceștia au fost: grosimea septului interventricular, volumul telesistolic al VS, fracția de scurtare a VS, fracția de ejeție a VS, masa miocardului VS, indexul masei miocardului VS, timpul de decelerare al undei E, indexul Charlson de comorbidități. Evidențierea acestor parametri va permite selectarea pacienților cu risc înalt de evoluție negativă a remodelării cardiace [193].

Limitările studiului: în primul rând studiul a fost observațional și alegerea metodei de revascularizare a fost la atitudinea medicului sau a pacientului. Loturile de pacienți au fost numeric mici pentru a trage concluzii privind avantajul unei sau altei metode de revascularizare. În cele de urmă, datele de practică clinică, precum și expertiza specifică a cardiologiei intervenționale și a chirurgiei cardiovasculare în instituția noastră pot fi diferite de cele ale altor instituții, limitând potențialul de reproductibilitate a acestor rezultate.

## CONCLUZII GENERALE

1. Revascularizarea coronariană prin ambele metode a avut un efect benefic asupra evoluției parametrilor remodelării cardiace și s-a manifestat, începând cu etapa de monitorizare 3 luni, prin îmbunătățirea semnificativă a funcției diastolice VS: reducerea timpului de decelerare al undei E ( $p < 0,05$ ), reducerea timpului de relaxare izovolumetrică ( $p < 0,05$ ) și ne semnificativă a funcției sistolice VS: creșterea către etapa finală a indexului sistolic integral de remodelare.
2. Analiza tipurilor de remodelare a cordului a constatat prevalența pacienților cu aspect geometric normal în loturile cu revascularizare atât la etapa inițială a studiului (PTCA - 63,38% și CABG - 51,11%), cât și la cea finală (PTCA - 63,41% și CABG - 59,46%). Dintre cele trei subtipuri de remodelare patologică (hipertrofie excentrică, hipertrofie concentrică și remodelare concentrică) a predominat rata pacienților cu hipertrofie excentrică (PTCA - 19,23%, după CABG - 40,0%) aceasta, reducându-se semnificativ la interval de 12 luni doar la cei revascularizați prin CABG - până la 24,07%. Majoritatea pacienților fără revascularizare s-au prezentat cu remodelare tip hipertrofie excentrică (44,44% - la etapa inițială și 48,10% la cea finală), urmată de tipul remodelare concentrică (respectiv 22,22% și 6,35%) [192].
3. Pacienții, supuși revascularizării coronariene prin by-pass aorto-coronarian, prezentându-se la etapa inițială în clasa funcțională a insuficienței cardiace mai avansată – stadiul C, confirmată prin valori ale markerului NTproBNP supranormale, comparativ cu pacienții, supuși revascularizării miocardului prin angioplastie coronariană au demonstrat către etapa finală un dinamic mai evident pozitiv, care s-a manifestat prin pasarea a 30 % pacienți la stadiul B al insuficienței cardiace cronice (vs 17,39 % pacienți după angioplastie coronariană percutană,  $p < 0,05$ ). Pe când majoritatea pacienților fără revascularizare au prezentat remodelarea patologică a cordului (76,48%) cu cea mai înaltă rată de evenimente ischemice recurente și spitalizări repetate.
4. Corelație lineară pozitivă a parametrilor variabilității ritmului cardiac, NTproBNP și corelație lineară negativă a parametrilor capacității de lucru și a toleranței la efort fizic cu dimensiunile cordului (AS, AD, VS, VD) în studiul nostru denotă faptul că majorarea dimensiunilor cordului se asociază cu progresarea insuficienței cardiace cronice, reducerea capacității de lucru și disfuncția sistemului autonom vegetativ [190].
5. Valoarea prognostică pentru probabilitatea dezvoltării remodelării patologice a cordului au prezentat următorii parametri EcoCG: volumul telesistolic VS, masa miocardului și



indicele masei miocardului VS, grosimea septul interventricular, parametrii funcției sistolice VS: fracția de ejeție și fracția de scurtare VS, parametrii funcției diastolice VS: timpul de decelerare al undei E inclusiv parametrul clinic - indexul de comorbidități Charlson [193].

6. Valoarea prognostică pentru probabilitatea spitalizărilor repetate au prezentat: diametrul telesistolic al VS, indexul masei miocardului VS, infarctul miocardic în anamneză, diabetul zaharat, indeplinirea programului de reabilitare cardiovasculară, nivelul scăzut al hemoglobinei, implicarea în activitatea profesională [152].
7. Problema științifică soluționată în teza rezidă în elaborarea criteriilor pentru prezicerea evoluției remodelării patologice a cordului, raportul lor cu insuficiența cardiacă cronică și evidențierea factorilor clinico-morfologici importanți pentru probabilitatea spitalizărilor repetate pe parcursul primului an după revascularizarea coronariană.

## **RECOMANDĂRI PRACTICE**

1. Rezultatele studiului argumentează necesitatea monitorizării evoluției parametrilor remodelării cardiace prin metoda EcoCG bidimensională, care se recomandă a fi efectuată repetat tuturor pacienților peste 3 luni după revascularizarea coronariană cu scopul precizării evoluției remodelării cordului.
2. Pentru estimarea prognozei remodelării cordului de luat în calcul următorii parametri EcoCG: volumul telesistolic VS, fracția de ejeție din VS, fracția de scurtare VS, grosimea septului interventricular, masa miocardului și indicele masei miocardului VS, timpul de decelerare al undei E. Dinamica negativă a acestor parametri comparativ cu rezultatele precedente va servi argument pentru corecția tratamentului medicamentos cu efect antiremodelare patologică a cordului.
3. Pentru prezicerea probabilității reinternării pacienților cu cardiopatia ischemică de luat în calcul următorii parametri clinico-morfologici: diametrul telesistolic VS, indexul masei miocardului VS, prezența infarctului miocardic în anamneză, prezența diabetului zaharat, participarea la programul de reabilitare cardiovasculară, nivelul subnormal a hemoglobinei serice, implicarea în activitatea profesională.
4. Testul mers plat 6 minute se recomandă a fi efectuat tuturor pacienților clinic stabili pentru evaluarea toleranței la efort fizic.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pfeffer M.A, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. În: *Circulation*, 1990, vol. 81, p. 1161-1172.
2. Ramon B van Loon et al. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the influence of viability and revascularization - an echocardiographic substudy of the VI-AMI-trial. În: *Trials*, 2014, vol.14. <http://doi: 10.1186/1745-6215-15-329> (vizitat 20.11.16).
3. Shih.H et al. The Aging Heart and Post-Infarction Left Ventricular Remodeling. În: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, vol. 57, nr.1, p. 9–27.
4. Paula S. Azevedo et al. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. În: *Arg.Bras. Cardiol*, 2016 Jan, vol. 106, nr.1, p. 62-69.
5. Minicucci M.F. et al. Echocardiographic predictors of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. În: *Arq. Bras. Cardiol.*, 2011, vol. 97, nr.6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000117>. (vizitat 12.10.1015).
6. Gilles Paradis, Arnaud Chiolero. The Cardiovascular and Chronic Diseases Epidemic in Low- and Middle-Income Countries. A Global Health Challenge. În: *Am J Cardiol*, 2011, vol. 57, nr.17. <http://doi:10.1016/j.jacc.2010.11.047>. (vizitat 15.09.2015).
7. McMurray J.J . et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. În: *European Heart Journal*, 2012, vol. 33, p. 1787-1847.
8. Cohn J.N, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. În: *J Am Coll Cardiol.*, 2000, vol 3, p. 569-582.
9. Galli A.and Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure În: *Cardiology Research and Practice*, 2016. <http://dx.doi.org/ 10.1155/2016/2579832> (vizitat 19.08.16).
10. Pozo E., Sanz J. Imaging Techniques in the Evaluation of Post-infarction Function and Scar. În: *Rev Esp Cardiol.*,2014, vol.67, p. 754-764.
11. Wenk J. F.et al. First Evidence of Depressed Contractility in the Borderzone of a Human Myocardial Infarction. În: *Ann Thorac Surg*, 2012, vol. 93, nr. 4, p. 1188–1193.
12. Mill J.G et al. Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart failure. În: *Brazillian Journal of Medical and Biological Research*, 2011, vol. 44, p. 890-898.

13. Ambrosy A.P et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. În: *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 63, nr.12, p. 1123-1133.
14. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. În: *Cardiol Clin*. 2014, vol. 32, nr.1, p. 1-8.
15. Douglas L.Man et al. Myocardial Recovery and the Failing Heart. Myth, Magic, or Molecular Target? În: *Am J Cardiol*, 2012, vol, 60, nr. 24, p. 2465-2472.
16. Gaash W.H, Zile M.R. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease. În: *IACC*, 2011 October, vol.58, nr.17, p. 1733-1740.
17. Zhang X et al. Atlas-based quantification of cardiac remodeling due to myocardial infarction. În: *PloS One*, 2014, vol. 9, nr.10. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0110243>. (vizitat 25.05.2016).
18. Koitabashi N, Kass D. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. În: *Nature Reviews Cardiology*, 2012 March, vol. 9, p. 147-157.
19. Burkert Piesk. Reverse remodeling in heart failure – fact or fiction? În: *European Heart Journal*, 2004, nr.6 (supplement D), p. 66-78.
20. Hellowell G.L., Margulies K.B. Myocardial Reverse Remodeling. În: *Cardiovascular Therapeutics*, 2012, vol. 30, p.172-182.
21. Cioffi G, Stefenelli C, Tarantini L, Opasich C. Prevalence, predictors and prognostic implications of improvement in left ventricular systolic function and clinical status in patients > 70 years of age with recently diagnosed systolic heart failure. În: *Am J Cardiol*, 2003, vol.92, nr.2, p.166–172.
22. Hoshikawa E et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and betablockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. În: *Am J Cardiol*, 2011, vol.107, nr.7, p. 1065–1070.
23. Kramer D.G et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a Meta-Analytic approach. În: *J Am Coll Cardiol*, 2010, vol.56, nr. 5, p. 392–406.
24. Udelson E., Konstam Marvin A. Ventricular Remodeling : Fundamental to the Progression (and Regression) of Heart Failure. În: *Journal of the American College of Cardiology*, 2011 March, vol. 57, nr.13, p. 1477–1479.

25. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016, March. În: *European Heart Journal*, 2016, vol. 18, nr.8, p.891–975.
26. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. În: *European Heart Journal*, 2014, vol. 35, p. 2541–2619.
27. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. În: *European Heart Journal*, 2013, vol. 34, p. 2949–3003.
28. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. În: *J Am Coll Cardiol*, 2011, vol.58, nr.24, p.2550-2583.
29. SCAI/ACC/AHA Expert Consensus Document 2014 Update on Percutaneous Coronary Intervention Without On-Site Surgical Backup. În: *J Am Coll Cardiol.*, 2014, vol. 63, nr.23, p. 2624-2641
30. Sianos G et al. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. În: *EuroIntervention*, 2012, vol. 8, p. 139–145.
31. Patel V.G et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: A weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. În: *JACC Cardiovasc Interv* 2013, vol. 6, p. 128–136.
32. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. În: *N Engl J Med.*, 1998, vol. 339, p. 173–181.
33. Fox K.A et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. În: *J Am Coll Cardiol*, 2010, vol. 552, p. 435-445.
34. Keeley E.C, Boura J.A, Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. În: *Lancet* 2003, vol. 361, p.13-20.
35. Yiğiner Ö, Tezcan M, Tokatli A, Değirmencioğlu G. Managing the treatment of the patients with stable angina like a chess player: making moves considering the next move of atherosclerosis. În: *J Geriatr. Cardiol.*, 2016, vol. 13, nr. 11, p.938-939.
36. Simoons ML, Windecker S. Controversies in cardiovascular medicine: chronic stable coronary artery disease: drugs vs revascularization. În: *Eur Heart J* 2010, vol.31, p. 530-541.
37. Sedaia E, Revenco V. Rolul ecocardiografiei de stres în evaluarea viabilității miocardului. În: *Curierul medical*, 2014, vol. 57, nr. 6 p. 55-58.

38. Albackr H. et al. Review: Do We Still Need a Viability Study before Considering Revascularization in Patient with Stable Coronary Artery Disease and Significant Left Ventricular Systolic Dysfunction? În: *International Journal of Clinical Medicine*, 2014, vol. 5, nr. 5, p. 242-248.
39. Shabana A. and El-Menyar A. Review Article Myocardial Viability: What We Knew and What Is New. În: *Cardiology Research and Practice*, 2012, vol. 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/607486> (vizitat 12.11.2014).
40. Windecker S. et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. În: *BMJ*, 2014, vol. 348. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3859>. (vizitat 10.09.2016)
41. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. În: *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, vol. 18, p. 1440-1463.
42. Lang R.M et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. În: *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 2015, vol. 16, p. 233–271.
43. Khouri M. G et al. A 4-Tiered Classification of Left Ventricular Hypertrophy Based on Left Ventricular Geometry. The Dallas Heart Study. În: *Circ. Cardiovascular Imaging*, 2010, vol.3, p. 164-171.
44. Verma A. et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. În: *J Am Coll Cardiol Img*, 2008, vol.1, p 582-591.
45. Flachskampf F.A. et al. Cardiac imaging after myocardial infarction. În: *European Heart Journal*, 2011, vol. 32, nr. 3, p. 272–283.
46. Grivenco A. Remodelarea postinfarctică a ventriculului stâng: aspecte patofiziologice și diagnostice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013, vol. 37, nr.1 p.126 – 131.
47. Hyun Ju Yoon et al. Progressive Dilatation of the Left Atrium and Ventricle after Acute Myocardial Infarction Is Associated with High Mortality. În: *Korean Circ J*, 2013, vol.43, nr. 11, p.731-738.

48. Solomon S. D. et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. În: *Circulation*, 2005, vol. 111, nr. 25, p. 3411–3419.
49. Spingeling T. et al. Late Cardiac Remodeling After Primary Percutaneous Coronary Intervention– Five-Year Cardiac Magnetic Resonance Imaging Follow-up. În: *Circulation*, 2013, vol. 77, nr. 1, p. 81-87.
50. Нечесова А, Коробко И.Ю, Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. В: *Медицинские новости*, том 11, 2008, стр. 7-13.
51. Progrese în cardiologie 2011. Societatea Română de Cardiologie. În: *Media Med Publicis* 2011, 479 p.
52. Masci P.G. et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling. În: *Eur.Heart Journal*, 2011, vol. 32, nr.13, p. 1640–1648.
53. Martin G. St., John Sutton., Norman Sharpe. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. Pathophysiology and Therapy. În: *Circulation*, 2000, vol.101, p. 2981-2988.
54. José Rosino de Araújo Rocha Reis Filho et al. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. În: *Arq. Bras. Cardiol*, 2015, vol. 104, nr.6, p. 502-506.
55. Toldo S. Right Ventricular Dysfunction following Acute Myocardial Infarction in the Absence of Pulmonary Hypertension in the Mouse. În: *PLoS ONE*, 2011. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018102>. (vizitat 23.07.2015)
56. Semigran M. J., Shin J.T. Heart Failure. Second Edition. USA. CRC Press, 2012. p. 500.
57. Stefano Toldo, Herman J. Bogaard, Benjamin W. Right Ventricular Dysfunction following Acute Myocardial Infarction in the Absence of Pulmonary Hypertension in the Mouse. În: *PLoS One*, 2011, vol.6, nr.3. <http://doi:10.1371/journal.pone.0018102>. (vizitat 22.10.2016).
58. Antoni M.L. et al. Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. În: *Circ. Cardiovascular Imaging*, 2010, vol. 3, p. 264-271.
59. Bonnie Ky et al. Ventricular-Arterial Coupling, Remodeling, and Prognosis in cronic Heart Failure. În: *JACC*, 2013, vol. 62, nr.13, p. 0735-1097.
60. Antoni M.L. et al. The Impact of Isolated Right Coronary Artery Angioplasty on Right Ventricular Functions in Patients with Unstable Angina Pectoris. *Int Cardiovasc Res J*.2016, vol.10(1), p. 49-51.

61. Lella L.K et al. Reduced Right Ventricular Function Predicts Long-Term Cardiac Re-Hospitalization after Cardiac Surgery. În: PLoS ONE, 2015, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132808>. (vizitat 20.11.2016).
62. Shahar K et al. Time Dependence of the Effect of Right Ventricular Dysfunction on Clinical Outcomes After Myocardial Infarction: Role of Pulmonary Hypertension. În: Journal of the American Heart Association, 2016, vol.5, nr. 7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003606>. (vizitat 22.12.2016).
63. Wang C, Wang X. The interplay between autophagy and the ubiquitin-proteasome system in cardiac proteotoxicity. În: Biochim. Biophys Acta., 2015, vol. 1852, nr.2, p. 188-194.
64. L dos Santos et al. Bone marrow cell therapy prevents infarct expansion and improves border zone remodeling after coronary occlusion in rats. În: Int J Cardiol 2010, vol. 145, p.34-39
65. Wakabayashi H. et al. Correlation between apoptosis and left ventricular remodeling in subacute phase of myocardial ischemia and reperfusion. În: EJNMMI Research, 2015, vol. 5. <http://doi.10.1186/s13550-015-0152-9>. (vizitat 22.11.2016).
66. Jana S. et al. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2. În: Circulation, 2013; vol. 128,p. 388-400.
67. Popovici M. ș.a. Particularitățile răspunsului inflamator în evoluția post-infarct. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, vol. 2, nr. 51, p. 10-17.
68. Popovici M et al. Endoteliul și patologia cardiovasculară. Chișinău: Elanpoligraf, 2005, vol.196, p.103-115.
69. Minicucci M.F. et al. Heart Failure After Myocardial Infarction: Clinical Implications and Treatment. În: Clinical Cardiology, 2011, vol. 34, nr.7, p. 410-414.
70. Dorsa Pontes H.B et al. Cardiac remodelling: General aspects and mechanisms. În: Curr Res Cardio., 2016, vol. 3, p. 79-82.
71. José Rosino de Araújo et al. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. În: Arq. Bras. Cardiol, 2015, vol. 104, nr.6, p. 502-506.
72. Heusch G. et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. În: Lancet, 2014, vol. 383, nr. 9932, p. 1933-43.
73. Guido Krenning et al. The Origin of Fibroblasts and Mechanism of Cardiac Fibrosis. În: J Cell Physiol., 2010, vol. 225, nr.3, p.631–637.
74. Gimbrone M.A, Garcia-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. În: Cardiovasc Pathol, 2013, vol. 22, p. 9–15.

75. Knoll R., Iaccarino G., Tarone G. Towards a re-definition of cardiac hypertrophy through a rational characterization of left ventricular phenotypes: a position paper of the Working Group Myocardial Function of the European Society of Cardiology. În: *Eur J Heart Fail*, 2011, vol. 13, p. 811-819.
76. Vantrimpont P. et al. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. În: *Eur. Heart J*, 1998, vol. 19, p.1552–1563.
77. Naranjan S. et. al. Subcellular remodeling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure. În: *Oxford Journals, Cardiovascular Research*, 2008, vol. 81, nr.3, p. 429-438.
78. Mladen J Kocica, Antonio F Corno, Francesc Carreras-Costa. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. În: *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, vol. 29, p.21-40.
79. Douglas PS, Morrow R, Ioli A, Reichel N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1989, vol. 13, p.311–315.
80. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol*, 1992, vol.19, p. 1136–1144.
81. Атьков О.Ю. Ультразвуковая диагностика сердца и сосудов. Москва: ЭКСМО, 2015, 420 стр.
82. Национальные Рекомендации ВНООК и ОССН по диагностике и лечению ХСН,II пересмотр, Москва 2009
83. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension, 1991. *Ann Intern Med*, vol. 114, p.345–352
84. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*, 1995, vol. 25, p.871–878
85. Milani R.V., Lavie C.J., Mehra M.R et al. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2006, vol.97, p. 959–963.
86. Recomandările Asociației Europene de Ecocardiografie privind standartizarea efectuării, stocării digitale și raportării ecocardiografiilor. În: *Revista Română de Cardiologie*, 2009, vol.24, nr.4.



87. Hellowell G. Myocardial Reverse Remodeling. *In: Cardiovascular Therapeutics*, 2012, vol. 30, p. 172–181.
88. Pfeffer M.A. et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *In: New Engl. J. Med.*, 1988, vol. 319, p 80-86.
89. Pfeffer M.A. et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction — Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *In: N Engl J Med*, 1992, vol. 327, p. 669-677.
90. The SOLVD Investigators Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *In: N Engl J Med*, 1992, vol. 327, p. 685-691.
91. Flather M.D. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *In: Lancet*, 2000, vol. 355, p 1575-1581.
92. Hall A.S. et al. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study: rationale, design, organization, and outcome definitions. *In: J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, vol. 18 Suppl 2, p. 105-109.
93. Заключение Европейского общества кардиологов по применению ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях. В: Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005, том 1, стр. 49-68.
94. OPTIMAAL Steering Committee, OPTIMAAL Study Group, Dickstein K., Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *In: Lancet*, 2002, vol. 360, p. 752-760.
95. Wong M. et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *In: J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 40, p. 970–975.
96. McMurray J.J. et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *In: Eur J Heart Fail*, 2013, vol. 15, p. 1062–1073.
97. Hall S.A. et al. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *In: J Am Coll Cardiol*, 1995, vol. 25, p. 1154-1161.

98. Doughty R.N. et al. Left ventricular remodeling with Carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure. In: Research Collaborative Group. In: J Am Coll Cardiol. 1997, vol. 29, p. 1060-1066.
99. Мартынов А.И. и др. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности б-адреноблокаторов. В: Кардиология, 2001, том 3, стр.79-83.
100. Lechat P. et al. Clinical effects of betaadrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. In: Circulation 1998, vol. 98, p. 1184-1191.
101. Мазур Н. А., Черепко В.Е. Влияние каптоприла, амлодипина и пропранолола на ремоделирование левого желудочка у больных перенесших инфаркт миокарда. В: Рус. Мед. Журн. 1998, том 6, стр.1051-1058.
102. Groenning B.A. et al. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. In: J Am Coll Cardiol, 2000, vol.36, p. 2072-2080.
103. Сидоренко Б.Ф., Ревунова И. В., Преображенский Д.В. Карведилол и другие б-блокаторы при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. В: Кардиология 1998, том 1, стр. 66-71.
104. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with CHF. In: Lancet 1997, vol.349, p. 375-380.
105. Olsen S.L. et al. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. In: J Am Coll Cardiol, 1995, vol. 25, p. 1225-1231.
106. Vantrimpont P. et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. In: J Am Coll Cardiol 1997, vol.29, nr.2, p. 229-236.
107. Colletta C. et al. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study. In: G Ital Cardiol, 1999, vol. 29, p. 115-124.
108. Dirk J. van Veldhuisen et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction : Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). In: J Am Coll Cardiol. 2009 J, vol.53, nr.23, p.2150-2158.

109. Goldberger J.J. et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. În: *J Am Coll Cardiol.*, 2015, vol. 66, nr.13, p. 1431-1441.
110. Chun-tao Wu et al. Effect of spironolactone on cardiac remodeling after acute myocardial infarction. În: *World J Emerg Med.*, 2013, vol. 4, nr.1, p. 48–53.
111. Pitt B, et al. Eplerone, a selective aldosterone blocker, in patient with left ventricular dysfunction following myocardial infarction. În: *N Engl J Med*, 2003, vol. 348, p. 1309-21.
112. Zannad F. Et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. În: *N Engl J med*, 2011, vol. 364, p. 11 -21.
113. Udelson J. et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. În: *Circ Heart Fail*, 2010, vol.3, p. 347–353.
114. Saleh M.G. et al. Long-Term Left Ventricular Remodelling in Rat Model of Nonreperused Myocardial Infarction: Sequential MR Imaging Using a 3T Clinical Scanner. În: *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, vol.2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/504037>. (vizitat 20/10/2014).
115. Carmen Ginghină. Mic tractat de cardiologie. București: Editura Academiei Române, 2010, 894 p.
116. Gimelli A. et al. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). În: *European Heart J*, 2014, vol. 35, p. 3417-3425.
117. Miller J.M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. În: *N Engl J Med*, 2008, vol. 359, p. 2324-2336.
118. Eun Ah Park. Reverse remodeling after coronary revascularization in patients with ischemic heart disease: focused on change of infarct scar. În: *Cardiovasc. Magn. Reson.*, 2013, vol.15. [http://doi: 10.1186/1532-429X-15-S1-P183](http://doi:10.1186/1532-429X-15-S1-P183). vizitat (24.08.16).
119. Matthias Nahrendorf et al. In Vivo Assessment of Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction in Rats by Cine-Magnetic Resonance Imaging. În: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2000, vol.2, nr.3, p.171-180.
120. Pennel J. et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. În: *European Heart Journal*, 2004, vol.25, p. 1940–1965.
121. Braunwald E. Myocardial Reperfusion, Limitation of Infarct Size, Reduction of Left Ventricular Dysfunction, and Improved Survival Should the Paradigm Be Expanded? În: *Circulation*, 1989, vol 79, nr.2. p.441-444.

122. Habib Samady, John A. Eleftheriades, Brian G. Abbott et al. Failure to Improve Left Ventricular Function After Coronary Revascularization for Ischemic Cardiomyopathy Is Not Associated With Worse Outcom. *În: Circulation*. 1999, vol. 100, p. 1298-1304
123. Manda A.K. et al. Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Artery Disease. *În: Cardiovascular Journal*, 2012, vol. 4, p. 127-131
124. Fariba Bayat, Elham Farahani, Habibollah Saadat. The Effect of Percutaneous Coronary Intervention on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease Assessed by Strain Rate Imaging. *În: World Journal of Cardiovascular Diseases*, 2014, vol.4, p. 522-529.
125. Baer FM, Theissen P, Crnac J et al. Head to head comparison of dobutamine-transoesophageal echocardiography and dobutamine-magnetic resonance imaging for the prediction of left ventricular functional recovery in patients with chronic coronary artery disease. *În: Eur Heart J*. 2000, vol.21, p. 981-991.
126. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *În: Circulation*. 1987, vol.75, p. 299–304.
127. Sciagr  R, Leoncini M, Marcucci G et al. Technetium-99m sestamibi imaging to predict left ventricular ejection fraction outcome after revascularisation in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: comparison between baseline and nitrate-enhanced imaging. *În: Eur J Nucl Med*. 2001, vol. 28, p. 680-687.
128. Springeling T. et al. Late cardiac remodeling after primary percutaneous coronary intervention-five-year cardiac magnetic resonance imaging follow-up. *În: Circulation*, 2013, vol.77, nr.1, p. 81-88
129. Bax J.J, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *În: J Nucl Med*. 2001, vol. 42, p. 79-86
130. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *În: Am Heart J* 2001, vol. 141, p. 131–138
131. Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GGL. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: A meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling. *În: Catheter Cardio Inte* 2008, vol.71, p. 772–781.

132. Vladimír Dzřavík et al. Randomized Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Subacute Infarct-Related Coronary Artery Occlusion to Achieve Long-Term Patency and Improve Ventricular Function The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)–2 Trial. *În: Circulation*, 2006, vol.114, p. 2449-2457.
133. Noa P Yee, Andrea M Siu, James Davis. Recovery of Left Ventricular Function After Percutaneous Coronary Intervention Compared to Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Multi-Vessel Coronary Disease and Left Ventricular Dysfunction. *În: Hawaii J Med Public Health*, 2016 Sep, vol. 75, nr.9, p.273–277.
134. Daubert M. High-risk percutaneous coronary intervention is associated with reverse left ventricular remodeling and improved outcomes in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *În: Am Heart J*, 2015, vol. 170, nr.3, p. 550-558.
135. Yost G.W. et al. Readmission in the 30 days after percutaneous coronary intervention. *În: JACC Cardiovasc Interv*, 2013, vol.6, p.237–244.
136. Khawaja F.J. et al. Factors associated with 30-day readmission rates after percutaneous coronary intervention. *În: Arch Intern Med*, 2012, vol. 172, p.112–117.
137. Pop S. et al. Predictors of Left Ventricular Remodeling after Revascularized Acute Myocardial Infarction. *În: Journal of Interdisciplinary Medicine*, 2016, vol.1, nr.1, p.62-70.
138. Andrew T.L. Ong, Patrick W. Serruys. Complete Revascularization Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention. *În: Circulation*, 2006, vol.114, p. 249-255.
139. Garcia S et al. Outcomes After Complete Versus Incomplete Revascularization of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. A Meta-Analysis of 89,883 Patients Enrolled in Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *În: Am J of Cardiology*, 2013, vol.62, p. 1421-1431
140. Wasfy J.H. et al. A prediction model to identify patients at high risk for 30-day readmission after percutaneous coronary intervention. *În: Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013 vol.6, p.429–435.
141. Yeh R.W. et al. Sources of hospital variation in short-term readmission rates after percutaneous coronary intervention. *În: Circ Cardiovasc Interv*, 2012, vol.5, p. 227–236.
142. Hannan E.L. et al. 3rd 30-day readmission for patients undergoing percutaneous coronary interventions in New York state. *În: JACC Cardiovasc Interv*, 2011, vol.4, p. 1335–1342.

143. Harjai KJ, Singh M, Boura J. Early readmissions after percutaneous coronary intervention in a rural tertiary care center (from the Guthrie Health Off-label Stent [GHOST] Registry). *In: Am J Cardiol.* 2012, vol. 110, p.491–497.
144. Ricciardi M.J et al. Incidence and predictors of 30-day hospital readmission rate following percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *In: Am J Cardiol,* 2012, vol.110, p.1389–1396.
145. Wasfy J.H. et al. Causes of Short-Term Readmission after Percutaneous Coronary Intervention. *In: Circ Cardiovasc Interv.* 2014, vol.7, p.97-103.
146. Karl E. Mingos, Jephtha P. Curtis. Living in the Readmission Era. *In: Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Feb 1, vol. 7(1), p. 9–10.
147. Halon D.A. et al. Burden of Late Repeat Hospitalization in Patients Undergoing Angioplasty or Bypass Surgery. A Long-Term (13 Years) Report from the Lady Davis Carmel Medical Center Registry. *In: Cardiology* 2002, vol.98, p. 67–74.
148. Przybysz-Zdunek et al. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention. *In: Cardiol. J.,* 2012, vol. 19, nr.2, p. 174-179.
149. Sargin M. et al. Stent versus bypass: The reasons and risk factors for early readmission to hospital after myocardial revascularization. *In: North Clin Istanbul,* 2016, vol. 3, nr.1, p. 27- 33.
150. Hannan E.L. et al. Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. *In: JAMA,* 2003, vol. 290, p. 773–80, Hannan E.L. et al. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. *In: JACC Cardiovasc Interv,* 2011, vol. 4, p. 569–576.
151. Khawaja FJ, Shah ND, Lennon RJ, Slusser JP, Alkatib AA, Rihal CS, et al. Factors associated with 30-day readmission rates after percutaneous coronary intervention. *In: Arch Intern Med,* 2012, vol.172, p. 112–117.
152. Grivenco A., Vataman E., Lîsî D., Filimon S., Morcov L. Re-hospitalization rate and the evolution of systolic dysfunction under the influence of comprehensive rehabilitation program during the first year after coronary revascularization. *In: European Journal of Preventive Cardiology,* 2015, abstracts, p. S47 (p230) (Online ISSN:2047-4881, Print ISSN: 2047-4873).
153. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *In: Circulation,* 2013, vol. 128, p. 1810-1852.

- 154.ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2002, vol 166. p. 111–117.
- 155.Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. In: Circulation, 1996, vol. 93, p. 1043–1065.
- 156.Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. În: J Chronic Dis.,1987, vol. 40, nr. 5, p. 373–383.
- 157.Booth, M.L. Assessment of Physical Activity: An International Perspective. În: Research Quarterly for Exercise and Sport. 2000, vol. 71, nr.2, p. 114-120.
- 158.Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982, vol. 14, p. 377–381.
- 159.Национальные Российские Рекомендации по применению методики Холтеровского мониторинга в клинической практике. В: Российский кардиологический журнал, 2014, том 2, стр.106.
- 160.Konstam M.A et al. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure. Current Concepts in Clinical Significance and Assessment. În: JACC Journals, January 2011, vol.1, p. 98-108.
- 161.White H.D. et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. În: Circulation, 1987, vol.76, p. 44-51.
- 162.Roh, Jae-Hyung et al. Readmission Rate After Coronary Artery Bypass Grafting Versus Percutaneous Coronary Intervention for Unprotected Left Main Coronary Artery Narrowing. În: Am J of Cardiology, 2014, vol. 113, nr10, p. 1639-46
- 163.Edward L. et al. 30-Day Readmissions After Coronary Artery Bypass Graft Surgery in New York State. În: JACC: Cardiovascular Interventions, 2011, vol. 4, p. 569 –576.
- 164.Vataman E., Lîsî D., Filimon S., Priscu O., Grivenco A., Morcov L., Cucuta S. Rolul tratamentului medicamentos de modulare neurohormonală în prognoza îndepărtată a pacienților cu disfuncție sistolică ischemică a ventricolului stîng. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2010, nr.2, vol. 25, p.202-211.
- 165.Zile M.R. Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure and mortality.În: JACC Heart Fail., 2014, vol. 2, nr. 5, p.512-522.
- 166.Mitchell G.F. et al. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. În: J Am Coll Cardiol, 1992, vol.19, p.1136–1144.

167. David D. McManus, Sanjiv J. Shah, Mary Rose Fabi et al. Prognostic Value of Left Ventricular End-Systolic Volume Index as a Predictor of Heart Failure Hospitalization in Stable Coronary Artery Disease: Data from the Heart and Soul Study. *Am Soc Echocardiogr.* 2009 Feb; 22(2): 190–197
168. Gaudron P., Eilles C., Kugler I., Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *In: Circulation*, 1993, vol. 87, p.755–763.
169. Gaasch W.H. Adverse left ventricular remodeling, incident heart failure, and ventricular arrhythmias, 2014. [www.cardiologyonline.com/wchd2014/](http://www.cardiologyonline.com/wchd2014/). (vizitat 12.11.2016).
170. Udelson J.E, Konstam M.A. Relation between left ventricular remodeling and clinical outcomes in heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *In: J Card*, 2002, vol. 8, p. 465–47.
171. Larose E. et al. Right ventricular dysfunction assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts poor prognosis late after myocardial infarction. *In: J Am Coll Cardiol*, 2007, vol 49, p.855–862.
172. Sabe M.A. Predictors and Prognostic Significance of Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *In: Circulation*, 2016, vol.134, p. 656-665.
173. Ojji D.B. Right Ventricular Systolic Dysfunction Is Common in Hypertensive Heart Failure: A Prospective Study in Sub-Saharan Africa. *In: PLoS One*, vol.11, nr.4. [http://doi: 10.1371/journal.pone.0153479](http://doi:10.1371/journal.pone.0153479). [vizitat (10.01.2017)].
174. Bonnie Ky et al. Left Ventricular Remodeling in Human Heart Failure: Quantitative Echocardiographic Assessment of 1,794 Patients. *In: ECHOCARDIOGRAPHY*, 2012, vol. 29, nr.7, p. 758–765.
175. Wenk JF, Klepach D, Lee LC, et al. First evidence of depressed contractility in the border zone of a human myocardial infarction. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1188-1193.
176. Tiberiu Nyulas, Theodora Benedek, Claudia Matei. Correlation Between Acute Impairment of Regional Contractility and Left Ventricular Remodeling after Revascularized Acute Myocardial Infarction. *In: Journal Cardiovascular Emergencies.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1515/jce-2015-0006>. [vizitat (10.01.2017)].
177. Tomiyama H. et al. Prospective studies on left ventricular geometric patterns and exercise tolerance in unmedicated men with borderline and mild hypertension. *In: J Hypertens.*, 1996, vol. 14, p. 1223–1228.
178. Gherasim D, Moise B, Apetrei E. Utility and prognostic value of exercise stress testing in post revascularization patients. *In: Romanian Journal of Cardiology.* 2014, vol. 24, nr. 4.



- 179.Chalela W.A et al. Exercise stress testing before and after successful multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. În: Braz J Med Biol Res, 2006, vol. 39, nr. 4, p. 475-482.
- 180.Pierson L.M et al. Association between exercise capacity and left ventricular geometry in overweight patients with mild systemic hypertension. În: Am J Cardiol., 2004, vol. 94, p. 1322–1325.
- 181.Tretjak M. et al. Tissue Doppler velocities of mitral annulus and NT-proBNP in patients with heart failure. În: Eur J Heart Fail 2005, vol.7, nr.4, p.520– 524.
- 182.Elnoamany MF, Abdelhameed AK. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: Correlation with brain natriuretic peptide levels. În: Eur J Echocardiography, 2006, vol. 7, nr. 3, p.187-198.
183. López Haldón J, Fernández Quero M, Mancha F et al. Value of NT-ProBNP level and echocardiographic parameters in ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: relationships between these variables and their usefulness as predictors of ventricular remodeling. În: Rev Esp Cardiol, 2010, vol. 63, nr.9, p. 1019-27.
- 184.Elnoamany MF, Abdelhameed AK. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: Correlation with brain natriuretic peptide levels. În: Eur J Echocardiography,2006, vol. 7, nr.3, p.187-198.
- 185.Ceyhan C. et al. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. În: Int J Cardiovasc Imaging, 2007. <http://doi10.1007/s10554-007-9256-2> (vizitat 12.10.2016)
- 186.Miclaus Ș, Mornoș C, Maximov D. Corelația dintre parametrii ecocardiografici convenționali și nivelul seric al NTproBNP la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. În: Jurnal Medical Arădean, 2009, vol. 12, nr. 2, p. 5-11.
- 187.López Haldón J, Fernández Quero M, Mancha F et al. Value of NT-ProBNP level and echocardiographic parameters in ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: relationships between these variables and their usefulness as predictors of ventricular remodeling. În: Rev Esp Cardiol, 2010, vol. 63, nr. 9, p. 1019-27.
- 188.Ma Dufang, Wang Yongcheng, Jiang Ping. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels Inversely Correlated With Heart Rate Variability in Patients With Unstable Angina Pectoris. În: Int Heart J, 2016, vol 57, nr 3, p.292-298.
- 189.Z.-K. Wu et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. În: European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2005, vol. 28, no. 1, p. 109–113.

190. Ватаман Е., Гривенко А., Лысый Д.; Филимон С. Особенности variability ритма сердца у больных после реваскуляризации миокарда. Материалы Российского национального конгресса кардиологов, 25-27 сентября, Санкт-Петербург, 2013, стр.156-157.
191. Demirel S. et al. Heart rate variability after coronary artery bypass grafting. In: Am J of Cardiology, 1999, vol. 84, nr. 4, p. 496–497.
192. Ватаман Э., Гривенко А., Лысый Д., Филимон С. Изучение динамики ремоделирования левого желудочка после чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики у различных групп пациентов. В: Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013, стр. 38.
193. Grivenco A., Vataman E., Lîsî D., Filimon S., Morcov L., Aprodu S. Noncardiac pathology in patients with negative ventricular remodeling over 1 year after coronary revascularization. In: European Journal of Heart Failure. 2015, vol.17, suppl. 1, p. 68 (Online ISSN: 1879-0844)

**ANEXE**

**Anexa 1  
Indexul de comorbidități Charlson**

(adaptat după: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis . 1987;40(5): 373–383)

Nume/Prenume -----

<b>Scor puncte</b>	<b>Condiție medicală</b>	<b>Scor pentru pacient</b>
1.	Istoric de infarct miocardic acut	
	Insuficiența cardiacă congestivă	
	Boala vasculară periferică (include aneurism aortic >6 mm )	
	Boala cerebrovasculară: AVC fără sechele sau cu sechel moderate sau accident ischemic tranzitoriu	
	Demența	
	Boala pulmonară cronică	
	Boala de țesut conjunctiv	
	Ulcer peptic	
	Boala hepatică moderată (fără hipertensiune portal, include hepatită cronică)	
	Diabet zaharat fără leziuni de organ (retinopatie, nefropatie, neuropatie sau arteriopatie)	
2.	Hemiplegie	
	Boala renală moderat-severă	
	Diabet cu leziuni de organ	
	Tumoare fără metastaze (cu excepția cazurilor diagnostic de peste 5 ani)	
	Leucemie (acută sau cronică)	
	Limfom	
3.	Boala hepatică moderat-severă	
6.	Tumoare metastatică	
	SIDA	
Pentru fiecare decadă de vârstă de peste 40 de ani se adaugă 1 punct. Valorile indexului Charlson sunt cuprinse între 0-40		
Vârsta		
<b>Scor total</b>		

## Anexa 2

### CHESTIONARUL INTERNATIONAL DE ACTIVITATE FIZICĂ ("INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE", Booth, M.L. Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport. 2000, 71 (2): s114-20.)

Suntem interesați a afla despre tipurile de activități fizice pe care oamenii le fac în viața lor de zi cu zi. Întrebările pe care le adresăm sunt despre timpul petrecut efectuând activități fizice în ultimele 7 zile. Vă rugăm să răspundeți la fiecare întrebare chiar dacă nu va considerați a fi o persoană activă. Indicați activitățile care le efectuați la locul de muncă, acasă și în gospodărie, pentru a merge dintr-un loc în altul, și în timpul vostru rezervat pentru odihnă, antrenamente sau sport.

Indicați toate eforturile grele și moderate care le-ați efectuat în ultimele 7 zile. Activitățile fizice grele se referă la activitățile care duc (iau) efort fizic mare și fac să respirați mult mai greu decât în mod normal. Activitățile moderate se referă la activitățile care iau efort fizic moderat și fac să respirați puțin mai greu decât în mod normal.

**PARTEA 1:** Activitatea fizică legată de locul de muncă

Prima secțiune este despre munca ta. Aceasta include activitățile la locuri de muncă plătite, agricultura, activitatea de voluntariat, curs de muncă și orice altă muncă nesalarată care ai efectuat în afara casei tale. Nu include munca neplătită care ai putea să faci în jurul casei tale, cum ar fi menaj, munca în curte, întreținere generală și grija pentru familia ta. Aceste întrebări sunt incluse în partea a 3-a.

1. Aveți în prezent un loc de muncă sau faceți orice lucru neplătit în afara casei tale?

1.-Da

2.-Nu *treceți la PARTEA 2: TRANSPORT*

Următoarele întrebări sunt despre toată activitatea fizică care ați făcut-o în ultimele 7 zile ca parte a lucrului vostru plătit sau neplătit. Aceasta nu include călătoriile către și de la locul de muncă.

2. În ultimele 7 zile, cât de multe zile ați făcut activități fizice grele precum ridicarea greutateților,

săpat, construcții grele sau urcări pe scări ca parte a muncii dumneavoastră? Indicați numai acele activități fizice care le-ați făcut timp de cel puțin 10 minute la un moment dat.

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână

2. - Fără activitate fizică grea legată de locul de muncă *Treceți la întrebarea 4*

3. Cât timp de obicei ați petrecut în una din acele zile efectuând activități fizice grele ca parte a muncii dumneavoastră?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi

2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

4. Din nou, cred că numai despre acele activități fizice pe care le-ați făcut timp de cel puțin 10 minute la un moment dat. În ultimele 7 zile, cât de multe zile ați efectuat activități fizice moderate cum ar fi transportarea încărcăturilor ca parte a muncii dumneavoastră? Vă rugăm să nu includeți mersul pe jos.

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână

2. -----Fără activitatea fizică moderată legată de locul de muncă *Treceți la întrebarea 6*

5. Cât timp ați petrecut de obicei în una din acele zile pentru a efectua activități fizice moderate ca parte a muncii dumneavoastră?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi

2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

6. În ultimele 7 zile, cât de multe zile ați mers pe jos timp de cel puțin 10 minute la un moment dat ca parte a muncii dumneavoastră? Vă rugăm să nu contați pe mersul pe jos făcut spre sau de la locul de muncă.

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână

2. -----Fără mersul legat de locul de muncă *Treceți la partea 2: transport.*

7. Cât de mult timp petreceți de obicei în una din acele zile pentru mersul pe jos ca parte a muncii dumneavoastră?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi

2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

### **PARTEA 2: activitatea fizică legată de transport**

Aceste întrebări sunt despre cum ați călătorit dintr-un loc în altul, inclusiv în locuri cum ar fi locul de muncă, magazine, filme, și așa mai departe.

8. În ultimele 7 zile, cât de multe zile ați călătorit într-un autovehicul cu motor ca trenul, autobuz, masina sau tramvaiul?

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână

2. -----nu călătoresc într-un autovehicul cu motor *Treceți la întrebarea 10*

9. Cât timp de obicei ați petrecut în una din ultimele 7 zile călătorind în tren, autobuz, masina, tramvai sau alt tip de vehicul cu motor?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi

2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

Acum vorbim numai despre ciclism și mersul pe jos în scop de călătorie spre și de la locul de muncă, pentru a face comisioane sau pentru a merge din loc în loc.

10. În ultimele 7 zile, câte zile ați făcut ciclism pentru cel puțin 10 minute pentru a vă deplasa dintr-un loc în altul?

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână

2. -----fără ciclism *Treceți la întrebarea 12*

11. Cât de mult timp de obicei v-a ocupă deplasarea zilnică cu bicicleta dintr-un loc în altul?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi

2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

12. Câte zile din ultimele 7 ați mers pe jos timp cel puțin 10 minute pentru a v-a deplasa dintr-un loc în altul?

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână

2. -----fără deplasare din loc în loc *Treceți la partea 3: MENAJ, întreținerea casei, și grija pentru familie*

13. Cât timp v-a ocupat mersul pe jos pentru a vă deplasa dintr-un loc în altul în acele zile?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi

2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

### **PARTEA 3: MENAJ, întreținerea casei, și grija pentru familie**

Această secțiune este despre unele dintre activitățile fizice care le-ați efectuat în jurul casei proprii în ultimele 7 zile, menaje, grădărit, lucrul în curte, lucrările de întreținere generală și grija pentru familie.

14. Se iau în considerare numai acele activități fizice care au durat timp de cel puțin 10 minute. În ultimele 7 zile, cât de multe zile ați făcut activități fizice grele cum ar fi ridicarea greutăților, tăiatul lemnelor, curățirea zăpezii sau săpatul în grădină sau în curte?

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână

2. -----fără activitate grea în grădină sau curte *Treceți la întrebarea 16*

15. Cât de mult timp ați petrecut de obicei în una din acele zile efectuând activități fizice grele în grădină sau în curte?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi
2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

**16.** Din nou, luăm în considerare numai acele activități fizice pe care le-ați efectuat timp de cel puțin 10 minute la un moment dat. În ultimele 7 zile, cât de multe zile ați efectuat activitate fizică moderată cum ar fi mutarea unor greutăți dintr-un loc în altul, măturatul, spălatul geamurilor și greblatul în grădină sau în curte?

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână
2. ----- fără activitate moderată în grădină sau curte *Treceți la întrebarea 18*

**17.** Cât timp ati petrecut de obicei în una din acele zile, efectuând activități fizice moderate în grădină sau în curte?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi
2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

**18.** Din nou, luăm în considerare numai despre acele activități fizice care le-ți efectuat timp de cel puțin 10 minute la un moment dat. În ultimele 7 zile, cât de multe zile ati efectuat activități fizice moderate cum ar fi dusul unor greutăți, spălarea geamurilor, spalarea podelelor și maturatul în interiorul casei tale?

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână
2. fără activitate moderată în interiorul casei *treci la partea 4: RECREERE,*

#### **SPORT ȘI ACTIVITĂȚI FIZICE ÎN TIMPUL LIBER**

**19.** Cât timp ai petrecut de obicei în una din acele zile, efectuând activități fizice moderate în interiorul casei tale?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi
2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

#### **PARTEA 4: RECREERE, SPORT ȘI ACTIVITĂȚI FIZICE ÎN TIMPUL LIBER**

Această secțiune este despre toate activitățile fizice care le-ati efectuat în ultimele 7 zile numai pentru recreere, sport, exercitii sau timpul liber. Vă rugăm să nu includeti orice activități pe care le-ați menționat deja.

**20.** Nu se socrate mersul pe jos, care a fost menționat deja, în ultimele 7 zile, dar cât de multe zile ați mers pe jos timp cel puțin 10 minute la un moment dat în timpul vostru liber?

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână
2. -----fara mersul pe jos in timpul liber *Treceti la întrebarea 22*

**21.** Cât de mult timp ați petrecut de obicei în una din acele zile mergând pe jos în timpul vostru liber?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi
2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

**22.** Se iau în considerare numai acele activități fizice care le-ai efectuat timp de cel puțin 10 minute la un moment dat. În ultimele 7 zile, câte zile ati efectuat activitate fizica grea ca aerobica, fuga, ciclism rapid sau înot în timpul vostru liber?

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână,
2. -----fara activitate activitate fizica grea in timpul liber *Treceti la*

*întrebarea 24*

**23.** Cât de mult timp ati petrecut de obicei în una din acele zile efectuând activități fizice grele în timpul vostru liber?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi
2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

**24.** Din nou, se iau în considerare numai acele activitati fizice pe care le-ati efectuat timp de cel puțin 10 minute la un moment dat. În ultimele 7 zile, cât de multe zile ati efectuat activități fizice moderate cum ar fi ciclism la un ritm regulat, înot la un ritm regulat, și tenis în timpul vostru liber?

1. \_\_\_\_\_ zile pe săptămână

2.----- fara activitate moderata in timpul liber      *Treceti la partea 5: timpul petrecut șezînd*

**25.** Cât timp ati petrecut de obicei in una din acele zile efectuind activități fizice moderate în timpul vostru liber?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi

2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

**PARTEA 5: timpul petrecut șezînd**

Ultimele întrebări sunt despre timpul petrecut șezînd la locul de muncă, acasă, în timp ce efectuați lucrul și in timpul liber. Aceasta poate include timpul petrecut șezind in birou, vizitarea prietenilor, lectura sau șezutul in timpul privirii televizorului. Nu include timpul petrecut șezînd într-un vehicul cu motor .

**26.** În ultimele 7 zile, cât de mult timp ati petrecut șezind de obicei timp de o zi?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi

2. \_\_\_\_\_ minute pe zi

**27.** În ultimele 7 zile, cât de mult timp ati petrecut de obicei șezînd, in zilele de week-end?

1. \_\_\_\_\_ ore pe zi

2. \_\_\_\_\_ minute pe zi,

Acesta este sfârșitul chestionarului, vă mulțumim pentru participare.

**Anexa 3**

**ACTE DE IMPLEMENTARE A  
REZULTATELOR ȘTIINȚIFICO-PRACTICE**



IMSP Institutul de Cardiologie  
Director, doctor în științe medicale

V. Moscalu  
" 24 " / 12 2014  
01-7/48 01

**ACT**  
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice, etc.)

**"Program de reabilitare fizică la pacienții supuși revascularizării coronariene"**

Aprobat de Consiliul Științific al Institutului de Cardiologie (Proces verbal №7 din 22.10.2014 )

2. A fost implementat în subdiviziunea

Departament Insuficiență Cardiacă  
din 01.2011 până în 12.2014

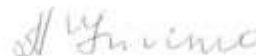
3. **Eficacitatea** (se indică criteriile eficacității). Acest program ne permite efectuarea reabilitării pacienților care au fost supuși revascularizării coronariene prin By-pass aorto-coronarian sau Angioplastie coronariană în raport cu clasa funcțională.  
**Criteriul eficacității** – Ameliorarea capacității funcționale a pacienților, a performanței cardiace și reducerea numărului de spitalizări repetate pe parcursul primului an după revascularizare coronariană.
4. Obiecțiile și sugestiile: nu sunt.

Șef departament, dr.hab.med.,  
prof. univ.



Eleonora Vataman

Executant  
cercetător științific



Aliona Grivenco

IMSP Institutul de Cardiologie  
Director, doctor în științe medicale

V. Moscalu  
2014  
01.10.2014

### ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice, etc.)  
**"Studierea variabilității ritmului cardiac sub influența tratamentului medicamentos de prevenire secundară la pacienții cu insuficiență cardiacă exacerbată și ritm sinusal"**  
Aprobat de Consiliul Științific al Institutului de Cardiologie (Proces verbal №7 din 22.10.2014 )
2. A fost implementat în subdiviziunea

Departament Insuficiență Cardiacă

din 01.2011 până în 12.2014

3. **Eficacitatea** (se indică criteriile eficacității). Această metodă se include în criteriile prognozei de lungă durată la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară.  
**Criteriul eficacității** – Numărul de pacienți la care variabilitatea ritmului cardiac a crescut și totodată s-a redus durata intervalului „Q-T” în medie pe 24 ore de înregistrare neîntreruptă a electrocardiografei, sub influența tratamentului medicamentos de prevenire secundară.
4. Obiecțiile și sugestiile: nu sunt.

Șef departament, dr.hab.med.,  
prof. univ.

*E. Vataman*

Eleonora Vataman

Executanți:

cercetător științific superior, dr.șt.med.

*D. Lîsfi*

Dorin Lîsfi

cercetător științific superior, dr.hab.med.

*N. Ciobanu*

Nicolae Ciobanu

cercetător științific

*A. Grivenco*

Aliona Grivenco

medic funcționalist

*D. Cazanțeva*

Domnica Cazanțeva

IMSP Institutul de Cardiologie  
Director, doctor în științe medicale



**ACT**  
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice, etc.)  
**"Determinarea peptidei natriuretice cerebrale (NT pro-BNP) în scop de diagnostic a exacerbării insuficienței cardiace"**  
Aprobat de Consiliul Științific al Institutului de Cardiologie (Proces verbal №7 din 22.10.2014 )
2. A fost implementat în subdiviziunea

Departament Insuficiență Cardiacă

din 01.2011 până în 12.2014

3. **Eficacitatea** (se indică criteriile eficacității). Această metodă ne permite de a depista pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiul de exacerbare la etapa precoce, pînă la apariția manifestărilor clinice evidente.  
**Criteriul eficacității** – Numărul de pacienți, la care s-au normalizat valorile NT pro BNP în urma tratamentului neurohumoral administrat.
4. Obiecțiile și sugestiile: nu sunt.

Șef departament, dr.hab.med.,  
prof. univ.



Eleonora Vataman

Executanți:

cercetător științific superior, dr.șt.med.



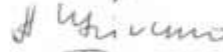
Dorin Lisii

cercetător științific superior, dr.șt.med.



Silvia Filimon

cercetător științific



Aliona Grivenco

cercetător științific, dr.șt.med.



Oxana Priscu

IMSP Institutul de Cardiologie  
Director, doctor în științe medicale

V. Moscalu  
"23" 12 2014  
01-7/477



**ACT**  
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice, etc.)  
**"Determinarea parametrilor morfometrici de remodelare a ventriculului stâng și importanța asocierii lor la diferite etape de dezvoltare a insuficienței cardiace"**  
Aprobat de Consiliul Științific al Institutului de Cardiologie (Proces verbal №7 din 22.10.2014 )
2. A fost implementat în subdiviziunea

Departament Insuficiență Cardiacă  
din 01.2011 până în 12.2014

3. **Eficacitatea** (se indică criteriile eficacității). Această metodă ne permite de a determina parametrii morfometrici de remodelare a ventriculului stâng la pacienții cu diferite clase funcționale a insuficienței cardiace.  
**Criteriul eficacității** – Numărul de pacienți, care au înregistrat o îmbunătățire a parametrilor morfometrici de remodelare a ventriculului stâng în urma tratamentului neurohumoral al insuficienței cardiace și reabilitării cardiace.
4. Obiecțiile și sugestiile: nu sunt.

Șef departament, dr.hab.med.,  
prof. univ.

Eleonora Vataman

Executanți:

cercetător științific superior, dr.șt.med.

Silvia Filimon

cercetător științific

Aliona Grivenco

cercetător științific stagiar

Silvia Apodu

Instituția medico-sanitară publică Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime"

APROB

Director, IMSP, Spitalul Clinic Municipal,  
dr. în științe medicale, conferențiar universitar  
\_\_\_\_\_ Oleg Crudu



Act despre implementarea  
rezultatelor cercetării științifice a d-nei

Aliona Grivenco

cercetător științific laboratorului Insuficiență cardiacă cronică a IMSP Institutul de Cardiologie

1. **Denumirea propunerii pentru implementare:** Estimarea factorilor predictivi pentru probabilitatea spitalizărilor repetate la pacienții cu cardiopatie ischemică, supuși revascularizării miocardului prin angioplastie coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian.
2. **De către cine și când a fost propusă:** Aliona Grivenco, Eleonora Vataman, Constantin Jucovschi, 30.01.2017.
3. **Unde a fost implementată:** în clinica/subdiviziunea, Disciplina de Cardiologie Filiala SCM "Sfânta Treime".
4. **Data implementării:** 03.03.2017.
5. **Rezultatele implementării:** Pentru prezicerea probabilității reinternării pacienților cu cardiopatie ischemică, supuși revascularizării coronariene de luat în calcul următorii parametri clinico-morfologici: diametrul telesistolice al ventriculului stâng (VS), indexul masei miocardului VS, prezența infarctului miocardic în anamneză, prezența diabetului zaharat, participarea la programul de reabilitare cardiovasculară, nivelul subnormal al hemoglobinei serice, implicarea în activitatea profesională.
6. **Eficacitatea implementării:** Identificarea pacienților cu risc crescut pentru spitalizări repetate impune o atenție deosebită pentru această categorie de pacienți cu scopul ajustării tratamentului medicamentos și includerii în programul de reabilitare cardiovasculară.
7. **Obiecțiile și sugestiile:** nu au fost înaintate.

**Responsabil de implementare**  
Șef clinica/subdiviziune, Disciplina de Cardiologie  
Filiala SCM "Sfânta Treime",  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar



Crib Livi

Instituția medico-sanitară publică Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime"

APROB

Directorul IMSP, Spitalul Clinic Municipal,  
dr. în științe medicale, conferențiar universitar  
Oleg Crucu

Act despre implementarea  
a rezultatelor cercetării științifice de cercetător științific laboratorul Insuficiența cardiacă cronică a IMSP Institutul de Cardiologie

Aliona Grivenco

cercetător științific laboratorul Insuficiența cardiacă cronică a IMSP Institutul de Cardiologie

1. **Denumirea propunerii pentru implementare:** Estimarca factorilor predictivi pentru remodelarea cardiacă patologică la pacienții după revascularizarea coronariană prin angioplastie coronariană percutană sau by-pass aorta-coronarian.
2. **De către cine și când a fost propusă:** Aliona Grivenco, Eleonora Vatsman, Constantin Jucovschi, 27.01.2017.
3. **Unde a fost implementată:** în clinica/subdiviziunea, Disciplina de Cardiologie Filiala SCM "Sfânta Treime".
4. **Data implementării:** 01.03.2017.
5. **Rezultatele implementării:** Pentru estimarea prognozei remodelării cordului de luat în calcul următorii parametri, obținuți în urma efectuării ecocardiografiei transtoracice de repaus 2D, mod M și Doppler (TcoCG): volumul telesistolice al ventriculului stâng (VS), fracția de ejecție din VS, fracția de scurgere a VS, grosimea septului interventricular, masa miocardului VS, indicele masei miocardului VS, timpul de decelerare al undei E.
6. **Eficacitatea implementării:** Dinamica negativă a parametrilor TcoCG (sus numiți) comparativ cu rezultatele precedente va servi drept argument pentru corecția tratamentului medicamentos cu efect pozitiv asupra remodelării cordului.
7. **Obiecțiile și sugestiile:** nu au fost înaintate.

Responsabil de implementare  
Șef clinică/subdiviziune, Disciplina de Cardiologie  
Filiala SCM "Sfânta Treime",  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar



Grib Livi



Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

APROB

Prorector pentru activitatea științifică

al IP USMF "Nicolae Testemițanu"

dr. hab. șt. medicale, profesor universitar

Gheorghe Rojnevcanu



Act de implementare

a rezultatelor cercetării științifico-practice ale cercetătorului științific a laboratorului  
Insuficiență cardiacă cronică a IMSP Institutul de Cardiologie, Aliona Grivencu

- 1. Denumirea propunerii pentru implementare:** Estimarea factorilor predictivi pentru probabilitatea spitalizărilor repetate la pacienții cu cardiopatie ischemică, supuși revascularizării miocardului prin angioplastie coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian.
- 2. De către cine și când a fost propusă:** Aliona Grivencu, Eleonora Vataman, Constantin Jucovski, 30.01.2017
- 3. Unde a fost implementată:** la Facultatea de Educație Medicală Continuă a USMF "N. Testemițanu"
- 4. Data implementării:** 03.03.2017
- 5. Rezultatele implementării:** Pentru prezicerea probabilității reinternării pacienților cu cardiopatie ischemică, supuși revascularizării coronariene de lungă durată în cadrul următorii parametri clinico-morfologici: diametrul telesistolice al ventriculului stâng (VS), indexul masei miocardului VS, prezența infarctului miocardic în anamneză, prezența diabetului zaharat, participarea la programul de reabilitare cardiovasculară, nivelul subnormal al hemoglobinei serice, implicarea în activitatea profesională.
- 6. Eficacitatea implementării:** Identificarea pacienților cu risc crescut pentru spitalizări repetate împreună o atenție deosebită pentru această categorie de pacienți cu scopul ajustării tratamentului medicamentos și includerii în programul de reabilitare cardiovasculară.
- 7. Obiecțiile și sugestiile:** nu au fost înaintate.

Responsabil de implementare  
Șef Disciplină Cardiologie,  
Departamentul Medicină Internă  
USMF "Nicolae Testemițanu",  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar

Revenco Valeriu

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

APROB



Prorector pentru activitatea științifică  
al IP USMF "Nicolae Testemițanu"  
dr. hab. șt. medicale, profesor universitar  
Gheorghe Rojnovschi

Act de implementare:

a rezultatelor cercetării științifico-practice ale cercetătorului științific al laboratorului  
Insuficiență cardiacă cronică a IMSP Institutul de Cardiologie, Aliona Grivenco

- 1. Denumirea propunerii pentru implementare:** Estimarea factorilor predictivi pentru remodelarea cardiacă patologică la pacienții după revascularizarea coronariană prin angioplastie coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian.
- 2. De către cine și când a fost propusă:** Aliona Grivenco, Elsonora Vataman, Constantin Jucovschi, 27.01.2017
- 3. Unde a fost implementată:** la Facultatea de Educație Medicală Continuă a USMF "N. Testemițanu"
- 4. Data implementării:** 01.03.2017
- 5. Rezultatele implementării:** Pentru estimarea prognozei remodelării cordului de laț în calcul următorii parametri, obținuți în urma efectuării ecocardiografiei transtoracice de repaus 2D, mod M și Doppler (EcoCG): volumul telesistolice al ventriculului stâng (VS), fracția de ejecție din VS, fracția de scurtare a VS, grosimea septului interventricelar, masa miocardului VS, indicele masei miocardului VS, timpul de decelerare al undei E.
- 6. Eficacitatea implementării:** Dinamica negativă a parametrilor EcoCG (sus numiți) comparativ cu rezultatele precedente va servi argument pentru corecția tratamentului medicamentos cu efect pozitiv asupra remodelării cordului.
- 7. Obiecțiile și sugestiile:** nu au fost înaintate

Responsabil de implementare  
Șef Disciplina Cardiologie,  
Departamentul Medicina Internă  
USMF "Nicolae Testemițanu",  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar

Revenco Valeriu



**DECLARAȚIA**  
**PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnata, Aliona Grivenco, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez, că în caz contrar urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Aliona Grivenco

## CV-ul AUTORUL

**Nume/Prenume** - Grivenco Aliona

**Data și locul nașterii** 08.11.1974, r-ul Ungheni, s. Cornești

**Cetățenia** Republica Moldova



### *Studii:*

**1992-1998** - Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N.Testemițanu”, facultatea Medicina Generală (diploma AS N 002177)

**1998-1999** - internatura, specialitatea cardiologie (diploma N173)

**2000-2006** - secundariat clinic pe specialitatea cardiologie (diploma 01-4/307)

### *Stagii:*

**2009** - Rusia, Moscova, Институт им. Мясникова ” Новые методы функциональной диагностики”

**2014** – Chisinau, Republica Moldova, cursul de instruire în domeniul managementului maladiilor cronice în cadrul proiectului „Rețeaua Est-Europeană de Excelență pentru Cercetare și Dezvoltare în domeniul Maladiilor Cronice - CHRONEX-RD”

### *Activitate profesională:*

**2006-2008**- de medic-cardiolog blocului terapiei intensive, Spitalul Municipal Feroviar

**2009** - până în prezent cercetător științific IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul Insuficiența cardiacă cronică

### *Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:*

- ✓ 2010 - proiectul național “Studiul calității vieții pacienților cu insuficiența cardiacă de origine ischemică”
- ✓ 2011-2014 - proiectul național “Reabilitarea fizică după revascularizare coronariană”
- ✓ 27 septembrie 2013 – participarea proiectului Noaptea cercetătorului
- ✓ 21 noiembrie 2013 - Bursa invențiilor și tehnologiilor noi, MoldEXPO “Implementarea programului de reabilitare fizică și psiho-socială în faza III (ambulator) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică”
- ✓ 2012-2014 - studiul observațional sub egida Societății Europene de Cardiologie „Heart Failure Long-Term Registry”

### ***Participări la foruri științifice internaționale:***

- ✓ al 50-lea Congres Național de Cardiologie din România, Sinaia, 2011
- ✓ 2 Московский Форум Кардиологов с международным участием, Россия, 2013
- ✓ al II Simpozion International de Medicina Cardiovasculara, Chisinau, Republica Moldova 2013
- ✓ Российский национальный конгресс кардиологов, Санкт-Петербург, Россия, 2013
- ✓ al 52-lea Congres Național de Cardiologie din România, Sinaia, 2013
- ✓ Конгресс Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности, Москва, Россия, 2014
- ✓ EuroPrevent Congress, Lisbon, Portugal, 2015
- ✓ Heart Failure Congress, 2nd World Congress on Acute Heart Failure, Sevilla, Spain, 2015
- ✓ ESC Congress, London, United Kingdom, 2015
- ✓ Российский национальный конгресс кардиологов, Россия, Москва, 2015
- ✓ al 54-lea Congres Național de Cardiologie din România, Sinaia, 2015
- ✓ Heart Failure Congress 2016, 3rd World Congress on Acute Heart Failure, Florence, Italia, 2016
- ✓ Al 55-lea Congres Național de Cardiologie din România, Sinaia, 2016
- ✓ Al VI-lea Congres al Societății Cardiologilor din Republica Moldova, Chișinău, 2016
- ✓ Конгресс Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности, Москва, Россия, 2016

### ***Lucrări științifice publicate:***

28 lucrări științifice, inclusiv 6 articole în reviste naționale recenzate, 20 comunicări rezumative incluse în materialele congreselor internaționale, 2 comunicări rezumative la congrese naționale, 5 din publicații menționate sunt de monoautor.

### ***Apartenența la societăți științifice:***

- Societatea Cardiologilor din Republica Moldova
- Societatea Europeană de Cardiologie (ESC)
- Asociația Europeană pentru insuficiența cardiacă (Heart Failure Association of the ESC)
- Общество специалистов по хронической сердечной Недостаточности (ОССН, Россия)

### ***Domeniile de interes științific:***

insuficiența cardiacă cronică, reabilitarea cardiovasculară

### ***Cunoașterea de limbi străine:***

limba rusă-C2, engleză-B2, germană-B2

**Date de contact:** IMSP Institutul de Cardiologie, str. N.Testemițanu 29/1, Chișinău

**E-mail:** [grivencelena@mail.ru](mailto:grivencelena@mail.ru) Tel. Fix (+373) 22 25 61 68 Tel. Mobil (+373) 691 88 055

