

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.131-008.331.1:616.124.3:616.12-005.4(043.2)

CAZACU Janna

**HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ȘI DISFUNCTIA
VENTRICULULUI DREPT: IMPLICAȚII PROGNOSTICE LA
PACIENȚII CU DIFERITE FENOTIPURI CLINICE DE
INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ**

321.03 - CARDIOLOGIE

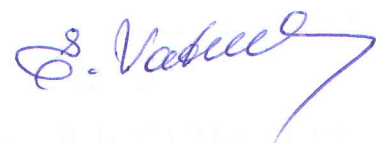
Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în cadrul Laboratorului de Insuficiență Cardiacă Cronică al
IMSP Institutul de Cardiologie – instituție membru al Consorțiului fondator al Școlii doctorale în
domeniul Științe medicale

Conducător

Vataman Eleonora,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

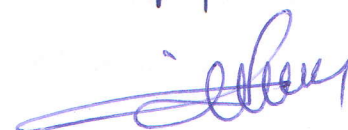


Membrii comisiei de îndrumare:

Florea Viorel,
dr. hab. șt. med., profesor universitar



Ciobanu Nicolae,
dr. hab. șt. med., profesor cercetător



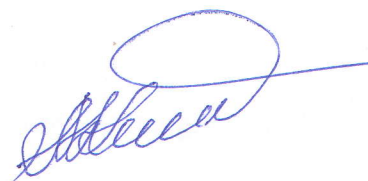
Ivanov Victoria,
dr. hab. șt. med., profesor cercetător



Susținerea va avea loc la data de 01.10.2025, ora 14:00, în incinta USMF "Nicolae Testemițanu",
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de
doctor, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 04.07.2025 (proces verbal
nr. 62).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctor:

Popovici Mihail,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al AȘM, **președinte**



Vataman Eleonora,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, conducător de doctorat



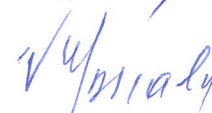
Florea Viorel,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, referent



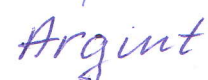
Caproș Natalia,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, referent



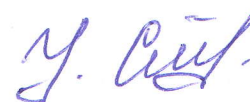
Moscalu Vitalie,
dr. șt. med., conferențiar cercetător, referent



Argint Ecaterina,
dr. șt. med., conferențiar universitar, referent



Autor
Cazacu Janna



CUPRINS

ABREVIERI	6
LISTA FIGURILOR	9
LISTA TABELELOR	10
INTRODUCERE	12
1. ASPECTE CRUCIALE ALE HIPERTENSIUNII PULMONARE ȘI DISFUNCȚIEI DE VENTRICUL DREPT ÎN CONTEXTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE ISCHEMICE	18
1.1. Insuficiența cardiacă	18
1.1.1. Epidemiologia și impactul prognostic ale insuficienței cardiace	20
1.1.2. Particularitățile insuficienței cardiace ischemice	21
1.1.3. Aspecte ale tratamentului medicamentos și de revascularizare miocardică în insuficiența cardiacă ischemică	22
1.2. Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor cordului stâng	24
1.2.1. Elemente de fiziopatogenie relevante pentru hipertensiunea pulmonară asociată bolilor cordului stâng	25
1.2.2. Repere diagnostice ale hipertensiunii pulmonare	27
1.2.3. Rolul determinant al hipertensiunii pulmonare asociată bolilor cordului stâng	31
1.3. Disfuncția de ventricul drept în contextul insuficienței cardiace ischemice	32
1.3.1. Aspecte fiziopatologice ale disfuncției de ventricul drept	34
1.3.2. Rolul tehnicilor imagistice în identificarea disfuncției ventriculului drept	36
1.3.3. Impactul prognostic al disfuncției de ventricul drept în contextul insuficienței cardiace ischemice	38
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	40
2.1. Caracteristica studiului	40
2.2. Caracteristica materialului cercetării	41
2.3. Metode de cercetare	45
2.4. Metode de analiză statistică	51
3. PROFILUL EVOLUTIV AL FENOTIPURILOR INSUFICIENȚEI CARDIACE, HIPERTENSIUNII PULMONARE ȘI DISFUNCȚIEI VENTRICULULUI DREPT LA 12 LUNI DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ	53

3.1. Particularitățile fenotipurilor insuficienței cardiace la pacienții supuși revascularizării miocardice.....	53
3.1.1. Caracteristica parametrilor ecocardiografici în funcție de fenotipul insuficienței cardiace la 3 luni după revascularizare miocardică.....	56
3.1.2. Analiza tratamentului medicamentos optim dirijat de ghid în raport cu fenotipul insuficienței cardiace.....	59
3.1.3. Evoluția manifestărilor definitorii ale fenotipului insuficienței cardiace în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică.....	60
3.1.4. Predictorii ameliorării fracției de ejeție a ventriculului stâng	62
3.2. Modificarea parametrilor sugestivi pentru hipertensiune pulmonară la 12 luni după revascularizare miocardică	63
3.2.1. Caracteristica generală a pacienților divizați conform probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară	63
3.2.2. Caracteristica parametrilor ecocardiografici definitorii ai probabilității de hipertensiune pulmonară	67
3.2.3. Corelarea hipertensiunii pulmonare și a subtipurilor acesteia cu fenotipurile insuficienței cardiace la pacienții care au suportat revascularizare miocardică.....	69
3.2.4. Capacitatea de efort la pacienții cu semne ecocardiografice de hipertensiune pulmonară.....	73
3.2.5. Evoluția parametrilor definitorii ai probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică.....	75
3.2.6. Determinanții prognostici ai progresării probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară la 12 luni după revascularizare miocardică	80
3.3. Modificarea parametrilor funcției ventriculului drept la 12 luni după revascularizare miocardică.....	83
3.3.1. Profilul clinic al pacienților cu disfuncție de ventricul drept.....	84
3.3.2. Caracteristica imagistică a pacienților cu disfuncție de ventricul drept la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică	87
3.3.3. Capacitatea de efort a pacienților cu disfuncție de ventricul drept la 3 luni după revascularizare miocardică.....	89

3.3.4. Evoluția disfuncției ventriculului drept în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică	90
3.3.5. Factorii prognostici ai dezvoltării disfuncției de ventricul drept la 12 luni după revascularizare miocardică	93
3.4. Analiza comparativă a evoluției hipertensiunii pulmonare și disfuncției biventriculare în raport cu tipul de revascularizare miocardică în intervalul 3-12 luni după evenimentul acut ...	95
3.4.1. Caracteristica pacienților în raport cu tipul de revascularizare miocardică	95
3.4.2. Evoluția hipertensiunii pulmonare în funcție de tipul revascularizării miocardice	98
3.4.3. Evoluția disfuncției de ventricul drept pe parcursul perioadei de supraveghere în raport cu tipul revascularizării miocardice	102
3.4.4. Evoluția parametrilor ventriculului stâng pe parcursul perioadei de supraveghere în raport cu tipul revascularizării miocardice	105
3.5. Prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică	107
3.5.1. Spitalizări din cauza insuficienței cardiace	107
3.5.2. Predictorii punctului final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza insuficienței cardiace	110
3.5.3. Insuficiența cardiacă exacerbată	112
4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE ȘI DISCUȚII	115
CONCLUZII GENERALE	131
RECOMANDĂRI PRACTICE	132
BIBLIOGRAFIE	133
ANEXE	149
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE	170
ADNOTARE	176

ABREVIERI

A	Velocitatea maximă a umplerii diastolice tardive prin contracție atrială
AD	Atriul drept
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
ANOVA	Analysis of variance
AP	Artera pulmonară
ARM	Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi
ARNI	Inhibitorii de neprilisină – receptori de angiotensina II
AS	Atriul stâng
AUC	Aria de sub curba ROC
AVC	Accident vascular cerebral
BCI	Boală cardiacă ischemică
BCR	Boală cronică renală
BCS	Boala cordului stâng
B/Pc	By-pass coronarian
BRA	Blocanții receptorilor de angiotensina II
CCD	Cateterism cardiac drept
CCI	Indicele comorbidităților Charlson
CF	Clasă funcțională
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CV	Cardiovascular
DbVD	Diametrul bazal al ventriculului drept
DTD VS	Diametrul telediastolic al ventriculului stâng
DTS VS	Diametrul telesistolic al ventriculului stâng
DVD	Disfuncție de ventricul drept
E	Velocitatea maximă a umplerii diastolice precoce
e'	Velocitatea tisulară precoce a inelului mitral
FAC VD	Variația procentuală a ariei ventriculului drept
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace
FE VD	Fracția de ejeție a ventriculului drept
FEVS	Fracția de ejeție a ventriculului stâng
GRP	Grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng
HDL-C	Lipoproteine cu densitate înaltă
HTP	Hipertensiune pulmonară

HTP-BCS	Hipertensiune pulmonară asociată bolilor cordului stâng
HTP-Cpc	Hipertensiune pulmonară combinată post- și pre-capilară
HTP-Ipc	Hipertensiune pulmonară izolată postcapilară
IC	Insuficiență cardiacă
IC-FEp	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
IC-FEur	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă
IC-FEr	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
IECA	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
IÎ	Interval de încredere
IMA	Infarct miocardic acut
IMC	Indicele masei corporale
IMMVS	Indicele masei miocardului ventriculului stâng
IMV	Infarct miocardic vechi
IPM Tei	Indicele de performanță miocardică Tei
I-SGLT2	Inhibitorii co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2
KDIGO	The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL-C	Lipoproteine cu densitate joasă
MAPSE	Excursia sistolică a planului inelului mitral
MMVS	Masa miocardului ventriculului stâng
n	Număr
NT-proBNP	Fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
OUES	Curba eficienței captării oxigenului
PCB	Presiunea capilarului pulmonar blocat
PCI	Intervenție coronariană percutană
pct	Pacienți
PetCO ₂	Presiunea bioxidului de carbon la sfârșitul expirului
PMAP	Presiunea medie în artera pulmonară
PPVS	Peretele posterior al ventriculului stâng
PrHTP	Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară
PSAP	Presiunea sistolică în artera pulmonară
RER	Rata schimbului respirator
RFG	Rata filtrării glomerulare

RMNc	Rezonanță magnetică nucleară cardiacă
ROC	Receiver Operating Characteristics
RVP	Rezistența vasculară pulmonară
S' VD	Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului tricuspidian lateral
S' VS	Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului mitral
SCC	Sindrom coronarian cronic
SCP	Scorul de cinetică parietală
SEBR	Societatea Europeană de Boli Respiratorii
SEC	Societatea Europeană de Cardiologie
SIV	Septul interventricular
T-3, T-12	Etape de studiu la 3 și 12 luni după revascularizare miocardică
TA	Tensiune arterială
TAccTej VD	Timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept
TAPSE	Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian
TDE	Timpul de decelerare a unde E
TECP	Test de efort cardiopulmonar
TM6M	Testul de mers 6 minute
TMODG	Tratament medicamentos optim dirijat de ghid
VCI	Vena cavă inferioară
VD	Ventricul drept
VE/VCO ₂	Echivalentul ventilator pentru bioxid de carbon
VO ₂ %pred	Consumul de oxigen de vârf raportat la valoarea maximă prezisă
VO ₂ p	Consumul de oxigen de vârf
VO ₂ p/kg	Consumul de oxigen de vârf raportat la masa corporală
VO ₂ /W	Consumul de oxigen de vârf raportat la sarcina efectuată
VregVTr	Velocitatea maximă a regurgitării valvei tricuspide
VS	Ventricul stâng
VTD VS	Volumul telediastolic al ventriculului stâng
VTs VS	Volumul telesistolic al ventriculului stâng
W	Sarcina de efort măsurată în Watt
WU	Unități Wood

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară.....	28
Figura 2. Design-ul studiului.....	44
Figura 3. Nivelul seric al NT-proBNP (pg/ml) în funcție de fenotipul IC.....	55
Figura 4. Distribuția fenotipurilor IC (%) la etapa de 3 și 12 luni după revascularizare miocardică.....	60
Figura 5. Evoluția valorii FEVS (%) la 12 luni după revascularizare miocardică în funcție de fenotipul IC.....	61
Figura 6. Evoluția NT-proBNP (pg/ml) în funcție de fenotipul IC la 12 luni după revascularizare miocardică.....	62
Figura 7. Determinanții prognostici ai ameliorării FEVS la 12 luni după revascularizare miocardică.....	62
Figura 8. Repartizarea pacienților conform probabilității ecocardiografice de HTP, %.....	63
Figura 9. Distribuția pacienților conform subtipurilor HTP: HTP-Ipc și HTP-Cpc estimate ecocardiografic în raport cu probabilitatea HTP, %.....	69
Figura 10. Nivelul seric al NT-proBNP (pg/ml) în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP.....	70
Figura 11. Corelarea VregVTr cu FEVS și NT-proBNP.....	70
Figura 12. Corelarea PSAP cu FEVS și NT-proBNP.....	71
Figura 13. Corelarea PSAP cu valorile PMAP, PCB și RVP estimate ecocardiografic.....	72
Figura 14. VE/VCO ₂ determinat la prag anaerob și puterea ventilatorie în dependență de probabilitatea ecocardiografică de HTP.....	74
Figura 15. Evoluția probabilității ecocardiografice de HTP în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică, %.....	75
Figura 16. Dinamica VregVTr (m/s) în raport cu probabilitatea ecocardiografică de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică.....	76
Figura 17. Dinamica presiunilor în artera pulmonară și RVP estimate ecocardiografic la 12 luni după revascularizare miocardică.....	78
Figura 18. Evoluția subtipurilor HTP apreciate prin ecocardiografie la 12 luni după revascularizare miocardică, %.....	79
Figura 19. Factorii prognostici ai progresării probabilității ecocardiografice de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică.....	82
Figura 20. Distribuția pacienților conform stadiilor DVD, %.....	83
Figura 21. Nivelul seric al NT-proBNP (pg/ml) la pacienții cu DVD în comparație cu lotul de control.....	87
Figura 22. VO ₂ p/kg (ml/min/kg) și VO ₂ determinat la pragul anaerob (ml/min) la pacienții cu DVD în comparație cu lotul de control.....	89
Figura 23. Evoluția DVD la 12 luni după revascularizare miocardică.....	91
Figura 24. Dinamica parametrilor ecocardiografici structurali și funcționali definitorii ai DVD la 12 luni după revascularizare miocardică.....	92
Figura 25. Determinanții prognostici ai dezvoltării DVD la 12 luni după revascularizare	

miocardică.....	95
Figura 26. Nivelul seric al NT-proBNP (pg/ml) la etapele 3 și 12 luni după revascularizare miocardică.....	98
Figura 27. Evoluția probabilității ecocardiografice de HTP în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după revascularizare miocardică.....	99
Figura 28. Evoluția subtipurilor HTP estimate ecocardiografic în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul cardiac acut.....	102
Figura 29. Evoluția DVD în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul cardiac acut.....	103
Figura 30. Curba ROC a metodei de prognostic în baza parametrilor clinici al riscului de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică.....	109
Figura 31. Curba ROC a metodei de prognostic al riscului de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică.....	110
Figura 32. Impactul HTP și DVD asupra riscului de apariție a punctului final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică.....	111
Figura 33. Factorii prognostici ai survenirii episoadelor de IC exacerbată la 12 luni după revascularizare miocardică.....	114
Figura A2.1. Evoluția parametrilor remodelării VS în dependență de fenotipul IC la 12 luni după revascularizare miocardică.....	151
Figura A3.1. Evoluția gradului disfuncției diastolice a ventriculului stâng la 12 luni după revascularizare miocardică.....	152
Figura A5.1. Distanța (m) parcursă în timpul TM6M în dependență de fenotipul IC.....	153
Figura A5.2. Distanța (m) parcursă în timpul TM6M în dependență de probabilitatea ecocardiografică de HTP.....	153
Figura A5.3. Distanța (m) parcursă în timpul TM6M de către pacienții cu DVD în comparație cu lotul de control.....	153

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Definirea fenotipurilor insuficienței cardiace.....	18
Tabelul 2. Definiția hemodinamică a hipertensiunii pulmonare.....	25
Tabelul 3. Semne ecocardiografice adiționale sugestive pentru hipertensiune pulmonară.....	28
Tabelul 4. Stadializarea disfuncției și insuficienței de ventricul drept.....	32
Tabelul 5. Parametrii ecocardiografici pentru stabilirea DVD și insuficienței VD.....	37
Tabelul 6. Caracteristica generală a grupurilor de pacienți divizați conform fenotipului IC...	53
Tabelul 7. Distribuția pacienților care au suportat revascularizare miocardică prin B/Pc în funcție de fenotipul IC și complexitatea intervenției chirurgicale.....	54
Tabelul 8. Comorbiditățile CV și non-CV repartizate în funcție de fenotipul IC.....	55
Tabelul 9. Parametrii de laborator apreciați la etapa T-3 în funcție de fenotipul IC.....	56
Tabelul 10. Parametrii ecocardiografici ai ventriculului stâng în funcție de fenotipul IC.....	57

Tabelul 11. Remodelarea ventriculului stâng în funcție de fenotipul IC.....	58
Tabelul 12. Funcția diastolică a ventriculului stâng în dependență de fenotipul IC.....	59
Tabelul 13. Povara aterosclerotică a pacienților cu semne ecocardiografice de HTP.....	64
Tabelul 14. Particularitățile revascularizării miocardice în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP.....	65
Tabelul 15. Probabilitatea ecocardiografică a HTP și comorbiditățile pacienților.....	66
Tabelul 16. Testele de laborator ale pacienților cu divers grad de probabilitate ecocardiografică de HTP.....	66
Tabelul 17. Parametrii ecocardiografici definitorii pentru estimarea probabilității de HTP....	67
Tabelul 18. Parametrii definitorii estimați ecocardiografic ai subtipurilor HTP.....	68
Tabelul 19. Capacitatea de efort evaluată în timpul TECP în dependență de probabilitatea ecocardiografică de HTP.....	73
Tabelul 20. Povara aterosclerotică a pacienților cu DVD.....	84
Tabelul 21. Distribuția pacienților cu DVD în funcție de comorbiditățile CV și non-CV.....	85
Tabelul 22. Parametrii ecocardiografici ai VD care au servit drept criterii pentru stabilirea DVD în raport cu grupul de control.....	87
Tabelul 23. Parametrii ecocardiografici morfo-funcționali ai VS la pacienții cu DVD.....	88
Tabelul 24. Parametrii ventilatorii evaluați în timpul TECP în funcție de prezența DVD.....	90
Tabelul 25. Povara aterosclerotică în raport cu tipul revascularizării miocardice.....	96
Tabelul 26. Distribuția pacienților conform comorbidităților CV și non-CV în raport cu tipul revascularizării miocardice.....	97
Tabelul 27. Evoluția parametrilor ecocardiografici definitorii ai probabilității de HTP în funcție de tipul revascularizării miocardice.....	100
Tabelul 28. Evoluția PMAP, PCB și RVP estimate ecocardiografic în raport cu tipul revascularizării miocardice.....	101
Tabelul 29. Dinamica parametrilor ecocardiografici ai VD în raport cu tipul de revascularizare miocardică.....	103
Tabelul 30. Evoluția parametrilor ecocardiografici morfo-funcționali ai VS în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul acut.....	106
Tabelul 31. Predictorii clinici ai spitalizării din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică.....	108
Tabelul 32. Predictorii paraclinici ai spitalizării din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică.....	109
Tabelul A4.1. Funcția pulmonară în raport cu fenotipul IC la 3 luni după revascularizare miocardică.....	152
Tabelul A6.1. Dinamica capacității de efort evaluată în timpul TECP în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul acut.....	154
Tabelul A6.2. Evoluția parametrilor ventilatorii evaluați prin intermediul TECP în funcție de tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul acut.....	154

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei studiate

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă un sindrom heterogen cu prognostic rezervat, care afectează, conform estimărilor, 64,3 milioane de persoane la nivel global [1]. Prevalența raportată a IC constituie 17,2 per 1000 de indivizi [2], variind între 1% – 3% dintre populația adultă conform datelor diverselor studii [3, 4]. Totodată, numărul total de persoane care trăiesc cu această patologie și rata anilor trăiți cu dizabilitate se majorează constant [1, 4]. Totuși, analizând prin prisma fenotipului IC, s-a observat că prevalența IC cu fracția de ejeție păstrată (IC-FEp) este în creștere continuă, în timp ce rata IC cu fracția de ejeție redusă (IC-FEr) rămâne stabilă sau se reduce treptat [3]. Printre multiplele cauze ale IC, întâietatea aparține bolii cardiace ischemice (BCI), constituind 26% din povara totală, iar evoluția este influențată suplimentar de avansarea în vârstă, diferențe sexuale, multimorbiditate [1, 3].

Odată cu implementarea tratamentului medicamentos optim dirijat de ghid (TMODG), prognosticul IC s-a ameliorat. Totuși, rata mortalității în decurs de 1 an constituie 23,6% pentru IC acută și 6,4% – 17,4% pentru IC cronică [3]. Spitalizările cauzate de IC constituie 1% – 2% dintre spitalizările de orice cauză, constituind principalul motiv de admitere în spital a pacienților cu vârsta peste 65 ani [4]. IC reprezintă o patologie dinamică, a cărei evoluție clinică nu este lineară, fiind caracterizată prin variații semnificative ale severității, fapt ce impune divizarea continuum-ului acesteia în stadii și traiectorii [5].

Deși, sunt disponibile multiple scoruri de estimare a riscului de mortalitate asociată cu IC, în prezent nu există instrumente fiabile pentru aprecierea riscului de spitalizări din cauza IC sau a exacerbării IC [6], acestea fiind rezultatele nefavorabile care pun o povară socială și economică enormă asupra societății contemporane. Astfel, la etapa actuală, existența unor estimări certe și multilaterale ale prognosticului în IC este crucială pentru luarea unor decizii informate, în strânsă colaborare între pacienți și specialiștii din domeniul medical [5].

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare (HTP) în cadrul IC reprezintă un punct de turnură cu impact nefavorabil în evoluția naturală a bolii [7]. HTP asociată bolilor cordului stâng (HTP-BCS) este cel mai numeros grup de HTP conform clasificării clinice a HTP din anul 2022 [8]. Deși prevalența exactă a HTP-BCS nu este bine definită, studiile non-invasive bazate pe ecocardiografie raportează prezența acesteia la 36% – 83% dintre subiecții cu IC [9–12].

Apariția HTP postcapilare înrăutățește prognosticul pacienților cu IC, indiferent de fenotipul acesteia, fiind asociată cu risc înalt de mortalitate [13, 14] și morbiditate [9, 15]. Impactul HTP-BCS este și mai mare având în vedere lipsa tratamentului specific, în contrast puternic cu numeroasele opțiuni disponibile pentru HTP arterială sau cea cronică tromboembolică [10].

Cateterismul cardiac drept (CCD) este considerat standardul de aur în evaluarea hemodinamicii pulmonare. Având în vedere caracterul invaziv al metodei, aceasta este adesea nejustificată la subiecții cu boli ale cordului stâng (BCS); în acest context, estimarea ecocardiografică a probabilității de HTP este recomandată [8].

HTP-BCS poate fi stratificată în dependență de rezistența vasculară pulmonară (RVP) determinată prin CCD în HTP izolată postcapilară (HTP-Ipc) și HTP combinată post- și pre-capilară (HTP-Cpc) [8]. Studii și meta-analize au reușit să demonstreze un aport prognostic negativ major și o supraviețuire redusă a pacienților cu HTP-Cpc [9, 16]. În acest context, s-au efectuat tentative de identificare a unor parametri non-invazivi sau elaborarea unor scoruri de risc care ar estima prezența componentei precapilare în cadrul HTP-BCS [17–19]. Totuși, corelarea acestor indicatori sau modelelor predictive cu parametrii determinați invaziv nu este bine demonstrată și validată, iar impactul prognostic are dovezi limitate.

În ciuda recunoașterii din ultimele decenii, importanța funcției ventriculului drept (VD) și rolul său prognostic la pacienții cu IC rămâne subestimat în mod semnificativ [20]. Disfuncția ventriculului drept (DVD) reprezintă o entitate clinică frecventă în contextul patologiilor cardiovasculare (CV), însă cu o prevalență variabilă în studii și meta-analize din cauza diverselor criterii de diagnostic aplicate, constituind 19-77% [21–24].

DVD este asociată cu un prognostic rezervat independent de mecanismul subiacent al bolii: în cadrul întregului spectru al fenotipurilor IC, la pacienții cu intervenții chirurgicale cardiace, infarct miocardic acut (IMA) și HTP [25, 26]. Aceasta constituie un predictor independent pentru mortalitate [22, 27, 28] și morbiditate [27, 29].

VD a fost neglijat din cauza geometriei sale complexe, care este extrem de dificil de caracterizat prin imagistică bidimensională [24], iar multiplii parametri care cuantifică funcția acestuia au aplicații limitate în anumite entități clinice, prezentând sensibilitate și specificitate redusă. În acest context, criteriile de definire a DVD nu sunt clar stipulate. Pe de altă parte, cu toate că în ultimii ani s-a produs un progres semnificativ în domeniul TMDG al IC, acesta nu a acumulat dovezi suficiente ale eficienței în tratamentul etiopatogenetic al DVD. Astfel, există încă lacune considerabile în ceea ce privește fiziopatologia DVD în cadrul anumitor entități clinice, diagnosticul acesteia și, în cele din urmă, metodele eficiente de conduită terapeutică [30].

În pofida progreselor remarcabile în abordarea bolii coronariene obstructive prin revascularizare miocardică chirurgicală sau percutană, IMA rămâne una dintre cele mai frecvente cauze ale IC [31]. A fost demonstrat un beneficiu clar al intervenției coronariene percutane (PCI) în ameliorarea supraviețuirii pacienților cu IMA [32]. Totodată, revascularizarea miocardică prin by-pass coronarian (B/Pc) s-a dovedit a fi eficientă în reducerea mortalității de cauză CV și a spitalizărilor pe un termen de până la 10 ani la pacienții cu disfuncție sistolică

severă de ventricul stâng (VS) [33]. În contextul sindromului coronarian cronic (SCC), în absența unei disfuncții semnificative a VS, revascularizarea miocardică determină în mod cert ameliorarea simptomatologiei anginoase, deși aportul prognostic rămâne controversat [34].

Totuși, studiile care au investigat evoluția pacienților supuși B/Pc [33] sau PCI [32, 35–37] în raport cu TMOG, precum și cele care au comparat cele două tipuri de revascularizare miocardică [38–40], au setat puncte finale ce vizau preponderent mortalitatea, spitalizările de cauză CV, necesitatea revascularizării miocardice repetate, riscul de IMA sau accident vascular cerebral (AVC). Foarte puține cercetări au studiat evoluția IC ischemice și a fenotipurilor acesteia pe termen lung, astfel încât impactul revascularizării miocardice asupra prognosticului IC este elucidat insuficient.

Deși, există studii mici care au analizat funcția VD sau HTP la pacienții cu B/Pc sau PCI, acestea au fost limitate la studierea evoluției DVD și HTP în perioada precoce după intervenția chirurgicală cardiacă sau percutană și a impactului predictiv pe termen scurt. În ciuda dovezilor care apar în susținerea rolului independent al DVD în prognosticul pacienților supuși chirurgiei cardiace, cele mai utilizate scoruri de risc în acest domeniu - *Society of Thoracic Surgeons - STS* și *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation - EuroSCORE II* nu includ parametri ce caracterizează funcția VD [20, 25].

Astfel, evoluția HTP și DVD pe termen lung la pacienții cu IC ischemică care au suportat revascularizare miocardică chirurgicală sau percutană rămâne un subiect incomplet elucidat. Prezintă interes analiza comparativă a acestor entități clinice în funcție de tipul revascularizării miocardice și aprecierea predictorilor cu impact relevant asupra prognosticului. Reieșind din cele expuse am considerat important realizarea studiului propus.

Scopul lucrării constă în cercetarea particularităților hipertensiunii pulmonare asociate bolilor cordului stâng și a disfuncției ventriculului drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică și elaborarea unor criterii prognostice pe termen lung după revascularizare miocardică.

Pentru realizarea scopului propus am trasat următoarele **obiective**:

1. Aprecierea evoluției manifestărilor definitorii ale fenotipurilor insuficienței cardiace la 12 luni după revascularizare miocardică.
2. Elucidarea modificărilor parametrilor ecocardiografici sugestivi pentru hipertensiunea pulmonară postcapilară și subtipurile acesteia la 12 luni după revascularizare miocardică și investigarea corelației acestora cu fenotipurile insuficienței cardiace.
3. Evaluarea particularităților clinice ale pacienților cu disfuncție de ventricul drept și a dinamicii funcției acestuia la 12 luni după revascularizare miocardică.
4. Analiza comparativă a evoluției parametrilor ecocardiografici ai hipertensiunii pulmonare, disfuncției ventriculului drept și stâng în raport cu tipul de revascularizare

miocardică: by-pass coronarian sau intervenție coronariană percutană.

5. Elaborarea criteriilor de prognostic pe termen lung pentru evoluția insuficienței cardiace ischemice după revascularizare miocardică și determinarea impactului hipertensiunii pulmonare și disfuncției ventriculului drept în acest context.

Metodologia cercetării. Cercetarea reprezintă un studiu clinic analitic prospectiv de cohortă, fiind aprobată de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „N. Testemițanu” cu emiterea avizului favorabil nr. 82 din 05.10.2020. Studiul s-a desfășurat în perioada 2020-2023 în cadrul Laboratorului de Insuficiență Cardiacă Cronică al IMSP Institutul de Cardiologie. Cercetarea a inclus 275 pacienți cu IC ischemică peste 3 luni după suportarea revascularizării miocardice prin B/Pc sau PCI, fiind stratificați în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP și prezența DVD. Subiecții au fost supravegheați timp de $9,63 \pm 1,74$ luni, fiind evaluați repetat la 12 luni după evenimentul acut. Studiul a implicat o abordare integrativă, fiind utilizate metode clinice, de laborator, imagistice și de analiză statistică pentru a investiga punctele finale ale cercetării: spitalizări din cauza IC, mortalitate de orice cauză, episoade de IC exacerbată, progresarea probabilității ecocardiografice de HTP și DVD de novo.

Noutatea și originalitatea științifică. Cercetarea a furnizat date noi privind prevalența HTP la pacienții cu IC ischemică și revascularizare miocardică, inclusiv rata acesteia în cazul revascularizării miocardice chirurgicale prin B/Pc și celei percutane prin PCI. În premieră în Republica Moldova, am efectuat diagnosticarea neinvazivă (ecocardiografică) a subtipurilor HTP-BCS (HTP-Ipc și HTP-Cpc), cu estimarea prevalenței acestora la pacienții cu revascularizare miocardică. Am stabilit prezența corelării moderate dintre parametrii ecocardiografici definitorii ai HTP și caracteristicile IC. În cadrul studiului efectuat, am analizat multilateral evoluția semnelor ecocardiografice sugestive pentru HTP la 12 luni după revascularizare miocardică. Am demonstrat impactul independent al fenotipului IC-FEr, parametrilor de remodelare și disfuncției diastolice ai VS, preexistenței modificărilor incipiente la nivelul circulației pulmonare, comorbidităților CV (hipertensiunea arterială și fibrilația atrială) și non-CV (reducerea ratei filtrării glomerulare) asupra progresării probabilității ecocardiografice de HTP sau apariției primare a acesteia la finele studiului.

Totodată, am raportat prevalența DVD atât la pacienții cu revascularizare miocardică chirurgicală, cât și percutană, completând datele existente la momentul actual în acest domeniu. Am prezentat evoluția comparativă a DVD la subiecții care au suportat B/Pc și PCI la 12 luni după evenimentul acut. Am formulat argumente solide în favoarea mecanismului fiziopatologic mixt de dezvoltare a DVD la pacienții cu IC ischemică, determinat de interdependența ventriculară, postsarcina VD și cuplarea defectuoasă dintre VD și artera pulmonară.

Pentru prima dată în Republica Moldova a fost efectuat testul de efort cardiopulmonar

(TECP), demonstrând reducerea consumului de oxigen și prezența ineficienței ventilatorii în contextul HTP postcapilare și DVD.

În consecința studiului realizat, am adus dovezi certe în favoarea impactului prognostic major al parametrilor ecocardiografici definitorii ai HTP și DVD asupra spitalizărilor din cauza IC, punctului final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări determinate de IC, dar și a survenirii episoadelor de exacerbare a IC.

Problema științifică soluționată în teză constă în identificarea parametrilor HTP și DVD cu impact prognostic și cuantificarea aportului acestora la pacienții cu IC ischemică și revascularizare miocardică în contextul punctelor finale – spitalizări din cauza IC și episoade de IC exacerbată, precum și rezultatului final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări determinate de IC. Totodată, au fost identificați factorii de risc care au influențat progresarea probabilității ecocardiografice de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică, dezvăluind, astfel, impactul disfuncției sistolice și diastolice a VS, modificărilor incipiente la nivelul patului vascular pulmonar, dar și al comorbidităților CV și non-CV în dezvoltarea HTP-BCS. Au fost scoși în evidență determinanții prognostici care au influențat apariția DVD la finele cercetării, accentuând importanța cuplării dintre VD și artera pulmonară și a interdependenței ventriculare.

Semnificația teoretică a cercetării constă în decelarea corelării dintre HTP-BCS și subtipurile acesteia cu fenotipurile IC ischemice. Totodată, parametrii care și-au dovedit impactul prognostic în contextul avansării probabilității ecocardiografice de HTP și apariției HTP la 12 luni după revascularizare miocardică sugerează existența unor modificări incipiente la nivelul circulației pulmonare în perioada precoce după evenimentul cardiac acut, care progresează sub influența disfuncției sistolice și diastolice a VS, dar și a comorbidităților CV (hipertensiunea arterială și fibrilația atrială) și non-CV (boala cronică renală). În același timp, impactul particularităților morfo-funcționale ale VS, parametrilor ecocardiografici definitorii ai HTP și componentei precapilare a acesteia asupra dezvoltării DVD conturează mecanismul fiziopatologic mixt care stă la baza alterării funcției VD la pacienții cu revascularizare miocardică. Astfel, acesta prezintă două fațete: interdependența ventriculară și postsarcina majorată, influențând cuplarea dintre VD și artera pulmonară. Au fost prezentate argumente ferme în favoarea rolului determinant major al HTP și DVD asupra evoluției IC ischemice, augmentând riscul de spitalizări din cauza IC, mortalitate de orice cauză și de exacerbare a IC.

Valoarea aplicativă a lucrării. Studiul a demonstrat posibilitatea delimitării neinvazive ecocardiografice a subtipurilor HTP-BCS: HTP-Ipc și HTP-Cpc. Cercetarea a subliniat importanța includerii în protocolul ecocardiografic al pacienților cu B/Pc sau PCI a parametrilor ce caracterizează morfologia și funcția sistolică a VD, dar și a parametrilor sugestivi pentru HTP, aceștia fiind determinanți prognostici pentru evoluția IC. Totodată, lucrarea a evidențiat

relevanța integrării TECP în protocolul de evaluare a pacienților care au suportat revascularizare miocardică pentru aprecierea evoluției capacității de efort și a parametrilor schimbului gazos, ambele aspecte prezentând impact prognostic semnificativ.

În rezultatul studiului efectuat au fost elaborate 5 modele de predicție. Astfel, 2 metode de prognostic estimează riscul de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică: prima se bazează pe parametri clinici ușor accesibili, iar a doua implică o investigație mai complexă a pacientului, posedând performanță discriminatorie superioară. Un alt model de predicție elaborat în rezultatul cercetării a fost metoda de prognostic al exacerbării IC la finele primului an după evenimentul acut. Totodată, am dezvoltat modele predictive pentru aprecierea riscului de progresare a probabilității ecocardiografice de HTP și de apariție a DVD de novo la pacienții cu IC ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică.

Publicații la tema tezei. Constatările studiului au fost oglindite în 26 de publicații, dintre care 1 articol în revistă cu IF=16,9, 2 articole în revistă SCOPUS în calitate de prim-autor, 5 articole în reviste de categoria B, 3 articole în revistă de categoria C, 11 rezumate în materialele congreselor științifice internaționale și 4 teze în lucrările conferințelor științifice naționale.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele relevante derivate din cercetare au fost prezentate în cadrul diverselor forumuri științifice: Heart Failure Congress (2020 – online; 21-24 mai 2022 în Madrid, Spania; 20-23 mai 2023 în Praga, Cehia; 11-14 mai 2024 în Lisabona, Portugalia), ESC Preventive Cardiology Congress (2020 și 2022, online), Congresul Național de Cardiologie (21-24 septembrie 2022 în Sinaia, România); cât și conferințe naționale: Conferința Științifică Anuală USMF „N.Testemițanu” (2021 și 2022 în Chișinău), Conferința științifică în cadrul marării Zilei Mondiale de luptă împotriva Bronhopneumopatiei Obstructive Cronice (22 noiembrie 2019, Chișinău), Conferința științifică ”Hipertensiunea pulmonară în practica clinică de zi cu zi” (07 octombrie 2023, Chișinău), Conferința Științifică în cadrul Expoziției Internaționale Specializate „MoldMedizin & MoldDent” (27 septembrie 2024, Chișinău).

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul ședinței Laboratorului de Insuficiență Cardiacă Cronică al IMSP Institutul de Cardiologie (procesul verbal nr. 3 din 27.03.2025) și a Seminarului Științific de Profil 321.03-Cardiologie, 321.23-Cardiochirurgie (procesul verbal nr. 2 din 02.05.2025).

Cuvinte-cheie: hipertensiune pulmonară, probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, disfuncție de ventricul drept, insuficiență cardiacă ischemică, fenotipuri de insuficiență cardiacă, boală cardiacă ischemică, revascularizare miocardică, prognostic.

1. ASPECTE CRUCIALE ALE HIPERTENSIUNII PULMONARE ȘI DISFUNCTIEI DE VENTRICUL DREPT ÎN CONTEXTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE ISCHEMICE

1.1. Insuficiența cardiacă

Conform definiției universale, adoptată în anul 2021, IC reprezintă un sindrom clinic cu diverse etiologii și mecanisme fiziopatologice, caracterizat prin simptome tipice și mai puțin tipice, care pot fi însoțite de semne specifice și mai puțin specifice, fiind cauzat de o anomalie cardiacă structurală și/sau funcțională și coroborat cu cel puțin una dintre următoarele: elevarea peptidelor natriuretice sau evidențe obiective de congestie pulmonară sau sistemică [41, 42].

Având la bază prezența simptomelor și/sau semnelor de IC și valoarea fracției de ejeție a VS (FEVS), sunt definite 3 fenotipuri clinice de IC: 1) IC-FEr, unde $FEVS \leq 40\%$, 2) IC cu FEVS ușor redusă (IC-FEur), cuprinsă în intervalul $41\% - 49\%$, 3) IC-FEp caracterizată prin $FEVS \geq 50\%$. Stabilirea fenotipului IC-FEp necesită criterii suplimentare, precum dovezi obiective ale prezenței unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale, și/sau majorarea nivelului seric al peptidelor natriuretice (peptida natriuretică tip B sau fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B - NT-proBNP) [41, 43, 44].

Tabelul 1. Definirea fenotipurilor insuficienței cardiace [41, 43, 44]

Fenotipul IC		IC-FEr	IC-FEur	IC-FEp
Criterii	1	Simptome ± semne	Simptome ± semne	Simptome ± semne
	2	$FEVS \leq 40\%$	$FEVS = 41 - 49\%$	$FEVS \geq 50\%$
	3	-	-	Dovezi obiective ale prezenței unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale în concordanță cu prezența disfuncției diastolice a VS sau majorarea presiunii de umplere a VS, inclusiv elevarea nivelului seric al peptidelor natriuretice.

Notă: IC-FEp – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă, IC-FEur – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție ușor redusă, NT-proBNP - Fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B

IC-FEp este un sindrom heterogen, care implică o populație caracterizată prin rate înalte ale pacienților vârstnici și de sex feminin [45, 46]. Comorbiditățile, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, BCI, boala cronică renală (BCR), dar și patologii specifice, precum amiloidoza cardiacă, au un rol important în dezvoltarea acestora [6].

Conform datelor studiilor clinice, pacienții cu IC-FEr sunt predominant bărbați [45, 47], au o vârstă medie cu aproximativ 4 ani mai mică [45], prezintă mai frecvent etiologie ischemică [45–47], precum și o prevalență ridicată a diabetului zaharat și BCR [46–48].

IC-FEur include un spectru de pacienți cu caracteristici intermediare între IC-FEp și IC-FEr [6, 47]. Totuși, există lacune în caracterizarea acestui fenotip al IC, fiind raportată o pondere majorată a BCI, hipertensiunii arteriale, anemiei [47] și BCR [46], aceștia obținând beneficii în urma aplicării principiilor TMODG într-un mod similar pacienților cu IC-FEr [6, 42].

IC cu FEVS ameliorată reprezintă un fenotip al IC propus recent, care nu este inclus în clasificarea actuală a acesteia. Fenotipul este definit drept IC cu FEVS inițială $\leq 40\%$, majorată cu $\geq 10\%$ pe parcursul supravegherii, constituind $> 40\%$ la o evaluare ulterioară [6, 42]. Denumirea alternativă de IC-FEr recuperată este controversată, având în vedere declinul FEVS după suspendarea TMODG, sugerând lipsa unei recuperări complete a funcției și structurii cardiace la majoritatea pacienților în ciuda ameliorării FEVS [42]. Pacienții cu FEVS inițial cuprinsă între 41%-49%, care, majorându-se, a depășit 50%, ar putea fi atribuiți, de asemenea, fenotipului IC cu FEVS ameliorată [6, 42].

Totodată, studiile clinice prezintă dovezi în favoarea interrelației în formă de U dintre FEVS și prognostic, astfel încât $FEVS \geq 65\%$, de asemenea, a fost asociată cu un risc elevat de evenimente adverse. În consecință, se conturează un alt fenotip al IC – IC cu FEVS supranormală, prevalența acestuia constituind circa 2,5% [49].

În ultimii ani, literatura științifică delimitează IC exacerbată drept o etapă nouă în evoluția naturală a IC cronice, marcând progresarea acesteia și implicând un risc înalt de evenimente adverse [5, 50–52]. IC exacerbată poate fi definită printr-o agravare a simptomelor și semnelor IC la pacienții cu IC cronică preexistentă, care necesită intensificarea tratamentului, în special a celui diuretic [50]. Acesta reprezintă un concept transversal, indiferent de valoarea FEVS, etiologie sau anamnezic [53]. Prin urmare, IC exacerbată include câteva prezentări clinice: 1) spitalizare din cauza IC pentru evaluare urgentă, administrare de diuretice intravenoase și alte tratamente specifice; 2) vizită la departamentul de primiri urgențe pentru administrarea intravenoasă a diureticelor; 3) necesitatea administrării diureticelor pe cale intravenoasă în condiții de ambulator; 4) escaladarea terapiei diuretice orale [50]. La moment nu este clar definită magnitudinea escaladării tratamentului diuretic oral care ar asigura o specificitate și sensibilitate optimă pentru stabilirea IC exacerbate [51], studiile actuale utilizând diverse criterii în acest sens: atât orice majorare a dozei de diuretic oral [54], cât și necesitatea combinării diureticelor orale sau substituirea cu un diuretic oral mai potent [55]. Conform unei cercetări, 50% dintre episoadele de IC exacerbată au fost manifestate prin spitalizări din cauza IC, 22,5% - prin adresări în departamentul de urgență și 27,6% au fost înregistrate la pacienți ambulatori care au necesitat escaladarea tratamentului diuretic [56]. Lipsa aderenței la TMODG, acutizarea comorbidităților sau IC de novo nu reprezintă prezentări clinice ale IC exacerbate [51]. Totodată, sunt puține cercetări care elucidează caracteristicile pacienților, factorii trigger și determinanții

prognostici care influențează apariția episoadelor de IC exacerbată [57].

1.1.1. Epidemiologia și impactul prognostic ale insuficienței cardiace

Studiul „*Global Burden of Disease*” estimează că 64,3 milioane de persoane suferă de IC la nivel mondial [1]. Prevalența IC raportată în *Atlasul Asociației de IC a Societății Europene de Cardiologie (SEC)* constituie 17,2 per 1000 de indivizi [2], variind între 1% – 3% dintre populația adultă [3, 4, 58]. Rata acesteia se majorează odată cu vârsta, atingând valoare de 1% în rândul persoanelor sub 55 ani și >10% în grupul de vârstă peste 70 ani [58, 59].

Referindu-ne la ponderea fiecărui fenotip în parte printre pacienții ambulatori cu IC, *The ESC Long-Term Registry* și studiul *SwedeHF* au raportat o rată a IC-FEr de 60% – 63%, prevalența IC-FEur a constituit 19% – 24%, iar a IC-FEp: 16% – 18% [45, 60]. Rata IC cu FEVS ameliorată este estimată între 10% – 40% dintre pacienții cu IC-FEr [60–65].

Prevalența IC exacerbate variază în diverse studii în funcție de criteriile de definire aplicate. Astfel, un review sistematic, care a inclus peste 850 000 de pacienți cu IC, a raportat o rată de 8,3% [5]. Totodată, 17% – 51% dintre bolnavii cu IC-FEr au dezvoltat exacerbarea IC în decursul a 1,5 – 5 ani de monitorizare [52, 56, 66].

Implementarea pe scară largă a TMODG a determinat o reducere semnificativă a mortalității din cauza IC în ultimele decenii [2, 4, 67]. Cu toate acestea, prognosticul pacienților rămâne nefavorabil. În meta-analiza care a inclus peste 1,5 milioane de pacienți cu IC, Jones și coautorii au raportat o supraviețuire la 1, 2, 5 și 10 ani de 87%, 73%, 57% și 35%, respectiv [68]. Rata mortalității de orice cauză în decurs de un an se pare că nu variază semnificativ în funcție de fenotipul IC, constituind 8,8% – 15,4% în rândul pacienților cu IC-FEr, 7,6% – 14,2% în grupul IC-FEur și 6,3% – 17,4% printre subiecții cu IC-FEp [3].

IC este responsabilă pentru circa 1 milion de spitalizări anual [45], constiuind 1% – 2% dintre spitalizările de orice cauză și fiind motivul principal de admitere a pacienților cu vârsta peste 65 ani [4]. În concordanță cu datele raportate de *Atlasul Asociației de IC a SEC*, mediana spitalizărilor din cauza IC a constituit 2671 cazuri per 1 milion de persoane, durata spitalizării fiind în mediu de 8,50 zile [2]. În plus, IC este asociată cu cea mai mare rată de respitalizări în primele 30 zile după externare, însumând circa 20% – 30% [4].

Analizând frecvența spitalizărilor prin prisma fenotipului IC, rezultatele s-au dovedit a fi divergente, unele studii demonstrând rate mai înalte la pacienții cu IC-FEr [45], iar altele la cei cu IC-FEur [46]. Astfel, 14,6% – 44,1% dintre pacienții cu fenotip IC-FEr, 8,7% – 34,4% dintre cei cu IC-FEur și 9,7% – 38,1 % dintre cei cu IC-FEp au fost spitalizați din cauza IC în decurs de 12-35 luni, conform acestor cercetări [45, 46]. Cât despre IC cu FEVS ameliorată, studiile raportează o incidență semnificativ mai redusă a spitalizărilor CV recurente sau determinate de

IC în comparație cu IC-FEr și IC-FEp [65].

IC exacerbată comportă impact prognostic defavorabil, întrucât 1 din 4 pacienți spitalizați din acest motiv decedează sau sunt respitalizați în termen de 30 de zile de la externare [51, 69]. Studiile raportează o rată a mortalității intraspitalicești de 4,5% – 13,7% [67, 70], a decesului în primele 30 de zile după externare de 6,5% – 15,5% [67, 70], iar la 1 și 2 ani după un episod de IC exacerbată de 24,7% – 31,1% [5, 67, 70] și 22% – 28% [52, 70]. Ponderea spitalizărilor repetate în decurs de 1 an după exacerbarea IC a constituit 37,90% [5]. Impactul prognostic al spitalizărilor se menține și pe termen lung. Analizând baza de date a unei cohorte formată din 2,1 milioane de participanți, autorii au raportat o rată a mortalității de 78% în decurs de 5 ani printre pacienții spitalizați pentru IC și 56% pentru bolnavii cu IC care nu au necesitat spitalizare [71].

Tipul de prezentare al IC exacerbate a determinat un risc de mortalitate de 3 ori mai elevat după o vizită de urgență pentru tratament diuretic intravenos și de 6 ori mai mare în cazul unei spitalizări pentru IC exacerbată [72]. Majorarea dozelor de diuretice orale a fost comună, fiind raportată în 9 cazuri la 100 de pacienți-an și a fost asociată cu un risc relativ de mortalitate cu 75% mai mare în decurs de 1 an [55].

În contextul Republicii Moldova, *Atlasul Asociației de IC a SEC* a înregistrat o rată a spitalizărilor pentru IC de circa 1089 de cazuri la 1 milion de locuitori [2]. La pacienții cu IC și revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI a fost raportată o pondere a spitalizărilor determinate de IC de 40,3% pe parcursul a 12 luni după evenimentul cardiac acut [73, 74], iar rata mortalității a constituit 5,7% [73, 74] și 7,7% [75] la 1 și 3 ani, respectiv.

1.1.2. Particularitățile insuficienței cardiace ischemice

Conform *Atlasului de Cardiologie al SEC*, BCI este cea mai comună manifestare a bolilor CV, estimându-se o incidență de 5,8 milioane de cazuri. Prevalența acestora în țările membre ale SEC constituie 2895 la 100 000 indivizi. BCI reprezintă cauza cea mai frecventă de deces CV, determinând 38% dintre decesele CV la femei și 44% - la bărbați. Cu referire la Republica Moldova, *Atlasul de Cardiologie al SEC* a raportat o incidență a BCI de 488 cazuri și o prevalență de 3479 cazuri la 100 000 locuitori [76]. În anul 2021, aproape 130 000 de persoane sufereau de BCI [77], aceasta fiind responsabilă pentru 54,9% din decesele CV din Republica Moldova [78, 79], în timp ce IMA a determinat 7,7% dintre acestea [80].

Sindromul coronarian acut și SCC reprezintă manifestările clinice ale ischemiei miocardice [81]. La rândul său, prezentările clinice ale SCC sunt: 1) pacienți simptomatici cu BCI cauzată de obstrucția arterelor coronare epicardice; 2) pacienți cu ischemie determinată de anormalități vasomotorii ale arterelor coronare epicardice sau dereglări funcționale și/sau structurale ale circulației microvasculare; 3) pacienți în perioada tardivă după un sindrom coronarian acut sau

revascularizare miocardică; 4) pacienți în stare non-acute cu IC de etiologie ischemică [82, 83].

IC ischemică nu este o afecțiune clinică distinctă, reprezentând stadiul final al BCI [81]. Evoluția acesteia este influențată de interconexiunea multiplelor procese patologice care cauzează dishomeostazia circulatorie: inflamația, stresul oxidativ, disfuncția endotelială [84], afectarea hemostazei [85], remodelarea miocardului și a matricei extracelulare [84, 86]. Ultima, la rândul său, determină dezvoltarea regurgitării valvei mitrale de origine ischemică [87]. Sexul feminin [88, 89], localizarea anterioară a IMA [31], infarctul miocardic vechi (IMV) [89], fibrilația atrială [31], diabetul zaharat și BCR [88] au fost asociate cu un risc crescut de dezvoltare a IC post-IMA [31, 88].

Conform datelor registrului *SWEDEHEART*, incidența IC pe parcursul spitalizării pentru IMA s-a redus de la 46% în era trombolitică la 28% în era PCI [89]. Studiul *EORP NSTEMI* a raportat o rată a dezvoltării IC în perioada acută după un IMA fără elevarea segmentului ST de 15,9% [90]. În Republica Moldova aceasta a fost semnificativ mai elevată, constituind 94,6% [91] și 50,8% [92] în cazul IMA cu și fără supradenivelarea segmentului ST, respectiv. O cercetare, care a inclus 1922 de pacienți cu IMA, a raportat o incidență a IC de 30,6% pe parcursul a 6 ani de supraveghere, 50,2% dintre pacienți au prezentat IC-FEr, iar 31,6% - IC-FEp. Incidența cumulativă a IC în decurs de 5 ani după IMA a crescut odată cu numărul de artere coronare implicate, constituind 14,7%, 20,6% și 29,8%, respectiv, în cazul afectării mono-, bi- sau trivasculară [93].

1.1.3. Aspecte ale tratamentului medicamentos și de revascularizare miocardică în insuficiența cardiacă ischemică

Tratamentul medicamentos al IC este complex, variind în funcție de fenotipul acesteia. Cei patru piloni ai TMOGD pentru IC-FEr sunt: 1) beta-blocantele, 2) inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocații receptorilor de angiotensină II (BRA) sau inhibitorii de neprilisină – receptori de angiotensină II (ARNI), 3) antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM) și 4) inhibitorii co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2 (I-SGLT2) [6, 43, 94]. Studiile clinice au demonstrat că inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatic la pacienții cu fenotip IC-FEr determină ameliorarea supraviețuirii, reducerea riscului de exacerbare a IC și îmbunătățirea simptomelor acesteia, iar adăugarea la tratament a I-SGLT2 determină o reducere suplimentară a riscului de deces CV și IC exacerbată. Astfel, beneficiile aplicării celor 4 piloni ai TMOGD al IC-FEr sunt reducerea mortalității, prevenirea spitalizărilor repetate din cauza exacerbării IC și ameliorarea statutului clinic, capacității funcționale și calității vieții [6, 43].

Diureticele, I-SGLT2 și managementul comorbidităților au obținut clasa de recomandare I în

tratamentul IC-FEp. Similar, TMODG al fenotipului IC-FEur implică administrarea I-SGLT2 și diureticelor cu o recomandare de clasa I, iar IECA/BRA/ARNI, ARM și beta-blocantele sunt încadrate în clasa de recomandare IIb [41]. Beneficiul administrării I-SGLT2 la pacienții cu fenotipuri IC-FEp și IC-FEur constă în reducerea riscului de spitalizare din cauza IC și a punctului final mixt: mortalitate de cauză CV și spitalizări din cauza IC, fără a demonstra o reducere semnificativă a riscului de deces CV în mod izolat [41]. Diureticele au rolul de a reduce congestia și a ameliora simptomele și semnele de IC [43].

Revascularizarea miocardică ocupă un rol aparte în tratamentul bolii coronariene obstructive în cadrul IC ischemice [95], oferind ameliorarea tabloului clinic de angină pectorală, fără a aduce un beneficiu cert în vederea reducerii mortalității conform unor studii clinice [96, 97], altele, însă, raportează scăderea ratei deceselor CV și IMA la pacienții cu SCC [34, 98].

Revascularizarea miocardică prin B/Pc prezintă un avantaj în cazul pacienților cu FEVS redusă comparativ cu TMODG. Studiul *STICH* (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*), care a inclus 1.212 subiecți cu FEVS < 35% și BCI, monitorizați timp de 5 ani, a demonstrat că pacienții supuși unui tratament combinat dintre B/Pc și TMODG au avut o rată semnificativ mai mică de deces de cauză CV sau a rezultatului final mixt (deces de cauză CV și spitalizări) comparativ cu TMODG, iar efectul protectiv s-a instalat după o perioadă de 24 luni, fără a influența mortalitatea de orice cauză [99]. Conform datelor supravegherii prelungite a cohortei studiului *STICH*, beneficiul revascularizării miocardice prin B/Pc în asociere cu TMODG a fost păstrat și peste 10 ani, manifestându-se prin reducerea spitalizărilor primare și recurente de orice cauză, de cauză CV și IC [33].

PCI comportă un beneficiu clar la pacienții cu sindrom coronarian acut [100], reducând dimensiunea infarctului miocardic și mortalitatea [32]. Totuși, studiul clinic *ISCHEMIA* nu a obținut dovezi în favoarea reducerii riscului de mortalitate de orice cauză sau evenimente CV acute la pacienții cu SCC comparativ cu TMODG [36]. Rata raportată a IMA repetat în decurs de 6 luni după PCI în contextul suportării unui sindrom coronarian acut a constituit circa 5% [101]. Comparând tratamentul combinat dintre PCI și TMODG față de TMODG singular la pacienți cu FEVS sub 35%, o subanaliză a studiului *REVIVED-BICS2* nu a evidențiat diferențe semnificative în privința punctului final mixt deces de orice cauză și respitalizări din cauza IC [37], iar diferența în privința calității vieții a fost minimă în favoarea PCI [35].

Analiza comparativă a revascularizării miocardice prin B/Pc sau PCI a evidențiat o supraviețuire comparabilă pe termen lung, pacienții post-PCI prezentând un risc sporit de IM și necesitate de revascularizare miocardică repetată și un risc redus de AVC [102]. Pathak et. al. a demonstrat beneficiul B/Pc în comparație cu PCI într-o cohortă de peste 13 500 pacienți cu IC prin reducerea ratei mortalității de orice cauză și de cauză CV pentru o perioadă de 5 ani [38].

Revascularizarea miocardică prin B/Pc a fost superioară față de PCI la pacienții cu afectarea aterosclerotică a trunchiului arterei coronare stângi și disfuncție sistolică de VS în privința reducerii riscului de deces, IMA și de revascularizare miocardică repetată cu 13%, 20% și 27%, respectiv [39, 81]. În contextul afectării aterosclerotice multivasculare, PCI a determinat elevarea cu 44% a riscului de mortalitate la pacienții supuși PCI în comparație cu B/Pc în decursul a 5 ani de supraveghere [103]. În populația de subiecți cu diabet zaharat, revascularizarea miocardică prin B/Pc a fost asociată cu un risc redus de mortalitate de orice cauză și de cauză cardiacă, precum și a necesității revascularizării miocardice repetate comparativ cu PCI, ultima fiind superioară în vederea incidenței scăzute a AVC [40, 104].

Stratificarea riscului pentru un prognostic nefavorabil în IC permite selectarea țințelor terapeutice și ghidarea deciziilor cu privire la tactica de tratament. Au fost dezvoltate și validate mai multe modele predictive pentru pacienții cu IC, însă cele cu performanță superioară sunt orientate către prezicerea riscului de mortalitate pe termen scurt și lung. Pe de altă parte, metodele prognostice care estimează riscul de spitalizare la pacienții cu IC au o discriminare modestă [6].

1.2. Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor cordului stâng

HTP este o entitate fiziopatologică care reprezintă manifestarea unui grup heterogen de patologii, caracterizate prin majorarea presiunii medii în artera pulmonară (PMAP) mai mult de 20 mmHg [8, 105]. Definiția hemodinamică a HTP include, în mod obligatoriu, și alți parametri determinați prin intermediul CCD, care reprezintă standardul de aur în evaluarea și diagnosticul HTP. Aceștia sunt presiunea în capilarul pulmonar blocat (PCB) și RVP, care permit descrierea mai exactă a statutului hemodinamic. Ghidul comun al SEC și Societății Europene de Boli Respiratorii (SEBR) pentru diagnosticul și tratamentul HTP din anul 2022 a propus clasificarea hemodinamică actualizată a HTP (tabelul 2) [8].

Clasificarea clinică a HTP distinge 5 grupuri stratificate în funcție de similitudinea mecanismelor fiziopatologice, etiologie, statut hemodinamic și abordare terapeutică [8]. În cadrul cercetării curente ne vom referi la grupul 2 de HTP conform clasificării respective – HTP-BCS, care, la rândul său, se divizează după cum urmează:

- Grup 2.1 – Insuficiența cardiacă: IC-FEp
 - Grup 2.1.1 – cu fracție de ejeție păstrată;
 - Grup 2.1.2 – cu fracție de ejeție redusă sau ușor redusă;
- Grup 2.2 – Patologie cardiacă valvulară;
- Grup 2.3 – Afecțiuni CV congenitale/dobândite care provoacă HTP postcapilară [8].

Tabelul 2. Definiția hemodinamică a hipertensiunii pulmonare [8]

Definiție	Caracteristica hemodinamică
HTP	PMAP > 20mmHg
HTP pre-capilară	PMAP > 20mmHg PCB ≤ 15 mmHg RVP > 2 WU
HTP-Ipc	PMAP > 20mmHg PCB > 15 mmHg RVP ≤ 2 WU
HTP-Cpc	PMAP > 20mmHg PCB > 15 mmHg RVP > 2 WU
HTP de efort	Panta PMAP/debit cardiac între repaus și efort fizic > 3 mmHg/l/min

Notă: HTP-Cpc- Hipertensiune pulmonară combinată post- și pre-capilară, HTP-Ipc- Hipertensiune pulmonară izolată postcapilară

Astfel, în concordanță cu definiția generală a HTP, HTP-BCS (grupul 2 de HTP conform clasificării clinice) este definită prin majorarea PMAP > 20 mmHg și a PCB > 15 mmHg. În cadrul acestui statut hemodinamic de HTP postcapilară, HTP-Ipc este caracterizată prin persistența RVP ≤ 2 WU, iar HTP-Cpc este determinată de elevarea RVP > 2 WU [8].

HTP-BCS este cea mai prevalentă formă a HTP, înglobând 65% – 80% dintre toate cazurile de HTP [8, 12, 106, 107]. Prevalența subtipului HTP-Cpc a variat semnificativ în diverse cercetări bazate pe datele CCD, constituind 8,0% – 64,7% [15, 16, 19, 108–112]. Studiile observaționale au estimat o prevalență a HTP de 40% – 72% la pacienții cu IC-FEr [11, 113] și 36% – 83% la cei cu IC-FEp [11, 12, 114, 115].

Ponderea HTP în populații specifice de pacienți cu BCS, precum cei supuși revascularizării miocardice pe cale chirurgicală sau percutană sunt puțin atinse în literatura de specialitate. Unele studii remarcă o prevalență a HTP în perioada acută după suportarea unui IMA cu sau fără PCI de 10% – 50% [114, 115] și 3% – 10% la 12 luni după PCI [115, 116]. Rata HTP la pacienții care au suportat revascularizare miocardică prin B/Pc variază între 12% – 51,7% [117–119]. Datele despre HTP la nivelul Republicii Moldova sunt fragmentate și provin din studii mici, fiind raportată o prevalență de 59,1% a HTP estimate ecocardiografic în perioada precoce după revascularizare miocardică [120].

1.2.1. Elemente de fiziopatogenie relevante pentru hipertensiunea pulmonară asociată bolilor cordului stâng

Circulația pulmonară este un sistem de presiune joasă, caracterizată prin distensibilitate mare, vasomotricitate activă slabă, recrutarea facilă de noi teritorii vasculare. Datorită funcționării mecanismelor adaptative, elevarea inițială ușoară a presiunii în atriul stâng (AS) în contextul BCS nu determină creșterea imediată a presiunii în artera pulmonară (AP) [121]. AS

are un rol protector prin atenuarea modificărilor dinamice ale presiunilor de umplere la nivelul cordului stâng și a regurgitării valvei mitrale în stadiile incipiente ale disfuncției sistolice sau diastolice ale VS [122].

PMAP se determină însumând presiunea în AS și produsul dintre RVP și debitul cardiac. Această ecuație dezvăluie principalele mecanisme fiziopatologice ce stau la baza HTP: 1) presiuni elevate cauzate de BCS; 2) majorarea RVP din cauza vasculopatiei manifeste la divers nivel al patului vascular pulmonar; 3) prezența unui debit cardiac crescut determinat de stări hiperdinamice și șunturi [105]. Astfel, majorarea continuă a presiunii în AS duce la remodelarea și fibrozarea acestuia, determinând prin transmitere retrogradă elevarea presiunii în AP, cu menținerea RVP constante [121–123]. La această etapă se instalează HTP-Ipc, caracterizată morfopatologic prin dilatarea venelor pulmonare și îngroșarea pereților acestora, dilatarea patului capilar pulmonar, instalarea edemului interstițial, dilatarea vaselor limfatice și afectarea drenajului limfatic [124]. Cu alte cuvinte, acumularea lichidului în spațiul interstițial pulmonar în IC este rezultatul presiunii hidrostatice crescute, permeabilității capilare majorate și drenajului limfatic pulmonar redus din cauza presiunii venoase centrale ridicate [10].

Complianța AP depinde în mare măsură de patul vascular distal, în timp ce ramurile proximale ale AP contribuie doar cu aproximativ 20% la complianța totală. Astfel, sporirea rigidității patului vascular pulmonar în contextul BCS rezultă în reducerea complianței AP [13]. RVP și complianța AP prezintă o interdependență inversă și hiperbolică [10, 13, 109, 125]. Astfel, într-un stadiu incipient al vasculopatiei pulmonare, reducerea complianței AP este mult mai mare decât creșterea RVP, în timp ce situația opusă este valabilă pentru un stadiu avansat al bolii [13, 108, 122].

Persistența presiunii venoase pulmonare majorate considerabil impune o creștere disproporționată a presiunii în AP cu elevarea concomitentă a RVP, determinând asocierea componentei precapilare la HTP postcapilară inițială, cu instalarea subtipului HTP-Cpc. Congestia pulmonară prelungită favorizează fibrozarea spațiului interstițial și remodelarea capilară, iar edemul perivascular și dilatarea vaselor limfatice pulmonare determină comprimarea vaselor sanguine pulmonare cu pereți subțiri, ceea ce duce la o creștere suplimentară a RVP [10]. Majorarea RVP este cauzată, în special, de reflexele vasoconstrictive declanșate de stimularea receptorilor de întindere de la nivelul AS și venelor pulmonare. Un alt aspect este prezentat de disfuncția endotelială a arterelor pulmonare ce favorizează vasoconstricția și proliferarea celulelor peretelui vascular, cu remodelarea arteriolelor pulmonare prin îngroșarea mediei, edemul și fibroza intimei [121, 124, 125]. Disfuncția endotelială determină, la rândul său, reducerea disponibilității de oxid nitric și a sensibilității față de peptidele natriuretice, dar și creșterea expresiei endotelinei [126, 127].

Mai multe cercetări sugerează că HTP-Cpc ar putea fi un fenotip distinct al HTP-BCS și nu doar o etapă finală în evoluția HTP-Ipc. Dovezile în susținerea acelei ipoteze sunt următoarele: pacienții cu HTP-Cpc sunt, în medie, cu 10 ani mai tineri decât cei cu HTP-Ipc, sunt mai frecvent de gen feminin, au caracteristici hemodinamice distincte, manifestate prin majorarea presiunii în atriul drept (AD) și RVP, dar și reducerea complianței arteriale pulmonare [128], prezentând un profil ventilator apreciat în timpul TECP caracterizat prin hiperventilare indusă de efort și ventilație oscilatorie de efort [129]. Totuși, pacienții cu HTP-Cpc și HTP-Ipc împart aceleași comorbidități: diabet zaharat, obezitate, fibrilație atrială, hipertensiune arterială, anemie, BCI [128, 130].

1.2.2. Repere diagnostice ale hipertensiunii pulmonare

Hemodinamica cardiopulmonară se caracterizează prin complexitate și variabilitate, astfel încât distincția dintre HTP postcapilară și precapilară, precum și diagnosticul diferențial dintre HTP-BCS și alte forme de HTP este adesea provocator. Identificarea BCS subiacentă, aprecierea fenotipului HTP-BCS, și, în unele cazuri, evaluarea hemodinamică invazivă sunt indiciile ajutătoare în acest context [8].

Traseul **electrocardiografic** scoate în evidență suspiciunea de HTP și decelează semnele sugestive pentru BCS. Aspectul undei P pulmonar, devierea axei electrice a cordului spre dreapta, prezența blocului complet sau incomplet de ram drept al fasciculusului His, existența semnelor de hipertrofie și/sau suprasolicitare ale VD sunt particularitățile electrocardiografice sugestive pentru HTP-BCS, deși lipsa acestora nu exclude HTP [8, 131].

Radiografia toracică prezintă constatări anormale la majoritatea pacienților cu HTP. Totuși, o radiografie toracică normală nu elimină suspiciunea de HTP. Totodată, aceasta oferă semne specifice pentru BCS și congestie pulmonară, precum: îngroșarea septului interlobular cu formarea liniilor „Kerley B”, opacifierea spațiilor aeriene centrale, vizualizarea revărsatelor pleurale, dilatarea AS și VS [8].

CCD reprezintă standardul de aur pentru evaluarea hemodinamicii cardiopulmonare. Această metodă invazivă este justificată în cazul pacienților cu BCS doar de necesitatea obținerii unor informații relevante pentru prognostic sau management. Indicațiile pentru CCD la pacienții cu HTP-BCS includ: 1) suspiciunea de HTP arterială sau HTP cronică tromboembolică; 2) suspiciunea de HTP-Cpc cu component precapilar sever și 3) IC avansată – în scopul evaluării pentru transplant cardiac [8, 132].

Ecocardiografia este piatra de temelie în screening-ul HTP [133]. Conform Ghidului SEC/SEBR pentru diagnosticul și tratamentul HTP, evaluarea ecocardiografică comprehensivă a unui pacient cu suspiciune pentru HTP implică estimarea vitezei maxime a regurgitării valvei

tricuspidă (VregVTr) și identificarea semnelor adiționale sugestive pentru HTP, cu scopul de a atribui un nivel de probabilitate ecocardiografică de HTP (PrHTP) [8].

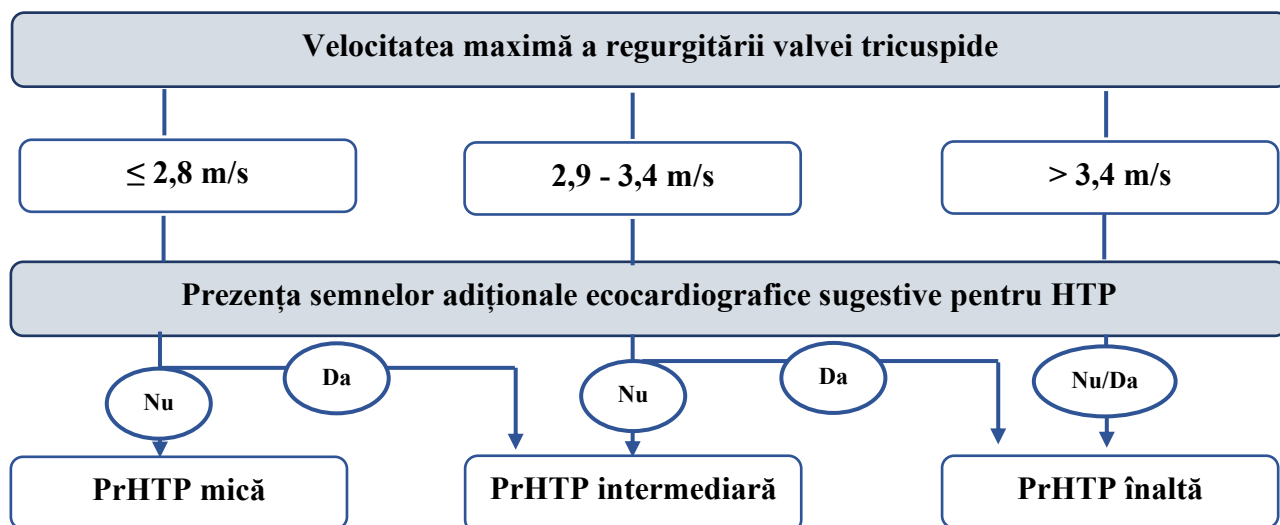


Figura 1. Probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară [8]

Notă: PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară

VregVTr este variabila cheie în evaluarea probabilității ecocardiografice de HTP. Totuși, doar atunci când depășește valoarea de 3,4 m/s, acest unic parametru este suficient pentru stabilirea unei probabilități înalte de HTP. Dacă valoarea VregVTr este sub 3,4 m/s, probabilitatea HTP este apreciată în asociere cu alte semne ecocardiografice sugestive pentru HTP. Acestea sunt divizate în 3 categorii: A – ventriculi; B - artera pulmonară; C - vena cavă inferioară (VCI) și AD. Pentru a determina probabilitatea ecocardiografică de HTP este necesară prezența parametrilor din cel puțin două categorii diferite (tabelul 3) [8, 134].

Tabelul 3. Semne ecocardiografice adiționale sugestive pentru hipertensiune pulmonară [8]

A: Ventriculi	B: Artera pulmonară	C: Vena cavă inferioară
1. DbVD/DTD VS $>1,0$ 2. Aplatizarea septului interventricular (indicele de excentricitate VS $>1,1$ în sistolă și/sau diastolă) 3. TAPSE/PSAP $< 0,55$ mm/mmHg	1. TAccTej VD < 105 ms și/sau „notching” mezosistolic 2. Velocitatea regurgitării pulmonare protodiastolice $>2,2$ m/s 3. Diametrul AP $>$ diametrul bulbului aortei 4. Diametrul AP > 25 mm	1. Diametrul VCI >21 mm cu reducerea colabării în timpul inspirului ($< 50\%$ la inspir profund sau $< 20\%$ în inspir obișnuit) 2. Suprafața AD >18 cm ²

Notă: AD- Atriul drept, AP- Artera pulmonară, DbVD- Diametrul bazal al ventriculului drept, DTD VS- Diametrul tediastolic al ventriculului stâng, PSAP- Presiunea sistolică în artera pulmonară, TAccTej VD- Timpul de accelerare în tractul de eiecție al ventriculului drept, TAPSE- Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VCI- Vena cavă inferioară.

Există mai mulți factori care pot afecta utilitatea VregVTr în estimarea probabilității HTP. Absența obstrucției tractului de eiecție al VD sau a stenozei valvei sau arterei pulmonare sunt condiții cruciale în măsurarea cu acuratețe a VregVTr. În cazul regurgitării severe a valvei

tricuspid, presiunea dintre VD și AD se egalează rapid, cauzând atenuarea vârfului anvelopei Doppler a regurgitării valvei tricuspid. Aceasta poate fi subestimată în disfuncția sistolică severă a VD sau în stări cu debit cardiac scăzut. Pe de altă parte, stările de debit cardiac crescut, atât cele patologice, precum bolile hepatice sau siclemia, cât și cele fiziologice cum ar fi gestația, pot determina supraestimarea VregVTr [8, 133, 134].

Estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PSAP) nu mai este recomandată de către ghidul SEC/SEBR pentru evaluarea HTP [8], demonstrând o bună corelare între populațiile de pacienți, dar o precizie moderată a valorilor absolute ale acesteia [134, 135]. Determinarea PSAP este efectuată conform ecuației Bernoulli modificată, prin calcularea gradientului de presiune dintre VD și AD, cu estimarea presiunii în AD:

$$PSAP = 4 \times (VregVTr)^2 + \text{presiunea estimată în AD} \quad [8, 133, 134] \quad (1)$$

Analizând ecuația Bernoulli se observă impactul major al unor erori aparent neînsemnate în măsurarea VregVTr asupra valorii rezultate a PSAP. Totodată, estimarea presiunii în AD în funcție de diametrul VCI și a gradului de colabare a acesteia în inspir prezintă o discrepanță semnificativă la confruntarea cu datele obținute prin CCD, în special la valori mari ale presiunii în AP [136]. În acest caz, acuratețea dintre estimarea ecocardiografică a presiunii în AD și măsurarea invazivă este de doar 34% [134]. Pe de altă parte, unii parametri ecocardiografici au demonstrat o utilitate diagnostică mai puternică, corelând cu datele obținute în cadrul CCD. Astfel, un studiu recent a evidențiat $VregVTr > 3,4$ m/s drept predictor independent pentru $PMAP > 20$ mmHg. Cea mai bună valoare discriminativă pentru $RVP > 2$ WU a prezentat asocierea dintre VregVTr determinată în intervalul 2,9 – 3,4 m/s cu indicele de excentricitate al $VS \geq 1,2$, diametrul VCI și colabarea insuficientă în inspir; sau $VregVTr > 3,4$ m/s singulară [137]. Totodată, diametrul AP și DbVD au corelat cu RVP măsurată prin CCD [138].

Diferențierea dintre HTP pre- și postcapilară constituie adesea o sarcină provocatoare, din cauza existenței concomitente a multiple comorbidități, iar o valoare normală a PCB în repaus nu întotdeauna exclude HTP asociată cu IC-FEp. În scopul depistării unui parametru ecocardiografic care ar identifica prin metode neinvazive pacienții cu presiuni crescute de umplere și $PCB > 15$ mmHg, au fost investigate mai multe variabile. Raportul dintre viteza maximă a umplerii diastolice precoce (E) către viteza maximă anulară precoce (e') la nivelul inelului mitral: E/e' reflectă PCB [139]. O valoare a raportului $E/e' > 10$ a demonstrat o sensibilitate de 97% și specificitate de 78% în aprecierea unei $PCB > 15$ mmHg. Totodată, cercetătorii au elaborat formule de estimare ecocardiografică a valorii numerice a PCB, a cărei valoare a fost reiterată și în Ghidul Societății Americane de Ecocardiografie pentru evaluarea ecocardiografică a VD și considerații speciale în HTP [140, 141]. Utilizând variabile adiționale, au fost propuse scoruri pentru augmentarea acurateței depistării unei $PCB > 15$ mmHg [19].

Estimarea ecocardiografică a PMAP poate fi bazată pe măsurarea integralei viteză-timp a jetului de regurgitare a valvei tricuspide și estimarea presiunii în AD [133] sau pe timpul de accelerare în tractul de ejeție al VD (TAccTej VD) [133, 141, 142].

Ecocardiografia transtoracică permite estimarea RVP, luând în calcul V_{regVTr} și integrala viteză-timp în tractul de ejeție al VD [141]. Studii recente au propus aprecierea cantitativă a RVP în baza evaluării ecocardiografice a PMAP, PCB și debitului cardiac, metoda demonstrând o corelare puternică cu datele CCD [19].

TECP este un instrument util în caracterizarea mecanismelor fiziopatologice care determină intoleranța la efort și livrează unele particularități specifice pentru HTP [131]. Aceasta este asociată cu hiperventilare în repaus și la efort fizic, spațiu mort fiziologic mărit și determină reducerea dinamică a saturației arteriale cu oxigen [143]. Consumul de oxigen de vârf (VO_{2p}) și pulsul de oxigen redus, instalarea precoce a pragului anaerob, dar și ineficiența ventilatorie, manifestată prin valori majorate ale echivalentului ventilator pentru bioxidul de carbon (VE/VCO_2) și diminuate ale presiunii CO_2 la sfârșitul expirului ($PetCO_2$); constituie elemente ale schimbului gazos caracteristice pentru un pacient cu HTP [8, 144].

TECP oferă informații valoroase pentru diferențierea formelor de HTP. Astfel, un tablou în care predomină reducerea VO_{2p} și a pulsului de oxigen, instalarea precoce a pragului anaerob, prezența ventilației oscilatorii de efort, majorarea ușoară a pantei VE/VCO_2 și reducerea moderată a $PetCO_2$, este sugestiv pentru HTP-BCS. În același timp, pentru HTP arterială este specifică majorarea considerabilă a valorii pantei VE/VCO_2 , reducerea importantă a $PetCO_2$, hipoxemie la efort, iar VO_{2p} și pulsul de oxigen sunt reduse ușor [8, 144]. Conturarea unui asemenea tablou în cadrul HTP-BCS sugerează existența unui component precapilar [8, 145].

Parametrii apreciați în timpul TECP s-au dovedit a fi prognostici în cazul pacienților cu HTP în multiple studii. Pezzuto et. al. au raportat VO_{2p} , pulsul de oxigen și VE/VCO_2 drept predictorii pentru progresarea hemodinamică a HTP arteriale [146]. Valori reduse ale VO_{2p} , ale raportului VO_2 la sarcina efectuată (VO_2/W) și majorarea VE/VCO_2 [143], precum și diminuarea $PetCO_2$ [147] au fost asociate cu un risc sporit de mortalitate la pacienții cu HTP. Alte studii indică o valoare prag pentru VO_{2p} raportat la masa corporală (VO_{2p}/kg) sub 10,7 ml/min/kg drept predictor independent al mortalității la pacienții cu HTP-BCS [148]. Totodată, $PetCO_2$, VO_2/W , VO_2 la prag anaerob și VE/VCO_2 au demonstrat valoare prognostică în contextul HTP-Cpc [147, 148].

Testul de mers 6 minute (TM6M) este cel mai utilizat instrument de cuantificare a capacității funcționale în evaluarea HTP. Acesta este ușor de realizat, ieftin și acceptat de pacienți. Distanța parcursă în timpul TM6M este influențată de factori, precum: sexul, vârsta, înălțimea, greutatea, comorbidități și motivația. Aceasta a corelat semnificativ cu statutul

hemodinamic cardiopulmonar și a devenit punctul final cel mai frecvent utilizat în studiile clinice pentru HTP [8, 144].

1.2.3. Rolul determinant al hipertensiunii pulmonare asociată bolilor cordului stâng

Dezvoltarea HTP a fost asociată cu prognostic negativ la pacienții cu BCS. Ratele de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani pentru pacienții cu HTP în contextul IC ischemice au constituit 93,6%, 86,2% și 75,9%, respectiv; aceasta fiind inferioară la bolnavii cu HTP și IC-FEr [14].

Subtipul HTP-Cpc expune pacienții la un prognostic rezervat. Dezvoltarea afectării vasculare pulmonare și creșterea RVP în contextul BCS este asociată cu majorarea ratei de mortalitate, indiferent de etiologie (IC-FEp, IC-FEr sau patologie valvulară) [13, 15, 16, 109, 110, 149, 150]. Totodată, pacienții cu HTP-Cpc au prezentat un risc mai mare de spitalizări din cauza IC și necesitate de implantare a unui dispozitiv de asistare ventriculară stângă [16]. Aceștia au demonstrat un prognostic nefast atât în comparație cu HTP-Ipc, cât și cu HTP arterială [151].

PCB [15], presiunile medie, sistolică și diastolică în AP măsurate invaziv [151] au fost identificate drept factori predictivi independenți pentru mortalitate. Elevarea PMAP cu 5 mmHg a fost asociată cu majorarea de 1,42 ori a riscului de mortalitate la pacienții cu BCI într-un studiu invaziv [14]. Importanța prognostică a RVP la pacienții cu HTP-BCS a fost confirmată în multiple cercetări [110, 151, 152]. O meta-analiză a 16 studii care a inclus 9600 pacienți a demonstrat că majorarea acesteia cu 1 WU determină elevarea riscului de mortalitate cu 7% [15].

În ceea ce privește impactul prognostic al HTP la pacienții supuși revascularizării miocardice, un studiu a raportat o asocierie între creșterea ușoară a PMAP peste 18,8 mmHg, înregistrată în timpul intervenției chirurgicale de B/Pc off-pump, și un risc crescut de evenimente CV majore pe durata spitalizării sau în primele 30 de zile după externare [153]. Investigând impactul PMAP majorată preoperator la pacienții supuși B/Pc într-o cohortă de peste 2000 de subiecți, s-a demonstrat o incidență sporită a pneumoniei, ventilației mecanice prelungite și insuficienței renale în perioada postoperatorie precoce. De fapt, mai mult de 50% dintre pacienții cu PMAP > 35 mmHg au suportat cel puțin o complicație, comparativ cu doar 30% pentru întregul grup de subiecți supuși B/Pc. Mortalitatea a crescut gradual odată cu majorarea PMAP. Pacienții cu PMAP între 35 mmHg și 44 mmHg au avut un risc de deces de 11,5 ori mai mare, iar la cei cu PMAP > 44 mmHg riscul de mortalitate a fost de 38,9 ori mai mare comparativ cu pacienții fără HTP [154]. În același timp, unele cercetări raportează lipsa asocierii dintre mortalitatea și morbiditatea observată în perioada precoce (30 zile) după suportarea intervenției chirurgicale de B/Pc cu HTP, stabilită în baza estimării PSAP [117, 155]. Studiile identificate se referă la prognosticul pe termen scurt după intervenția chirurgicală de B/Pc, constatând lacune în privința impactului prognostic pe termen lung al HTP la această populație de subiecți.

Cercetând impactul HTP asupra evoluției pacienților cu IMA, a fost evidențiată o rată sporită de IC nou apărută și șoc cardiogen pe parcursul spitalizării, dar și un risc de mortalitate de orice cauză și de cauză cardiacă mai mare pe parcursul unui an după evenimentul acut [114]. O altă cercetare a arătat că elevarea PSAP peste 36 mmHg la 12 luni după suportarea IMA cu elevarea segmentului ST a fost asociată cu majorarea de 4 ori a riscului de mortalitate [115]. Autorii unui studiu multicentric, care a inclus peste 500 000 pacienți spitalizați pentru PCI în cadrul unui sindrom coronarian acut sau cronic, au remarcat durata prelungită a spitalizării index și ratele mai mari de respitalizări și mortalitate pe parcursul a 30 de zile la pacienții cu HTP. Respitalizările au fost determinate mai frecvent de cauze cardiace, precum IC și IMA fără supradenivelare de segment ST [116].

1.3. Disfuncția de ventricul drept în contextul insuficienței cardiace ischemice

Timp de mulți ani, VD a fost neglijat în contextul BCS [156], fiind „redescoperit” drept un contribuitor semnificativ al hemodinamicii și debitului cardiac [157].

DVD este definită prin prezența unor valori situate în afara intervalului de referință pentru cel puțin un parametru care caracterizează funcția ventriculară dreaptă [156]. Aceasta poate fi asimptomatică sau pot exista semne de remodelare adaptativă a VD ca răspuns la creșterea post-sarcinii [21, 156]. Termenul descrie modificările structurale sau funcționale ale VD ce nu implică afectarea debitului cardiac [158].

Insuficiența de VD reprezintă un sindrom clinic progresiv, caracterizat prin congestie venoasă sistemică în combinație cu anomalii structurale și/sau funcționale ale VD, rezultat din scăderea umplerii acestuia și/sau reducerea debitului sistolic al VD în contextul majorării presiunii venoase centrale în repaus sau în timpul efortului fizic [20, 24, 156]. Astfel, DVD și insuficiența de VD nu sunt sinonime [20, 24]. Spre deosebire de IC stângă, în prezent, nu există o clasificare clară și unanim acceptată a DVD și insuficienței VD; cea propusă de Gorter et al. (2018) este prezentată în tabelul 4 [156].

Tabelul 4. Stadializarea disfuncției și insuficienței de ventricul drept [156]

Stadiul 1	Risc de IC fără DVD și fără semne/simptome de IC dreaptă
Stadiul 2	DVD fără semne/simptome de IC dreaptă
Stadiul 3	DVD cu semne/simptome de IC dreaptă curente sau în anamnestice
Stadiul 4	DVD cu semne/simptome de IC dreaptă în repaus refractară la tratament, necesitând intervenții speciale

Prevalența DVD este înaltă, dar variază considerabil în funcție de etiologie, populațiile cercetate și definiția aplicată [21]. DVD a fost apreciată la 48,7% dintre pacienții cu IC acută și disfuncție sistolică de VS [22]. În populația de subiecți cu IC-FEr, prevalența DVD variază între

19% – 77% [21, 29]. Benes et al. (2023) au raportat o rată a DVD de 67,6% într-o cohortă de peste 800 de pacienți cu IC-FEr cu durată peste 6 luni. Cuantificând DVD în dependență de excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE) și viteza sistolică a inelului tricuspidian la nivel lateral (S' VD), autorii au apreciat o pondere a DVD ușoare de 22,7%, a celei moderate - de 33,5%, iar DVD severă a fost stabilită la 11,4% dintre subiecți [23].

Referindu-ne la pacienții cu fenotip IC-FEp, prevalența DVD variază în funcție de parametrul imagistic utilizat pentru definirea acesteia: TAPSE <17 mm a fost identificat în 28%–42% dintre cazuri [24], variația procentuală a ariei VD (FAC VD) < 35% – la 18% – 33% dintre pacienți [159, 160], iar S' VD < 9,5 cm/s a fost stabilită în 21% – 50% cazuri [21, 159, 160]. Utilizarea metodelor noi de caracterizare a funcției VD au contribuit la majorarea prevalenței DVD. Astfel, anomaliile strain-ului longitudinal al VD au fost identificate la 75% dintre pacienții cu IC-FEp, în timp ce FAC VD < 35% a fost înregistrat la doar 28% dintre subiecții aceleiași cohorte [26]. Diagnosticând DVD prin rezonanță magnetică nucleară cardiacă (RMNc), un studiu a raportat o prevalență a DVD de 19% în rândul pacienților cu IC-FEp [161].

DVD a fost depistată la 16% – 42,5% dintre pacienții cu BCI [26, 162]. Rata DVD la subiecții preconizați pentru intervenție chirurgicală de reconstrucție a VS a constituit 10% – 50% [158, 163, 164]. În același context, un alt studiu a raportat prezența DVD în 21%, 20% și 27% de cazuri în funcție de parametrul ecocardiografic utilizat: FAC VD, TAPSE, strain longitudinal VD, respectiv [165]. DVD ușoară, calificată de autori drept FAC VD $\geq$ 30%, a fost depistată la 12% și cea moderată sau severă (FAC VD < 30%) la 7% dintre pacienții care au suportat B/Pc izolat sau combinat cu reconstrucția VS [166]. Analizând prevalența DVD în perioada postoperatorie precoce după intervenție chirurgicală cardiacă non-valvulară sau valvulară a fost demonstrată o valoare de 19,5% – 40% [20, 158, 164, 167].

IMA al VD se întâlnește în circa 50% dintre cazurile de IMA cu afectarea peretelui inferior al VS [26]. Prevalența DVD apreciată prin FAC VD la pacienții cu IMA inferior a constituit 26% [168], iar atunci când localizarea IMA nu a fost considerată, DVD a fost stabilită la 19% dintre bolnavi [169]. O altă cercetare a raportat rata DVD după suportarea unui IMA cu elevarea segmentului ST de 24,8%, mai exact: 3,7% dintre subiecți au avut DVD globală, 10,1% au prezentat afectarea funcției sistolice radiale a VD și 11% au avut funcția sistolică longitudinală alterată [170].

În literatura de specialitate din Republica Moldova sunt puține date cu referire la DVD. Într-o cohortă de 114 pacienți prevalența DVD la 3 luni după revascularizare miocardică a constituit 30,8%, dintre care 85,7% au suportat B/Pc, iar 14,3% - PCI [171].

1.3.1. Aspecte fiziopatologice ale disfuncției de ventricul drept

Din punct de vedere anatomic, VD prezintă o geometrie complexă. La nivelul peretelui liber, predomină fibrele musculare cu dispunere circumferențială superficială, care înconjoară concomitent VS și se extind de la apex până la inelul tricuspidian și tractul de ejecție. Septul interventricular (SIV) este compus din fibre oblice helicoidale care se încrucișează la un unghi de 60°, similar peretelui liber al VS. Orientarea și distribuția fibrelor influențează funcția ambelor ventricule: fibrele transversale producând deformarea circumferințială, cele helicoidale determinând deformarea longitudinală, iar fibrele oblice se îngroașă și se răsucesc, predominând, în final, contracția longitudinală [164, 172].

Din perspectivă fiziologică, VD se prezintă drept o pompă de volum mare și presiune redusă, posedând o complianță superioară față de VS. Din cauza pereților subțiri și a particularității contracției VD, determinată preponderent de fibrele longitudinale și SIV, acesta nu este conceput să răspundă rapid unei suprasolicitări de presiune [24, 164]. Spre deosebire de VS, perfuzia sanguină a VD are loc atât în timpul sistolei, cât și al diastolei. Astfel, funcția VD este extrem de dependentă de presiunea de perfuzie coronariană, fiind vulnerabilă la scăderea presiunii arteriale sistemice și la creșterea celei pulmonare [164].

Un alt factor important în funcționarea VD este relația strânsă dintre VD și VS, așa-numita interdependență ventriculară. Debitul cardiac și umplerea satisfăcătoare sunt realizate prin contracția și relaxarea sincronizată a ambelor ventricule [24]. Presiunea intracavitară mai mare a VS se transmite prin SIV, creând un suport împotriva căruia se contractă peretele liber al VD. Totodată, ambele ventricule conțin fibre musculare comune, care, în asociere cu SIV, contribuie cu 40% – 60% la funcția sistolică a VD [156, 164].

Capacitatea VD de a contracara postsarcina depinde în mare măsură de cuplarea satisfăcătoare dintre VD și circulația pulmonară, adică cuplarea VD-AP [24, 156]. Evaluarea standard a cuplării VD-AP implică investigarea invazivă a buclei presiune-volum. În condiții fiziologice, aceasta are formă triunghiulară, datorită rezistenței mai mici și a complianței mai mari a patului vascular pulmonar comparativ cu circulația sistemică. Drept răspuns la sporirea încărcării vasculare pulmonare, VD se adaptează printr-o creștere de 4–5 ori a contractilității miocardice, vizualizată hemodinamic printr-o buclă presiune-volum rectangulară și o deplasare spre stânga a relației presiune-volum la sfârșitul sistolei („cuplare”). Odată cu progresarea proceselor fiziopatologice, VD devine mai dilatat, iar relația presiune-volum de la sfârșitul sistolei se deplasează spre dreapta, rezultând o contractilitate miocardică redusă („decuplare”) [156]. Importanța evaluării fenomenului de cuplare VD-AP și riscurile existente ale măsurării invazive au impus căutarea unui parametru neinvaziv în acest scop, constatându-se că raportul dintre TAPSE și PSAP răspunde acestei cerințe [173].

Mecanismul fiziopatologic al DVD în contextul IC stânga implică majorarea postsarcinii și alterarea contractilității VD [156]. HTP determină remodelarea și hipertrofia VD, acesta fiind răspunsul adaptativ inițial, care permite reducerea stresului parietal și menținerea volumului sistolic al VD. Ulterior, survine mal-adaptarea VD, exprimată prin hipertrofia excentrică, dissincronia și dilatarea VD, însoțită de regurgitarea valvei tricuspide ca rezultat al dilatării inelului tricuspidian [24, 158].

Particularitățile DVD în contextul IC ischemice și revascularizării miocardice

IMA izolat al VD a fost identificat în 3-5% dintre cazurile de IM confirmate prin autopsie [124]. Frecvența implicării VD în IMA al VS determinat de ocluzia arterei coronare drepte este mică. Această discrepanță este explicată prin necesitatea mai redusă de oxigen al VD, sistemul de artere colaterale mai dezvoltat și grosimea mică a peretelui VD, ce permite preluarea oxigenului direct din cavitatea ventriculară dreaptă. Astfel, VD poate suporta perioade mai lungi de ischemie, demonstrând o restabilire excelentă a funcției după reperfuzie miocardică [26].

Chirurgia cardiacă prezintă un risc ridicat pentru DVD și insuficiența VD în perioada perioperatorie, determinat de mulți factori care pot influența presarcina, contractilitatea și postsarcina acestuia [158]. Insuficiența VD postoperator este atribuită, în special, afectării funcției contractile a miocardului ca urmare a cardioplegiei retrograde, agravată de durata prelungită a by-pass-ului cardiopulmonar și inflamației [164], la care se poate asocia ischemia miocardică rezultată din embolismul coronarian aerian, ruptura unei plăci aterosclerotice, ocluzia graftului arterei coronare [26, 158, 174]. Majorarea postsarcinii VD este determinată de creșterea RVP în rezultatul eliberării de citokine cauzată de by-pass-ul cardiopulmonar, injuria de reperfuzie sau reacția la protamina sulfat utilizată în timpul intervenției chirurgicale cardiace [164]. Ventilația mecanică este, de asemenea, asociată cu creșterea postsarcinii, determinând insuficiența VD postoperator, în special la bolnavii cu anamneză de DVD, BCI sau boli respiratorii [158]. Odată cu majorarea postsarcinii, crește presiunea sistolică în cavitatea VD, fapt ce determină distribuția fluxului sanguin coronarian doar în timpul diastolei, accentuând ischemia miocardului VD, mai evident la pacienții cu BCI [158, 175]. Studiile au demonstrat că pacienții care au suportat B/Pc cu sau fără corecție valvulară, prezintă un TAPSE considerabil redus, care persistă până la un an după intervenția chirurgicală, fiind mediată de aderențele pericardice apărute după pericardiotomie și procesele autoimune declanșate la acest nivel, dar și de eliberarea de citokine sau de infarctul VD [156].

1.3.2. Rolul tehnicilor imagistice în identificarea disfuncției ventriculului drept

Electrocardiograma evidențiază adesea devierea spre dreapta a axei electrice a cordului, raportul dintre amplituda undei R și S > 0.5 mV în V1, prezența blocului complet, sau, mai frecvent, incomplet de ram drept al fascicului His [26].

Ecocardiografia bidimensională prezintă limitări în cuantificarea funcției VD din cauza geometriei complexe, poziției retrosternale, dependenței de umplerea VD și de unghiul de examinare a parametrilor imagistici standard [26].

Dilatarea VD este stabilită prin măsurarea diametrului bazal al acestuia (DbVD), care depășește 41 mm. Hipertrofia miocardului peretelui liber al VD este apreciată prin determinarea grosimii peretelui în diastolă din poziție subcostală, cu o valoare peste 5 mm [26, 141, 156, 176].

TAPSE cuantifică deplasarea regiunii laterale a inelului valvei tricuspide în timpul sistolei, fiind măsurată prin ecocardiografie în modul M. Este o metodă simplă și reproductibilă, dar dependentă de sarcină și alinierea exactă a cursorului în raport cu mișcarea inelului tricuspidian. O valoare < 17 mm este considerată anormală [26, 141, 156, 176, 177]. TAPSE caracterizează funcția de contracție longitudinală a VD [177], reflectând mișcarea sistolică a unui singur punct al inelului tricuspidian, fără a lua în calcul contribuția segmentelor mediane, apicale și ale peretelui liber al VD [26]. Astfel, aceasta poate prezenta o valoare pseudo-normală în cazul regurgitării valvei tricuspide și supraîncărcării cu volum [177] sau este fals elevată atunci când VS este hiperdinamic, datorită efectului de tethering, determinat de fibrele musculare longitudinale comune ale ambelor ventricule [156]. Chirurgia cardiacă poate altera mobilitatea inelului tricuspidian, reducând acuratețea TAPSE în evaluarea funcției VD [178, 179]. Totuși, parametrul corelează puternic cu fracția de ejeție a VD (FE VD) determinată prin RMNc [177].

FAC VD este evaluată reieșind din ariile telediastolică și telesistolică ale VD, măsurate din fereastra apicală 4 camere [26]. O valoare a FAC VD sub 35% este definită drept anormală conform unor surse [26, 141, 156, 176, 177], în timp ce altele diferențiază valorile de referință în funcție de sex: bărbați $< 30\%$, femei $< 35\%$ [180]. Acest parametru caracterizează funcția contractilă longitudinală și radială a VD, dar neglijează contribuția tractului de ejeție al VD. FAC VD este dependentă de umplerea VD și de calitatea imaginii, având o reproductibilitate redusă, corelând, totuși, cu FE VD determinată prin RMNc [176].

S' VD este măsurată prin Doppler tisular, cu o valoare prag de 9,5 cm/s [141, 156, 177]. Acest parametru cuantifică funcția longitudinală a regiunii bazale și laterale a VD, neglijând contribuția SIV și a tractului de ejeție al VD [176, 177]. S' VD este dependentă de unghiul de examinare și de umplerea VD, iar fasciculul de ultrasunete trebuie să fie aliniat cu inelul lateral tricuspidian. Aceasta poate fi fals majorată în cazul unui VS hiperdinamic datorită efectului de tethering [156] și are informativitate limitată la pacienții care au suportat intervenție chirurgicală

cardiacă [178, 179]. S' VD corelează moderat cu FE VD determinată prin RMNc [177].

Indicele de performanță miocardică Tei al VD (IPM Tei VD) este determinat prin raportul dintre timpul izovolumetric (contracție și relaxare) și timpul de ejeție, apreciate prin Doppler pulsat (valoare anormală > 0,43) [156] sau Doppler tisular (valoare anormală > 0,54) [156, 176, 177]. Este dependent de umplerea VD și devine neinformativ în cazul unei presiuni ridicate în AD. Acesta reflectă funcția globală (sistolică și diastolică) a VD și corelează bine cu FE VD derivată din RMNc [176].

Tabelul 5. Parametrii ecocardiografici pentru stabilirea DVD și insuficienței VD [141, 156]

Prezența disfuncției de ventricul drept:	Valori limită
TAPSE	< 17 mm
FAC VD	< 35%
S' VD	< 9,5 cm/s
Strain longitudinal al peretelui liber al VD	> -20%
IPM Tei VD	> 0,43 (Doppler pulsat) > 0,54 (Doppler tisular)
FE VD apreciată prin ecocardiografie 3D	< 45%
Semne de supraîncărcare cu presiune sau volum a cavităților cardiace drepte	
Regurgitarea valvei tricuspide	
DbVD	> 41 mm
DbVD/DTD VS	> 1,0
Deplasarea SIV sau aspect VS în formă de D în sistolă și/sau diastolă	
Grosimea peretelui liber al VD	> 5 mm
Diametrul VCI	> 21 mm
Reducerea colabării VCI în inspir	< 50%
VregVTr	> 2,8 m/s
Aria telesistolică a AD	> 18 cm ²

Notă: AD- Atriul drept, DbVD- Diametrul bazal al ventriculului drept, DTD VS- Diametrul telediastolic al ventriculului stâng, FAC VD- Variația procentuală a ariei ventriculului drept, FE- Frația de ejeție, IPM- Indicele de performanță miocardică, SIV- Septul interventricular, S' VD- Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului tricuspidian lateral, VregVTr- Velocitatea maximă a regurgitării valvei tricuspide, TAPSE- Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VCI- Vena cavă inferioară.

Raportul TAPSE/PSAP a fost propus ca un potențial marker al cuplării VD-AP, reflectând interrelația dintre contractilitatea VD, măsurată prin TAPSE, și postasarcina acestuia, reprezentată prin PSAP. Raportul TAPSE/PSAP corelează cu măsurările invazive prin CCD [26, 156, 173, 176, 177, 181]. Valoarea normală pentru indivizii sănătoși este situată în intervalul 0,5–0,7 mm/mmHg, iar în contextul HTP, un rezultat între 0,3–0,4 mm/mmHg este asociată cu „decuplarea” VD-AP și risc sporit de mortalitate [141].

Strain-ul longitudinal al VD reflectă scurtarea longitudinală a fibrelor musculare între bază și apexul VD în sistolă. Acesta este măsurat prin utilizarea tehnicii 2D speckle tracking, iar valoarea > -20% este considerată anormală. Strain-ul longitudinal necesită o calitate bună a

imaginii și vizualizarea satisfăcătoare a conturilor endocardice sau miocardice, nu este dependent de unghiul de examinare și umplerea VD, mai puțin afectat de mișcarea de tethering în cazul unui VS hiperdinamic, cu o reproductibilitate înaltă. Acesta identifică afectarea subclinică a funcției VD și corelează bine cu FE VD determinată prin RMNc [156, 176, 177].

Ecocardiografia tridimensională (3D) este o metodă mai precisă pentru evaluarea dimensiunii și contractilității VD. O valoare a FE VD sub 45%, evaluată prin ecocardiografie 3D, este recomandată ca prag de referință pentru stabilirea DVD, aceasta corelând puternic cu FE VD determinată prin RMNc. Limitările ecocardiografiei 3D includ dependența de calitatea imaginii, ritm cardiac regulat, necesitatea unui echipament costisitor, timp și expertiză [26, 156, 176, 177].

RMNc a devenit standardul de aur pentru măsurarea cantitativă neinvazivă a volumului, masei și FE VD, a cărei valoare sub 45% este diagnostică pentru DVD [156]. Metodele de captare tardivă a gadoliniului pot identifica zonele de fibroză ale VD, deși cu o acuratețe redusă în comparație cu VS din cauza peretelui subțire al VD [26, 177].

NT-proBNP permite identificarea IC și ghidarea conduitei terapeutice. Deși este util și în insuficiența de VD, nu este specific și nu distinge gradul disfuncției VD și VS [26, 179], fiind totuși un determinant prognostic important, preponderent la pacienții cu DVD și HTP [26].

TECP nu a obținut recomandări clare pentru investigarea DVD, spre deosebire de HTP [156]. DVD a fost asociată cu reducerea VO_2p și instalarea precoce a pragului anaerob la pacienții cu BCI [171, 182]. S-au demonstrat corelări ale VO_2p cu FAC VD [170, 183], dar și cu raportul TAPSE/PSAP [183]. Una dintre cercetări a demonstrat o interdependență puternică dintre $VO_2p/kg < 14 \text{ ml/min/kg}$ și strain-ul longitudinal al VD [184]. Panta VE/ VCO_2 a corelat semnificativ cu IPM Tei VD și raportul TAPSE/PSAP [183].

1.3.3. Impactul prognostic al disfuncției de ventricul drept în contextul insuficienței cardiace ischemice

DVD s-a dovedit a fi asociată independent cu mortalitatea și morbiditatea. Un studiu, care a implicat peste 1000 de subiecți din populația generală, a demonstrat majorarea riscului de deces CV proporțional cu reducerea TAPSE, doar o valoare peste 24 mm nu a fost asociată cu risc sporit de mortalitate CV [185]. Numeroase cercetări au raportat rolul determinant al DVD în prognoza mortalității pacienților cu IC cronică, inclusiv cu IC-FEp [29, 159, 186] și IC-FEr [27, 29, 187]. TAPSE, FAC VD [28], strain-ul longitudinal al VD [22, 28] și FE VD apreciată prin ecocardiografie 3D au fost raportate drept predictorii pentru mortalitate CV [188].

O meta-analiză a demonstrat impactul prognostic al raportului TAPSE/PSAP, arătând că reducerea cu 1 mm/mmHg a acestui parametru a fost asociată cu mortalitatea de orice cauză și

punctul final mixt – mortalitate de orice cauză și spitalizări pentru IC. Stabilirea valorii prag sub 0,36 mm/mmHg a determinat asocierea independentă între TAPSE/PSAP și riscul de mortalitate de orice cauză [189]. Valoarea prognostică a acestui parametru pentru mortalitate a fost confirmată, de asemenea, într-o populație cu IC cronică și HTP [181]. TAPSE/PSAP a influențat punctul final compozit decedat de orice cauză, evenimente ischemice recurente și spitalizări din cauza IC într-o cohortă de pacienți cu IC-FEP și BCI [190].

DVD și-a dovedit valoarea prognostică și în privința riscului de spitalizări repetate la pacienții cu IC [29]. TAPSE a fost asociat cu risc crescut de respitalizări din cauza IC, dar și cu punctul final compozit: mortalitate CV și respitalizări pentru IC la pacienții cu IC-FEP [27].

Insuficiența de VD a fost identificată drept factor de risc pentru durata prelungită de spitalizare în secția de terapie intensivă, a ventilației mecanice și AVC în perioada precoce după intervenție chirurgicală cardiacă, inclusiv B/Pc [167]. TAPSE, FAC VD și strain-ul longitudinal al VD au fost predictorii independenți pentru mortalitate pe parcursul a 30 de zile după intervenția chirurgicală de reconstrucție a VS cu sau fără B/Pc [165]. Prezența DVD preoperator, evaluată printr-o valoare a TAPSE < 16 mm, la pacienții supuși intervenției chirurgicale de reconstrucție a VS și B/Pc, s-a dovedit a fi un predictor independent al mortalității, asociindu-se cu o rată de supraviețuire redusă și un interval mai scurt până la apariția primului eveniment cardiac advers [163]. DVD, determinată prin FAC VD, a determinat un risc crescut de mortalitate în decurs de 30 de zile după B/Pc și a influențat punctul final compozit de spitalizări CV repetate și mortalitate pe termen lung [166]. Valoarea prognostică a DVD, cuantificată prin FE VD, a fost demonstrată în vederea riscului mortalității de orice cauză la pacienții care au suportat intervenții chirurgicale cardiace supravegheate pe parcursul a 2 ani [191].

La pacienții post-IMA, DVD, apreciată prin FAC VD, a fost identificată drept factor prognostic independent pentru risc crescut de mortalitate de orice cauză, de cauză CV și IC pe parcursul a 2 ani de supraveghere [169]. Totodată, DVD stabilizează prin strain longitudinal al VD, a demonstrat valoare prognostică pentru evenimente CV majore: IC, IMA repetat, AVC, mortalitate pe termen lung la pacienții cu IMA inferior cu elevarea segmentului ST și PCI [168].

În contextul populației de bolnavi care au suportat revascularizare miocardică chirurgicală, există lacune cu privire la impactul DVD asupra mortalității și morbidității pe termen lung, fiind identificate puține studii în acest sens, care implică cohorte cu un număr mic de pacienți, referindu-se simultan la diverse tipuri de intervenții chirurgicale cardiace: B/Pc, reconstrucție de VS, corecții valvulare. Evoluția și rolul determinant al DVD la pacienții post-PCI este, de asemenea, mai puțin oglindit în literatura de specialitate.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica studiului

Cercetarea în cauză reprezintă un studiu clinic observațional analitic prospectiv de cohortă, care s-a desfășurat în perioada 2020-2023 în cadrul Laboratorului de Insuficiență Cardiacă Cronică al IMSP Institutul de Cardiologie. Aceasta a fost realizată cu suportul proiectului 20.80009.8007.40 „*Alternative terapeutice noi de ameliorare a prognozei de lungă durată a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică prin implementarea strategiilor chirurgicale, intervenționale și de recuperare perioperatorie - ALTERICC*” din cadrul Programului de Stat (2020-2023), autoritatea contractantă: Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare.

Studiul a fost desfășurat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki: „*WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*” din anul 1964, revizuită în anul 2013. Acesta a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, fiind examinat în ședința din 20.09.2020 cu emiterea avizului favorabil nr. 82 la data de 05.10.2020.

În scopul obținerii unor rezultate valide am determinat volumul eșantionului de cercetare, calculat în funcție de prevalența celor două entități clinice incluse în studiu, adoptând valoarea cea mai mare pentru a asigura o putere statistică adecvată. A fost utilizată formula specifică cercetărilor analitice prospective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P \times (1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \text{ unde:} \quad (2)$$

$Z_{\alpha} = 1,96$ - pentru α cu un prag de semnificație de 5 % (valoare extrasă din tabel)

$Z_{\beta} = 1,65$ - pentru β cu putere statistică de 95,0% (valoare extrasă din tabel)

F = Proporția pacienților care se așteaptă să abandoneze studiul ($f = 10,0\% = 0,1$)

A) - P_0 - Proporția pacienților cu IC ischemică care prezintă HTP conform datelor bibliografice, constituie în mediu 43% ($P_0 = 0,43$)

P_1 - Proporția pacienților cu IC ischemică și HTP în lotul de cercetare, presupunem că cota acestora va constitui 60% ($P_1 = 0,60$)

$$P = \frac{(P_0 + P_1)}{2} = 0,51 \quad (3)$$

Astfel, am introdus datele în formulă și am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2 \times (1,96+1,65)^2 \times 0,51 \times (1-0,51)}{(0,43-0,60)^2} = 258 \quad (4)$$

B) - P_0 - Proporția pacienților cu IC ischemică care prezintă semne ecocardiografice de DVD conform datelor bibliografice, constituie în mediu 38% ($P_0 = 0,38$)

P_1 - Proporția pacienților cu IC ischemică și DVD în lotul de cercetare, presupunem că cota acestora va constitui 56% ($P_1 = 0,56$)

$$P = \frac{(P_0 + P_1)}{2} = 0,47 \quad (5)$$

Astfel, am introdus datele în formulă și am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2 \times (1,96+1,65)^2 \times 0,47 \times (1-0,47)}{(0,38-0,56)^2} = 223 \quad (6)$$

Criteriile de includere au fost următoarele (este obligatorie întrunirea tuturor criteriilor):

- Pacienți cu diagnostic stabilit de IC, care au suportat revascularizare miocardică prin B/Pc (cu/fără reconstrucție ventriculară stângă și corecție valvulară) în contextul SCC sau PCI în cadrul IMA, peste 3 luni după evenimentul cardiac acut;
- Vârsta ≥ 18 ani;
- Subiecți care au semnat formularul de acord informat.

Criteriile de excludere vizează existența datelor în documentația medicală sau în istoricul bolii care indică alte posibile cauze de HTP:

- HTP arterială primară idiopatică
- HTP asociată cu medicamente și toxine
- HTP asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane
- HTP asociată cu hipertensiunea portală
- Boli ale țesutului conjunctiv
- Boli cardiace congenitale
- Boala veno-ocluzivă pulmonară
- Patologie pulmonară cronică (capacitatea vitală forțată și/sau volumul expirator forțat în 1 secundă $< 60\%$ din valorile prezise), inclusiv: bronhopneumopatie cronică obstructivă, emfizem pulmonar, afectare pulmonară restrictivă
- Tromboembolism pulmonar acut sau în antecedente
- Insuficiența renală cu RFG ≤ 15 ml/min/1,73 m².

2.2. Caracteristica materialului cercetării

În cercetare au fost incluși 275 pacienți cu IC ischemică care au fost supuși revascularizării miocardice, dintre care 150 pacienți (54,5%) au suportat B/Pc (cu/fără reconstrucție ventriculară și/sau corecție valvulară) în contextul SCC și 125 subiecți (45,5%) au fost supuși PCI în cadrul IMA. Pacienții au fost înrolați în studiu peste 3 luni după revascularizare miocardică, semnând formularul de acord informat. Vârsta medie a subiecților incluși în cercetare a constituit $63,12 \pm 0,54$ ani. În studiu au fost înrolați 217 bărbați (78,9%) și 58 femei (21,1%).

La etapa inițială, T-3, peste 3 luni după revascularizare miocardică, toți pacienții au fost evaluați conform unui chestionar care a inclus notarea datelor demografice și antropometrice ale subiecților, factorilor de risc și comorbidităților, indicelui comorbidităților Charlson (CCI)

obținut. A fost efectuată analiza parametrilor electrocardiografeiei, examenul ecocardiografic complex pentru studierea aprofundată a parametrilor HTP și DVD, analizele de laborator, inclusiv determinarea nivelului seric al NT-proBNP, evaluarea funcției pulmonare prin spirometrie, aprecierea capacității de efort fizic prin TM6M și TECP limitat de simptome.

Conform criteriilor de includere în cercetare, toți subiecții au avut diagnosticul de IC, stabilit conform recomandărilor Ghidului SEC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice [43] și Protocolului Clinic Național „Insuficiența cardiacă cronică și acută la adult” [44], în baza simptomelor tipice și mai puțin tipice, semnelor specifice și mai puțin specifice, precum și prezența unei anomalii cardiace structurale și/sau funcționale. Ulterior, toți participanții în cercetare au fost încadrați într-un anumit fenotip de IC în funcție de FEVS. Astfel, IC-FER a fost definită drept IC cu FEVS $\leq 40\%$, iar fenotipul IC-FEur a fost stabilit atunci când FEVS a fost determinată în intervalul 41% - 49%. Fenotipul IC-FEp a fost apreciat în cazul înregistrării valorii FEVS $\geq 50\%$ și evidențierii dovezilor obiective pentru anomalii cardiace structurale și/sau funcționale sugestive pentru prezența disfuncției diastolice a VS sau presiunilor de umplere crescute ale VS, inclusiv elevarea nivelului NT-proBNP ≥ 125 pg/ml (tabelul 1).

Estimarea probabilității ecocardiografice de HTP s-a efectuat conform criteriilor recomandate în Ghidul SEC/SEBR pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare [8]. Astfel, evaluarea acestora a implicat măsurarea ecocardiografică a VregVTr și aprecierea semnelor adiționale sugestive pentru HTP, ce țin de: A. ventriculi: DbVD/DTD VS $>1,0$, aplatizarea SIV, TAPSE/PSAP $< 0,55$ mm/mmHg; B. artera pulmonară: TAccTej VD < 105 ms, viteza regurgitării pulmonare protodiastolice $> 2,2$ m/sec, diametrul arterei pulmonare > 25 mm; C. VCI: diametrul VCI > 21 mm cu reducerea colabării în timpul inspirului ($< 50\%$ la inspir profund sau $< 20\%$ în inspir obișnuit), aria telesistolică a AD > 18 cm² (tabelul 3). PrHTP înaltă a fost stabilită în cazul aprecierii unei VregVTr $> 3,4$ m/s sau în intervalul 2,9 - 3,4 m/s, dar în asociere cu cel puțin 2 semne adiționale sugestive pentru HTP care provin din 2 categorii diferite. PrHTP intermediară a fost definită prin estimarea VregVTr = 2,9 - 3,4 m/s în lipsa semnelor sugestive pentru HTP sau a unei VregVTr $\leq 2,8$ m/s în asociere cu cel puțin 2 semne adiționale sugestive pentru HTP incluse în 2 categorii diferite. PrHTP mică a fost stabilită în cazul obținerii unei VregVTr $\leq 2,8$ m/s în lipsa semnelor adiționale sugestive pentru HTP.

Pentru diagnosticarea DVD au fost utilizate următoarele criterii: TAPSE <17 mm, FAC VD $< 35\%$, S' VD $< 9,5$ m/s, IPM Tei VD $> 0,43$ [141, 156]. Luând în considerație faptul că intervențiile chirurgicale cardiace, în special cele care implică anuloplastia valvei tricuspide, pot altera mobilitatea inelului tricuspidian, reducând acuratețea TAPSE și S' VD [178, 179], am considerat stabilirea DVD în cazul asocierii a 2 parametri ecocardiografici care apreciază funcția VD sau în asociere cu cel puțin unul dintre semnele de supraîncărcare cu volum sau presiune a

cavităților cardiace drepte: DbVD > 41 mm, DbVD/DTD VS > 1,0, grosimea peretelui liber al VD > 5 mm, VregVTr > 2,8 m/s, diametrul VCI > 21 mm cu reducerea colabării în inspir, aria telesistolică a AD > 18 cm² (tabelul 5).

În scopul îndeplinirii obiectivelor trasate și evidențierii particularităților pacienților cu diferit grad de probabilitate ecocardiografică de HTP după revascularizare miocardică, cohorta a fost divizată în 3 grupuri în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP: 115 subiecți au format grupul PrHTP mică, 72 pacienți au fost încadrați în grupul PrHTP intermediară și 88 bolnavi au constituit grupul PrHTP înaltă. Astfel, pacienții cu PrHTP intermediară și înaltă au constituit lotul de cercetare, fiind considerați că prezintă HTP, pe când subiecții cu PrHTP mică au format lotul de control, fiind interpretați ca fără HTP.

Intenționând să cercetăm particularitățile pacienților cu DVD după suportarea revascularizării miocardice, cohorta a fost divizată în 2 grupuri: grupul DVD – 108 pacienți la care s-a apreciat alterarea funcției VD, constituind lotul de cercetare, și grupul non-DVD - 167 indivizi care au prezentat funcția VD neafectată, reprezentând lotul de control.

Subiecții înrolați în cercetare au fost monitorizați timp de $9,63 \pm 1,74$ luni, 5 pacienți fiind pierduți din supraveghere. În scopul evidențierii evoluției clinico-paraclinice a subiecților implicați în studiu sub aspectul dinamicii fenotipului IC, HTP și DVD, s-a efectuat evaluarea la 12 luni după revascularizare miocardică, constituind etapa T-12. Aceasta a constat în: examen clinic obiectiv, interpretarea electrocardiogramei, efectuarea ecocardiografiei, analiza testelor de laborator, inclusiv dozarea nivelului seric al NT-proBNP, efectuarea TM6M și TECP.

Punctele finale ale cercetării au fost următoarele:

-Mortalitate de orice cauză;

-Spitalizări din cauza IC;

-Episoade de IC exacerbată - definită prin prezența unuia dintre următoarele criterii: spitalizări din cauza IC, adresare la medicul de familie sau unitatea de primire urgențe din motivul progresării simptomelor și semnelor de IC și necesitatea de administrare intravenoasă a diureticelor în condiții de ambulator, escaladarea tratamentului diuretic oral;

-Ameliorarea FEVS – stabilită prin majorarea FEVS cu $\geq 10\%$ pe parcursul supravegherii, la pacienții care au prezentat $FEVS \leq 40\%$ la etapa inițială, determinându-se FEVS > 40% la T-12.

-Dinamica negativă a HTP a fost definită prin determinarea, la etapa T-12, a unei probabilități intermediară sau înaltă de HTP la pacienții care prezentau probabilitate mică de HTP la etapa inițială sau progresarea gradului de probabilitate a HTP de la intermediară spre înaltă pe parcursul perioadei de monitorizare.

-DVD nou apărută – stabilirea DVD la etapa T-12 conform criteriilor descrise mai sus la pacienții care prezentau o funcție VD normală la vizita inițială.

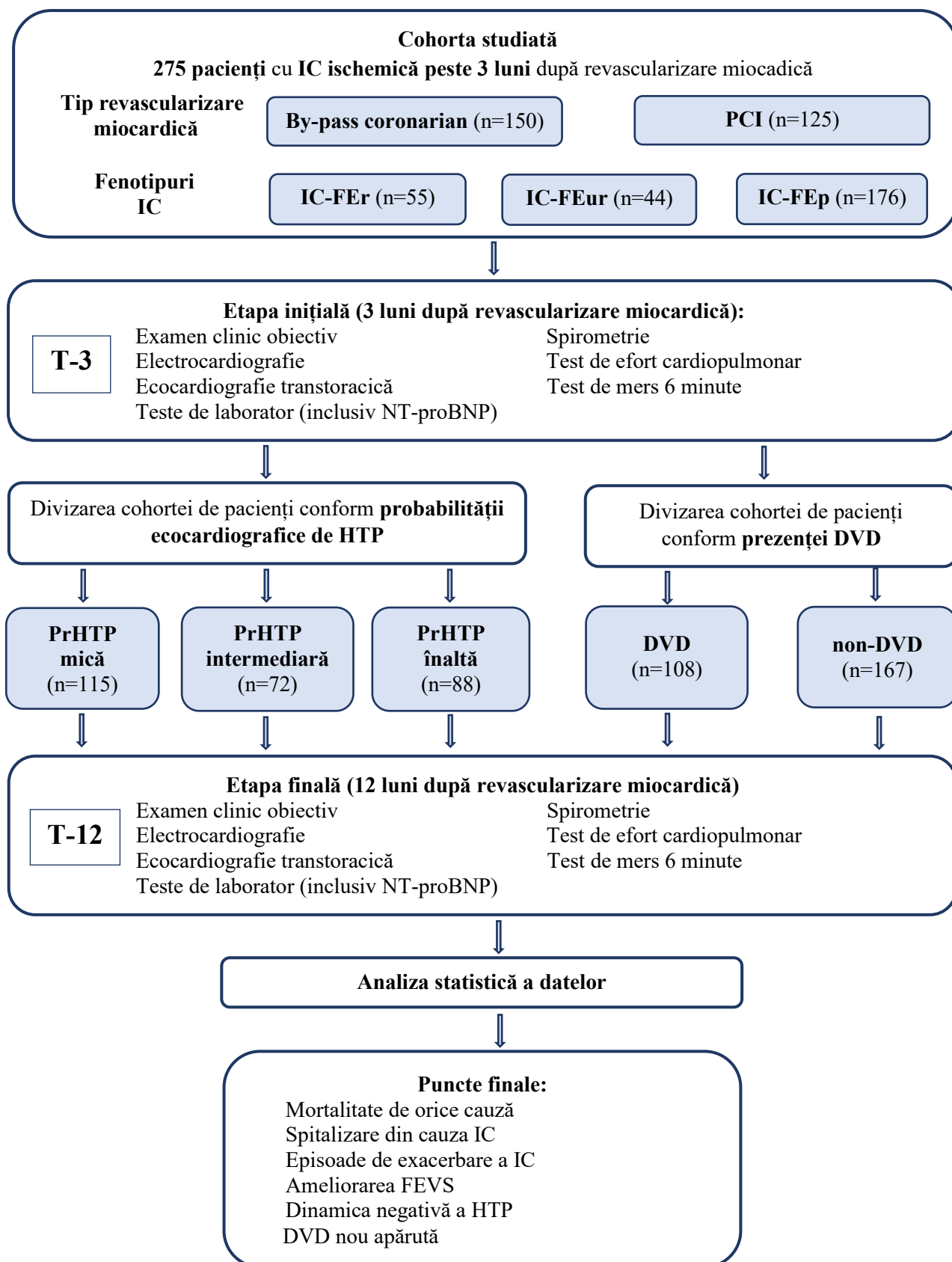


Figura 2. Design-ul studiului

Notă: DVD- disfuncție de ventricul drept, IC-FEp– insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, IC-FEr– insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă, IC-FEur– insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție ușor redusă, PCI- Intervenție coronariană percutană, PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară.

2.3. Metode de cercetare

Anchetarea subiecților implicați în cercetare a fost efectuată prin interogarea acestora conform chestionarului studiului, notând datele cu referire la caracteristicile demografice ale pacienților (vârstă, gen, mediul de trai), factori de risc CV, comorbidități, vechimea BCI, acuze, evidențiind simptomele tipice și mai puțin tipice ale IC și simptomatologia anginoasă, tratamentul medicamentos administrat regulat la domiciliu, numărul și cauza spitalizărilor în perioada supravegherii. Acuzele pacientului care se referă la IC au fost cuantificate prin clasificarea NYHA a IC [43, 44].

A fost efectuată studierea minuțioasă a fișei de ambulator a pacientului cu înregistrarea informației ce ține de:

- evenimentul cardiac acut (termen utilizat pentru a desemna procedura de revascularizare miocardică suportată: PCI în contextul IMA sau B/Pc izolat sau asociat cu corecție valvulară și/sau reconstrucție ventriculară stângă). Aceste date au inclus: rezultatul coronarografiei (înregistrând leziunile aterosclerotice semnificative la nivelul arterelor coronare, fiind considerate astfel în cazul unei stenoze $> 75\%$), particularitățile intervenției de revascularizare miocardică suportată – PCI sau B/Pc, evoluția clinică în perioada post-revascularizare miocardică, inclusiv durata spitalizării pentru evenimentul cardiac acut și pentru îndeplinirea programului de reabilitare cardiacă;
- vechimea BCI: rezultată atât din informația colectată de la pacient, cât și din prima inscripție despre cardiopatie ischemică în documentele medicale;
- comorbidități, inclusiv cu referire la patologii sau condiții asociate cu HTP, care reprezintă criterii de excludere din studiul actual, precum: boli ale sistemului conjunctiv, infecția cu virusul imunodeficienței umane, hipertensiunea portală, bronhopneumopatie cronică obstructivă, emfizem, boli pulmonare cu afectare restrictivă, anamnestice de embolie pulmonară;
- spitalizările produse în perioada de monitorizare.

Examenul clinic obiectiv s-a efectuat prin metodele standard de evaluare pe sisteme de organe, cu accent pe decelarea semnelor specifice și mai puțin specifice pentru IC conform ghidului actual al SEC [43, 44]. Au fost determinați și notați parametrii antropometrici: înălțimea, masa corpului, circumferința abdominală. Indicele masei corporale (IMC) a fost calculat utilizând formula Quetelet, care implică raportarea masei corpului la înălțimea la pătrat, măsurată în metri. Obezitatea a fost definită printr-un $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$.

Investigațiile de laborator au fost efectuate în cadrul laboratorului IMSP Institutul de Cardiologie. Proba de sânge a fost prelevată dimineața à jeun, după o perioadă de 12 ore de repaus digestiv. Parametrii de laborator investigați au fost următorii:

- NT-proBNP, troponina cantitativă și feritina au fost determinate prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență utilizând analizatorul imunologic FIA - 8000;
- analiza generală de sânge – efectuată cu ajutorul analizatorului automat YUMIZEM H550 pe principiul citometriei în flux cu fluorescență, iar hemoglobina a fost apreciată prin metoda fotocolorimetrică cu aplicarea Hb-metrelor “Минигем 540”;
- ureea, creatinina, fierul seric au fost determinate prin metoda colorimetrică cu ajutorul analizatorului automat RESPONSE 910;
- creatinfosfokinaza fracția MB – măsurată prin metoda spectrofotometrică utilizând analizatorul STARDUST MC15;
- profilul lipidic, care a inclus evaluarea colesterolului total, lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-C), lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C) și a trigliceridelor; precum și glucoza serică și creatinina au fost determinate prin metoda spectrofotometrică cu ajutorul analizatorului automat Dimension EXL 200;

Rata filtrării glomerulare (RFG) a fost calculată prin intermediul formulei CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, A1.1) [192]. Stadiile BCR au fost stabilite în funcție de RFG conform recomandărilor ghidului KDIGO 2024 [193]: stadiul G1 a fost apreciat la obținerea unei $RFG \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$; stadiul G2 fost stabilit pentru o $RFG = 60\text{-}89 \text{ ml/min/1.73m}^2$; stadiul G3a a fost apreciat la determinarea $RFG = 45\text{-}59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ și G3b pentru $RFG = 30\text{-}44 \text{ ml/min/1.73m}^2$; stadiul G4 a fost stabilit la obținerea $RFG = 15\text{-}29 \text{ ml/min/1.73m}^2$; iar pentru $RFG < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ s-a diagnosticat stadiul G5. BCR a fost stabilită în cazul reducerii $RFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Anemia a fost apreciată respectând criteriile de diagnostic stipulate în protocolul clinic național, o valoare prag a hemoglobinei serice $\leq 110 \text{ g/l}$ a fost considerată în acest context [194].

Electrocardiografia a fost efectuată în 12 derivații standard, utilizând aparatul MAC2000, General Electric, SUA. Aceasta a permis determinarea ritmului cardiac, decelarea dereglărilor de ritm și conducere, evaluarea morfologiei și duratei undelor, inclusiv a complexului QRS, precum și a intervalelor.

Ecocardiografia transtoracică a fost efectuată cu ajutorul ecocardiografului Vivid S5, General Electric Healthcare, Marea Britanie. În scopul examinării ecocardiografice a morfologiei și funcției cavitaților cardiace, valvelor și marilor vase a fost utilizat regimul bidimensional (2D), modul M, Doppler pulsat, Doppler continuu, Doppler tisular pulsat. Examenul ecocardiografic transtoracic a implicat cuantificarea și caracterizarea următoarelor compartimente:

- *Ventriculul stâng* [195]: determinarea diametrului telesistolic (DTS VS) și telediastolic (DTD VS), a volumului telesistolic (VTS VS) și telediastolic (VTD VS). Funcția sistolică a VS a fost evaluată prin estimarea FEVS utilizând metoda Simpson. Adicional, a fost determinată excursia

sistolică a planului inelului mitral (MAPSE) prin mod M ghidat 2D și viteza sistolică maximă la nivelul inelului mitral (S' VS) septal și lateral prin metoda Doppler tisular pulsat. Utilizând regimul Doppler pulsat a fost calculat IPM Tei al VS, măsurând timpul de contracție și relaxare izovolumetrică, raportând diferența acestora la timpul de ejeție al VS. Funcția de contracție regională a VS a fost cuantificată prin scorul de cinetică parietală (SCP), care a implicat atribuirea unui punctaj fiecărui segment din totalul de 17 segmente ale VS în funcție de cinetica acestuia: normokinezie = 1 punct, hipokinezie = 2 puncte, akinezie = 3 puncte, diskinezie = 4 puncte, segmente anevrismale = 5 puncte, raportând suma scorurilor tuturor segmentelor VS la 17. A fost măsurată grosimea SIV și a peretelui posterior al VS (PPVS), fiind calculată grosimea relativă a peretelui VS (GRP) prin raportarea dublului produs al grosimii PPVS la DTD VS. Masa miocardului VS (MMVS) a fost determinată prin formula:

$$MMVS = 0,8 \times (1,04 \times ((DTDVS + SIV + PPVS)^3 - DTDVS^3) + 0,6, \quad (7)$$

iar indicele masei miocardului (IMMVS) - prin raportarea MMVS la suprafața corpului. În funcție de IMMVS și GRP au fost distinse următoarele tipuri de remodelare miocardică:

- aspect geometric normal: $IMMVS \leq 110 \text{ g/m}^2$ și $GRP \leq 0,43$;
- remodelare concentrică: $IMMVS \leq 110 \text{ g/m}^2$ și $GRP > 0,43$;
- hipertrofie concentrică: $IMMVS > 110 \text{ g/m}^2$ și $GRP > 0,43$;
- hipertrofie excentrică: $IMMVS > 110 \text{ g/m}^2$ și $GRP \leq 0,43$.

În scopul caracterizării funcției diastolice a VS au fost determinați următorii parametri prin interogarea fluxului diastolic transmitral cu ajutorul Doppler pulsat: viteza maximă a umplerii diastolice precoce (E) și tardive, generată de contracția atrială (A), raportul E/A, timpul de decelerare a undei E (TDE), precum și viteza maximă precoce la nivelul inelului mitral lateral și septal (e') măsurată prin Doppler tisular, cu calcularea ulterioară a raportului E/e'. Astfel, s-au conturat următoarele tipuri de disfuncție diastolică a VS:

Gradul I: $E/A < 0,8$; $TDE > 200 \text{ ms}$; $E/e' \leq 8$;

Gradul II: $E/A 0,8-1,5$; $TDE 160 - 200 \text{ ms}$; $E/e' 9-12$;

Gradul III: $E/A \geq 2$; $TDE < 160 \text{ ms}$; $E/e' \geq 13$.

- *Atriul stâng* – măsurarea diametrului antero-posterior al AS, a volumului AS în valoare absolută și raportat la suprafața corpului.

- *Ventriculul drept* [141] – măsurarea DbVD, diametrului VD la nivelul tractului de ejeție și grosimii peretelui liber al VD. Cuantificarea funcției sistolice a VD a fost efectuată prin intermediul următorilor parametri: TAPSE, măsurată prin mod M; S' VD, determinată prin Doppler tisular; FAC VD, evaluată în regim 2D. Ultima a fost calculată prin formula:

$$FAC\ VD = (Aria\ telediastolică - Aria\ telesistolică) / Aria\ telediastolică. \quad (8)$$

Caracterizarea funcției globale a miocardului VD a fost efectuată prin determinarea IPM Tei VD prin metoda Doppler pulsat.

- *Atriul drept* – măsurarea diametrului antero-posterior și ariei telesistolice a AD, dar și a volumului AD în valoare absolută și raportat la suprafața corpului.

Estimarea ecocardiografică a HTP [8, 133, 134, 141] a implicat aprecierea probabilității ecocardiografice de HTP, prin determinarea Doppler a VregVTr și evaluarea semnelor ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP (tabelul 3, figura 1).

TAccTej VD a fost apreciat prin interogarea fluxului sanguin în tractul de ejeție al VD cu ajutorul Doppler pulsat. Velocitatea regurgitării pulmonare protodiastolice a fost măsurată prin Doppler continuu la nivelul fluxului de regurgitare a valvei pulmonare în momentul inițierii diastolei. Diametrul AP a fost determinat prin ecocardiografie 2D, la sfârșitul diastolei, la jumătatea distanței dintre valva pulmonară și bifurcația trunchiului AP. Diametrul VCI a fost apreciat prin modul M la sfârșitul expirului, fiind evaluată, totodată, și colabarea acesteia în timpul unui inspir profund sau obișnuit.

Presiunea în AD a fost estimată în dependență de diametrul VCI și magnitudinea colabării inspiratorii a acesteia, fiind considerată egală cu 3 mmHg dacă VCI < 21 mm, cu colabare inspiratorie > 50%; cu 8 mmHg dacă VCI > 21 mm, cu colabare inspiratorie > 50%; cu 15 mmHg dacă VCI > 21 mm, cu colabare inspiratorie < 50% [8]. PSAP a fost calculată conform ecuației Bernoulli în baza VregVTr și presiunii estimate în AD (formula 1).

Cu scopul delimitării ecocardiografice a subtipurilor HTP a fost estimată PMAP, PCB și RVP. PMAP a fost obținută reieșind din valoarea TAccTej VD, conform formulei [133, 141]:

$$PMAP = 79 - 0,45 \times TAccTej VD \quad (9)$$

PCB a fost estimată utilizând formula Nagueh [140, 141]:

$$PCB = 1.9 + 1.24 \times E/e' \quad (10)$$

RVP a fost calculată în baza VregVTr și integralei viteză-timp la nivelul tractului de ejeție al VD (IVT TejVD) [133, 141]:

$$RVP = VregVTr / IVT TejVD \times 10 + 0,16 \quad (11)$$

Testul de mers 6 minute a fost îndeplinit de către toți participanții în cercetare cu determinarea distanței parcurse pe teren plat pe parcursul a 6 minute. La etapa pre-test și la finele acestuia au fost evaluate frecvența contracțiilor cardiace (FCC), tensiunea arterială (TA), saturația cu oxigen, iar pacientul a fost interogată în vederea acuzelor prezente și rugat să cuantifice intensitatea efortului efectuat conform scalei de percepție a efortului Borg, unde 1 punct se atribuie pentru o activitate fizică foarte lejeră, iar 10 puncte pentru un efort maxim.

Testul de efort cardiopulmonar a fost efectuat cu ajutorul ergospirografului Quark CPET, software Omnia, versiunea 1.6.7 și a cicloergometrului Bicycle Ergometer Ergoselect 200,

COSMED, Italia. Supuși testării cardiometabolice au fost subiecții care nu prezentau contraindicații pentru efectuarea unui test de efort la cicloergometru, aveau o condiție clinică stabilă, după un post alimentar de 2-3 ore, continuând să administreze tratamentul medicamentos.

La etapa pre-test s-a efectuat *spirometria* cu scopul depistării pacienților cu patologii pulmonare severe, care au constituit criteriu de excludere din studiu, dar și pentru colectarea datelor necesare pentru aprecierea rezervei respiratorii. Astfel, a fost determinată capacitatea vitală forțată și volumul expirator maxim în 1 secundă, iar multiplicarea ultimului cu 40 a permis calcularea ventilației voluntare maxime.

Pacienții au îndeplinit un test de efort limitat de simptome în baza unui protocol incremental continuu cu majorarea sarcinii de efort fiecare minut. Rata de majorare a sarcinii a fost selectată individual, în baza formulelor A1.2 - A1.4 [196, 197], astfel încât pacientul să reușească atingerea criteriilor de test de efort maxim în 8-12 minute.

Pe parcursul TECP s-au înregistrat continuu electrocardiograma, FCC, TA, saturația cu oxigen. La atingerea efortului maxim s-a notat: durata totală a efortului fizic, sarcina maximă efectuată (W), FCC, TA și saturația cu oxigen, iar pacientul a fost interogat despre percepția efortului efectuat conform scalei Borg și cauza stopării testului de efort. FCC maximă atinsă în timpul efortului fizic a fost raportată la FCC maximă prezisă (formula A1.5) [197] și exprimată în procente. Rezerva FCC a fost apreciată prin diferența dintre FCC maximă prezisă și cea maximă atinsă.

În rezultatul efectuării TECP au fost determinați parametrii metabolici ce țin de răspunsul cardiovascular și ventilator în timpul efortului fizic. Astfel, VO_2p a fost înregistrat în valoare absolută, dar și raportat la VO_2 maxim prezis ($\text{VO}_2\%\text{pred}$), la masa corpului ($\text{VO}_2\text{p/kg}$), la sarcina efectuată ($\text{VO}_2\text{p/W}$). Pentru calcularea VO_2 maxim prezis a fost utilizată ecuația Wasserman (formulele A1.6 – A1.9) [197].

Pragul anaerob a fost determinat prin metoda pantei V, care implică analiza graficului ce reflectă relația dintre VO_2 , plasat pe axa X, și producerea de bioxid de carbon, plasat pe axa Y. Astfel, punctul în care curba producerii bioxidului de carbon începe să crească mai brusc decât curba VO_2 a fost considerat prag anaerob, fiind exprimat prin VO_2 înregistrat în acest moment în valoare absolută sau raportat la VO_2 maxim prezis. Valoarea obținută a fost verificată conform graficului care reprezintă relația dintre echivalentul ventilator al oxigenului și VE/VCO_2 , unde nadirul echivalentului ventilator al oxigenului constituie pragul anaerob cu condiția că VE/VCO_2 nu se modifică semnificativ. După același principiu, pragul anaerob a fost identificat în punctul ce reprezintă nadirul pantei presiunii O_2 la sfârșitul expirului cu condiția că panta PetCO_2 nu se modifică esențial [197, 198].

Pulsul de oxigen a fost calculat prin raportarea VO_{2p} la FCC maximă atinsă, fiind exprimat atât în valoare absolută, cât și raportat la valoarea maximă prezisă. Puterea circulatorie a fost determinată prin produsul dintre TA sistolică maximă și VO_{2p}/kg [199]. A fost înregistrată valoarea maximă a pantei eficienței captării oxigenului (OUES). Rata schimbului respirator (RER) a fost reprezentată prin raportul dintre producerea bioxidului de carbon și VO_2 .

Analizând răspunsul ventilator am notat valoarea pantei VE/VCO_2 înregistrată la efort maxim și la prag anaerob, fiind calculată puterea ventilatorie prin raportarea TA sistolice maxime la VE/VCO_2 [199]. A fost determinată $PetCO_2$. Identificarea oscilației ventilatorii de efort a fost efectuată prin analiza pattern-ului ventilator pe graficul care reprezintă ventilația-minut raportată la timp și a fost definită prin existența oscilațiilor ventilației cu o amplitudă mai mare de 15% față de valoarea ventilației-minut în repaus, care persistă mai mult de 60% din durata testului cu efort fizic [197].

Îndeplinirea uneia dintre următoarele condiții a fost suficientă pentru considerarea unui TECP submaxim [197, 200]:

- $VO_{2p} \geq 85\%$ din VO_2 maxim prezis;
- $FCC \geq 85\%$ FCC maximă prezisă sau rezerva $FCC \leq 15$ c/min;
- $RER \geq 1,10$.

Indicele Comorbidităților Charlson (CCI) a fost utilizat pentru a caracteriza povara comorbidităților CV și non-CV. Acesta ia în calcul numărul și severitatea patologiilor, atribuind o pondere diferită (1-6 puncte) în funcție de riscul ajustat la mortalitate dovedit în cohorte de validare, rezultând în suma valorilor atribuite fiecărei condiții comorbide. Totodată, acesta permite estimarea probabilității supraviețuirii în decurs de 10 ani. Calcularea CCI include 16 afecțiuni medicale comorbide combinate cu vârsta. Comorbiditățile precăutate și valoarea atribuită fiecăreia conform CCI sunt următoarele: câte 1 punct pentru: IMV, IC congestivă, boala arterială periferică, AVC, demență, bronhopneumopatia cronică, boala de țesut conjunctiv, boala ulceroasă, patologia hepatică (ușoară - 1 punct, moderată sau severă - 3 puncte), diabet zaharat (necomplicat cu afectarea organelor țintă - 1 punct, afectarea organelor țintă - 2 puncte), hemiplegie (2 puncte), BCR moderată sau severă (2 puncte), tumoare solidă (localizată - 2 puncte, cu formare de metastaze - 6 puncte), leucemie (2 puncte), limfom (2 puncte), Sindromul Imunodeficienței Umane (6 puncte). Vârsta comportă o pondere variabilă în funcție de grupul de vârstă: < 50 ani = 0 puncte, 50-59 ani = 1 punct, 60-69 ani = 2 puncte, 70-79 ani = 3 puncte, ≥ 80 ani = 4 puncte [201].

Limitările studiului. În cadrul cercetării curente nu a fost efectuat CCD, care reprezintă standardul de aur al evaluării hemodinamicii pulmonare. Ecocardiografia este metoda ce permite estimarea ecocardiografică a probabilității de HTP, având capacitatea atât să subestimeze, cât și

să supraestimeze presiunile în artera pulmonară. Astfel, rezultatele obținute, în special cele care se referă la delimitarea ecocardiografică a subtipurilor de HTP postcapilară, nu au fost corelate cu măsurări invazive. Totuși, efectuarea CCD nu este justificată la pacienții cu HTP-BCS, întrucât Ghidul ESC/ERS pentru diagnosticul și tratamentul HTP recomandă evaluarea invazivă doar în contextul investigațiilor pre-transplant cardiac sau al suspiciunii prezenței unei componente precapilare severe ($RVP \geq 5WU$) [8]. Niciunul dintre subiecții înrolați în studiu nu a îndeplinit aceste criterii.

O altă limitare a studiului a reprezentat lipsa efectuării RMNc, această investigație fiind recunoscută drept standardul de aur în evaluarea VD. Luând în considerație volumul destul de mare al eșantionului cercetat, a fost selectată ecocardiografia drept metodă mai accesibilă și cost-eficientă.

Participanții au fost înrolați în cercetare la 3 luni după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI în vederea obținerii unui eșantion de pacienți aflați într-o fază stabilă a evoluției bolii. În consecință, indicatorii de mortalitate și morbiditate analizați au vizat intervalul cuprins între 3 luni și 12 luni după evenimentul acut. Astfel, o altă limitare a studiului constă în faptul că acești parametri nu reflectă evoluția clinică în primele 3 luni după revascularizare miocardică.

2.4. Metode de analiză statistică

Datele colectate de la participanții în cercetare au fost incluse în chestionarul studiului sub formă de variabile calitative nominale sau ordinale și variabile cantitative. Acestea au fost analizate folosind metode statistice, cu ajutorul IBM SPSS Statistics, versiunea 21.0 (IBM Corp., Armonk, New York, SUA).

Analiza descriptivă a constatat în determinarea mediei, valorii minime și maxime, a devierii standard și erorii standard pentru variabilele continue, iar pentru variabilele calitative au fost calculate frecvențele și procentajele.

Analiza bivariată a permis testarea egalității mediilor variabilelor cantitative între 2 grupuri utilizând testul T-Student pentru eșantioane independente și a testului F Levene pentru verificarea egalității varianțelor. Evaluarea diferențelor de frecvență între variabilele calitative a fost efectuată prin intermediul testului χ^2 . Cercetarea semnificației diferențelor dintre 3 și mai multe grupuri a fost efectuată cu ajutorul analizei de varianță ANOVA. Evidențierea dinamicii unui parametru cantitativ a fost efectuată cu ajutorul testului T-Student pentru eșantioane perechi. Rezultatele analizei statistice bivariate au fost reprezentate sub formă de tabele și grafice box-plot și bar-plot.

Analiza asocierii dintre variabilele parametrice a fost îndeplinită cu ajutorul coeficientului de corelație r Bravais-Pearson, fiind indicat sensul corelației, semnificația și

valoarea acestuia. Astfel, $r = 0,00 - 0,20$ - indică absența unei corelații reale sau o corelație foarte slabă; $r = 0,21 - 0,40$ arată o corelație slabă; $r = 0,41 - 0,60$ indică o corelație moderată; $r = 0,61 - 0,80$ relevă o corelație puternică; $r = 0,81 - 1,00$ arată existența unei legături foarte puternice. Relația dintre variabile a fost prezentată grafic prin intermediul diagramei de tip scatter-plot. Studiarea asocierii variabilelor nominale a fost posibilă datorită coeficientului de contingență χ^2 și a parametrului v Cramer rezultat din acesta.

Analiza multivariată prin regresie logistică a permis identificarea factorilor de predicție pentru punctele finale stabilite. A fost determinat raportul șanselor (Odds ratio, OR), care exprimă raportul dintre probabilitatea de apariție și probabilitatea de neapariție a unui eveniment și cuantifică impactul predictorului asupra criteriului. OR a fost indicat cu un interval de încredere de 95% (95%II). Parametrii pentru care a fost determinat un OR mai mare de 1, iar II nu a inclus valoarea 1, au fost considerați factori de risc pentru punctul final dat. Variabilele pentru care a fost obținut OR mai mic de 1, iar II nu a inclus valoarea 1, au fost definiți drept factori protectori pentru punctul final studiat. Cuantificarea predictorilor a fost efectuată în felul următor: OR = 0,0 – 0,3 - a indicat un factor de protecție puternic; OR = 0,4 – 0,5 – a relevat un factor de protecție moderat; OR = 0,6 – 0,9 – a sugerat un factor de protecție redus; OR = 1,2 – 1,6 – a arătat un factor de risc redus; OR = 1,7 – 2,5 – a indicat un factor de risc moderat; OR > 2,5 – a definit un factor de risc puternic. Factorii predictivi pentru punctele finale au fost reprezentați prin graficul Forest plot. Analiza discriminantă a permis selectarea predictorilor și crearea modelelor de prognostic al punctelor finale. Capacitatea de discriminare a modelului de predicție a fost evaluată prin crearea curbelor ROC și aprecierea ariei de sub curbă (AUC).

3. PROFILUL EVOLUTIV AL FENOTIPURILOR INSUFICIENȚEI CARDIACE, HIPERTENSIUNII PULMONARE ȘI DISFUNȚIEI VENTRICULULUI DREPT LA 12 LUNI DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ

3.1. Particularitățile fenotipurilor insuficienței cardiace la pacienții supuși revascularizării miocardice

La etapa inițială a cercetării, pacienții au fost stratificați conform fenotipului IC în felul următor: 64,0% (176 pct) au prezentat IC-FEp, 16,0% (44 pct) au fost diagnosticați cu IC-FEur și la 20,0% (55 pct) s-a stabilit IC-FEr. Vârsta medie a fost similară în toate cele 3 grupuri de pacienți divizați conform fenotipului IC: IC-FEp - $63,52 \pm 0,67$ ani, IC-FEur - $63,05 \pm 1,18$ ani și IC-FEr - $61,91 \pm 1,40$ ani ($p > 0,05$). Cu toate acestea, analizând distribuția subiecților conform grupurilor de vârstă, am remarcat o tendință spre predominarea pacienților cu vârsta peste 60 ani (65,4%) în cadrul fenotipului IC-FEp, iar grupurile IC-FEur și IC-FEr s-au caracterizat prin prevalarea numerică a bolnavilor cu vârsta sub 60 ani (câte 54,6% în fiecare grup), $\chi^2 = 12,55$, $p = 0,051$ (tabelul 6). Bărbații au predominat în toate cele 3 fenotipuri de IC, însă ponderea femeilor a fost semnificativ mai mare în cadrul grupului IC-FEp comparativ cu IC-FEur și IC-FEr (26,1%, 46 pct vs 11,4%, 5 pct și 12,7%, 7 pct, respectiv, $\chi^2 = 7,5$, $p < 0,05$).

Tabelul 6. Caracteristica generală a grupurilor de pacienți divizați conform fenotipului IC

Parametrul		IC-FEp (n=176)	IC-FEur (n=44)	IC-FEr (n=55)	χ^2	F	p
Vârsta, ani (M $\pm$ m)		63,52 $\pm$ 0,67	63,05 $\pm$ 1,18	61,91 $\pm$ 1,40	-	0,65	0,518
Grup de vârstă, % (n)	25-44 ani	4,0% (7)	2,3% (1)	7,3% (7,3)	12,55	-	0,051
	45-59 ani	30,7% (54)	52,3% (23)	47,3% (26)			
	60-74 ani	59,7% (105)	43,2% (19)	40,0% (22)			
	75-90 ani	5,7% (10)	2,3% (1)	5,5% (3)			
Gen, % (n)	masculin	73,9% (130)	88,6% (39)	87,3% (48)	7,50	-	0,023
	feminin	26,1% (46)	11,4% (5)	12,7% (7)			
Durata BCI, ani (M $\pm$ m)		0,97 $\pm$ 0,1	2,68 $\pm$ 0,84	1,60 $\pm$ 0,38	-	6,14	0,002
Tipul revascularizării miocardice, % (n)	B/Pc	54,0% (95)	52,3% (23)	58,2% (32)	0,40	-	0,815
	PCI	46,0% (81)	47,7% (21)	41,8% (23)			

Notă: BCI - Boală cardiacă ischemică, B/Pc - By-pass coronarian, IC-FEp – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă, IC-FEur – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție ușor redusă, PCI - Intervenție coronariană percutană

Toți subiecții incluși în cercetare au fost diagnosticați cu BCI, însă durata acesteia a notat diferențe semnificative în funcție de fenotipul IC ($p < 0,01$). În acest mod, cea mai mică durată a BCI a fost înregistrată la pacienții cu IC-FEp, constituind $0,97 \pm 0,1$ ani în comparație cu IC-FEr ($1,60 \pm 0,38$ ani) și IC-FEur, la care vechimea BCI a fost superioară ($2,68 \pm 0,84$ ani).

Prevalența IMV, suportat anterior evenimentului acut, a fost superioară la pacienții cu IC-

FEr și a constituit 54,5% (25 pct) spre deosebire de fenotipul IC-FEur, rata acestuia fiind egală cu 36,4% (16 pct) și IC-FEp, unde 33,0% (58 pct) dintre subiecți au prezentat IMV, $\chi^2=8,35$, $p<0,05$. Anevrismul VS a fost identificat mai frecvent în grupul IC-FEr (34,54%, 19 pct) comparativ cu IC-FEur (11,36%, 5 pct) și IC-FEp (7,38%, 13 pct), $\chi^2=33,16$, $p<0,001$.

Tabelul 7. Distribuția pacienților care au suportat revascularizare miocardică prin B/Pc în funcție de fenotipul IC și complexitatea intervenției chirurgicale

Parametrul	IC-FEp (n=93)	IC-FEur (n=23)	IC-FEr (n=32)	χ^2	p
B/Pc izolat, % (n)	41,7% (40)	17,4% (4)	9,4% (3)	37,30	<0,001
B/Pc + plastie de anevrism VS, % (n)	2,1% (2)	4,3% (1)	6,3% (2)		
B/Pc + corecție valvulară, % (n)	52,1% (50)	56,5% (13)	40,6% (13)		
Intervenție chirurgicală combinată, % (n)	4,2% (4)	21,7% (5)	43,8% (14)		

Notă: B/Pc - By-pass coronarian, IC-FEp, IC-FEur, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, ușor redusă și ușor redusă

Pacienții cu diferite fenotipuri clinice de IC nu s-au diferențiat semnificativ în funcție de tipul revascularizării miocardice suportate. Astfel, raportul revascularizării miocardice prin B/Pc sau PCI a fost similar în toate cele 3 grupuri (IC-FEp: 54,0%, 95 pct vs 46,0%, 81 pct; IC-FEur: 52,3%, 23 pct vs 47,7%, 21 pct; IC-FEr: 58,2, 32 pct vs 41,8%, 23 pct, $\chi^2=0,408$, $p>0,05$). În schimb, referindu-ne la subiecții care au suportat revascularizare miocardică prin B/Pc, s-au remarcat diferențe statistice importante în funcție de complexitatea intervenției chirurgicale efectuate ($\chi^2=37,30$, $p<0,001$). Rata pacienților care au fost supuși B/Pc izolat a fost superioară în grupul IC-FEp, fiind egală cu 41,7% (40 pct), în timp ce 58,4% (56 pct) au suportat intervenții chirurgicale combinate. Pe de altă parte, operația cardiacă complexă a fost semnificativ mai frecventă la bolnavii cu fenotip IC-FEr, constituind 90,7% (29 pct), în timp ce doar 9,4% (3 pct) dintre subiecții acestui grup au fost supuși intervenției chirurgicale de B/Pc izolat. Pacienții din grupul IC-FEur s-au repartizat într-un mod similar în funcție de complexitatea operației cardiace: 82,5% (19 pct) au fost supuși unei intervenții chirurgicale combinate, iar 17,4% (4 pct) au suportat B/Pc izolat (tabelul 7).

Analizând pacienții divizați conform fenotipului IC s-a remarcat o distribuție omogenă a comorbidităților CV și non-CV, iar scorul CCI a fost similar în cele 3 grupuri (tabelul 8).

Cuantificând simptomatologia sugestivă pentru sindromul de IC prin intermediul clasei funcționale (CF) NYHA, am remarcat o rată semnificativ mai mare de bolnavi care au prezentat CF III NYHA în grupul IC-FEr, constituind 47,3% (26 pct), în comparație cu fenotipul IC-FEur – 22,7% (10 pct) și IC-FEp – 8,0% (14 pct), $\chi^2=44,27$, $p<0,001$. Totodată, CF II NYHA a fost apreciată cel mai frecvent în grupul IC-FEp spre deosebire de IC-FEur și IC-FEr (92,0%, 162 pct vs 77,3%, 34 pct vs 52,7%, 29 pct, respectiv).

Analiza parametrilor electrocardiograamei a atestat prezența ritmului sinusal în 92,0%

(162 pct) dintre pacienții cu IC-FEp, 84,1% (37 pct) dintre subiecții cu IC-FEur și 85,5% (47 pct) din grupul IC-FEr ($\chi^2=2,01$, $p>0,05$). Devierea spre stânga a axei electrice a cordului a fost identificată mai frecvent în cadrul fenotipurilor IC-FEr (47,3%, 6 pct) și IC-FEur (44,2%, 19 pct) spre deosebire de grupul IC-FEp, unde rata acestor pacienți a fost semnificativ mai mică (27,6%, 48 pct), $\chi^2=11,23$, $p<0,05$. Prevalența dereglărilor de conducere ventriculară a fost redusă și nu s-a diferențiat semnificativ între fenotipurile IC. Durata complexului QRS a fost net superioară la pacienții cu IC-FEr în comparație cu cei din grupurile IC-FEur și IC-FEp ($104,21\pm 3,65$ ms vs $91,76\pm 2,58$ ms vs $91,92\pm 1,21$ ms), $p<0,001$.

Tabelul 8. Comorbiditățile CV și non-CV repartizate în funcție de fenotipul IC

Parametrul		IC-FEp (n=176)	IC-FEur (n=44)	IC-FEr (n=55)	χ^2	p
Hipertensiune arterială, % (n)		87,5% (154)	86,4% (38)	85,5% (47)	0,16	0,920
Fibrilație atrială, % (n)	permanentă	6,8% (12)	13,6% (6)	14,5% (8)	5,12	0,275
	paroxistică	21,6% (38)	13,6% (6)	16,4% (9)		
AVC ischemic, % (n)		4,0% (7)	9,1% (4)	5,5% (3)	4,79	0,309
Obezitate, % (n)		43,8% (77)	50,0% (22)	38,2% (21)	1,39	0,499
Anemie, % (n)		10,3% (18)	13,6% (6)	12,7% (7)	0,53	0,797
Diabet zaharat tip 2, % (n)		31,8% (56)	36,4% (16)	30,9% (17)	0,39	0,819
Boală cronică renală, % (n)		16,5% (29)	18,2% (8)	12,7% (7)	2,02	0,917
CCI scor, puncte		$3,46 \pm 0,12$	$3,70 \pm 0,27$	$3,64 \pm 0,2$	-	0,603
CCI supraviețuire 10 ani, %		$59,67 \pm 2,28$	$56,27 \pm 4,98$	$55,20 \pm 4,29$	-	0,582

Notă: AVC - Accident vascular cerebral, CCI- Indicele comorbidităților Charlson, IC-FEp, IC-FEur, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, ușor redusă și ușor redusă

Evaluând nivelul seric al NT-proBNP în funcție de fenotipul IC la 3 luni după revascularizare miocardică, s-a evidențiat o diferență statistic veridică, $p<0,001$. Astfel, valoarea acestuia a fost superioară la pacienții din grupul IC-FEr, constituind $2187,5\pm 383,4$ pg/ml. Nivelul seric al NT-proBNP a fost mai mică la pacienții cu IC-FEur, fiind egală cu $1115,36\pm 238,70$ pg/ml. Pacienții cu IC-FEp au prezentat o valoare medie semnificativ inferioară în comparație cu celelalte grupuri – $677,67\pm 66,75$ pg/ml (figura 3).

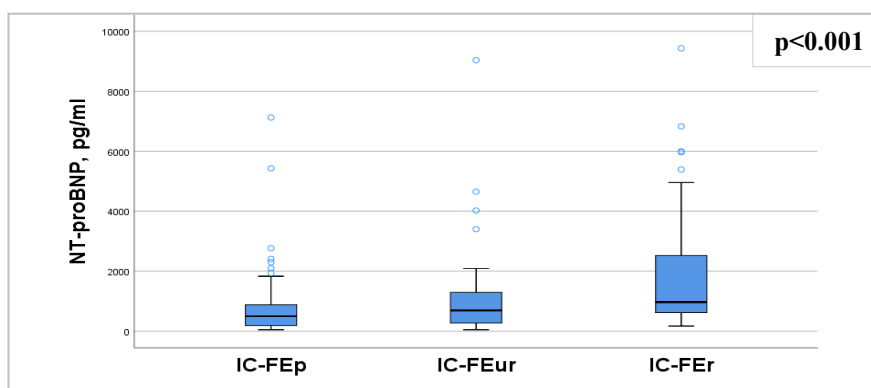


Figura 3. Nivelul seric al NT-proBNP (pg/ml) în funcție de fenotipul IC (n=254)

Notă: IC-FEp, IC-FEur, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, ușor redusă și ușor redusă, NT-proBNP - Fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B

Tabelul 9 prezintă segregarea rezultatelor testelor de laborator evaluate la 3 luni după revascularizare miocardică în funcție de fenotipul IC. Analiza parametrilor hemoleucogramei nu a atestat diferențe statistic semnificative. În grupul IC-FEr s-a atestat o valoare medie a creatininei serice semnificativ mai mare ($105,53 \pm 4,87 \mu\text{mol/l}$) în comparație cu grupul IC-FEur ($100,69 \pm 25,96 \mu\text{mol/l}$) și IC-FEp ($95,54 \pm 1,64 \mu\text{mol/l}$), $p < 0,05$. Cu toate acestea, RFG a fost similară la bolnavii cu diverse fenotipuri de IC (IC-FEp: $83,4 \pm 1,84 \text{ ml/min/1,73m}^2$, IC-FEur: $84,09 \pm 4,05 \text{ ml/min/1,73m}^2$, IC-FEr: $82,64 \pm 3,36 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $p > 0,05$). Nivelul seric al glucozei nu a prezentat diferențe importante între grupurile cercetate. Analizând profilul lipidic al pacienților divizați conform fenotipului IC s-a remarcat lipsa unei diferențe notabile cu referire la fracțiile de colesterol și trigliceride.

Tabelul 9. Parametrii de laborator apreciați la etapa T-3 în funcție de fenotipul IC

Parametrul	IC-FEp (n=176)	IC-FEur (n=44)	IC-FEr (n=55)	F	p
Hemoglobina, g/l	$136,9 \pm 0,91$	$134,0 \pm 1,86$	$133,0 \pm 1,74$	2,67	0,071
Fier seric, mcmol/l	$13,0 \pm 0,33$	$12,76 \pm 0,78$	$11,81 \pm 0,28$	1,42	0,243
Feritina, $\mu\text{g/l}$	$110,79 \pm 9,84$	$99,63 \pm 16,41$	$115,4 \pm 13,57$	0,31	0,729
Uree, $\mu\text{mol/l}$	$6,58 \pm 0,13$	$6,91 \pm 0,40$	$7,36 \pm 0,37$	2,72	0,068
Creatinina, $\mu\text{mol/l}$	$95,54 \pm 1,64$	$100,69 \pm 4,32$	$105,53 \pm 4,87$	3,04	0,049
RFG, ml/min/1,73m^2	$83,4 \pm 1,84$	$84,09 \pm 4,05$	$82,64 \pm 3,36$	0,14	0,958
Glucoza, mmol/l	$6,24 \pm 0,14$	$6,75 \pm 2,82$	$6,32 \pm 0,31$	0,96	0,382
Colesterol total, mmol/l	$4,18 \pm 0,08$	$4,16 \pm 0,20$	$4,12 \pm 0,14$	0,04	0,952
HDL-C, mmol/l	$1,17 \pm 0,01$	$1,16 \pm 0,035$	$1,16 \pm 0,02$	0,19	0,826
LDL-C, mmol/l	$2,31 \pm 0,06$	$2,41 \pm 0,16$	$2,33 \pm 0,11$	0,20	0,811
Trigliceride, mmol/l	$1,44 \pm 0,05$	$1,32 \pm 0,12$	$1,34 \pm 0,10$	0,56	0,569

Notă: IC-FEp, IC-FEur, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție păstrată, ușor redusă și ușor redusă, RFG - Rata filtrării glomerulare, HDL-C - Lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - Lipoproteine cu densitate joasă

3.1.1. Caracteristica parametrilor ecocardiografici în funcție de fenotipul insuficienței cardiace la 3 luni după revascularizare miocardică

Diametrul antero-posterior al AS a prezentat valori medii superioare la pacienții din grupul IC-FEr ($46,49 \pm 0,88 \text{ mm}$) în comparație cu IC-FEur ($43,70 \pm 0,62 \text{ mm}$) și IC-FEp ($41,59 \pm 0,32 \text{ mm}$), $p < 0,001$. În același mod, volumul AS raportat la suprafața corpului a înregistrat valori mai mari în grupurile IC-FEr și IC-FEur spre deosebire de IC-FEp ($37,20 \pm 1,44 \text{ ml/m}^2$ vs $35,70 \pm 1,50 \text{ ml/m}^2$ vs $31,21 \pm 0,67 \text{ ml/m}^2$, $p < 0,001$).

Analizând parametrii ecocardiografici care se referă la morfologia VS au fost evidențiate diferențe statistic autentice (tabelul 10). Astfel, am notat valori semnificativ majorate ale DTS VS în grupul IC-FEr ($44,50 \pm 0,89 \text{ mm}$) în comparație cu IC-FEur ($36,63 \pm 0,89 \text{ mm}$) și IC-FEp ($33,66 \pm 0,48 \text{ mm}$), $p < 0,001$. Totodată, cea mai mare valoare medie a DTD VS a fost apreciată la pacienții cu IC-FEr, reducându-se gradual în grupurile IC-FEur și IC-FEp ($58,55 \pm 0,66 \text{ mm}$ vs

54,27±0,68 mm vs 52,04±0,32 mm, respectiv, $p<0,001$). O tendință asemănătoare a fost respectată și de VTD VS și VTS VS, a căror valori superioare au fost înregistrate la bolnavii cu fenotip IC-FEr (184,07±4,90 ml și 116,80±4,17 ml) față de IC-FEur (152,59±4,17 ml și 82,04±2,40 ml), fiind minime în lotul IC-FEp (135,29±2,24 ml și 60,17±1,31 ml), $p<0,001$.

Tabelul 10. Parametrii ecocardiografici ai ventriculului stâng în funcție de fenotipul IC

Parametrul	IC-FEp (n=176)	IC-FEur (n=44)	IC-FEr (n=55)	F	p
DTS VS, mm	33,66 ± 0,48	36,63 ± 0,89	44,50 ± 0,89	60,98	<0,001
DTD VS, mm	52,04 ± 0,32	54,27 ± 0,68	58,55 ± 0,66	45,21	<0,001
VTS VS, ml	60,17 ± 1,31	82,04 ± 2,40	116,80 ± 4,17	160,56	<0,001
VTD VS, ml	135,29 ± 2,24	152,59 ± 4,17	184,07 ± 4,90	52,97	<0,001
IPM Tei VS	0,37 ± 0,01	0,46 ± 0,03	0,61 ± 0,08	12,93	<0,001
S' VS septal, cm/s	8,24 ± 0,11	7,38 ± 0,21	6,42 ± 0,22	30,57	<0,001
S' VS lateral, cm/s	8,39 ± 0,10	7,76 ± 0,27	6,57 ± 0,21	29,21	<0,001
MAPSE, mm	17,78 ± 0,21	15,93 ± 0,45	15,69 ± 0,50	12,58	<0,001

Notă: DTD VS - Diametrul telediastolic al ventriculului stâng, DTS VS - Diametrul telesistolic al ventriculului stâng, IC-FEp, IC-FEur, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, ușor redusă și ușor redusă, MAPSE - Excursia sistolică a planului inelului mitral, S' VS - Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului mitral, VTD VS - Volumul telediastolic al ventriculului stâng, VTS VS - Volumul telesistolic al ventriculului stâng

Valorile medii ale FEVS înregistrate în grupurile de pacienți divizați conform fenotipurilor IC au fost următoarele: IC-FEp – 56,80±0,30%, IC-FEur – 44,5±0,52%, IC-FEr – 35,2±0,60%. Analiza parametrilor velocităților tisulare au evidențiat valori ale S' la nivelul inelului mitral septal și lateral reduse important în grupul IC-FEr în comparație cu IC-FEur și IC-FEp (S' VS septal: 6,42±0,22 cm/s vs 7,38±0,21 cm/s vs 8,24±0,11 cm/s, respectiv, $p<0,001$; S' VS lateral: 6,57±0,23 cm/s vs 7,76±0,27 cm/s vs 8,39±0,10 cm/s, respectiv, $p<0,001$). De asemenea, MAPSE a înregistrat valori inferioare la subiecții cu IC-FEr (15,69±0,50 mm) și IC-FEur (15,93±0,45 mm) spre deosebire de IC-FEp (17,78±0,21), $p<0,001$ (tabelul 10).

Majoritatea pacienților cu IC-FEr (98,1%, 53 pct) și IC-FEur (95,2%, 40 pct) au prezentat disfuncție segmentară a VS spre deosebire de cei cu IC-FEp (40,2%, 70 pct), $\chi^2=83,05$, $p<0,001$. În rezultat, SCP a fost semnificativ majorat în grupul IC-FEr și IC-FEur față de IC-FEp (1,69±0,04 vs 1,34±0,03 vs 1,10±0,01, $p<0,001$).

Studiind parametrii ecocardiografici care permit aprecierea pattern-ului de remodelare miocardică au fost înregistrate valori comparabile ale MMVS și IMMVS. Cu toate acestea, GRP VS a făcut diferența, astfel încât valoarea maximă a acesteia a fost înregistrată în grupul IC-FEp (0,40±0,004) spre deosebire de IC-FEur (0,39±0,01) și IC-FEr (0,34±0,008), $p<0,001$. În rezultat, distribuția pacienților în funcție de tipul remodelării miocardice a decelat diferențe statistice autentice, $\chi^2=19,08$, $p<0,01$ (tabelul 11). În toate cele 3 fenotipuri ale IC, rata cea mai mare au constituit subiecții cu geometrie VS normală (IC-FEp: 38,7%, 67 pct, IC-FEur: 44,2%,

19 pct și IC-FEr: 47,8%, 22 pct). Însă, grupul IC-FEr a prezentat o pondere superioară a hipertrofiei excentrice a VS, constituind 39,1% (18 pct) în comparație cu IC-FEur (30,2%, 13 pct) și IC-FEp (22,0%, 38 pct). Rata pacienților cu hipertrofie concentrică a fost comparabilă la fenotipurile IC-FEp și IC-FEur (20,2%, 35 pct și 23,3%, 10 pct) și semnificativ mai mare decât în grupul IC-FEr (4,2%, 2 pct). Remodelarea concentrică a VS a fost determinată preponderent la pacienții cu IC-FEp (IC-FEp: 19,1%, 33 pct, IC-FEur: 2,3%, 1 pct, IC-FEr: 8,7%, 4 pct).

Tabelul 11. Remodelarea ventriculului stâng în funcție de fenotipul IC

Parametrul	IC-FEp (n=172)	IC-FEur (n=43)	IC-FEr (n=46)	F	p
MMVS, g (M±m)	213,71± 4,14	226,19 ± 9,62	217,87 ± 6,78	0,91	0,401
IMMVS, g/m ² (M±m)	107,98 ± 1,95	114,88 ± 4,8	108,81 ± 2,69	1,24	0,289
GRP VS (M±m)	0,40 ± 0,004	0,39 ± 0,01	0,34 ± 0,008	17,66	<0,001
Tipul remodelării miocardice:					
Geometrie normală, % (n)	38,7% (67)	44,2% (19)	47,8% (22)	-	0,004
Remodelare concentrică, % (n)	19,1% (33)	2,3% (1)	8,7% (4)		
Hipertrofie concentrică, % (n)	20,2% (35)	23,3% (10)	4,3% (2)		
Hipertrofie excentrică, % (n)	22,0% (38)	30,2% (13)	39,1% (18)		

Notă: GRP - Grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng, IC-FEp, IC-FEur, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție păstrată, ușor redusă și ușor redusă, IMMVS - Indicele masei miocardului ventriculului stâng, MMVS - Masa miocardului ventriculului stâng

Apreciind funcția diastolică a VS în dependență de fenotipul IC la 3 luni după revascularizare miocardică prin analiza fluxului transmitral a fost constatată o valoare medie semnificativ mai mare a undei E în grupul IC-FEr (80,74±2,91 cm/s) în comparație cu IC-FEur și IC-FEp (73,95±2,49 cm/s și 72,94±1,14, respectiv), $p<0,05$. Totuși, atât valoarea undei A, cât și raportul E/A nu au marcat diferențe statistic importante. TDE, de asemenea, a fost comparabil în toate cele 3 grupuri de pacienți. Pe de altă parte, viteza anulară precoce e', evaluată prin doppler tisular, a decelat o valoare inferioară la pacienții cu IC-FEr față de IC-FEur și IC-FEp (6,52±0,18 cm/s vs 7,07±0,16 cm/s vs 7,53±0,11, $p=0,001$). Subiecții cu fenotip IC-FEr (12,62±0,50) au înregistrat un raport E/e' majorat important în comparație cu cei din grupul IC-FEur (10,77±0,46) și IC-FEp (10,29±0,18), $p<0,001$. Repartizarea pacienților conform tipului de disfuncție diastolică și fenotipului de IC (tabelul 12) nu a reușit să atingă pragul semnificației statistice ($\chi^2=11,74$, $p=0,06$).

Evaluând patologia valvulară a pacienților cu diferite fenotipuri de IC, am notat lipsa subiecților cu stenoza de valvă mitrală, iar stenoza largă de valvă aortică a fost identificată în 5 cazuri. Repartiția subiecților conform gradului de regurgitare a valvei mitrale nu a fost semnificativă statistic, rata pacienților cu regurgitări importante fiind mică (IC-FEp: 1,7%, 3 pct, IC-FEur: 9,1%, 4 pct, IC-FEr: 7,3%, 4 pct, $\chi^2=11,82$, $p>0,05$). Nici distribuția subiecților în funcție de regurgitarea valvei aortice nu a înregistrat diferențe statistic veridice, $\chi^2=1,398$,

$p>0,05$. Deși rata regurgitării semnificative a valvei tricuspide a fost redusă la nivel de cohortă, aceasta a fost mai frecventă în grupul IC-FEr, unde 6 pacienți (10.9%) au prezentat regurgitare importantă, aceasta fiind detectată la câte un bolnav cu IC-FEur și IC-FEp ($\chi^2=11,82$, $p=0,001$).

Tabelul 12. Funcția diastolică a ventriculului stâng în dependență de fenotipul IC

Parametrul		IC-FEp (n=171)	IC-FEur (n=43)	IC-FEr (n=59)	F	p
E, cm/s		72,94 ± 1,14	73,95 ± 2,49	80,74 ± 2,91	4,43	0,013
A, cm/s		71,62 ± 2,11	75,88 ± 3,05	76,55 ± 3,22	0,97	0,378
E/A		1,16 ± 0,04	0,99 ± 0,04	1,12 ± 0,07	1,53	0,218
e' mediu, cm/s		7,35 ± 0,11	7,07 ± 0,16	6,52 ± 0,18	7,24	0,001
E/e'		10,29 ± 0,18	10,77 ± 0,46	12,62 ± 0,50	13,37	<0,001
TDE, ms		165,33 ± 6,43	159,64 ± 13,96	164,59 ± 14,06	0,07	0,932
Tipul disfuncției diastolice, % (n)	Abs.	4,1% (7)	4,7% (2)	0	-	0,068
	Gr. I	57,0% (98)	72,1% (31)	64,7% (33)		
	Gr. II	37,8% (65)	23,3% (10)	29,4% (15)		
	Gr. III	1,2% (2)	0	5,9% (3)		

Notă: A- Velocitatea maximă a umplerii diastolice tardive prin contracție atrială, E- Velocitatea maximă a umplerii diastolice precoce, e'- Velocitatea tisulară precoce a inelului mitral, IC-FEp, IC-FEur, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție păstrată, ușor redusă și ușor redusă, TDE- Timpul de decelerare a undei E

3.1.2. Analiza tratamentului medicamentos optim dirijat de ghid în raport cu fenotipul insuficienței cardiace

Analiza TMODG a decelat rate înalte de prescriere a celor 4 piloni pentru tratamentul IC, mai puțin ale I-SGLT2. Astfel, beta-blocantele au fost administrate la 98,3% (173 pct) dintre subiecții cu fenotip IC-FEp, 93,2% (41 pct) dintre cei cu IC-FEur și la toți pacienții cu IC-FEr, $p=0,054$. Totuși, rata prescrierii IECA/ARA a fost mai mare în grupul IC-FEp (94,9%, 167 pct) și IC-FEur (97,7%, 43 pct) spre deosebire de IC-FEr (83,6%, 46 pct), $p<0,001$. ARNI a fost recomandat la 6 pacienți (10,9%) cu fenotip IC-FEr, iar în grupurile IC-FEur și IC-FEp acestea nu au fost administrate, $p<0,001$. Rata prescrierii ARM a fost semnificativ mai mare la bolnavii cu fenotip IC-FEr (94,5%, 52 pct) și IC-FEur (84,1%, 37 pct) în comparație cu IC-FEp (32,4%, 57 pct), $p<0,001$. Ponderea pacienților care au administrat I-SGLT2 a fost destul de redusă, fiind determinată de recomandările rezervate ale ghidului SEC pentru tratamentul IC la momentul derulării acestei cercetări. Astfel, 20,0% (8 pct) dintre subiecții cu IC-FEr, 11,1% (4 pct) cu IC-FEur și 1,6% (3 pct) cu IC-FEp au administrat I-SGLT2, $p<0,001$. Diureticele au fost prescrise semnificativ mai frecvent la pacienții cu fenotip IC-FEr în comparație cu IC-FEur și IC-FEp (63,6%, 35 pct vs 36,4%, 16 pct vs 12,5%, 22 pct, $p<0,001$). Rata administrării hipolipemiantelor a fost înaltă în toate grupurile (IC-FEp: 98,9%, 174 pct, IC-FEur: 100,0%, 44 pct, IC-FEr: 94,5%, 52 pct, $p=0,06$). Frecvența administrării antiagregantelor (98,3%, 173 pct vs 100%, 44 pct vs 98,2%, 54 pct, $p>0,05$) și anticoagulantelor (19,9%, 35 pct vs 22,7%, 10 pct vs 32,7%, 18

pct, $p>0,05$) a fost omogenă în funcție de fenotipul IC: IC-FEp, IC-FEur și IC-FEr, respectiv.

3.1.3. Evoluția manifestărilor definitorii ale fenotipului insuficienței cardiace în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică

La 12 luni după revascularizare miocardică, 71,4% (190 pct) pacienți au prezentat fenotip IC-FEp, 13,6% (36 pct) au fost atribuiți fenotipului IC-FEur, iar 15,0% (40 pct) au fost incluși în grupul IC-FEr. Astfel, pe parcursul perioadei de monitorizare, am constatat o majorare cu +7,4% a ponderii subiecților cu IC-FEp, precum și o reducere cu -2,4% și -5,0% a ratei pacienților cu IC-FEur și IC-FEr, respectiv.

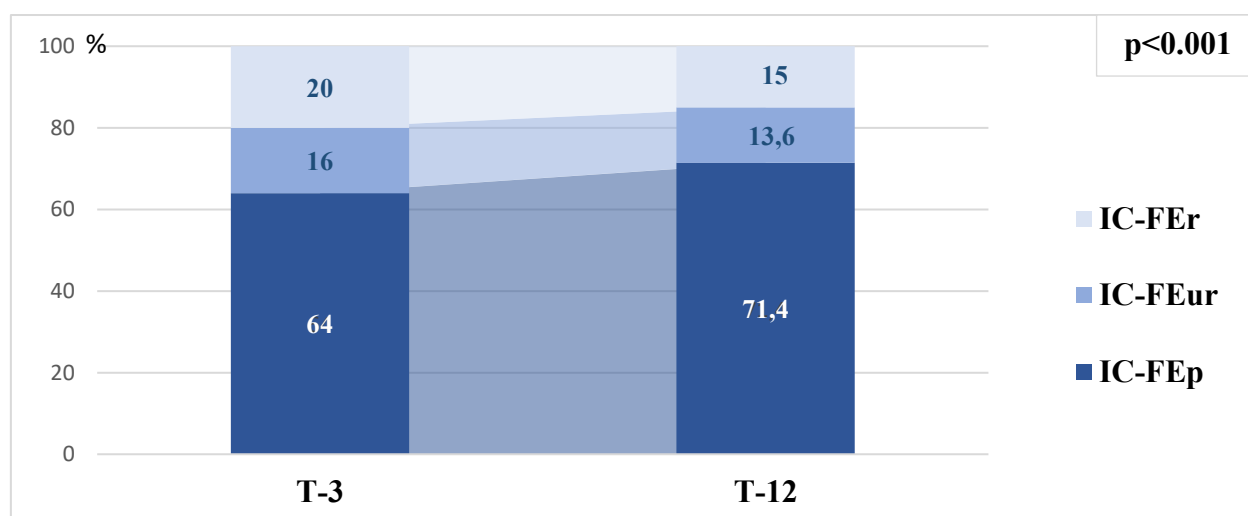


Figura 4. Distribuția fenotipurilor IC (%) la etapa de 3 și 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: IC-FEp, IC-FEur, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, ușor redusă și ușor redusă

În altă ordine de idei, dintre toți subiecții cu fenotip IC-FEp la etapa inițială, doar 5,2% (9 pct) au prezentat fenotip IC-FEur și 2,3% (4 pct) – IC-FEr la finele studiului. Analizând evoluția grupului IC-FEur, am notat migrarea a 48,8% (20 pct) de pacienți în fenotipul IC-FEp și 14,6% (6 pct) subiecți au prezentat IC-FEr. Simultan, dintre pacienții cu IC-FEr, 22,6% (12 pct) au prezentat fenotip IC-FEur și 20,8% (11 pct) au întrunit criteriile de diagnostic pentru IC-FEp la finele perioadei de supraveghere. Evoluția fenotipurilor IC pe parcursul monitorizării a demonstrat veridicitate statistică autentică, $\chi^2=140,11$, $p<0,001$ (figura 4).

Analizând evoluția FEVS la nivel de cohortă am notat elevarea acesteia cu $+1,76\pm 0,43\%$ ($p<0,001$) la 12 luni după revascularizare miocardică. Evaluând dinamica FEVS în dependență de fenotipurile IC, am remarcat majorarea valorii sale în cadrul fiecărui grup, însă cu o magnitudine distinctă, $p<0,001$ (figura 5). Astfel, cea mai elocventă elevare a FEVS a fost înregistrată în cadrul fenotipurilor IC-FEr ($+5,28\pm 1,36\%$, $p<0,001$) și IC-FEur ($+4,34\pm 0,93\%$, $p<0,001$), pe când majorarea acesteia în grupul IC-FEp a fost nesemnificativă ($+0,06\pm 0,42\%$).

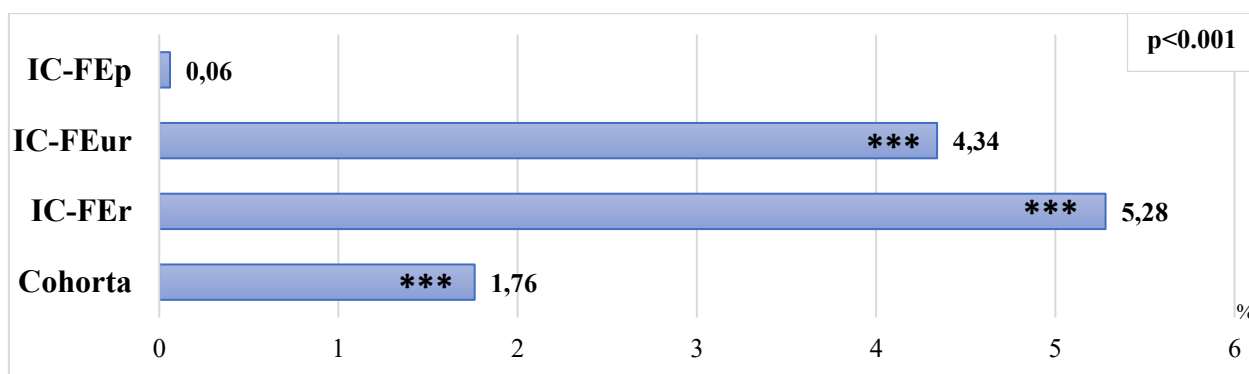


Figura 5. Evoluția valorii FEVS (%) la 12 luni după revascularizare miocardică în funcție de fenotipul IC

Notă: p<0,001 - veridicitatea dinamicii între grupurile divizate conform fenotipului IC

**** - p<0,001 - veridicitatea dinamicii în cadrul aceluiași grup*

Analizând evoluția parametrilor morfologici ai VS la 12 luni după revascularizare miocardică, am constatat reducerea semnificativă a DTS VS la nivel de cohortă ($-1,04 \pm 0,47$ mm, $p < 0,05$), constituind $35,09 \pm 0,48$ mm în grupul IC-FEp, $40,30 \pm 1,27$ mm la pacienții cu fenotip IC-FEur și $45,12 \pm 1,15$ mm la cei cu IC-FEr, $p < 0,001$. DTD VS nu s-a modificat important în perioada de supraveghere (IC-FEp: $52,34 \pm 0,33$ mm, IC-FEur: $56,11 \pm 1,09$ mm, IC-FEr: $59,50 \pm 0,83$ mm, $p < 0,001$). VTS VS a înregistrat o diminuare statistic veridică cu $-5,15 \pm 1,53$ ml față de etapa inițială ($p < 0,001$), notând la etapa T-12 o valoare de $56,52 \pm 1,16$ ml la pacienții cu fenotip IC-FEp, $88,63 \pm 3,76$ ml la subiecții cu IC-FEur și $113,27 \pm 5,56$ ml în grupul IC-FEr ($p < 0,001$). Similar, VTD VS s-a redus important cu $-7,10 \pm 1,93$ ml la nivel de cohortă, $p < 0,001$. Drept urmare, la etapa T-12, au fost înregistrate următoarele valori medii ale VTD VS: IC-FEp: $129,58 \pm 2,07$ ml, IC-FEur: $155,55 \pm 5,7$ ml, IC-FEr: $177,77 \pm 7,13$ ml, $p < 0,001$ (figura A2.1).

Totodată, pe parcursul perioadei de monitorizare, s-a determinat o progresare statistic autentică ($p < 0,001$) a disfuncției diastolice, manifestată prin majorarea cu +20,6% a ratei bolnavilor cu disfuncție diastolică de grad II și reducerea cu -23,8% a ponderii subiecților cu disfuncție diastolică de grad I (figura A3.1). Cu toate acestea, distribuția pacienților cu diferite fenotipuri de IC în dependență de gradul disfuncției diastolice a fost omogenă la sfârșitul supravegherii. Astfel, 38,6% (71 pct) și 54,9% (101 pct) din grupul IC-FEp au manifestat gradul I și II de disfuncție diastolică. În grupul IC-FEur rata disfuncției diastolice de gradul I și II a constituit câte 44,4% (16 pct), iar în grupul IC-FEr - 28,2% (11 pct) și 61,5% (24 pct) corespunzător, $\chi^2 = 7,25$, $p > 0,05$.

Nivelul seric al NT-proBNP nu a marcat o evoluție semnificativă la nivel de cohortă în perioada 3–12 luni după revascularizare miocardică, diminuându-se cu $-146,26 \pm 96,49$ pg/ml ($p > 0,05$) și notând o valoare medie de $889,8 \pm 72,6$ pg/ml la etapa T-12. Cercetând dinamica NT-proBNP în cadrul fiecărui fenotip în parte, am identificat diferențe statistic veridice ($p < 0,001$).

Astfel, acesta s-a redus considerabil cu $-935,28 \pm 406,53$ pg/ml ($p < 0,001$) către etapa T-12 în grupul IC-FEr (figura 6) și nu s-a modificat semnificativ la fenotipurile IC-FEp ($+70,24 \pm 42,73$ pg/ml) și IC-FEur ($+27,3 \pm 20,5$ pg/ml). La etapa T-12, NT-proBNP a constituit $714,86 \pm 72,03$ pg/ml în grupul IC-FEp, a atins valoarea medie de $1226,36 \pm 245,46$ pg/ml la pacienții cu IC-FEur, iar la subiecții cu fenotip IC-FEr a înregistrat $1426,90 \pm 238,87$ pg/ml ($p < 0,001$).

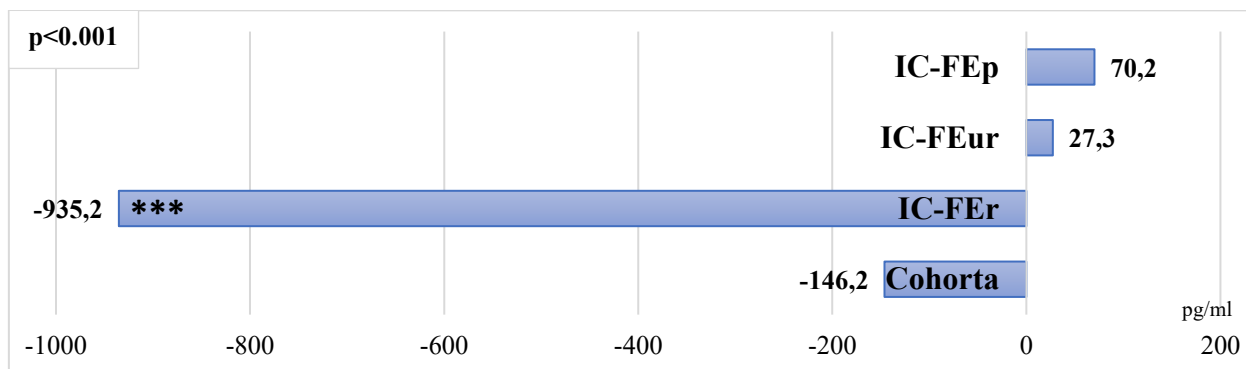


Figura 6. Evoluția NT-proBNP (pg/ml) în funcție de fenotipul IC la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: $p < 0,001$ - veridicitatea dinamicii între grupurile divizate conform fenotipului IC
 *** - $p < 0,001$ - veridicitatea dinamicii în cadrul aceluiași grup.

3.1.4. Predictorii ameliorării fracției de ejeecție a ventriculului stâng

Dintre toți pacienții care la vizita T-3 au prezentat FEVS redusă, ameliorarea acesteia la 12 luni după revascularizare miocardică a fost determinată la 23,95% dintre cazuri. Analiza statistică univariată a evidențiat următorii parametri relevanți pentru această categorie de subiecți: vârsta mai înaintată ($66,0 \pm 1,40$ ani vs $61,41 \pm 1,15$ ani, $p < 0,05$), diametrul antero-posterior al AS majorat ($46,55 \pm 1,11$ mm vs $43,69 \pm 0,66$ mm, $p < 0,05$), IPM Tei VS redus ($0,38 \pm 0,06$ vs $0,61 \pm 0,06$, $p < 0,05$), VregVTr elevată ($2,96 \pm 0,07$ m/s vs $2,76 \pm 0,03$ m/s, $p < 0,05$), diametrul AP mărit ($28,48 \pm 0,64$ mm vs $26,74 \pm 0,34$ mm, $p < 0,05$) și distanța inferioară parcursă la TM6M ($269,29 \pm 3,81$ m vs $302,46 \pm 9,61$ m, $p = 0,055$).

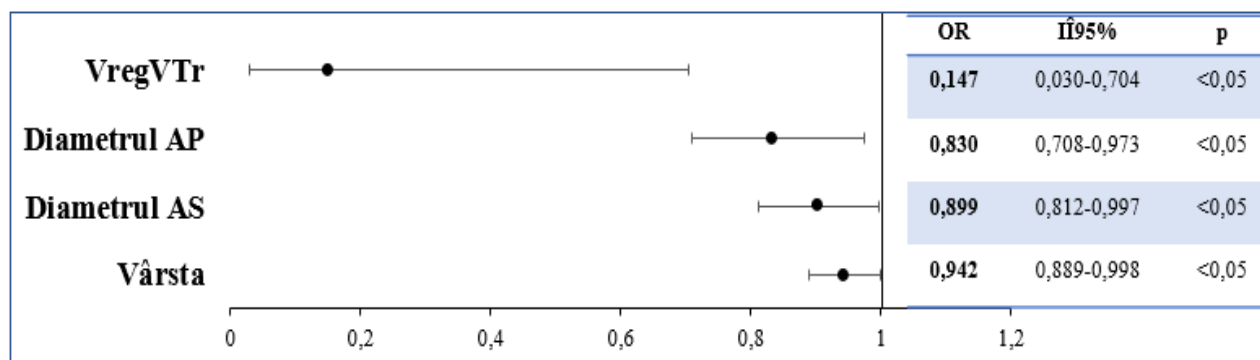


Figura 7. Determinanții prognostici ai ameliorării FEVS la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: AP- Artera pulmonară, AS- Atriul stâng, VregVTr- Velocitatea maximă a regurgitării tricuspide

Analiza statistică multivariată a acestor variabile a identificat determinanții prognostici pentru ameliorarea FEVS la 12 luni după evenimentul cardiac acut: vârsta ($OR=0,942$, $Î\hat{I}=0,889-0,998$, $p<0,05$), diametrul AS ($OR=0,899$, $Î\hat{I}=0,812-0,997$, $p<0,05$), VregVTr ($OR=0,147$, $Î\hat{I}=0,030-0,704$, $p<0,05$), diametrul AP ($OR=0,830$, $Î\hat{I}=0,708-0,973$, $p<0,05$) (figura 7).

Așadar, populația cercetată de subiecți cu IC ischemică supuși revascularizării miocardice s-a caracterizat prin prevalarea fenotipului IC-FEp, a cărui pondere a crescut constant pe parcursul supravegherii. NT-proBNP nu s-a modificat semnificativ în lotul general, dar s-a redus considerabil la subiecții cu fenotip IC-FEr. FEVS a înregistrat o evoluție pozitivă importantă la nivel de cohortă, cu o magnitudine superioară la fenotipurile IC-FEr și IC-FEur. VregVTr s-a dovedit a fi un factor prognostic puternic al IC cu FEVS ameliorată, deopotrivă cu vârsta, diametrul AP și AS.

3.2. Modificarea parametrilor sugestivi pentru hipertensiune pulmonară la 12 luni după revascularizare miocardică

Prevalența HTP la 3 luni după revascularizare miocardică a constituit 58,1% (160 pct). În rezultatul estimării ecocardiografice a probabilității HTP la nivel de cohortă, PrHTP mică s-a apreciat la 41,8% (115 pct) dintre pacienți, PrHTP intermediară s-a determinat la 26,2% (72 pct), iar PrHTP înaltă s-a atestat la 32,0% (88 pct) (figura 8).

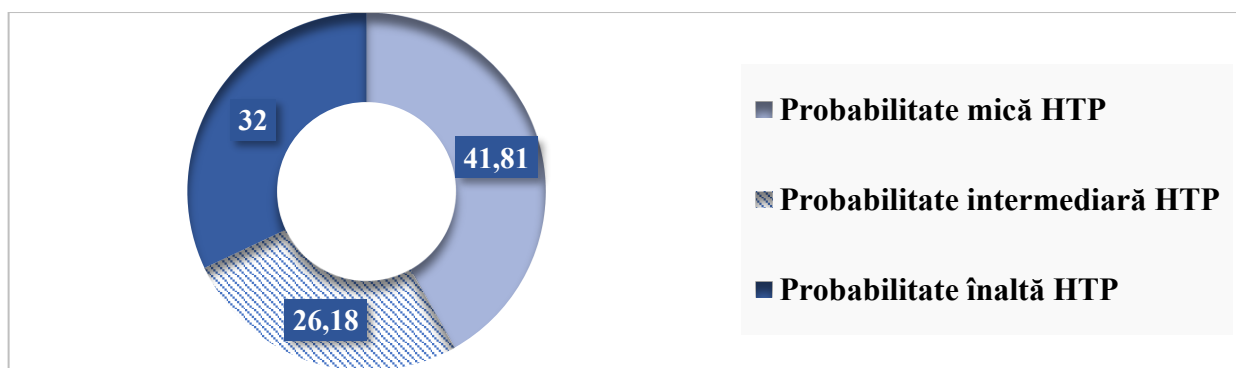


Figura 8. Repartizarea pacienților conform probabilității ecocardiografice de HTP la 3 luni după revascularizare miocardică, % (n=275)

3.2.1. Caracteristica generală a pacienților divizați conform probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară

Pacienții cu PrHTP mică au prezentat o vârstă medie inferioară ($61,68\pm0,84$ ani) în comparație cu subiecții cu PrHTP intermediară ($64,04\pm1,13$ ani) și înaltă ($64,25\pm0,89$ ani), însă această diferență nu a fost statistic semnificativă ($p=0,08$). Totodată, pacienții divizați conform PrHTP nu s-au diferențiat important în funcție de gen, bărbații constituind 76,5% (88 pct) dintre subiecții cu PrHTP mică, 77,8% (56 pct) dintre cei cu HTP intermediară și 83,0% (73 pct) dintre

pacienții cu HTP înaltă, $\chi^2=1,31$, $p>0,05$.

Preexistența unui IMV a fost mai frecvent atestată în anamnestical pacienților cu PrHTP înaltă (50,0%, 44 pct) și intermediară (43,1%, 31 pct) în comparație cu cei fără semne ecocardiografice de HTP (25,2%, 29 pct), $\chi^2=14,15$, $p=0,001$. Localizarea IMV a fost similară în toate cele 3 grupuri ($\chi^2=6,82$, $p>0,05$). Pacienții cu semne ecocardiografice de HTP au prezentat mai frecvent anevrism al VS în anamnestical (PrHTP înaltă: 32,8%, 21 pct vs PrHTP intermediară: 17,3%, 9 pct vs PrHTP mică: 8,6%, 7 pct, $\chi^2=13,79$, $p=0,001$) (tabelul 13).

În cele 3 grupuri stratificate conform probabilității HTP, rata pacienților cu leziuni aterosclerotice triconariene determinate la coronarografie a fost înaltă, fără o diferență statistic importantă ($\chi^2=10,59$, $p>0,05$). Totodată, ponderea afectării aterosclerotice semnificative a arterei descendente anterioare ($\chi^2=2,01$, $p>0,05$) și arterei coronare drepte ($\chi^2=5,25$, $p=0,072$) a fost asemănătoare. În schimb, afectarea aterosclerotică importantă a arterei circumflexe s-a decelat mai frecvent la pacienții cu PrHTP intermediară (69,4%, 50 pct) spre deosebire de PrHTP înaltă (52,3%, 46 pct) sau PrHTP mică (48,7%, 56 pct), $\chi^2=8,18$, $p<0,05$ (tabelul 14). Rata revascularizării parțiale a fost comparabilă la acești subiecți (PrHTP înaltă: 12,2%, 14 pct; PrHTP intermediară: 8,3%, 6 pct; PrHTP mică 11,4%, 10 pct, $\chi^2=0,69$, $p>0,05$).

Tabelul 13. Povara aterosclerotică a pacienților cu semne ecocardiografice de HTP

Parametrul		PrHTP mică (n=115)	PrHTP intermediară (n=72)	PrHTP înaltă (n=88)	χ^2	p
Durata BCI, ani (M±m)		0,88 ± 0,21	1,88 ± 0,37	1,59 ± 0,38	-	0,061
IMV preexistent, % (n)		25,2% (29)	43,1% (31)	50,0% (44)	14,15	0,001
Anevriism VS, % (n)		8,6% (7)	17,3% (9)	32,8% (21)	13,79	0,001
Localizare IMV, % (n)	anterior/lateral	56,3% (40)	40,3% (25)	47,4% (36)	6,82	0,145
	inferior/posterior	43,8% (42)	59,7% (37)	52,6% (40)		
Numărul de artere coronare afectate conform coronarografiei, % (n)	Monocoronarian	17,4% (20)	9,7% (7)	12,5% (11)	10,59	0,102
	Bicoronarian	22,6% (26)	11,1% (8)	27,3% (24)		
	Tricoronarian	57,4% (66)	73,6% (53)	56,8% (50)		
	Multivascular	2,6% (3)	5,6% (4)	3,4% (3)		
Afectare aterosclerotică semnificativă ADA, % (n)		80,0% (92)	83,3% (60)	87,5% (77)	2,01	0,365
Afectare aterosclerotică semnificativă ACD, % (n)		55,7% (64)	72,2% (52)	63,6% (56)	5,25	0,072
Afectare aterosclerotică semnificativă aCx, % (n)		48,7% (56)	69,4% (50)	52,3% (46)	8,18	0,017

Notă: ACD– artera coronară dreaptă, ADA– artera descendentă anterioară, aCx– artera circumflexă, BCI- Boală cardiacă ischemică, IMV- Infarct miocardic vechi, PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară.

Pacienții cu semne ecocardiografice de HTP au suportat mai frecvent revascularizare miocardică prin B/Pc (PrHTP înaltă: 62,5%, 55 pct vs PrHTP intermediară: 59,7%, 43 pct vs

PrHTP mică: 45,2%, 52 pct). Ponderea PCI a fost superioară în grupul PrHTP mică (PrHTP mică: 54,8%, 63 pct vs PrHTP intermediară: 40,3%, 29 pct vs PrHTP înaltă: 37,5%, 33 pct), $\chi^2=7,06$, $p<0,05$. Totodată, dintre pacienții supuși revascularizării miocardice prin B/Pc, cei cu PrHTP înaltă și intermediară au suportat mai frecvent intervenții chirurgicale complexe. Astfel, B/Pc asociat cu corecție valvulară s-a efectuat în câte 54,5% de cazuri din grupul PrHTP înaltă și intermediară în comparație cu 42,3% (22 pct) de cazuri în grupul PrHTP mică. Ponderea pacienților cu intervenție chirurgicală combinată, incluzând plastia de anevrism al VS și corecția valvulară, a fost semnificativ mai elevată la subiecții cu PrHTP înaltă (23,6%, 13 pct) în comparație cu cei cu PrHTP intermediară (11,4%, 5 pct) și mică (9,6%, 5 pct). Pe de altă parte, pacienții fără semne ecocardiografice de HTP au suportat mai frecvent B/Pc izolat (46,2%, 24 pct) spre deosebire de subiecții cu PrHTP intermediară (27,3%, 12 pct) și înaltă (20,0%, 11 pct), $\chi^2=13,55$, $p<0,05$ (tabelul 14).

Tabelul 14. Particularitățile revascularizării miocardice în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP

Parametrul		PrHTP mică (n=115)	PrHTP intermediară (n=72)	PrHTP înaltă (n=88)	χ^2	p
Tipul revascularizării miocardice, % (n)	B/Pc	45,2% (52)	59,7% (43)	62,5% (55)	7,06	0,029
	PCI	54,8% (63)	40,3% (29)	37,5% (33)		
Complexitatea intervenției chirurgicale cardiace, % (n)	B/Pc izolat	46,2% (24)	27,3% (12)	20,0% (11)	13,55	0,035
	B/Pc + plastie anevrism VS	1,9% (1)	6,8% (3)	1,8% (1)		
	B/Pc + corecție valvulară	42,3% (22)	54,5% (24)	54,5% (30)		
	Intervenție chirurgicală mixtă	9,6% (5)	11,4% (5)	23,6% (13)		

Notă: B/Pc- By-pass coronarian, PCI- Intervenție coronariană percutană, PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară

Analizând comorbiditățile CV ale pacienților divizați în funcție de probabilitatea de HTP am notat o distribuție omogenă a hipertensiunii arteriale ($\chi^2=4,65$, $p>0,05$). La pacienții cu PrHTP înaltă s-a decelat mai frecvent forma permanentă a fibrilației atriale față de cei cu PrHTP intermediară și mică (21,6%, 19 pct vs 5,6%, 4 pct vs 2,6%, 3 pct). Totodată, forma paroxistică a acesteia a fost atestată preponderent la subiecții cu PrHTP intermediară (22,2%, 16 pct) și mică (19,1%, 22 pct) și semnificativ mai rar la pacienții din grupul PrHTP înaltă (17,0%, 15 pct), $\chi^2=23,13$, $p<0,001$ (tabelul 15). Deși, IMC al pacienților cu PrHTP înaltă ($30,88\pm0,42$ kg/m²) și intermediară ($29,60\pm0,53$ kg/m²) a fost semnificativ superior în comparație cu subiecții cu PrHTP mică ($30,88\pm0,42$ kg/m²), $p<0,01$, distribuția conform gradelor de obezitate nu a decelat diferențe statistice autentice.

Pacienții cu PrHTP înaltă și intermediară au avut un scor CCI elevat important în comparație cu subiecții cu PrHTP mică ($3,97 \pm 0,18$ vs $3,82 \pm 0,21$ vs $3,03 \pm 0,13$ puncte, respectiv, $p < 0,001$). Corespunzător, supraviețuirea estimată la 10 ani a fost redusă semnificativ în aceste grupuri (PrHTP înaltă: $50,07 \pm 3,30\%$ vs PrHTP intermediară: $52,32 \pm 3,92\%$ vs PrHTP mică: $68,18 \pm 2,46\%$, $p < 0,001$) (tabelul 15).

Tabelul 15. Probabilitatea ecocardiografică a HTP și comorbiditățile pacienților

Parametrul		PrHTP mică (n=115)	PrHTP intermediară (n=72)	PrHTP înaltă (n=88)	χ^2	P
Hipertensiune arterială, % (n)		81,7% (94)	90,3% (65)	90,9% (80)	4,65	0,097
Fibrilație atrială, % (n)	permanentă	2,6% (3)	5,6% (4)	21,6% (19)	23,13	<0,001
	paroxistică	19,1% (22)	22,2% (16)	17,0% (15)		
Obezitate, % (n)		36,5% (42)	44,4% (32)	52,2% (46)	5,05	0,08
Anemie, % (n)		9,6% (11)	8,3% (6)	16,1% (14)	2,96	0,22
Diabet zaharat tip 2, % (n)		28,7% (33)	30,6% (22)	38,6% (34)	2,39	0,302
BCR, % (n)		13,0% (15)	18,1% (13)	20,5% (18)	2,08	0,352
CCI scor, puncte		$3,03 \pm 0,13$	$3,82 \pm 0,21$	$3,97 \pm 0,18$	-	<0,001
CCI supraviețuire 10 ani, %		$68,18 \pm 2,46$	$52,32 \pm 3,92$	$50,07 \pm 3,30$	-	<0,001

Notă: BCR- Boală cronică renală, CCI- Indicele comorbidităților Charlson, PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară

Analizând rezultatele testelor biologice am remarcat un nivel redus al hemoglobinei la pacienții cu PrHTP înaltă, constituind $132,74 \pm 1,32$ g/l spre deosebire de cei cu PrHTP intermediară ($135,08 \pm 1,31$ g/l) și mică ($138,33 \pm 1,17$ g/l), $p < 0,01$. Totodată, la pacienții cu PrHTP înaltă s-a înregistrat o valoare mai scăzută a fierului seric ($11,95 \pm 0,49$ mcmol/l) în comparație cu grupul PrHTP intermediară ($12,36 \pm 0,52$ mcmol/l) și mică ($13,60 \pm 0,44$ mcmol/l), $p < 0,05$. Feritina serică, la fel, a fost inferioară la pacienții cu PrHTP înaltă și intermediară spre deosebire de cei cu PrHTP mică ($88,70 \pm 9,70$ μ g/l vs $96,26 \pm 14,62$ μ g/l vs $129,99 \pm 11,37$, $p < 0,05$).

Tabelul 16. Testele de laborator ale pacienților cu divers grad de probabilitate ecocardiografică de HTP

Parametrul	PrHTP mică (n=115)	PrHTP intermediară (n=72)	PrHTP înaltă (n=88)	F	p
Hemoglobina, g/l	$138,33 \pm 1,17$	$135,08 \pm 1,31$	$132,74 \pm 1,32$	5,33	0,005
Fier seric, mcmol/l	$13,60 \pm 0,44$	$12,36 \pm 0,52$	$11,95 \pm 0,49$	3,46	0,033
Feritina, μ g/l	$129,99 \pm 11,37$	$96,26 \pm 14,62$	$88,70 \pm 9,70$	3,64	0,029
Leucocite, $\times 10^9$	$7,26 \pm 0,17$	$7,48 \pm 0,24$	$7,87 \pm 0,22$	2,27	0,105
Uree, μ mol/l	$6,24 \pm 0,15$	$7,14 \pm 0,24$	$7,22 \pm 0,28$	6,43	0,002
Creatinina, μ mol/l	$87,38 \pm 1,85$	$97,28 \pm 2,98$	$102,38 \pm 3,0$	10,04	<0,001
RFG, ml/min/1,73m ²	$87,70 \pm 2,28$	$81,92 \pm 2,90$	$78,93 \pm 2,66$	3,31	0,038
Glucoza, mmol/l	$6,24 \pm 0,14$	$6,75 \pm 2,82$	$6,32 \pm 0,31$	3,18	0,043

Notă: PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, RFG- Rata filtrării glomerulare

Subiecții cu semne ecocardiografice de HTP au avut o afectare mai importantă a funcției renale. Astfel, atât ureea (PrHTP înaltă: $7,22 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/l}$ vs PrHTP intermediară: $7,14 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/l}$ vs PrHTP mică: $6,24 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,01$), cât și creatinina (PrHTP înaltă: $102,38 \pm 3,0$ $\mu\text{mol/l}$ vs PrHTP intermediară: $97,28 \pm 2,98$ $\mu\text{mol/l}$ vs PrHTP mică: $87,38 \pm 1,85$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$) au înregistrat valori superioare la bolnavii cu PrHTP înaltă. Prin urmare, RFG a fost inferioară la acești pacienți ($78,93 \pm 2,66$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) în comparație cu grupul PrHTP intermediară ($81,92 \pm 2,90$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) și mică ($87,70 \pm 2,28$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$), $p < 0,05$ (tabelul 16). Pacienții cu PrHTP intermediară au prezentat valori superioare ale glicemiei serice ($6,75 \pm 2,82$ mmol/l) în comparație cu grupul PrHTP înaltă ($6,32 \pm 0,31$ mmol/l) și cei cu PrHTP mică ($6,24 \pm 0,14$ mmol/l), $p < 0,05$.

3.2.2. Caracteristica parametrilor ecocardiografici definitorii ai probabilității de hipertensiune pulmonară

Caracterizând parametrii ecocardiografici definitorii utilizați pentru estimarea probabilității HTP am notat o VregVTr egală cu $3,04 \pm 0,02$ m/s la pacienții cu PrHTP înaltă, $2,67 \pm 0,01$ m/s la cei cu PrHTP intermediară și $2,45 \pm 0,02$ m/s la subiecții cu PrHTP mică, $p < 0,001$. În rezultat, au fost obținute următoarele valori medii ale PSAP în funcție de probabilitatea de HTP: PrHTP înaltă: $48,25 \pm 0,77$ mmHg, PrHTP intermediară: $35,89 \pm 0,47$ mmHg și PrHTP mică: $28,22 \pm 0,45$ mmHg, $p < 0,001$ (tabelul 17).

Tabelul 17. Parametrii ecocardiografici definitorii pentru estimarea probabilității de HTP

Parametrul	PrHTP mică (n=115)	PrHTP intermediară (n=72)	PrHTP înaltă (n=88)	F	p
VregVTr, m/s	$2,45 \pm 0,02$	$2,67 \pm 0,01$	$3,04 \pm 0,02$	193,35	<0,001
PSAP, mmHg	$28,22 \pm 0,45$	$35,89 \pm 0,47$	$48,25 \pm 0,77$	324,74	<0,001
TAccTej VD, ms	$129,21 \pm 1,42$	$100,72 \pm 1,92$	$85,56 \pm 1,22$	237,75	<0,001
Velocitatea diastolică precoce a regurgitării valvei pulmonare, m/s	$1,00 \pm 0,02$	$1,50 \pm 0,04$	$1,87 \pm 0,04$	187,17	<0,001
Diametrul AP, mm	$23,87 \pm 0,27$	$26,83 \pm 0,30$	$27,16 \pm 0,27$	44,41	<0,001
VCI, mm	$17,74 \pm 0,24$	$19,46 \pm 0,33$	$22,19 \pm 0,31$	63,81	<0,001
Colabare inspiratorie redusă a VCI, % (n)	3,5% (4)	25,0% (18)	63,6% (56)	88,74	<0,001
Aria AD, cm^2	$17,22 \pm 0,20$	$21,86 \pm 0,49$	$25,65 \pm 0,63$	98,61	<0,001
TAPSE/PSAP, mm/mmHg	$0,70 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$	134,93	<0,001

Notă: AD– Atriul drept, AP– Artera pulmonară, PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, PSAP- Presiunea sistolică în artera pulmonară, TAccTej VD- Timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept, TAPSE- Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VCI- Vena cavă inferioară, VregVTr- Velocitatea maximă a regurgitării valvei tricuspide

Concomitent cu măsurarea VregVTr, au fost luate în considerare și semnele ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP, recomandate în evaluarea probabilității acesteia. Dintre parametrii ce țin de ventriculi, raportul DbVD/DTD VS nu a depășit valoarea 1

la nici un pacient dintre cei incluși în cercetare, iar aplatizarea SIV a fost decelată la doar 2 pacienți cu PrHTP înaltă. Totodată, raportul TAPSE/PSAP a înregistrat valori inferioare la bolnavii cu PrHTP înaltă, constituind $0,36 \pm 0,01$ mm/mmHg, în comparație cu subiecții cu PrHTP intermediară ($0,50 \pm 0,01$ mm/mmHg) și mică ($0,70 \pm 0,01$ mm/mmHg), $p < 0,001$.

Referindu-ne la parametrii ce țin de AP, am notat o valoare medie a TAccTej VD de $85,56 \pm 1,22$ ms în grupul PrHTP înaltă, fiind semnificativ redusă în comparație cu grupul PrHTP intermediară, unde a fost egală cu $100,72 \pm 1,92$ ms și cu grupul PrHTP mică, constituind $129,21 \pm 1,42$ ms, $p < 0,001$. Velocitatea diastolică precoce a regurgitării valvei pulmonare înregistrată la pacienții cu PrHTP înaltă a fost egală cu $1,87 \pm 0,04$ m/s, la cei cu PrHTP intermediară - $1,50 \pm 0,04$ m/s și la cei cu PrHTP mică - $1,00 \pm 0,02$ m/s, $p < 0,001$. În grupul PrHTP înaltă s-a determinat un diametru al AP de $27,16 \pm 0,27$ mm, în comparație cu cei cu PrHTP intermediară - $26,83 \pm 0,30$ mm și mică - $23,87 \pm 0,27$ mm, $p < 0,001$.

Diametrul VCI apreciat la pacienții cu PrHTP înaltă a constituit $22,19 \pm 0,31$ mm, la cei cu PrHTP intermediară s-a notat $19,46 \pm 0,33$ mm și la subiecții cu PrHTP mică a fost egal cu $17,74 \pm 0,24$ mm, $p < 0,001$. Colabarea inspiratorie redusă a fost identificată la 63,6% (56 pct) dintre pacienții cu PrHTP înaltă, la 25,0% (18 pct) dintre cei cu PrHTP intermediară și la 3,5% (4 pct) dintre subiecții cu PrHTP mică, $\chi^2 = 88,74$, $p < 0,001$. Aria AD înregistrată la pacienții cu PrHTP înaltă a constituit $25,65 \pm 0,63$ cm², fiind superioară față de valoarea medie notată în grupul PrHTP intermediară ($21,86 \pm 0,49$ cm²) și PrHTP mică ($17,22 \pm 0,20$ cm²), $p < 0,001$.

Tabelul 18. Parametrii definatorii estimați ecocardiografic ai subtipurilor HTP

Parametrul	PrHTP mică (n=114)	PrHTP intermediară (n=67)	PrHTP înaltă (n=82)	F	p
PMAP, mmHg	$20,43 \pm 0,62$	$34,03 \pm 0,64$	$40,51 \pm 0,55$	281,62	<0,001
PCB, mmHg	$12,29 \pm 0,20$	$16,69 \pm 0,32$	$18,17 \pm 0,27$	155,70	<0,001
RVP, WU	$0,99 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,04$	$1,96 \pm 0,06$	95,89	<0,001

Notă: PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, PCB- Presiunea capilarului pulmonar blocat, PMAP- Presiunea medie în artera pulmonară, RVP- Rezistența vasculară pulmonară

În vederea delimitării subtipurilor HTP, ne-am propus estimarea parametrilor definatorii prin intermediul ecocardiografiei (tabelul 18). PMAP a fost egală cu $40,51 \pm 0,55$ mmHg la pacienții cu PrHTP înaltă, $34,03 \pm 0,64$ mmHg la cei cu PrHTP intermediară și $20,43 \pm 0,62$ mmHg la subiecții cu PrHTP mică, $p < 0,001$. În grupul PrHTP înaltă s-a determinat o valoare medie a PCB de $18,17 \pm 0,27$ mmHg în comparație cu grupul PrHTP intermediară, unde aceasta a constituit $16,69 \pm 0,32$ mmHg, și cu grupul PrHTP mică, fiind egală cu $12,29 \pm 0,20$ mmHg, $p < 0,001$. RVP estimată la pacienții cu PrHTP înaltă a fost $1,96 \pm 0,06$ WU, pe când la subiecții cu PrHTP intermediară și mică a constituit $1,46 \pm 0,04$ WU și $0,99 \pm 0,04$ WU, respectiv, $p < 0,001$.

Stratificarea subtipurilor HTP în baza datelor estimate prin ecocardiografie a denotat o prevalență a HTP-Ipc de 43,3% și a HTP-Cpc de 10,9% la nivel de cohortă. Totodată, toți

pacienții cu PrHTP intermediară au fost atribuiți subtipului HTP-Ipc, iar dintre bolnavii cu PrHTP înaltă, 63,4% (52 pct) au fost clasificați în subtipul HTP-Ipc, pe când 36,6% (30 pct) au fost catalogați în subtipul HTP-Cpc, $\chi^2=317,17$, $p<0,001$ (figura 9).

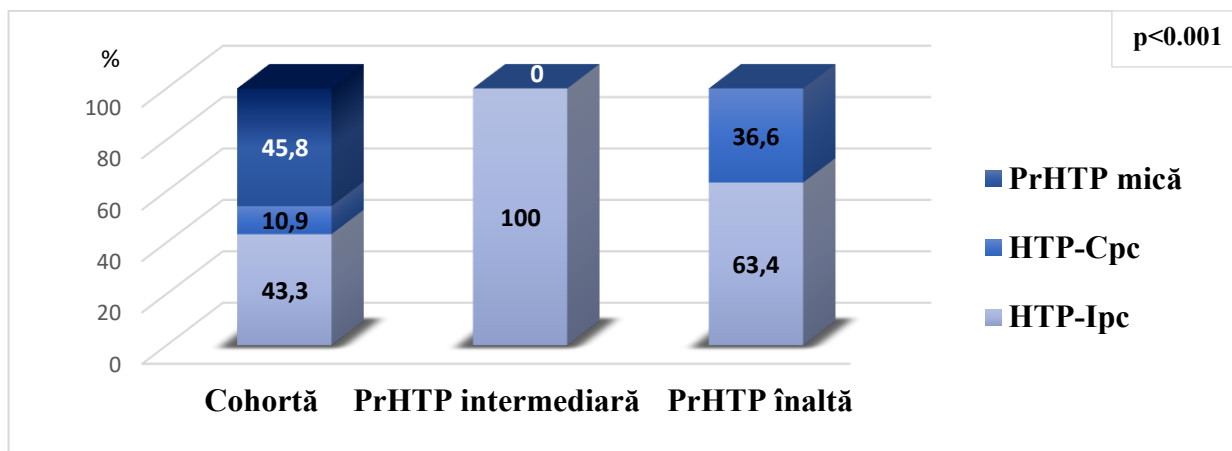


Figura 9. Distribuția pacienților conform subtipurilor HTP: HTP-Ipc și HTP-Cpc estimate ecocardiografic în raport cu probabilitatea HTP, % (n=263)

Notă: HTP-Cpc- Hipertensiune pulmonară combinată post- și pre-capilară, HTP-Ipc- Hipertensiune pulmonară izolată postcapilară, PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară

3.2.3. Corelarea hipertensiunii pulmonare și a subtipurilor acesteia cu fenotipurile insuficienței cardiace la pacienții care au suportat revascularizare miocardică

Cercetarea repartiției pacienților în raport cu probabilitatea ecocardiografică de HTP și fenotipul IC a atestat diferențe statistic autentice ($\chi^2=19,21$, $p=0,001$). În grupul PrHTP înaltă, IC-FEr a constituit 34,1% (30 pct), IC-FEur a marcat 15,9% (14 pct) și IC-FEp - 50,0% (44 pct). Rata pacienților cu IC-FEur și IC-FEr în grupul PrHTP intermediară a fost egală, înregistrând 18,1% (13 pct), iar IC-FEp a constituit 63,9% (46 pct). Distribuția subiecților cu PrHTP mică a fost următoarea: IC-FEp – 74,8% (86 pct), IC-FEur – 14,8% (17 pct), IC-FEr – 10,4% (12 pct).

Analiza corelațională a PrHTP cu fenotipul IC a decelat o interdependență semnificativă de o intensitate mai slabă la etapa precoce post-revascularizare miocardică (coeficient de contingență $\chi^2=0,256$, v Cramer=0,186, $p=0,001$), cu majorarea intensității corelației către 12 luni după evenimentul acut (coeficient de contingență $\chi^2=0,344$, v Cramer=0,259, $p<0,001$).

Cât despre funcția sistolică a VS, pacienții cu semne ecocardiografice de HTP au înregistrat valori inferioare în comparație cu cei fără HTP. FEVS a constituit $46,76\pm 1,17\%$ în grupul PrHTP înaltă, fiind semnificativ redusă în comparație cu grupul PrHTP intermediară ($50,10\pm 1,07\%$), dar și cu PrHTP mică ($53,68\pm 0,72\%$), $p<0,001$. IPM Tei VS a fost elevat notabil la pacienții cu PrHTP înaltă și intermediară spre deosebire de cei cu PrHTP mică ($0,47\pm 0,03$ vs $0,45\pm 0,04$ vs $0,34\pm 0,01$, $p<0,01$). Doar S' VS apreciată la nivel de inel mitral lateral, nu și septal, a prezentat diferențe statistic veridice în funcție de PrHTP (înaltă: $7,39\pm 0,18$ cm/s vs intermediară: $8,10\pm 0,22$ cm/s vs mică: $8,24\pm 0,12$ cm/s, $p=0,001$). Pacienții cu PrHTP

intermediară au înregistrat cea mai mare valoare medie a MAPSE ($17,66 \pm 0,43$ mm) în comparație cu cei cu PrHTP mică ($17,40 \pm 0,29$ mm) și înaltă ($16,39 \pm 0,27$ mm), $p < 0,05$.

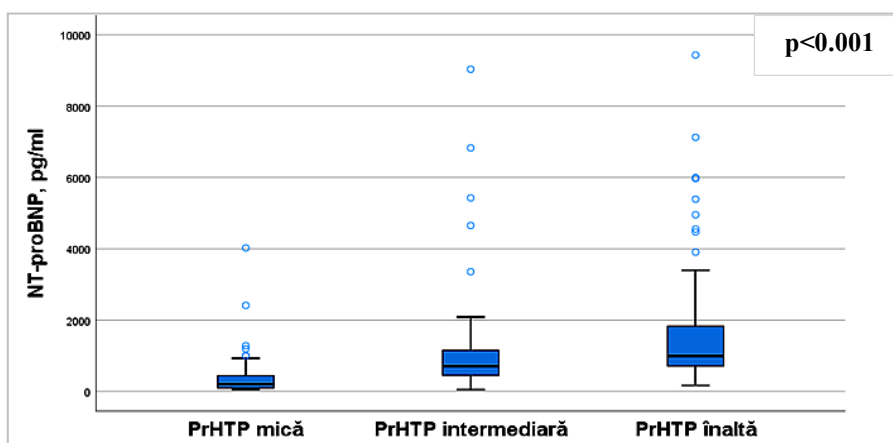


Figura 10. Nivelul seric al NT-proBNP (pg/ml) în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP, (n=251)

Notă: NT-proBNP- Fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B, PrHTP- probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară

La pacienții cu PrHTP înaltă s-a apreciat un nivel seric al NT-proBNP semnificativ mai elevat, constituind $1819,37 \pm 241,80$ pg/ml, spre deosebire de subiecții cu PrHTP intermediară, la care valoarea medie a NT-proBNP a fost egală cu $1124,19 \pm 182,82$ pg/ml și cei cu PrHTP mică, care au înregistrat un nivel de $370,67 \pm 51,10$ pg/ml, $p < 0,001$ (figura 10).

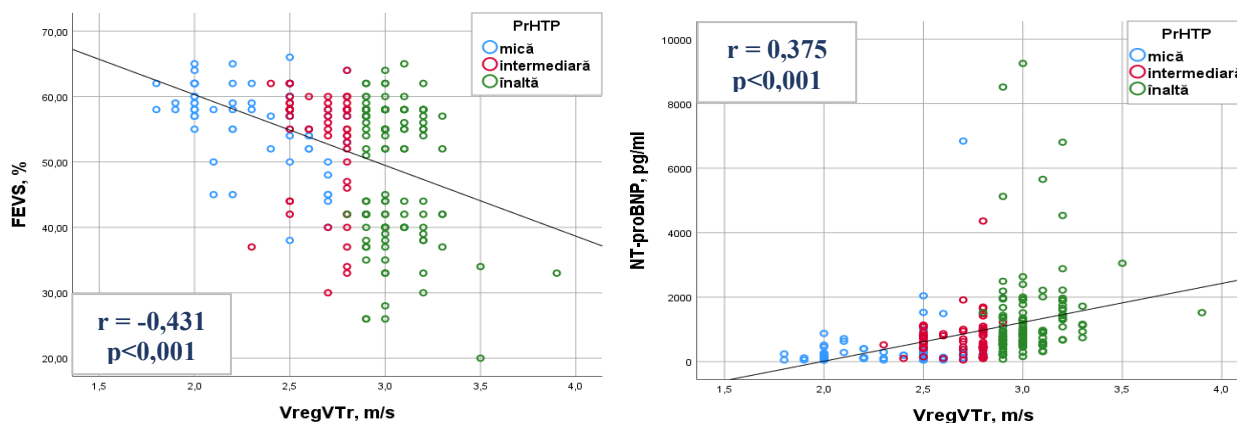


Figura 11. Corelarea VregVTr cu FEVS și NT-proBNP

Notă: FEVS- Frația de ejeție a ventriculului stâng, NT-proBNP- Fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B, VregVTr- Velocitatea maximă a regurgitării valvei tricuspide

VregVTr a notat valori superioare la pacienții cu fenotip IC-FEr, constituind $2,86 \pm 0,04$ m/s, diminuându-se în grupurile IC-FEur ($2,75 \pm 0,04$ m/s) și IC-FEp ($2,63 \pm 0,02$ m/s), $p < 0,001$. Astfel, VregVTr a corelat semnificativ cu fenotipul IC, $r = 0,367$, $p < 0,001$. Cercetând interconexiunea variabilelor parametrice definitorii ale HTP în raport cu indicatorii IC am identificat o corelație negativă, moderată și semnificativă dintre VregVTr și FEVS ($r = -0,431$, $p < 0,001$), dar și o interconexiune pozitivă statistic autentică cu nivelul seric al NT-proBNP ($r = 0,375$, $p < 0,001$) (figura 11). Analiza corelațională a VregVTr și altor parametri ecocardiografici

ce caracterizează funcția sistolică a VS a identificat corelații negative și semnificative cu: S' lateral VS ($r = -0,425$, $p < 0,001$), MAPSE ($r = -0,304$, $p < 0,001$), precum și o corelație pozitivă cu IPM Tei VS ($r = 0,339$, $p < 0,001$).

PSAP a fost semnificativ mai elevată la pacienții cu IC-FEr ($42,09 \pm 1,52$ mmHg) în comparație cu fenotipurile IC-FEur ($38,59 \pm 1,55$ mmHg) și IC-FEp ($34,44 \pm 0,68$ mmHg), $p < 0,001$. Prin continuitate, s-a apreciat o interdependență statistic autentică cu fenotipul IC ($r = 0,383$, $p < 0,001$). PSAP a demonstrat o corelație moderată, negativă și statistic importantă cu FEVS ($r = -0,447$, $p < 0,001$), dar și o interdependență pozitivă și semnificativă, de intensitate moderată cu valoarea NT-proBNP ($r = 0,449$, $p < 0,001$) (figura 12). Cercetarea interrelației dintre PSAP și S' lateral VS ($r = -0,433$, $p < 0,001$), MAPSE ($r = -0,344$, $p < 0,001$), IPM Tei VS ($r = 0,350$, $p < 0,001$) a scos în evidență interconexiuni statistic veridice.

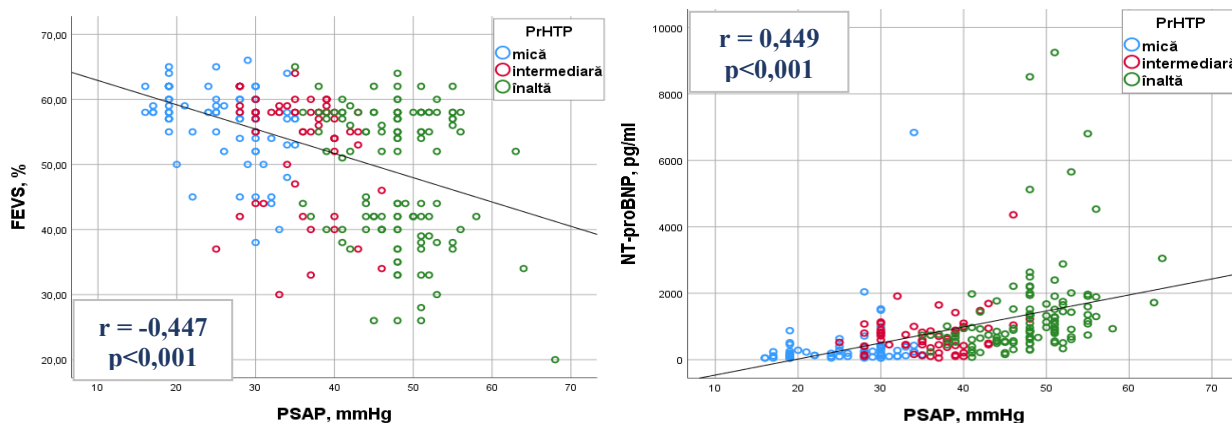


Figura 12. Corelarea PSAP cu FEVS și NT-proBNP

Notă: FEVS- Frația de ejeție a ventriculului stâng, NT-proBNP- Fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B, PSAP- Presiunea sistolică în artera pulmonară

Studiind interconexiunea dintre subtipurile HTP și fenotipurile IC am remarcat o predominare a fenotipului IC-FEp la subiecții cu subtip HTP-Ipc (IC-FEp: 64,7%, 77 pct, IC-FEur: 16,0%, 19pct, IC-FEr: 19,3%, 23 pct). În același timp, jumătate dintre pacienții cu subtip HTP-Cpc au prezentat fenotip IC-FEr (IC-FEp: 26,7%, 8 pct, IC-FEur: 23,3%, 7pct, IC-FEr: 50%, 15 pct), $\chi^2=28,95$, $p < 0,001$. Astfel, am identificat o corelație statistic autentică la etapa T-3 (coeficient de contingență $\chi^2=0,315$, v Cramer=0,235, $p < 0,001$), iar intensitatea acestei relații se augmentează către etapa T-12 (coeficient de contingență $\chi^2=0,377$, v Cramer=0,288, $p < 0,001$).

Parametrii estimați prin ecocardiografie, care au stat la baza definirii subtipurilor de HTP, au corelat statistic semnificativ cu caracteristicile fenotipurilor IC. Valoarea medie a PMAP a fost superioară la pacienții cu fenotip IC-FEr ($35,05 \pm 1,37$ mmHg) regresând în grupurile IC-FEur ($31,43 \pm 1,65$ mmHg) și IC-FEp ($28,63 \pm 0,79$ mmHg), $p < 0,001$, fiind asociată semnificativ cu fenotipul IC ($r = 0,301$, $p < 0,001$). Am identificat o interrelație pozitivă și semnificativă a PMAP cu nivelul seric al NT-proBNP ($r = 0,390$, $p < 0,001$), dar și o corelare semnificativă și negativă cu

FEVS ($r = -0,332$, $p < 0,001$). S-au înregistrat interconexiuni semnificative și cu parametrii funcției sistolice longitudinale a VS: S' lateral VS ($r = -0,436$, $p < 0,001$), S' septal VS ($r = -0,408$, $p < 0,001$), MAPSE ($r = -0,347$, $p < 0,001$), dar și cu IPM Tei VS ($r = 0,395$, $p < 0,001$).

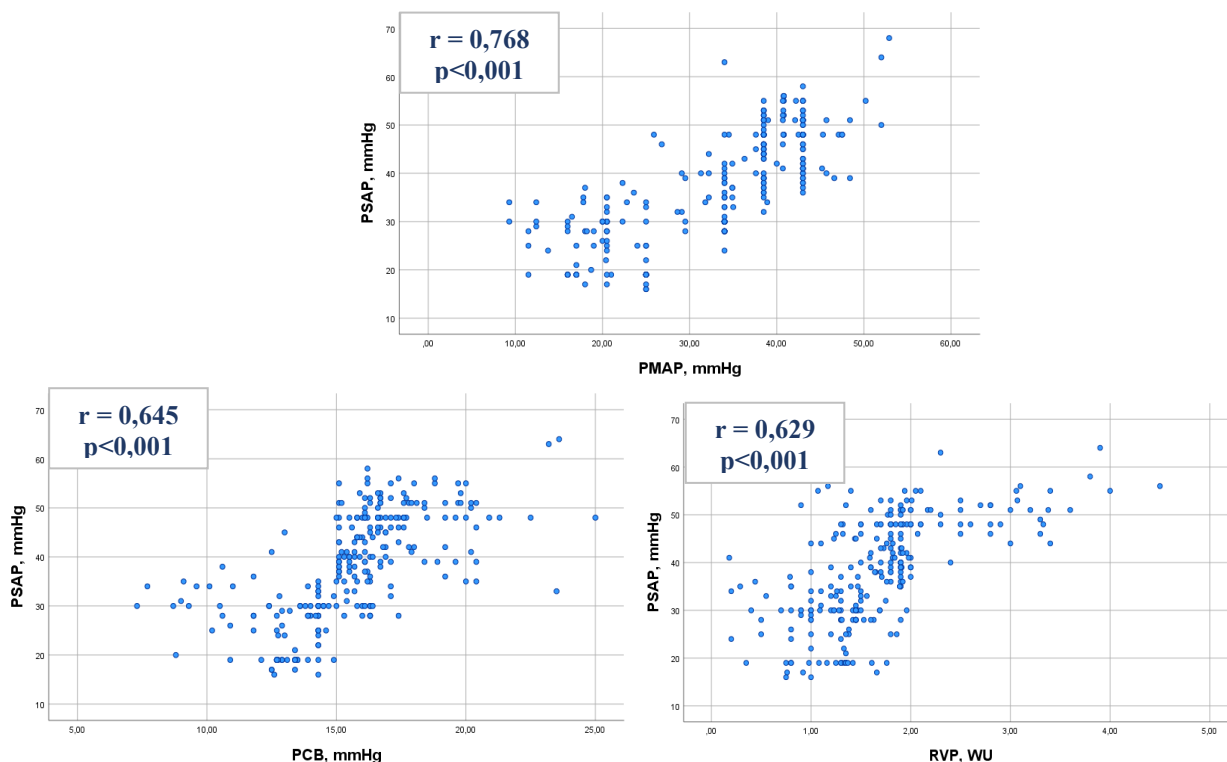


Figura 13. Corelarea PSAP cu valorile PMAP, PCB și RVP estimate ecocardiografic

Notă: PCB- Presiunea capilarului pulmonar bocat, PMAP- Presiunea medie în artera pulmonară, PSAP- Presiunea sistolică în artera pulmonară, RVP- Rezistența vasculară pulmonară

PCB estimată ecocardiografic a prezentat valori mai elevate la pacienții cu fenotip IC-FER ($17,31 \pm 0,62$ mmHg) spre deosebire de grupul IC-FEur ($15,10 \pm 0,55$ mmHg) și IC-FEp ($14,68 \pm 0,23$ mmHg), $p < 0,001$, corelând semnificativ cu fenotipul IC ($r = 0,358$, $p < 0,001$). PCB a înregistrat o corelație pozitivă moderată cu valoarea NT-proBNP ($r = 0,492$, $p < 0,001$), dar și o relație inversă, statistic importantă cu FEVS ($r = -0,375$, $p < 0,001$). În același timp, s-a determinat o interdependență statistic autentică cu: S' lateral VS ($r = -0,415$, $p < 0,001$), S' septal VS ($r = -0,425$, $p < 0,001$), MAPSE ($r = -0,324$, $p < 0,001$) și IPM Tei VS ($r = 0,402$, $p < 0,001$).

RVP apreciată ecocardiografic a fost superioară la pacienții cu fenotip IC-FER ($1,81 \pm 0,1$ WU) în comparație cu IC-FEur ($1,39 \pm 0,1$ WU) și IC-FEp ($1,32 \pm 0,04$ WU), $p < 0,001$, corelând cu fenotipul IC ($r = 0,380$, $p < 0,001$). În același timp, a marcat o relație de interdependență negativă cu FEVS ($r = -0,390$, $p < 0,001$), precum și o corelație pozitivă și importantă cu valoarea NT-proBNP ($r = 0,390$, $p < 0,001$). S-au atestat interconexiuni semnificative dintre RVP și IPM Tei VS ($r = 0,419$, $p < 0,001$), S' lateral VS ($r = -0,399$, $p < 0,001$), S' septal VS ($r = -0,393$, $p < 0,001$), MAPSE ($r = -0,353$, $p < 0,001$).

Totodată, am consemnat o corelare puternică pozitivă a PSAP cu PMAP ($r = 0,768$,

$p < 0,001$), PCB ($r = 0,645$, $p < 0,001$) și RVP ($r = 0,629$, $p < 0,001$) (figura 13). Simultan, VregVTr a înregistrat o interdependență puternică și pozitivă cu PMAP ($r = 0,731$, $p < 0,001$), precum și o corelare moderată și pozitivă cu PCB ($r = 0,575$, $p < 0,001$) și RVP ($r = 0,580$, $p < 0,001$).

3.2.4. Capacitatea de efort la pacienții cu semne ecocardiografice de hipertensiune pulmonară

Capacitatea funcțională, evaluată prin distanța parcursă în timpul TM6M, a fost redusă semnificativ la pacienții cu PrHTP înaltă, constituind $294,64 \pm 7,95$ m, la cei cu PrHTP intermediară a fost egală cu $308,55 \pm 9,47$ m, fiind superioară în grupul PrHTP mică – $332,65 \pm 6,34$ m, $p = 0,001$ (figura A5.2).

Tabelul 19. Capacitatea de efort evaluată în timpul TECP în dependență de probabilitatea ecocardiografică de HTP

Parametrul	PrHTP mică (n=87)	PrHTP intermediară (n=49)	PrHTP înaltă (n=61)	F	p
VO ₂ p, ml/min	$1241,18 \pm 33,60$	$1157,41 \pm 49,66$	$1121,61 \pm 40,68$	2,65	0,073
VO ₂ %pred, %	$59,72 \pm 1,36$	$55,39 \pm 1,95$	$51,98 \pm 1,49$	6,86	0,001
VO ₂ p/kg, ml/min/kg	$15,20 \pm 0,39$	$13,48 \pm 0,53$	$11,96 \pm 0,40$	15,44	<0,001
VO ₂ pulse, %	$85,55 \pm 1,87$	$81,44 \pm 2,65$	$76,47 \pm 2,35$	4,53	0,012
Pragul anaerob, %	$50,31 \pm 1,72$	$47,18 \pm 2,22$	$39,05 \pm 1,62$	10,22	<0,001
Sarcina efectuată, W	$107,66 \pm 2,96$	$99,57 \pm 4,60$	$90,11 \pm 3,53$	6,65	0,002
VO ₂ p/W, ml/min/W	$11,30 \pm 0,24$	$11,21 \pm 0,34$	$11,32 \pm 0,35$	0,03	0,969
Puterea circulatorie, mmHg*ml/min/kg	$2298,89 \pm 71,33$	$2103,26 \pm 105,16$	$1824,97 \pm 82,32$	8,78	<0,001
RER	$1,05 \pm 0,01$	$1,05 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,01$	8,01	<0,001

Notă: PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, RER- Rata schimbului respirator, VO₂p- Consumul de oxigen de vârf

Rata pacienților cu semne ecocardiografice de HTP care au reușit să efectueze un TECP submaximal a fost semnificativ redusă. Astfel, 26,2% (16 pct) dintre bolnavii cu PrHTP înaltă și 38,8% (19 pct) dintre cei cu PrHTP intermediară au îndeplinit criteriile necesare, iar ponderea subiecților fără HTP care au reușit să atingă pragul de efort submaximal a fost superioară – 51,7% (45 pct), $\chi^2 = 9,75$, $p < 0,01$. Astfel, RER a fost semnificativ redusă la pacienții cu PrHTP înaltă ($0,98 \pm 0,01$) în comparație cu PrHTP intermediară și mică ($1,05 \pm 0,01$ și $1,05 \pm 0,01$), $p < 0,001$. Totodată, sarcina efectuată în timpul TECP a fost inferioară la pacienții cu PrHTP înaltă și intermediară în comparație cu cei fără HTP ($90,11 \pm 3,53$ W vs $99,57 \pm 4,60$ W vs $107,66 \pm 2,96$ W, respectiv, $p < 0,01$). Totuși, FCC atinsă la efort maxim raportată la FCC maximă prezisă a fost comparabilă (PrHTP înaltă: $69,82 \pm 1,56\%$ vs PrHTP intermediară: $67,86 \pm 1,55\%$ vs PrHTP mică: $70,74 \pm 1,00\%$, $p > 0,05$). Capacitatea de efort, exprimată prin VO₂p, a fost inferioară la pacienții cu semne ecocardiografice de HTP (tabelul 19). Raportând VO₂p la valoarea maximă prezisă, am notat valori semnificativ mai scăzute la bolnavii cu PrHTP înaltă și intermediară

($51,98 \pm 1,49\%$ și $55,39 \pm 1,95\%$, respectiv) spre deosebire de subiecții cu PrHTP mică ($59,72 \pm 1,36\%$), $p=0,001$. Similar, VO_2p/kg a fost inferior la pacienții cu semne ecocardiografice de HTP (PrHTP înaltă: $11,96 \pm 0,40$ ml/min/kg, PrHTP intermediară: $13,48 \pm 0,53$ ml/min/kg, PrHTP mică: $15,20 \pm 0,39$ ml/min/kg, $p<0,001$). Puterea circulatorie calculată la pacienții cu PrHTP înaltă a constituit $1824,97 \pm 82,32$ mmHg*ml/min/kg, fiind redusă comparativ cu grupurile PrHTP intermediară ($2103,26 \pm 105,16$ mmHg*ml/min/kg) și mică ($2298,89 \pm 71,33$ mmHg*ml/min/kg), $p<0,001$.

Studiind performanța cardiacă din perspectiva parametrilor TECP, am apreciat un prag anaerob instalat precoce la pacienții cu PrHTP înaltă ($39,05 \pm 1,62\%$) în comparație cu cei cu PrHTP intermediară ($47,18 \pm 2,22\%$) și mică ($50,31 \pm 1,72\%$), $p<0,001$. Concomitent, pulsul de oxigen a fost redus în grupul PrHTP înaltă (PrHTP înaltă: $76,47 \pm 2,35\%$, PrHTP intermediară: $81,44 \pm 2,65\%$, PrHTP mică: $85,55 \pm 1,87\%$, $p<0,05$).

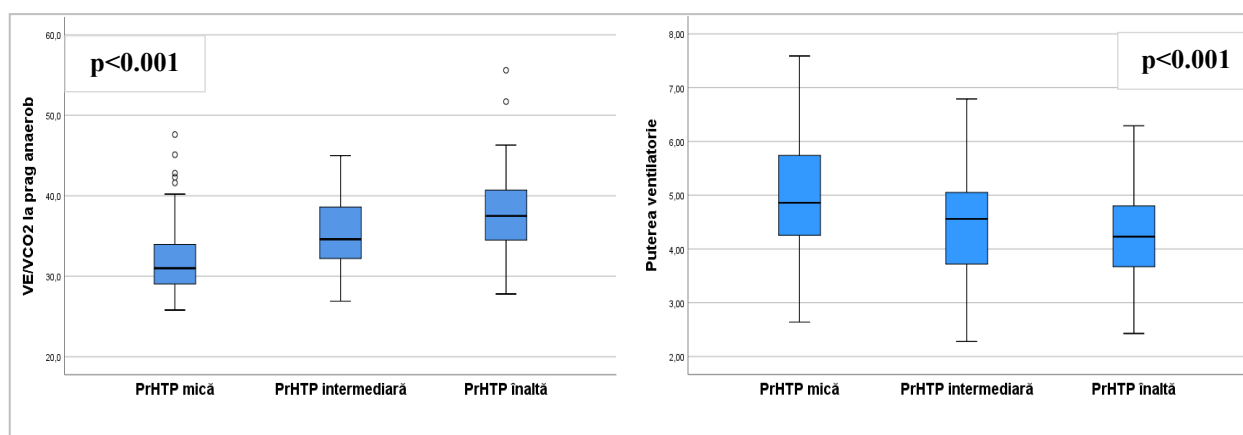


Figura 14. VE/VCO₂ determinat la prag anaerob și puterea ventilatorie în dependență de probabilitatea ecocardiografică de HTP (n=197)

Notă: PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, VE/VCO₂- Echivalentul ventilator pentru bioxid de carbon

Pacienții cu semne ecocardiografice de HTP au prezentat o ineficiență ventilatorie veritabilă în timpul efectuării TECP (figura 14). Astfel, VE/VCO₂ înregistrat la efort maxim și la pragul anaerob, a fost semnificativ majorat în grupurile PrHTP înaltă ($36,23 \pm 0,50$ și $37,79 \pm 0,67$) și PrHTP intermediară ($35,22 \pm 0,58$ și $35,16 \pm 0,60$) în comparație cu pacienții cu PrHTP mică ($31,15 \pm 0,43$ și $31,95 \pm 0,47$), veridicitatea statistică înregistrându-se pentru ambii parametri ($p<0,001$). Prin urmare, puterea ventilatorie a fost inferioară în grupul PrHTP înaltă și intermediară în comparație cu grupul PrHTP mică ($4,21 \pm 0,11$ vs $4,46 \pm 0,13$ vs $4,95 \pm 0,11$, respectiv, $p<0,001$).

La pacienții cu semne ecocardiografice de HTP a fost constatată o valoare PetCO₂ inferioară spre deosebire de subiecții fără HTP (PrHTP înaltă: $33,57 \pm 0,41$ mmHg vs PrHTP intermediară: $33,83 \pm 0,56$ mmHg vs PrHTP mică: $38,19 \pm 0,50$ mmHg, $p<0,001$). Astfel, la marea

majoritate a pacienților cu PrHTP înaltă (86,9%, 53 pct) și intermediară (75,5%, 37 pct) a fost decelată ventilația oscilatorie de efort în timpul TECP și doar o treime dintre subiecții fără HTP au prezentat acest pattern ventilator (32,2%, 28 pct), $\chi^2=51,28$, $p<0,001$.

3.2.5. Evoluția parametrilor definatorii ai probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică

Prevalența HTP estimate ecocardiografic la 12 luni după revascularizare miocardică a constituit 67,6% (180 pct), majorându-se cu +9,5% față de etapa inițială a studiului. Astfel, la finele cercetării, PrHTP înaltă a fost stabilită la 44,7% (119 pct), PrHTP intermediară a fost apreciată la 22,9% (61 pct), iar la 32,3% (86 pct) s-a determinat PrHTP mică.

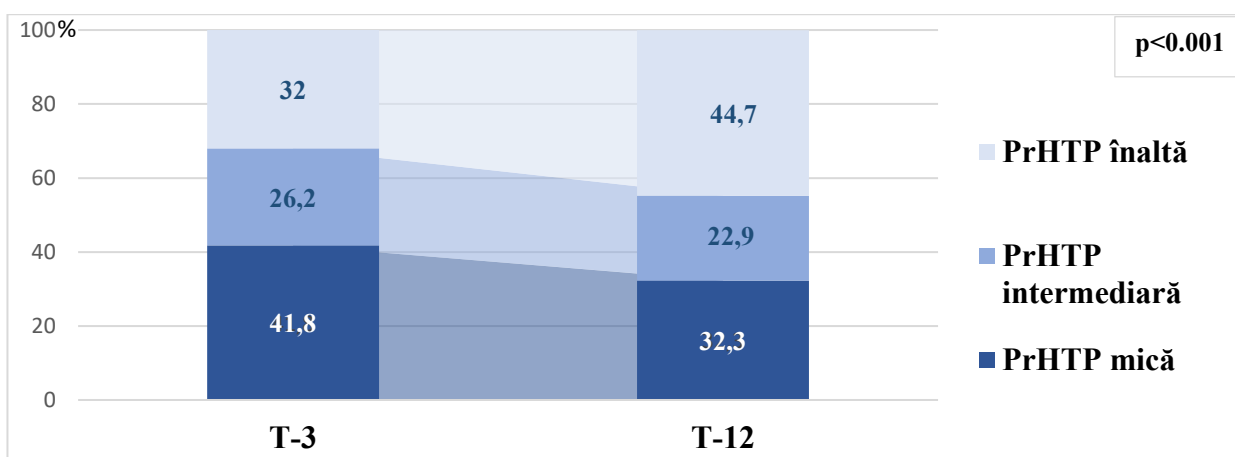


Figura 15. Evoluția probabilității ecocardiografice de HTP în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică, %

Notă: PrHTP- probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară

Analizând evoluția probabilității ecocardiografice de HTP am remarcat o creștere cu +12,7% a ponderii pacienților cu PrHTP înaltă din contul reducerii ratei subiecților cu PrHTP intermediară cu -3,3% și a celor cu PrHTP mică cu -9,5% pe parcursul supravegherii (figura 15). Astfel, dintre subiecții care au prezentat PrHTP mică la etapa inițială a cercetării, câte o cincime de pacienți au fost atribuiți grupurilor PrHTP intermediară și înaltă la etapa T-12 (20,0%, 22pct și 19,1%, 21 pct). Jumătate dintre subiecții cu PrHTP intermediară au evoluat către PrHTP înaltă (54,2%, 39 pct) și doar o cincime (19,4%, 14 pct) nu a prezentat semne de HTP la un an după revascularizare miocardică. Pe de altă parte, dintre pacienții cu PrHTP înaltă la etapa T-3, marea majoritate s-a regăsit în același grup la vizita de follow up 12 luni (70,2%, 59 pct), 23,8% (20 pct) au migrat în grupul PrHTP intermediară și doar 6,0% (5 pct) nu au mai prezentat date de HTP la finele perioadei de supraveghere, $\chi^2=80,19$, $p<0,001$.

Cercetând dinamica parametrilor ecocardiografici definatorii ai probabilității ecocardiografice de HTP, am notat o majorare nesemnificativă a VregVTr la nivel de cohortă, cu $+0,02\pm0,01$ m/s, astfel încât valoarea medie a acestora a devenit egală cu $2,72\pm0,02$ m/s. Totuși,

analiza dinamicii VregVTr în funcție de probabilitatea HTP a decelat diferențe statistic autentice ($p<0,001$). Astfel, la pacienții cu PrHTP înaltă acest parametru s-a majorat semnificativ ($p<0,001$), cu $+0,20\pm0,03$ m/s, constituind $3,03\pm0,01$ m/s la etapa T-12. Pe de altă parte, VregVTr s-a redus cu $-0,17\pm0,04$ m/s ($p<0,001$) în grupul PrHTP mică, fiind egală cu $2,33\pm0,03$ m/s la finele studiului. Pacienții cu PrHTP intermediară nu au înregistrat modificări importante ale VregVTr ($-0,03\pm0,01$ m/s), constituind $2,67\pm0,01$ m/s la etapa T-12 (figura 16).

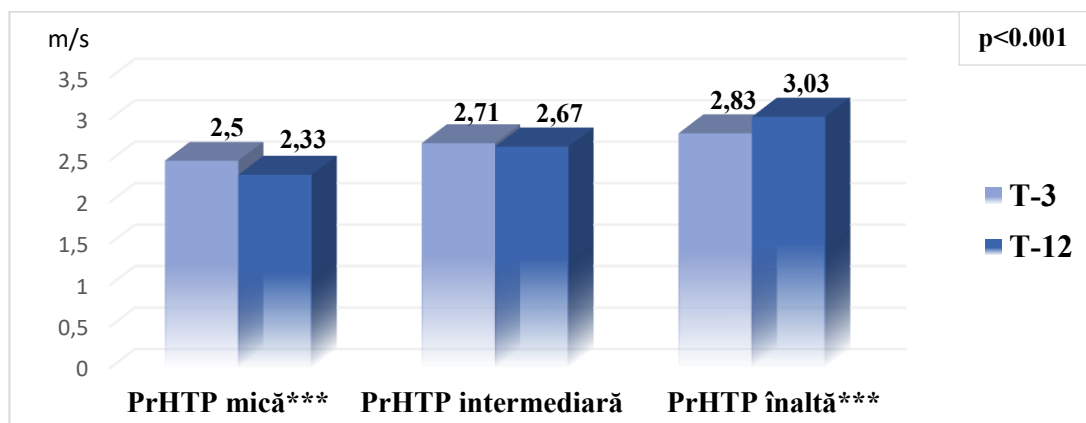


Figura 16. Dinamica VregVTr (m/s) în raport cu probabilitatea ecocardiografică de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: *** - $p<0,001$ – veridicitatea dinamicii parametrilor în cadrul aceluiași grup
 $p<0,001$ – veridicitatea diferențelor la compararea dinamicii între grupurile stratificate conform PrHTP.
 PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, VregVTr- Velocitatea maximă a regurgitării valvei tricuspide

PSAP s-a majorat semnificativ, cu $+1,53\pm1,36$ mmHg ($p<0,05$), la nivel de cohortă la 12 luni după revascularizare miocardică, fiind egală cu $38,09\pm0,68$ mmHg. Analizând evoluția acesteia în dependență de probabilitatea ecocardiografică de HTP, s-au evidențiat modificări statistic autentice. Astfel, am atestat o creștere importantă a PSAP, cu $+6,85\pm0,91$ mmHg ($p<0,001$), în grupul PrHTP înaltă, devenind egală cu $47,94\pm0,52$ mmHg peste un an după evenimentul acut. La subiecții cu PrHTP mică s-a decelat o reducere progresivă a PSAP pe parcursul perioadei de monitorizare, cu $-4,13\pm0,88$ mmHg ($p<0,001$), constituind $25,88\pm0,60$ mmHg. Valoarea PSAP nu s-a modificat esențial în grupul PrHTP intermediară, diminuându-se cu $-0,83\pm1,26$ mmHg ($p>0,05$) și constituind $36,07\pm0,66$ mmHg către etapa T-12.

Studiind dinamica semnelor ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP, am identificat modificări importante pe parcursul perioadei de supraveghere, care au și contribuit la majorarea semnificativă a ponderii PrHTP înalte către finele studiului. Astfel, raportul TAPSE/PSAP s-a redus considerabil în lotul general, cu $-0,02\pm0,01$ mm/mmHg ($p<0,05$), fiind egal cu $0,51\pm0,01$ mm/mmHg. Totodată, s-a determinat o veridicitate statistic autentică a dinamicii raportului TAPSE/PSAP în funcție de probabilitatea HTP ($p<0,001$). Astfel, la pacienții cu PrHTP înaltă s-a atestat scăderea importantă a acestui parametru pe parcursul

perioadei de monitorizare, cu $-0,1 \pm 0,01$ mm/mmHg ($p < 0,001$), devenind egal cu $0,34 \pm 0,007$ mm/mmHg. Subiecții cu PrHTP intermediară au înregistrat o reducere neînsemnată ($-0,04 \pm 0,02$ mm/mmHg), constituind $0,50 \pm 0,01$ mm/mmHg la etapa T-12. În schimb, la pacienții fără semne ecocardiografice de HTP s-a înregistrat ameliorarea valorii raportului TAPSE/PSAP cu $+0,09 \pm 0,02$ mm/mmHg ($p < 0,01$), fiind egală cu $0,76 \pm 0,02$ mm/mmHg la finele cercetării.

TAccTej VD a înregistrat o diminuare semnificativă pe parcursul perioadei de monitorizare, cu $-7,63 \pm 1,25$ ms ($p < 0,001$) în cohorta cercetată, devenind egal cu $100,40 \pm 1,28$ ms. Totodată, această dinamică a avut o intensitate diferită în grupurile de pacienți divizați conform probabilității de HTP ($p < 0,01$). Cea mai evidentă reducere a TAccTej VD către finele cercetării s-a determinat în grupul PrHTP înaltă, cu $-11,29 \pm 1,70$ ms ($p < 0,001$), constituind $84,88 \pm 0,88$ ms. În grupul PrHTP intermediară, de asemenea, s-a atestat scăderea semnificativă a acestui parametru, cu $-8,80 \pm 3,01$ ms ($p < 0,01$), constituind $96,15 \pm 1,49$ ms la finele perioadei de monitorizare. La subiecții fără HTP, TAccTej VD s-a redus nesemnificativ, cu $-1,74 \pm 2,12$ ms, devenind egal cu $124,90 \pm 1,55$ ms la etapa T-12.

Diametrul AP nu s-a modificat notabil la nivelul cohortei pe parcursul perioadei de monitorizare, diminuându-se cu $-0,07 \pm 1,76$ mm, fiind egal cu $25,63 \pm 0,17$ mm. În schimb, dinamica acestuia, analizată în funcție de probabilitatea de HTP, a înregistrat diferențe statistic autentice ($p < 0,01$). Astfel, diametrul AP s-a redus considerabil în grupul PrHTP mică, cu $-0,78 \pm 0,28$ mm ($p < 0,01$), constituind $23,36 \pm 0,29$ mm la etapa T-12. La pacienții cu PrHTP intermediară acest parametru s-a majorat semnificativ, cu $+0,86 \pm 0,41$ mm ($p < 0,05$), constituind $26,43 \pm 0,33$ mm la finele perioadei de supraveghere. Diametrul AP nu s-a modificat esențial pe parcursul monitorizării în grupul PrHTP înaltă ($-0,05 \pm 0,24$ mm, constituind $26,83 \pm 0,17$ mm).

Aria AD s-a majorat statistic important la 12 luni după revascularizare miocardică, cu $+2,22 \pm 0,42$ cm² ($p < 0,001$) la nivel de cohortă, atingând valoarea de $23,39 \pm 0,40$ cm². Această tendință s-a păstrat în cadrul fiecărui grup, însă magnitudinea elevării s-a diferențiat semnificativ ($p < 0,05$). Dinamica cea mai evidentă a fost atestată la pacienții cu PrHTP înaltă ($p < 0,001$), unde aria AD a crescut cu $+3,41 \pm 0,73$ cm² ($p < 0,001$), aceasta constituind $27,00 \pm 0,57$ cm² la finele perioadei de supraveghere. Similar, în grupul PrHTP intermediară s-a constatat o elevare cu $+2,35 \pm 0,94$ cm² ($p < 0,05$), devenind egală cu $23,53 \pm 0,78$ cm² la etapa T-12. La pacienții fără HTP nu s-a înregistrat o evoluție semnificativă a ariei AD pe parcursul perioadei de monitorizare ($+0,45 \pm 0,47$ cm²), constituind $18,28 \pm 0,35$ cm².

Diametrul VCI s-a majorat neînsemnat la nivel de cohortă, cu $+0,52 \pm 0,27$ mm, iar la 12 luni după evenimentul cardiac acut a constituit $20,17 \pm 0,25$ mm. Totuși, evoluția diametrului VCI a prezentat diferențe statistic importante atunci când este analizată în dependență de probabilitatea HTP ($p < 0,001$). Astfel, la pacienții cu PrHTP înaltă acest parametru a denotat o

majorare semnificativă, cu $+2,40 \pm 0,34$ mm ($p < 0,001$), devenind egal cu $22,93 \pm 0,95$ mm la finele perioadei de supraveghere. Pe de altă parte, la subiecții cu PrHTP mică s-a atestat o diminuare a diametrului VCI, cu $-1,56 \pm 0,44$ mm ($p < 0,001$), fiind egal cu $16,84 \pm 0,34$ mm la finele cercetării. Diametrul VCI nu a înregistrat modificări semnificative la pacienții cu PrHTP intermediară ($-0,18 \pm 0,64$ mm), iar la etapa T-12 a constituit $19,44 \pm 0,47$ mm.

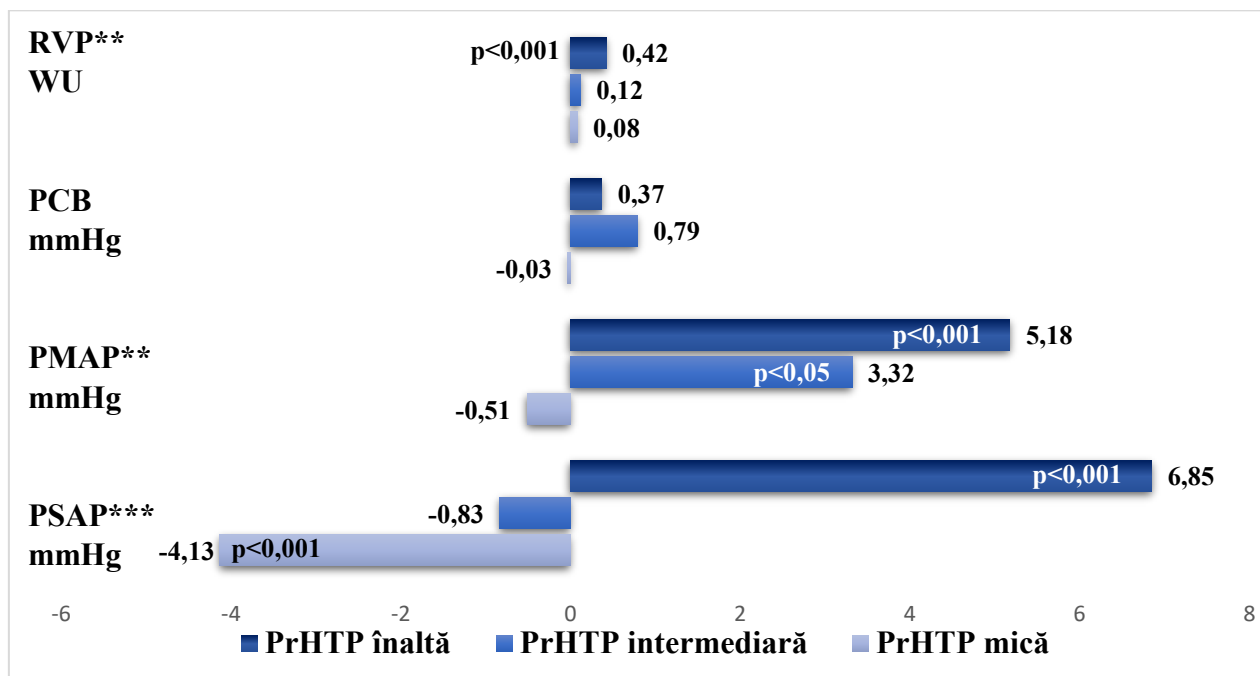


Figura 17. Dinamica presiunilor în artera pulmonară și RVP estimate ecocardiografic la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – veridicitatea diferențelor la compararea dinamicii parametrilor între grupurile de pacienți divizați conform PrHTP.

$p < 0,05$, $p < 0,001$ – veridicitatea dinamicii parametrilor în cadrul aceluiași grup.

PCB- Presiunea capilarului pulmonar blocat, PMAP- Presiunea medie în artera pulmonară, PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, PSAP- Presiunea sistolică în artera pulmonară, RVP- Rezistența vasculară pulmonară

Studiind dinamica presiunilor estimate ecocardiografic la nivelul AP, s-a evidențiat o evoluție negativă la 12 luni după revascularizare miocardică (figura 17). Astfel, valoarea medie a PMAP s-a majorat important, cu $+2,92 \pm 0,56$ mmHg în cohortă ($p < 0,001$), devenind egală cu $33,30 \pm 0,60$ mmHg. Dinamica înregistrată a fost diferită în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP ($p < 0,001$). Astfel, la pacienții cu PrHTP înaltă s-a determinat o majorare mai importantă a PMAP, cu $+5,18 \pm 0,78$ mmHg ($p < 0,001$), devenind egală cu $40,78 \pm 0,37$ mmHg la etapa T-12. În grupul PrHTP intermediară magnitudinea dinamicii PMAP a fost mai redusă, aceasta înregistrând o elevare cu $+3,32 \pm 1,27$ mmHg ($p < 0,05$), constituind $35,35 \pm 0,68$ mmHg la finele perioadei de monitorizare. La subiecții fără HTP s-a atestat o reducere nesemnificativă a PMAP pe parcursul supravegherii ($-0,51 \pm 0,90$ mmHg), constituind $21,49 \pm 0,66$ mmHg.

PCB nu a înregistrat o dinamică importantă nici la nivel de cohortă ($+0,33 \pm 0,20$ mmHg, constituind $15,59 \pm 0,16$ mmHg), dar nici la analiza comparativă între grupurile de pacienți, notându-se următoarele valori medii ale PCB la etapa T-12: PrHTP înaltă: $17,25 \pm 0,19$ mmHg, PrHTP intermediară: $16,18 \pm 0,25$ mmHg, PrHTP mică $12,95 \pm 0,19$ mmHg, $p < 0,001$.

RVP a înregistrat o evoluție negativă importantă, majorându-se cu $+0,24 \pm 0,04$ WU ($p < 0,001$) la nivel de cohortă, fiind egală cu $1,67 \pm 0,04$ WU la 12 luni după revascularizare miocardică. Dinamica RVP în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP, de asemenea, a atestat diferențe statistic veridice ($p < 0,001$). O modificare mai evidentă a fost remarcată în grupul PrHTP înaltă: $+0,42 \pm 0,07$ WU ($p < 0,001$), iar la etapa T-12 a fost notată o valoare a RVP egală cu $2,07 \pm 0,06$ WU. Majorarea RVP în grupurile PrHTP intermediară și mică a fost statistic neimportantă, iar la finele studiului s-au constatat următoarele valori medii: $1,57 \pm 0,04$ WU și $1,16 \pm 0,04$ WU, respectiv.

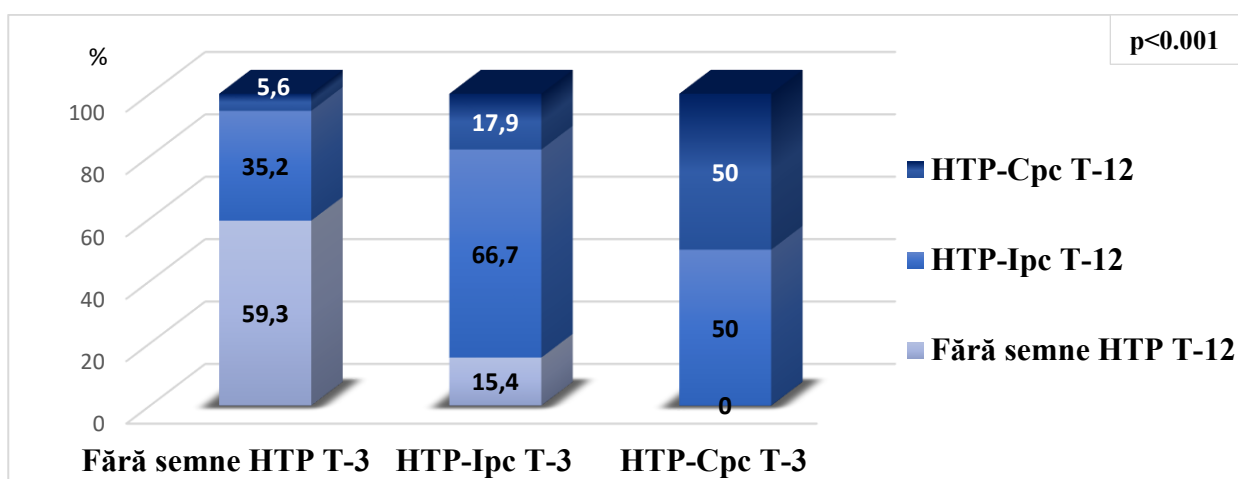


Figura 18. Evoluția subtipurilor HTP apreciate prin ecocardiografie la 12 luni după revascularizare miocardică, %

Notă: HTP-Cpc- Hipertensiune pulmonară combinată post- și pre-capilară, HTP-Ipc- Hipertensiune pulmonară izolată postcapilară

Prevalența HTP-Cpc, determinată în rezultatul estimărilor ecocardiografice la 12 luni după revascularizare miocardică, a constituit 16,2% (42 pct), pe când rata HTP-Ipc a fost egală cu 51,7% (134 pct). Cercetând evoluția subtipurilor HTP pe parcursul perioadei de supraveghere, s-a determinat că prevalența HTP-Ipc s-a majorat cu +8,4%, iar prevalența HTP-Cpc a crescut cu +5,3%. Astfel, dintre subiecții care nu prezentau semne de HTP la etapa T-3, la 35,2% (38 pct) s-a stabilit HTP-Ipc, iar la 5,6% (6 pct) s-a determinat HTP-Cpc la finele cercetării. Dintre bolnavii cu HTP-Ipc la etapa inițială, 17,9% (21 pct) au prezentat HTP-Cpc, iar 15,4% (18 pct) nu au atestat semne ecocardiografice de HTP la etapa T-12. Totodată, jumătate dintre pacienții la care s-a determinat HTP-Cpc la 3 luni după evenimentul acut au rămas în același grup până la sfârșitul cercetării, iar jumătate au prezentat HTP-Ipc, $\chi^2=80,91$, $p < 0,001$ (figura 18).

3.2.6. Determinanții prognostici ai progresării probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară la 12 luni după revascularizare miocardică

La etapa de 12 luni după revascularizare miocardică au fost identificați 81 pacienți (30,45%) la care au apărut semne ecocardiografice de HTP în acest interval de timp sau care au evoluat din grupul PrHTP intermediară către PrHTP înaltă. Acești subiecți au fost mai vârstnici ($63,93 \pm 0,82$ ani vs $60,04 \pm 1,10$ ani, $p < 0,01$), însă nu au prezentat diferențe importante din punct de vedere a repartiției pe sexe, bărbații constituind 80,0%, 64 pct (vs 76,1%, 51 pct, $p > 0,05$). Durata BCI a fost superioară la bolnavii respectivi ($1,5 \pm 0,33$ ani vs $0,63 \pm 0,17$ ani, $p < 0,05$). Pacienții cu dinamică negativă a HTP au fost supuși mai frecvent revascularizării miocardice prin B/Pc (65,4%, 53 pct vs 40,3%, 27 pct), iar ponderea celor care au suportat PCI a fost semnificativ mai redusă (34,6%, 28 pct vs 59,7%, 40 pct), $\chi^2 = 8,49$, $p < 0,01$. Complexitatea intervenției chirurgicale, exprimată printr-o frecvență mai mare a B/Pc asociat cu operații reconstructive ale VS cu/fără corecție valvulară, a caracterizat grupul de pacienți la care s-a determinat progresarea probabilității ecocardiografice de HTP (67,3%, 35 pct vs 40,7%, 11 pct, $\chi^2 = 8,94$, $p < 0,05$). Revascularizarea miocardică parțială se pare că nu a avut impact asupra evoluției HTP (11,3%, 9 pct vs 10,4%, 7 pct, $\chi^2 = 0,024$, $p > 0,05$). Pacienții cu dinamică negativă a HTP au prezentat mai frecvent IMV (38,8%, 31 pct vs 20,9%, 14 pct, $\chi^2 = 5,47$, $p < 0,05$). Totodată, ponderea fibrilației atriale, din contul formei paroxistice, a fost mai înaltă, fiind înregistrată la 28,4%, 23 pct (vs 15,7%, 11 pct), $\chi^2 = 8,84$, $p < 0,05$, iar rata hipertensiunii arteriale a fost mai elevată la acești subiecți (91,3%, 73 pct vs 79,1%, 67 pct, $\chi^2 = 4,39$, $p < 0,05$).

FEVS a fost inferioară la pacienții cu semne de progresare a probabilității HTP ($49,06 \pm 1,08\%$ vs $55,31 \pm 0,78\%$, $p < 0,001$). Prin urmare, distribuția conform fenotipurilor IC a prezentat diferențe statistice autentice ($\chi^2 = 16,34$, $p < 0,001$). Fenotipul IC-FEr a fost stabilit semnificativ mai frecvent la pacienții cu dinamică negativă a HTP (26,3%, 21 pct vs 3,0%, 2 pct), iar rata IC-FEp a fost inferioară (56,3%, 45 pct vs 82,1%, 55 pct). Nivelul seric al NT-proBNP la etapa inițială a fost mai elevat în comparație cu subiecții care nu au prezentat semne de HTP în perioada de monitorizare ($672,63 \pm 68,88$ pg/ml vs $324,98 \pm 73,64$ pg/ml, $p = 0,01$).

Diametrele telesistolic ($36,88 \pm 0,94$ mm vs $32,65 \pm 0,73$ mm, $p = 0,001$) și telediastolic ($54,21 \pm 0,53$ mm vs $50,99 \pm 0,47$ mm, $p < 0,001$) au fost majorate statistic veridic la pacienții cu dinamică negativă a HTP. Aceștia au înregistrat valori superioare ale volumelor telesistolic ($77,78 \pm 3,15$ ml vs $66,65 \pm 2,98$ ml, $p < 0,001$) și telediastolic ($151,63 \pm 3,72$ ml vs $129,09 \pm 4,32$ ml, $p < 0,001$). Totodată, ei au prezentat valori mai înalte ale SCP ($1,27 \pm 0,03$ vs $1,12 \pm 0,02$, $p < 0,001$).

Subiecții care au prezentat avansarea probabilității HTP s-au repartizat omogen în funcție de gradul disfuncției diastolice: gradul I a fost apreciat la 67,1%, 53 pct (vs 61,5%, 40 pct), gradul II a fost determinat la 30,4%, 24 pct (vs 29,2%, 19 pct) și doar 1 pacient a prezentat

gradul III al disfuncției diastolice (vs 0 pct), $\chi^2=5,66$, $p>0,05$. Totuși, valorile undei E ($73,3\pm1,78$ cm/s vs $66,4\pm2,1$ cm/s, $p<0,05$) și undei A ($74,7\pm2,9$ cm/s vs $62,5\pm3,2$ cm/s, $p<0,01$) au fost semnificativ mai elevate la subiecții la care s-a determinat progresarea probabilității HTP, raportul E/A fiind similar în ambele grupuri ($1,07\pm0,06$ vs $1,24\pm0,08$, $p>0,05$). TDE a prezentat valori comparabile indiferent de evoluția probabilității HTP ($175,1\pm9,4$ ms vs $154,6\pm10,9$ ms, $p>0,05$). În schimb, raportul E/e' a fost superior în grupul de subiecți la care s-a apreciat avansarea probabilității HTP la finele studiului, constituind $10,1\pm0,26$ (vs $8,2\pm0,2$, $p<0,001$).

Deși toți pacienții la care s-a observat evoluția negativă a HTP au prezentat la etapa inițială a cercetării RVP în limitele valorilor de referință, s-a atestat o valoare medie semnificativ mai elevată a acestui parametru în comparație cu subiecții fără semne de HTP ($1,22\pm0,05$ WU vs $0,95\pm0,06$ WU, $p<0,001$).

Pacienții cu dinamică negativă a HTP au avut o capacitate funcțională redusă la etapa inițială a studiului, parcurgând $307,0\pm7,94$ m (vs $346,19\pm8,0$ m, $p=0,001$) în timpul TM6M. Capacitatea de efort exprimată prin VO_2p a fost comparabilă între grupuri, deși puterea circulatorie a fost semnificativ diminuată la acești subiecți ($2062,08\pm3,82$ vs $2392,69\pm92,03$ mmHg*ml/min/kg, $p<0,01$).

Pacienții la care s-a atestat evoluție negativă a HTP au prezentat o ineficiență ventilatorie mai exprimată la etapa T-3, manifestată prin valori elevate ale pantei VE/VCO₂ înregistrat la efort maxim ($33,94\pm0,56$ vs $30,19\pm0,51$, $p<0,001$) și la pragul anaerob ($33,64\pm0,54$ vs $31,56\pm0,63$, $p<0,05$). Corespunzător, puterea ventilatorie a fost inferioară la acești subiecți, constituind $4,42\pm0,12$ (vs $5,25\pm0,13$, $p<0,001$). PetCO₂ ($35,29\pm0,56$ mmHg vs $39,25\pm0,61$ mmHg, $p<0,001$) și OUES ($1837,86\pm50,19$ vs $2044,67\pm61,11$ mmHg, $p=0,01$), de asemenea, au fost reduse în acest grup, prezentând mai frecvent ventilație oscilatorie de efort ($66,7\%$, 38 pct vs $20,0\%$, 11 pct, $\chi^2=24,77$, $p<0,001$).

În rezultatul analizei statistice multivariate, am identificat următorii predictori care au influențat progresarea probabilității ecocardiografice a HTP la 12 luni după revascularizare miocardică: vârsta (OR=1,061, Î=1,016-1,107, $p<0,01$), durata BCI (OR=1,209, Î=1,007-1,450, $p<0,05$), prezența IMV (OR=2,392, Î=1,137-5,025, $p<0,05$), comorbidități: hipertensiune arterială (OR=2,754, Î=1,040-7,299, $p<0,05$), fibrilația atrială paroxistică (OR=5,813, Î=1,545-21,739, $p<0,01$); caracteristicile IC: CF III NYHA (OR=3,911, Î=1,956-7,801, $p<0,001$), fenotipul IC-FEr (OR=7,518, Î=1,422-40,0, $p<0,05$), dar și IC-FEp (OR=1,752, Î=1,024-2,997, $p<0,05$), parametrii VS: DTS VS (OR=1,085, Î=1,032-1,142, $p<0,01$), DTD VS (OR=1,195, Î=1,093-1,308, $p<0,001$), FEVS (OR=0,912, Î=0,872-0,954, $p<0,001$), SCP (OR=11,956, Î=2,633-54,25, $p=0,001$), inclusiv cei sugestivi pentru disfuncția diastolică: E/e' (OR=1,571, Î=1,293-1,908, $p<0,001$); RVP (OR=3,146, Î=1,530-6,470, $p<0,01$); parametrii ce

caracterizează eficiența ventilatorie: VE/VCO_2 ($OR=1,287$, $I\hat{I}=1,138-1,454$, $p<0,001$), puterea ventilatorie ($OR=0,432$, $I\hat{I}=0,281-0,665$, $p<0,001$) și prezența ventilației oscilatorii de efort ($OR=8,0$, $I\hat{I}=3,385-18,908$, $p<0,01$) înregistrate în timpul TECP (figura 19).

Analiza discriminantă a scos în evidență 6 parametri: vârsta, prezența fibrilației atriale, RFG, diametrul antero-posterior al AD, fenotipul IC, durata spitalizării pentru reabilitare cardiacă după evenimentul acut. Aceștia au stat la baza creării „Modelului de predicție a progresării probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică”, cu o valoare predictivă pozitivă de 74,07%.

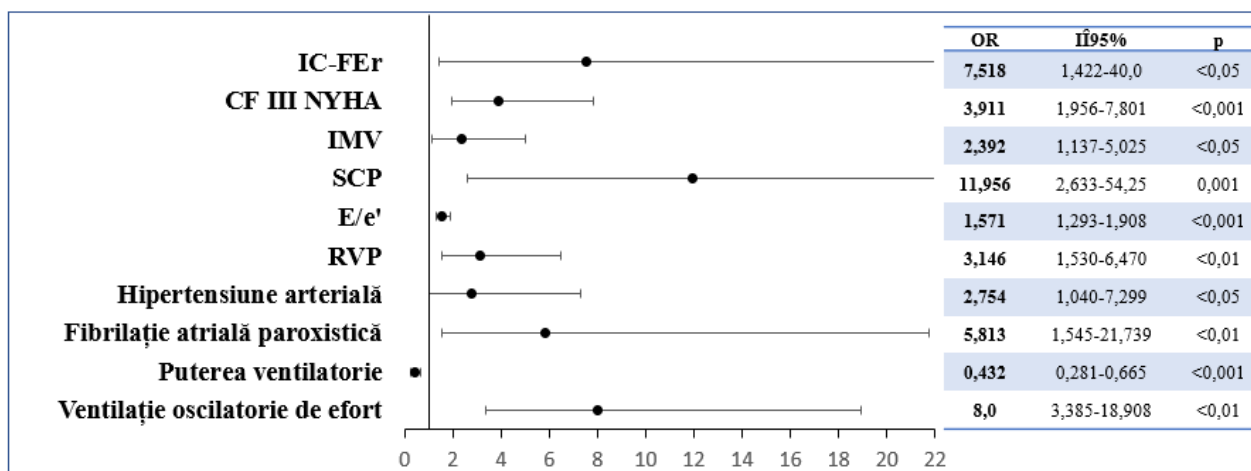


Figura 19. Factorii prognostici ai progresării probabilității ecocardiografice de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: IC-FEr- Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, E/e'- Velocitatea maximă a umplerii diastolice precece raportat la velocitatea tisulară precece a inelului mitral, IMV- Infarct miocardic vechi, SCP - Scorul de cinetică parietală, RVP- Rezistență vasculară pulmonară

Referindu-ne la grupul de pacienți care au dezvoltat HTP pe parcursul perioadei de supraveghere în comparație cu cei fără semne de HTP, am detectat faptul că înregistrarea unei PMAP mai înalte, deși în limita valorilor de referință, la etapa precece a cercetării s-a dovedit a fi factor de risc pentru dezvoltarea HTP ($OR=1,097$, $I\hat{I}=1,029-1,169$, $p<0,01$), iar valoarea mai ridicată a TAccTej VD la etapa T-3 a constituit factor de protecție ($OR=0,968$, $I\hat{I}=0,942-0,995$, $p<0,05$). Alți determinanți prognostici care au contribuit la dezvoltarea HTP pe parcursul perioadei de supraveghere au fost: fenotipul IC-FEr ($OR=8,333$, $I\hat{I}=1,344-52,631$, $p<0,01$), CF III NYHA a IC ($OR=3,211$, $I\hat{I}=1,445-7,207$, $p<0,01$), FEVS ($OR=0,930$, $I\hat{I}=0,883-0,979$, $p<0,01$), DTD VS ($OR=1,129$, $I\hat{I}=1,024-1,246$, $p<0,05$), diametrul antero-posterior al AS ($OR=1,130$, $I\hat{I}=1,025-1,246$, $p<0,05$).

Analizând rolul determinant al tratamentului medicamentos al IC, am evidențiat impactul protectiv al ARM ($OR=0,193$, $I\hat{I}=0,095-0,395$, $p<0,001$) și diureticelor ($OR=0,087$, $I\hat{I}=0,025-$

0,303, $p < 0,001$) asupra dezvoltării semnelor ecocardiografice sugestive pentru HTP, însă IECA/ARA (OR=1,579, ÎÎ=0,373-6,693, $p > 0,05$) și beta-blocantele (OR=0,526, ÎÎ=0,053-5,246, $p > 0,05$) nu au constituit factori prognostici în acest context. Revascularizarea miocardică incompletă nu a avut impact asupra apariției primare a HTP la 12 luni după evenimentul cardiac acut (OR=0,916, ÎÎ=0,395-2,121, $p > 0,05$).

Prin urmare, prevalența HTP asociată IC ischemice a constituit 58,1% la 3 luni după revascularizare miocardică, rata pacienților cu PrHTP înaltă și intermediară reprezentând 32,0% și 26,2%, respectiv. Estimările ecocardiografice au permis delimitarea subtipurilor HTP postcapilare, identificând o pondere a HTP-Ipc și HTP-Cpc de 43,3% și 10,9%, corespunzător. Pe parcursul supravegherii s-a produs o majorare cu 9,5% a ponderii HTP, determinată de extinderea grupului PrHTP înaltă, pe fundalul dinamicii negative a TAccTej VD, ariei AD și raportului TAPSE/PSAP. Fenotipul IC-FEr și caracteristicile VS, inclusiv disfuncția diastolică a acestuia, RVP și PMAP estimate ecocardiografic, comorbiditățile CV și non-CV, precum și ineficiența ventilatorie au constituit factori cu rol determinant în progresarea probabilității ecocardiografice de HTP sau apariția acesteia la finele cercetării. Aceste constatări au permis elaborarea unui model predictiv fundamentat pe variabile cu semnificație prognostică. Datele obținute evidențiază o corelație moderată și statistic autentică dintre parametrii ecocardiografici definitorii ai probabilității HTP și subtipurilor acesteia cu variabilele ce caracterizează fenotipurile IC.

3.3. Modificarea parametrilor funcției ventriculului drept la 12 luni după revascularizare miocardică

Prevalența DVD la nivel de cohortă a constituit 39,27% (108 pct), în timp ce 60,72% (167 pct) au avut funcția VD nealterată. Dintre pacienții diagnosticați cu DVD, 69,2% (72 pct) au atestat DVD fără semne de insuficiență ventriculară dreaptă, iar 30,8% (36 pct) – DVD cu semne incipiente de insuficiență ventriculară dreaptă (figura 20).

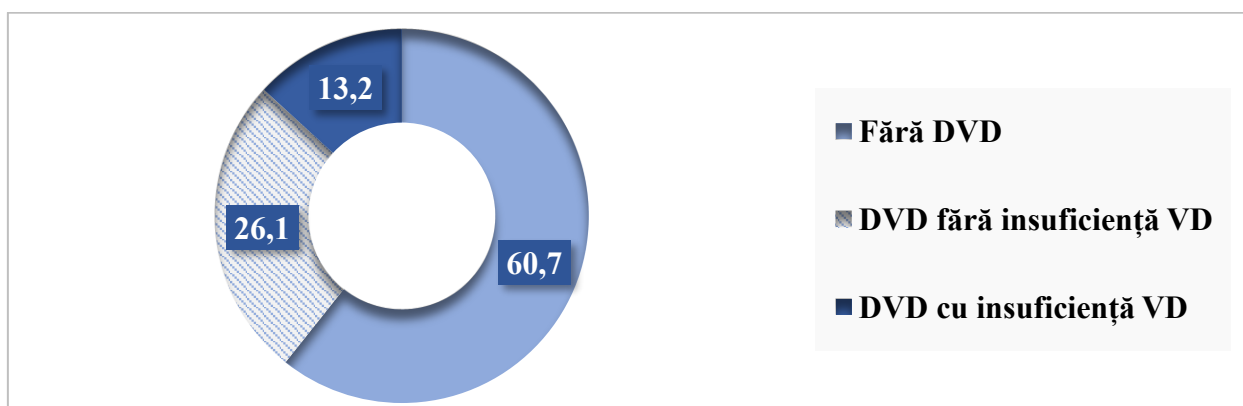


Figura 20. Distribuția pacienților conform stadiilor DVD, % (n=275)

Notă: DVD- disfuncție de ventricul drept

3.3.1. Profilul clinic al pacienților cu disfuncție de ventricul drept

Pacienții cu DVD au fost mai vârstnici, vârsta medie fiind $65,88 \pm 0,81$ ani versus $61,34 \pm 0,70$ ani la subiecții fără DVD, $p < 0,001$. Repartiția pe sexe a fost omogenă, bărbații constituind 75,9% (82 pct) din grupul DVD și 80,8% (135 pct) din cel non-DVD, $\chi^2 = 0,9$, $p > 0,05$.

Pacienții cu DVD au atestat o vechime a BCI semnificativ mai mare în comparație cu cei fără semne de DVD ($2,09 \pm 0,36$ ani vs $0,9 \pm 0,17$ ani, $p < 0,01$). Aproximativ jumătate dintre bolnavii cu funcția VD alterată au avut IMV în anamneză (50,9%, 55 pct) și o treime dintre cei cu funcția VD normală (29,3%, 49 pct), $\chi^2 = 12,99$, $p < 0,001$. Analizând localizarea IMV în funcție de prezența DVD, am notat diferențe la limita semnificației statistice ($\chi^2 = 5,98$, $p = 0,050$). Astfel, rata pacienților care au suportat un IMV în regiunea peretelui inferior sau posterior a fost numeric mai mare în grupul DVD (56,0%, 51 pct) în comparație cu grupul non-DVD (47,6%, 68 pct), iar majoritatea subiecților fără semne de DVD au prezentat afectarea peretelui anterior (non-DVD: 52,5%, 75 pct vs DVD: 44,0%, 40 pct). Ponderea pacienților la care s-a determinat anevrism al VS, de asemenea, a fost mai mare în grupul DVD (30,3%, 23 pct vs 11,6%, 14 pct, $\chi^2 = 10,69$, $p = 0,001$) (tabelul 20).

Tabelul 20. Povara aterosclerotică a pacienților cu DVD

Parametrul		DVD (n=108)	Non-DVD (n=167)	χ^2	p
Durata BCI, ani ($M \pm m$)		$2,09 \pm 0,36$	$0,9 \pm 0,17$	-	0,004
IMV preexistent, % (n)		50,9% (55)	29,3% (49)	12,99	<0,001
Anevristm VS, % (n)		30,3% (23)	11,6% (14)	10,69	0,001
Localizare IMV, % (n)	anterior/lateral	44,0% (40)	52,5% (75)	5,98	0,050
	inferior/posterior	56,0% (51)	47,6% (68)		
Numărul arterelor coronare afectate conform coronarografiei, % (n)	Monocoronarian	11,1% (12)	15,6% (26)	1,70	0,636
	Bicoronarian	19,4% (21)	22,2% (37)		
	Tricoronarian	65,7% (71)	58,7% (98)		
	Multivascular	3,7% (4)	3,6% (6)		
Stenoză semnificativă ADA, % (n)		88,9% (95)	79,6% (133)	4,02	0,031
Stenoză semnificativă ACD, % (n)		72,2% (78)	56,3% (94)	7,10	0,005
Stenoză semnificativă aCx, % (n)		58,3% (63)	53,3% (89)	0,67	0,243
Tipul revascularizării miocardice, % (n)	B/Pc	72,2% (78)	43,1% (72)	22,41	<0,001
	PCI	27,8% (30)	56,9% (95)		

Notă: ACD– artera coronară dreaptă, ADA– artera descendentă anterioară, aCx– artera circumflexă
BCI- Boală cardiacă ischemică, B/Pc- By-pass coronarian, IMV- Infarct miocardic vechi, PCI- Intervenție coronariană percutană

Cercetând rezultatele evaluării patului coronarian prin coronarografie, am constatat o omogenitate a grupurilor DVD și non-DVD în funcție de numărul de artere coronare depistate cu leziuni aterosclerotice, majoritatea pacienților din ambele grupuri prezentând afectare aterosclerotică tricoronariană ($\chi^2 = 1,70$, $p > 0,05$). Cu toate acestea, ponderea pacienților cu leziuni aterosclerotice semnificative ale arterei coronare drepte a fost majorată important în grupul DVD

față de non-DVD (72,2%, 78 pct vs 56,3%, 94 pct, $\chi^2=7,10$, $p<0,01$). Simultan, leziunea aterosclerotică semnificativă a arterei descendente anterioare a fost depistată mai frecvent la pacienții cu DVD (88,9%, 95 pct) spre deosebire de cei fără semne de DVD (79,6%, 133 pct), $\chi^2=4,02$, $p<0,05$. Rata afectării aterosclerotice a arterei circumflexe a fost asemănătoare indiferent de prezența DVD ($\chi^2=0,674$, $p>0,05$).

Tipul revascularizării miocardice suportat de către pacienții cu sau fără DVD a atestat diferențe statistic autentice, $\chi^2=22,41$, $p<0,001$. În grupul DVD, majoritatea covârșitoare a pacienților (72,2%, 78 pct) a suportat revascularizare miocardică prin B/Pc, iar 27,8% (30 pct) – prin PCI. În grupul non-DVD ponderea subiecților supuși PCI a fost mai mare, constituind 56,9% (95 pct), iar B/Pc au suportat 43,1% (72 pct). Rata revascularizării miocardice incomplete, care a vizat doar pacienții din lotul post-PCI, a fost redusă, constituind 11,1% (12 pct) din grupul DVD și 10,8% (18 pct) din grupul non-DVD, $\chi^2=0,007$, $p>0,05$.

Referindu-ne la pacienții supuși revascularizării miocardice prin B/Pc, am constatat faptul că cei cu DVD au suportat mai frecvent intervenție chirurgicală complexă, rata acestora constituind 78,2% (61 pct), iar B/Pc izolat a fost efectuat doar la 21,8% (17 pct) dintre pacienții acestui grup. Ponderea subiecților cu funcția VD neafectată supuși B/Pc izolat a fost mai mare în comparație cu grupul DVD (41,1%, 50 %), iar 58,9% (46 pct) dintre pacienții fără DVD au suportat intervenție chirurgicală combinată, $\chi^2=7,52$, $p=0,057$. Cu toate acestea, procentajul operațiilor care au implicat corecția valvei mitrale (76,9%, 60 pct vs 50,7%, 37 pct, $\chi^2=11,3$, $p=0,001$) sau/și tricuspide (71,8%, 56 pct vs 35,6%, 26 pct, $\chi^2=19,89$, $p<0,001$) a fost semnificativ mai înalt la subiecții cu DVD.

Tabelul 21. Distribuția pacienților cu DVD în funcție de comorbiditățile CV și non-CV

Parametrul		DVD (n=108)	Non-DVD (n=167)	χ^2	p
Hipertensiune arterială, % (n)		93,5% (101)	82,6% (138)	6,82	0,006
Fibrilație atrială, % (n)	permanentă	17,6% (19)	4,2% (7)	20,28	<0,001
	paroxistică	25,0% (27)	15,6% (26)		
AVC ischemic, % (n)		8,3% (9)	3,0% (5)	4,79	0,047
Obezitate, % (n)		45,4% (49)	42,5% (71)	0,21	0,366
Anemie, % (n)		18,7% (20)	6,6% (11)	9,52	0,002
Diabet zaharat tip 2, % (n)		37,0% (40)	29,3% (49)	1,77	0,115
BCR, % (n)	G1	32,4% (35)	43,7% (73)	11,34	0,010
	G2	45,4% (49)	44,3% (74)		
	G3a,b	17,6% (19)	12,0% (20)		
	G4	4,6% (5)	0		
CCI scor, puncte		3,99 ± 0,15	3,24 ± 0,12	-	<0,001
CCI supraviețuire 10 ani, %		50,26 ± 3,06	63,39 ± 2,26	-	0,001

Notă: AVC- Accident vascular cerebral, BCR- Boală cronică renală, CCI- Indicele comorbidităților Charlson

Studiind comorbiditățile CV și non-CV, am notat că prevalența acestora în rândul pacienților cu DVD a fost semnificativ superioară (tabelul 21). Pondere hipertensiunii arteriale a fost majorată în ambele grupuri, însă aceasta a fost mai elevată în grupul DVD (93,5%, 101 pct vs 82,6%, 138 pct, $\chi^2=6,82$, $p<0,01$). Fibrilația atrială, atât forma permanentă (17,6%, 19 pct vs 4,2%, 7 pct), cât și cea paroxistică (25,0%, 27 pct vs 15,6%, 26 pct) a fost semnificativ mai frecvent depistată la pacienții cu DVD, $\chi^2=20,28$, $p<0,001$. Rata subiecților care au suportat AVC ischemic a fost majorată în grupul DVD în comparație cu non-DVD (8,3%, 9 pct vs 3,0%, 5 pct, $\chi^2=4,79$, $p<0,05$).

În rezultatul investigațiilor de laborator am decelat o reducere a filtrării glomerulare la pacienții cu afectarea funcției VD. Astfel, nivelul seric al ureei a constituit $7,35\pm0,24$ $\mu\text{mol/l}$ în grupul DVD și $6,43\pm0,13$ $\mu\text{mol/l}$ în grupul non-DVD, $p<0,01$. Valoarea creatininei serice a fost mai elevată la pacienții cu DVD ($99,19\pm2,70$ $\mu\text{mol/l}$) în comparație cu cei fără DVD ($91,91\pm1,73$ $\mu\text{mol/l}$), $p<0,05$. Prin urmare, RFG a fost inferioară la subiecții cu funcția VD afectată în comparație cu cei cu funcția VD nealterată ($77,80\pm2,43$ vs $91,91\pm1,73$ ml/min/1,73m^2 , $p<0,01$). În rezultat, prevalența BCR în grupul DVD a constituit 67,6% (68 pct), fiind superioară în comparație cu grupul non-DVD – 56,3% (124 pct), $\chi^2=11,34$, $p=0,01$. Pondere diabetului zaharat tip 2 a fost comparabilă în ambele grupuri.

Studiind analizele de laborator ale pacienților la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică, am constatat o valoare mai redusă a hemoglobinei la subiecții cu DVD ($130,69\pm1,17$ g/l) spre deosebire de cei fără DVD ($138,91\pm0,88$ g/l), $p<0,001$. De asemenea, nivelul fierului seric a fost scăzut important în grupul DVD în comparație cu lotul de control ($11,62\pm0,44$ mcmol/l vs $13,47\pm0,35$ mcmol/l , $p=0,001$). Totuși, feritina nu a prezentat diferențe statistic importante între grupurile de pacienți divizați în funcție de prezența DVD. Totuși, rata anemiei a fost superioară la bolnavii din grupul DVD (18,7%, 20 pct vs 6,6%, 11 pct, $\chi^2=9,52$, $p<0,01$).

CCI a scos în evidență o povară sporită a comorbidităților CV și non-CV la pacienții cu DVD. Astfel, am notat o valoare absolută a scorului CCI de $3,99\pm0,15$ puncte în grupul DVD, pe când în grupul non-DVD aceasta a constituit $3,24\pm0,12$ puncte, $p<0,001$. Corespunzător, șansa de supraviețuire în următorii 10 ani, prezisă în baza CCI, a fost semnificativ mai redusă la subiecții cu DVD ($50,26\pm3,06\%$ vs $63,39\pm2,26\%$, $p=0,001$).

Pacienții cu DVD au prezentat semne și simptome mai avansate de IC. Astfel, rata bolnavilor cu CF III NYHA a fost semnificativ mai mare în acest grup și a constituit 33,3% (36 pct) în comparație cu grupul non-DVD (8,4%, 14 pct), $\chi^2=27,44$, $p<0,001$. NT-proBNP a fost majorat la pacienții cu DVD, atingând nivelul seric de $1775,61\pm220,08$ pg/ml, pe când valoarea medie a acestuia în grupul non-DVD a constituit $578,42\pm68,76$ pg/ml, $p<0,001$ (figura 21).

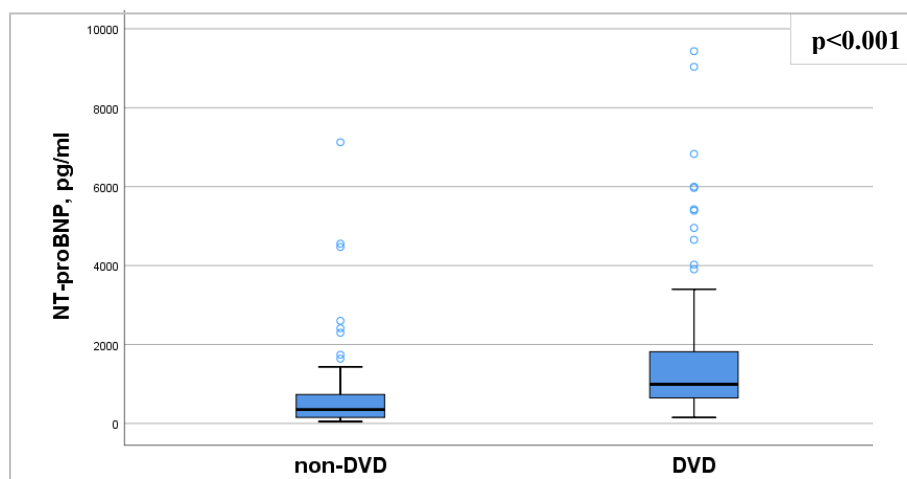


Figura 21. Nivelul seric al NT-proBNP (pg/ml) la pacienții cu DVD în comparație cu lotul de control, (n=254)

Notă: NT-proBNP- Fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B

3.3.2. Caracteristica imagistică a pacienților cu disfuncție de ventricul drept la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică

Analiza traseului electrocardiografic a decelat prezența ritmului sinusal într-un număr semnificativ mai mic de cazuri în grupul DVD față de non-DVD (80,6%, 87 pct vs 95,2%, 159 pct, $\chi^2=15,38$, $p<0,001$). Durata complexului QRS a fost mai elevată la pacienții cu DVD, fiind egală cu $97,88 \pm 2,23$ ms, spre deosebire de cei fără DVD ($91,80 \pm 1,23$ ms), $p<0,05$. Blocul major de ram drept al fascicului His a fost stabilit la 7,4% (8 pct) dintre pacienții cu DVD și 3,0% (5 pct) dintre cei cu funcția VD normală, $\chi^2=7,64$, $p=0,054$. Semne de hipertrofie sau suprasolicitare a VD s-au atestat în 29,8% (31 pct) de cazuri din grupul DVD și 10,8% (18 pct) dintre pacienții grupului non-DVD, $\chi^2=15,48$, $p<0,001$.

Tabelul 22. Parametrii ecocardiografici ai VD care au servit drept criterii pentru stabilirea DVD în raport cu grupul de control

Parametrul	DVD (n=108)	Non-DVD (n=167)	p
DbVD, mm	$42,07 \pm 0,54$	$38,26 \pm 0,40$	$<0,001$
Diametrul VD în tractul de ejecție, mm	$30,77 \pm 0,35$	$28,46 \pm 0,23$	$<0,001$
Grosimea peretelui VD, mm	$4,95 \pm 0,07$	$4,39 \pm 0,04$	$<0,001$
TAPSE, mm	$15,88 \pm 0,22$	$19,94 \pm 0,26$	$<0,001$
FAC VD, %	$31,53 \pm 0,74$	$44,61 \pm 0,54$	$<0,001$
S' VD, cm/s	$8,87 \pm 0,14$	$11,44 \pm 0,18$	$<0,001$
IPM Tei VD	$0,62 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,006$	$<0,001$

Notă: DbVD- Diametrul bazal al ventriculului drept, FAC VD- Variația procentuală a ariei ventriculului drept, IPM- Indicele de performanță miocardică, S' VD- Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului tricuspidian lateral, TAPSE- Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian

Evaluarea ecocardiografică a VD a determinat următoarele valori ale parametrilor cheie, care au servit la aprecierea entității DVD (tabelul 22): TAPSE = $15,88 \pm 0,22$ mm (vs lot control = $19,94 \pm 0,26$ mm), FAC VD = $31,53 \pm 0,74\%$ (vs lot control = $44,61 \pm 0,54\%$), S' VD = $8,87 \pm 0,14$

cm/s (vs lot control = $11,44 \pm 0,18$ cm/s), IPM Tei VD = $0,62 \pm 0,02$ (vs lot control = $0,31 \pm 0,006$ cm/s), DbVD = $42,07 \pm 0,54$ mm (vs lot control = $38,26 \pm 0,40$ mm), diametrul VD în tractul de ejeecție = $30,77 \pm 0,35$ mm (vs lot control = $28,46 \pm 0,23$ mm), grosimea peretelui VD = $4,95 \pm 0,07$ mm (vs lot control = $4,39 \pm 0,04$ mm).

Studiind cuplarea VD-AP prin prisma raportului TAPSE/PSAP, am notat valori semnificativ mai reduse ale acestuia la pacienții cu DVD, constituind $0,40 \pm 0,01$ mm/mmHg, în comparație cu grupul non-DVD ($0,63 \pm 0,01$ mm/mmHg), $p < 0,001$.

Parametrii structurali și funcționali ai VS au înregistrat diferențe statistic autentice în funcție de prezența DVD (tabelul 23). Diametrele telediastolic și telesistolic au înregistrat valori superioare ($p < 0,001$) la pacienții cu afectarea funcției VD (DTD VS: $55,35 \pm 0,55$ mm, DTS VS: $39,17 \pm 0,73$ mm) în comparație cu cei cu funcția VD normală (DTD VS: $52,63 \pm 0,33$ mm, DTS VS: $34,45 \pm 0,54$ mm). Subiecții din grupul DVD au prezentat volume telediastolice și telesistolice mai elevate spre deosebire de grupul non-DVD (VTD VS: $158,88 \pm 3,52$ ml vs $140,69 \pm 2,65$ ml, $p < 0,001$; VTS VS: $85,39 \pm 3,24$ ml vs $68,31 \pm 2,01$ ml, $p < 0,001$).

Evaluarea multiparametrică a funcției sistolice a VS la pacienții cu și fără DVD a decelat valori reduse la pacienții cu funcția VD afectată. Astfel, FEVS a constituit $46,94 \pm 1,01\%$ în grupul DVD, iar în grupul non-DVD - $52,84 \pm 0,64\%$, $p < 0,001$. Determinând velocitățile tisulare la nivelul inelului mitral au fost efectuate următoarele constatări: S' septal: $7,17 \pm 0,18$ cm/s vs $8,12 \pm 0,10$ cm/s, $p < 0,001$; S' lateral: $7,33 \pm 0,17$ cm/s vs $8,31 \pm 0,11$ cm/s, $p < 0,001$. În grupul DVD a fost apreciată o valoare a IPM Tei VS egală cu $0,51 \pm 0,03$ în comparație de grupul non-DVD ($0,34 \pm 0,01$), $p < 0,001$. Cuantificarea cineticii parietale a decelat un SCP majorat important la subiecții cu funcția VD afectată ($1,35 \pm 0,03$ vs $1,19 \pm 0,02$), $p < 0,001$.

Tabelul 23. Parametrii ecocardiografici morfo-funcționali ai VS la pacienții cu DVD

Parametrul	DVD (n=108)	Non-DVD (n=167)	p
DTS VS, mm	$39,17 \pm 0,73$	$34,45 \pm 0,54$	<0,001
DTD, VS, mm	$55,35 \pm 0,55$	$52,63 \pm 0,33$	<0,001
VTS VS, ml	$85,39 \pm 3,24$	$68,31 \pm 2,01$	<0,001
VTD VS, ml	$158,88 \pm 3,52$	$140,69 \pm 2,65$	<0,001
FEVS, %	$46,94 \pm 1,01$	$52,84 \pm 0,64$	<0,001
IPM Tei VS	$0,51 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,01$	<0,001
S' septal VS, cm/s	$7,17 \pm 0,18$	$8,12 \pm 0,10$	<0,001
S' lateral VS, cm/s	$7,33 \pm 0,17$	$8,31 \pm 0,11$	<0,001
MAPSE, mm	$16,81 \pm 0,33$	$17,38 \pm 0,23$	0,160
SCP	$1,35 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,02$	<0,001

Notă: DTD VS - Diametrul telediastolic al ventriculului stâng, DTS VS - Diametrul telesistolic al ventriculului stâng, FEVS- Frația de ejeecție a ventriculului stâng, IPM- Indicele de performanță miocardică, MAPSE - Excursia sistolică a planului inelului mitral, SCP- Scorul de cinetică parietală, S' VS - Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului mitral, VTD VS - Volumul telediastolic al ventriculului stâng, VTS VS - Volumul telesistolic al ventriculului stâng

Analizând distribuția pacienților cu DVD în raport cu fenotipul IC am constatat o rată a IC-FEp de 49,1% (53 pct), a IC-FEur de 19,4% (21 pct) și IC-FER – 31,5% (34 pct). Repartiția subiecților cu funcția VD neafectată în dependență de fenotipul IC s-a diferențiat semnificativ, astfel încât ponderea IC-FEp a constituit 73,7% (123 pct), a IC-FEur – 13,8% (23 pct) și IC-FER – 12,6% (21 pct), $\chi^2=19,32$, $p<0,001$.

Afectarea valvulară a fost în mare parte omogenă în grupurile de pacienți divizați conform prezenței DVD. Excepție prezintă doar regurgitarea de valvă tricuspidă, în grupul DVD înregistrându-se mai frecvent regurgitare de grad II (72,2%, 78 pct vs 67,1%, 112 pct) și de grad III/IV (5,6%, 6 pct vs 1,2%, 2 pct), $\chi^2=10,09$, $p<0,05$.

3.3.3. Capacitatea de efort a pacienților cu disfuncție de ventricul drept la 3 luni după revascularizare miocardică

Pacienții cu DVD au parcurs o distanță inferioară în timpul TM6M ($291,01\pm7,22$ m) în comparație cu grupul non-DVD ($329,41\pm5,51$ m), $p<0,001$ (figura A5.3).

Executând TECP, pacienții cu DVD au dat dovadă de o capacitate de efort redusă față de cei cu funcția VD neafectată. Astfel, rata subiecților cu DVD, care au reușit să îndeplinească criteriile pentru un test de efort submaximal, a fost semnificativ mai mică – 27,3% (18 pct) spre deosebire de grupul non-DVD, unde 47,3% (62 pct) au efectuat un TECP submaximal, $\chi^2=5,18$, $p<0,01$. RER atestată la efort maxim a înregistrat diferențe statistic veridice, fiind inferioară la pacienții cu DVD ($0,97\pm0,01$ vs $1,05\pm0,009$, $p<0,001$), pe când FCC de vârf atinsă de subiecții cu și fără DVD a fost comparabilă ($68,89\pm1,39\%$ vs $70,16\pm0,90\%$, $p>0,05$). Pacienții cu DVD au reușit să efectueze o sarcină de efort semnificativ mai mică ($87,11\pm3,66$ W) în comparație cu cei cu funcția VD normală ($106,82\pm2,39$ W), $p<0,001$.

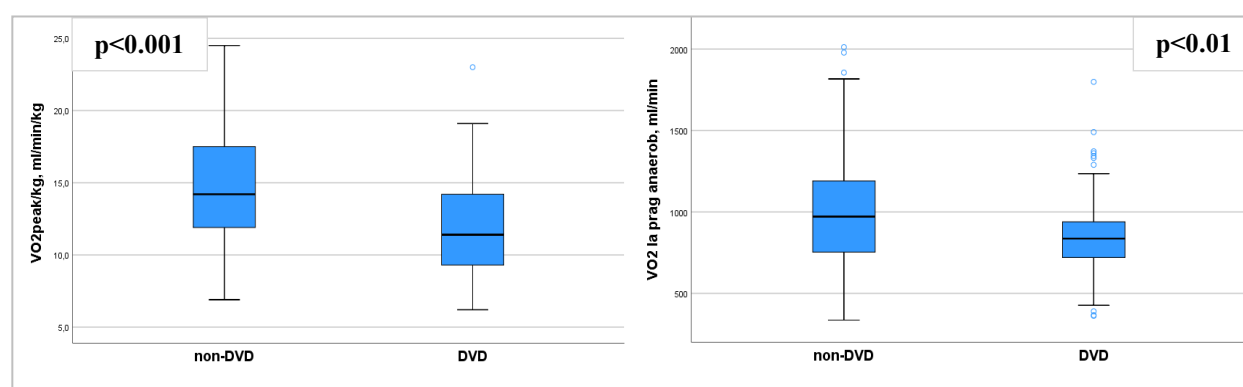


Figura 22. VO₂p/kg (ml/min/kg) și VO₂ determinat la pragul anaerob (ml/min) la pacienții cu DVD în comparație cu lotul de control (n=197)

Notă: VO₂p- Consumul de oxigen de vârf

Exprimând capacitatea de efort prin VO₂p înregistrat în timpul TECP, am notat valori inferioare ale acestuia atât în valoare absolută, cât și raportate la masa corpului și la VO₂ maxim prezis. Astfel, media VO₂p a fost egală cu $1052,39\pm39,39$ ml/min în grupul DVD și

1249,28±27,09 ml/min în grupul non-DVD, $p<0,001$. La pacienții cu DVD s-a atestat un $VO_2\%pred$ de 51,20±1,40%, fiind redus față de valoarea înregistrată la subiecții fără DVD - 58,79±1,14%, $p<0,001$. VO_2p/kg notat în grupul DVD a constituit 12,02±0,42 ml/min/kg, fiind inferior în comparație cu grupul non-DVD (14,65±0,31 ml/min/kg), $p<0,001$ (figura 22).

Judecând despre performanța cardiacă prin prisma pragului anaerob, am notat un VO_2 la prag anaerob semnificativ mai redus în grupul DVD în comparație cu non-DVD (855,55±35,35 ml/min vs 1000,12±28,60 ml/min, $p<0,01$). Totodată, pulsul de oxigen a fost inferior la pacienții cu DVD (77,25±2,32%) spre deosebire de cei din lotul de control (83,94±1,55%), $p<0,05$. Am determinat o putere circulatorie mai redusă în grupul DVD comparativ cu grupul non-DVD (1761,05±75,89 vs 2276,01±59,64 mmHg*ml/min/kg), $p<0,001$.

Studiind eficiența ventilatorie prin prisma parametrilor oferiți de TECP, am remarcat valori majorate notabil ale pantei VE/VCO_2 atât la atingerea efortului maxim, cât și la pragul anaerob în grupul DVD (tabelul 24). Astfel, VE/VCO_2 la finele TECP a constituit 36,59±0,50 în grupul DVD și 32,30±0,36 în grupul non-DVD, $p<0,001$. Totodată, VE/VCO_2 la prag anaerob înregistrat la pacienții cu DVD a fost egal cu 38,00±0,63 în comparație cu subiecții cu funcția VD păstrată, unde valoarea acestuia a constituit 32,82±0,38, $p<0,001$. Drept rezultat, puterea ventilatorie a fost inferioară în grupul DVD (4,04±0,1 vs 4,88±0,08, $p<0,001$). $PetCO_2$ a fost redusă la pacienții cu DVD în comparație cu cei fără DVD (33,0±0,42 mmHg vs 37,03±0,40 mmHg, $p<0,001$). De asemenea, OUES a înregistrat valori mai mici la pacienții din grupul DVD (1748,30±51,71 vs 1941,90±38,95, $p<0,01$). Ventilația oscilatorie de efort a fost remarcată în 87,9% (58 pct) dintre pacienții cu DVD și 45,8% (60 pct) dintre subiecții fără DVD, $p<0,001$.

Tabelul 24. Parametrii ventilatorii evaluați în timpul TECP în funcție de prezența DVD

Parametrul	DVD (n=66)	Non-DVD (n=131)	p
VE/VCO_2 la efort maxim	36,59 ± 0,50	32,30 ± 0,36	<0,001
VE/VCO_2 la prag anaerob	38,00 ± 0,63	32,82 ± 0,38	<0,001
Puterea ventilatorie	4,04 ± 0,1	4,88 ± 0,08	<0,001
$PetCO_2$, mmHg	33,0 ± 0,42	37,03 ± 0,40	<0,001
OUES	1748,30 ± 51,71	1941,90 ± 38,95	0,003
Ventilație oscilatorie de efort, % (n)	87,9% (58)	45,8% (60)	<0,001

Notă: $PetCO_2$ - Presiunea bioxidului de carbon la sfârșitul expirului, VE/VCO_2 - Echivalentul ventilator pentru bioxid de carbon, OUES- Curba eficienței captării oxigenului

3.3.4. Evoluția disfuncției ventriculului drept în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică

Prevalența DVD apreciată ecocardiografic la 12 luni după revascularizare miocardică s-a majorat cu +10 % și a constituit 49,2% (131 pct), dintre care 70,8% (92 pct) au prezentat DVD fără insuficiență ventriculară dreaptă, iar 28,5% (37 pct) au atestat DVD cu semne incipiente de insuficiență ventriculară dreaptă. Am remarcat faptul că, dintre toți subiecții care au avut funcția

VD normală la etapa T-3, 32,1% (52 pct) au prezentat DVD la finele perioadei de supraveghere. Totodată, 24,0% (25 pct) dintre pacienții la care s-a stabilit DVD la etapa precoce după evenimentul acut, au înregistrat o ameliorare a funcției VD către 12 luni după revascularizare miocardică, $\chi^2=48,75$, $p<0,001$ (figura 23).

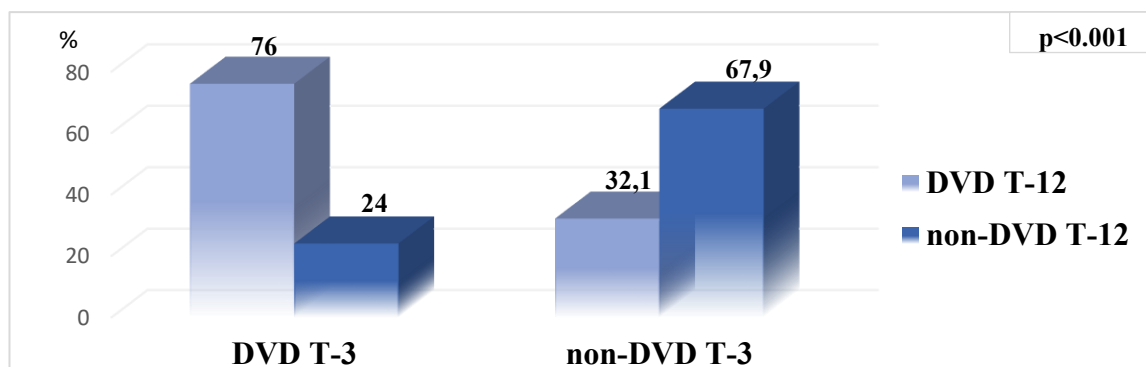


Figura 23. Evoluția DVD la 12 luni după revascularizare miocardică, % (n=266)

Notă: DVD- disfuncție de ventricul drept, T-3, T12- etapele de studiu la 3 și 12 luni după revascularizare miocardică

Cercetând dinamica parametrilor ecocardiografici sugestivi pentru DVD (figura 24), s-a determinat reducerea semnificativă a valorii TAPSE la finele cercetării, cu $-0,72\pm0,20$ mm ($p<0,001$) la nivel de cohortă, devenind egală cu $17,68\pm0,17$ mm. Analizând modificarea TAPSE în funcție de prezența DVD, am remarcat o reducere importantă a acesteia în grupul DVD, cu $-1,09\pm0,30$ mm ($p<0,001$), și o scădere neînsemnată în grupul non-DVD ($-0,36\pm0,27$ mm, $p>0,05$). Totuși, rata diminuării TAPSE nu s-a diferențiat semnificativ între grupuri ($p=0,077$). În rezultat, la 12 luni după revascularizare miocardică, valoarea medie a TAPSE a fost egală cu $16,27\pm0,18$ mm în grupul DVD și $19,05\pm0,23$ mm în lotul de control ($p<0,001$).

FAC VD s-a modificat nesemnificativ la nivel de cohortă, diminuându-se cu $-1,03\pm0,69\%$ ($p>0,05$) și devenind egală cu $38,50\pm0,64\%$. Cu toate acestea, dinamica FAC VD a prezentat diferențe statistic veridice între grupurile divizate în funcție de prezența DVD ($p<0,01$). Astfel, FAC VD s-a redus important în grupul DVD, cu $-3,24\pm0,91\%$ ($p<0,001$), pe când în grupul non-DVD acesta s-a majorat nesemnificativ, cu $+1,11\pm1,01\%$ ($p>0,05$). În acest mod, la pacienții cu DVD s-a înregistrat o valoare medie a FAC VD egală cu $32,21\pm0,58\%$ la finele perioadei de monitorizare, iar la cei cu funcția VD neafectată – $44,60\pm0,84\%$ ($p<0,001$).

S' VD s-a redus semnificativ pe parcursul supravegherii, cu $-0,48\pm0,14$ cm/s ($p<0,001$), constituind $9,97\pm0,1$ cm/s la nivel de cohortă. Veridicitatea comparării dinamicii S' VD în funcție de prezența DVD a fost importantă ($p<0,05$), determinată preponderent de diminuarea acesteia în grupul DVD, cu $-0,85\pm0,21$ cm/s (dinamică semnificativă în cadrul grupului - $p<0,001$), spre deosebire de non-DVD ($-0,12\pm0,18$ cm/s, $p>0,05$). La etapa T-12 S' VD a constituit $8,98\pm0,10$ cm/s la bolnavii cu DVD și $10,92\pm0,13$ cm/s la cei fără DVD ($p<0,001$).

Modificarea IPM Tei VD pe parcursul perioadei de supraveghere nu a fost importantă la

nivel de cohortă, acesta majorându-se cu $+0,0084 \pm 0,01$ ($p > 0,05$) și constituind $0,44 \pm 0,15$. În schimb, analiza comparativă a evoluției acestuia între grupuri s-a dovedit a fi statistic autentică, $p < 0,001$. În rezultat, IPM Tei VD s-a majorat semnificativ, cu $+0,054 \pm 0,01$ ($p < 0,01$) în grupul DVD, devenind egal cu $0,56 \pm 0,01$, iar în grupul non-DVD s-a ameliorat cu $-0,035 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), constituind $0,32 \pm 0,007$ la etapa de follow up 12 luni.

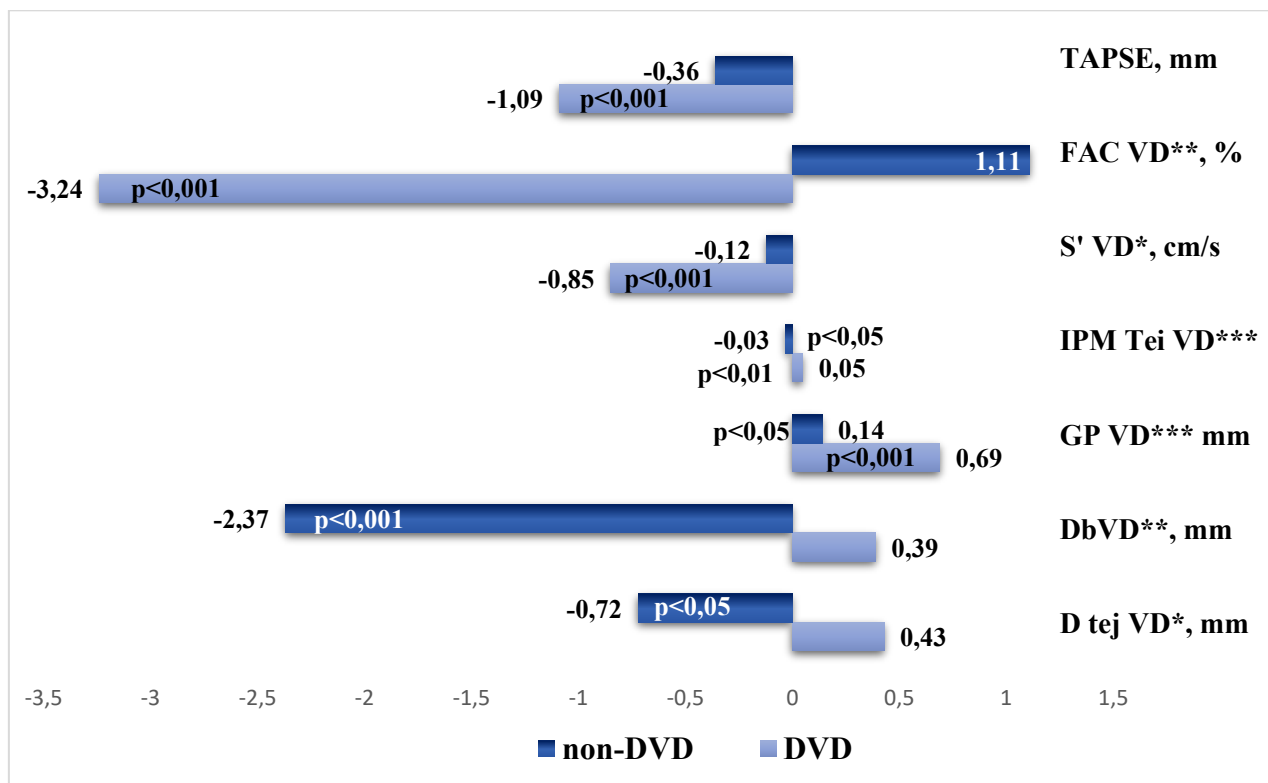


Figura 24. Dinamica parametrilor ecocardiografici structurali și funcționali definitorii ai DVD la 12 luni după revascularizare miocardică (n=266)

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – veridicitatea diferențelor la compararea dinamicii parametrilor între grupurile DVD și non-DVD.

$p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – veridicitatea dinamicii parametrilor în cadrul aceluiași grup.

DbVD- Diametrul bazal al ventriculului drept, D tej VD – diametrul ventriculului drept la nivelul tractului de ejeție, FAC VD- Variația procentuală a ariei ventriculului drept, GP VD– grosimea peretelui liber al VD, IPM Tei VD - Indicele de performanță miocardică Tei al ventriculului drept, S' VD- Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului tricuspidian lateral, TAPSE- Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian

DbVD s-a redus cu $-1,00 \pm 0,43$ mm ($p < 0,05$) în populația cercetată, devenind egal cu $38,69 \pm 0,36$ mm la finele supravegherii. Comparând dinamica acestuia în dependență de prezența DVD, am remarcat o reducere considerabilă, cu $-2,37 \pm 0,60$ mm ($p < 0,001$), la subiecții cu funcția normală a VD și o majorare neînsemnată la pacienții cu DVD ($+0,39 \pm 0,60$ mm, $p > 0,05$). Prin urmare, la etapa T-12 DbVD a devenit egal cu $41,28 \pm 0,46$ mm în grupul DVD și $36,17 \pm 0,46$ mm în grupul non-DVD ($p < 0,001$).

Diametrul VD în tractul de ejeție s-a majorat nesemnificativ, cu $+0,15 \pm 0,22$ mm ($p > 0,05$) în cohortă, constituind $29,15 \pm 0,21$ mm la 12 luni după revascularizare miocardică.

Totuși, dinamica parametrului respectiv s-a diferențiat statistic autentic între grupurile de pacienți cu și fără DVD ($p<0,05$). Astfel, diametrul VD în tractul de ejecție s-a redus important, cu $-0,72\pm0,30$ mm, la subiecții cu funcția VD normală ($p<0,05$) și s-a majorat ușor, cu $+0,43\pm0,33$ mm, la cei cu funcția VD alterată ($p>0,05$). La etapa T-12 acesta a constituit $30,52\pm0,28$ mm și $27,82\pm0,27$ mm în grupurile DVD și non-DVD, respectiv ($p<0,001$).

Grosimea peretelui liber al VD s-a majorat statistic veridic la finele perioadei de supraveghere ($+0,41\pm0,05$ mm, $p<0,001$), fiind egal cu $5,03\pm0,05$ mm în populația cercetată. Majorarea grosimii peretelui liber al VD nu a fost omogenă ($p<0,001$), modificarea fiind dată preponderent de creșterea acesteia în grupul DVD, cu $+0,69\pm0,08$ mm ($p<0,001$), pe când în grupul non-DVD majorarea a fost mai modestă ($+0,14\pm0,06$ mm, $p<0,05$). Astfel, grosimea peretelui liber al VD a devenit $5,46\pm0,06$ mm la pacienții cu DVD, iar la cei fără DVD a fost egală cu $4,61\pm0,05$ mm ($p<0,001$) la etapa T-12.

3.3.5. Factorii prognostici ai dezvoltării disfuncției de ventricul drept la 12 luni după revascularizare miocardică

La 12 luni după revascularizare miocardică, DVD de novo a fost stabilită la 53 pacienți (19,9%) din populația studiată. Subiecții cu DVD nou apărută au avut caracteristici demografice similare cu pacienții a căror funcție VD a rămas neafectată (vârsta: $60,80\pm0,85$ ani vs $62,02\pm1,20$ ani, bărbați: 84,9%, 45 pct vs 78,2%, 86 pct, $p>0,05$). În schimb, vechimea BCI a fost mai mică la acești subiecți ($0,53\pm0,15$ ani vs $1,14\pm0,19$ ani, $p<0,001$). Pacienții nu s-au diferențiat după tipul revascularizării miocardice prin B/Pc (50,9%, 27 pct vs 40,9, 45 pct) sau PCI (49,1%, 26 pct vs 59,1%, 65 pct), $\chi^2=1,18$, $p>0,05$. Complexitatea intervenției chirurgicale, de asemenea, nu a influențat dezvoltarea DVD pe parcursul perioadei de supraveghere ($\chi^2=5,33$, $p>0,05$). Rata bolnavilor cu revascularizare miocardică incompletă a fost comparabilă între grupuri ($\chi^2=1,82$, $p>0,05$). Repartiția pacienților a fost similară în funcție de comorbiditățile CV și non-CV, cu excepția fibrilației atriale, care a fost stabilită mai frecvent la subiecții cu DVD de novo (30,8%, 16 pct vs 15,4%, 17 pct, $\chi^2=7,25$, $p<0,05$).

Pacienții cu DVD stabilită primar la etapa T-12 au prezentat valori semnificativ majorate ale nivelului seric al NT-proBNP ($1095,85\pm76,22$ pg/ml vs $838,04\pm88,51$ pg/ml, $p<0,05$). FEVS a fost mai redusă în grupul DVD de novo ($49,60\pm1,32\%$ vs $54,37\pm0,69\%$, $p<0,01$). Prin urmare, ponderea fenotipului IC-FEr (25,0%, 13 pct vs 7,3%, 8 pct) și IC-FEur (13,5%, 7 pct vs 12,7%, 14 pct) a fost mai înaltă printre pacienții care au dezvoltat DVD pe parcursul perioadei de monitorizare, iar fenotipul IC-FEp a fost apreciat mai frecvent la subiecții fără DVD (80,0%, 88 pct vs 61,5%, 32 pct), $\chi^2=10,19$, $p<0,01$.

Analizând parametrii structurali ai VS, am notat valori elevate la etapa inițială ale DTD

VS ($54,37 \pm 0,66$ mm vs $51,85 \pm 0,37$ mm, $p=0,001$), VTS VS ($76,44 \pm 3,94$ ml vs $64,39 \pm 2,30$ ml, $p=0,01$) și VTD VS ($149,07 \pm 4,96$ ml vs $136,80 \pm 3,11$ ml, $p<0,05$) la subiecții cu DVD nou apărută, iar DTS VS nu a reușit să atingă pragul semnificației statistice ($36,0 \pm 1,0$ mm vs $33,70 \pm 0,66$ mm, $p=0,056$). Pacienții cu DVD de novo au prezentat SCP superior, constituind $1,27 \pm 0,04$ (vs $1,15 \pm 0,02$, $p<0,05$). Diametrul antero-posterior al AS, de asemenea, a fost mai elevat la acești subiecți ($43,50 \pm 0,62$ mm vs $40,56 \pm 0,36$ mm, $p<0,001$).

Pacienții cu DVD apreciată primar la 12 luni după revascularizare miocardică au prezentat mai frecvent PrHTP înaltă (56,6%, 30 pct vs 41,8%, 89 pct) și intermediară (28,3%, 15 pct vs 21,6%, 46 pct), $\chi^2=8,99$, $p<0,05$. Prin urmare, VregVTr a fost superioară la subiecții respectivi ($2,70 \pm 0,04$ m/s vs $2,58 \pm 0,03$ m/s, $p<0,05$), dar și unele semne ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP au înregistrat valori nefavorabile, precum TAccTej VD ($110,46 \pm 3,05$ ms vs $120,05 \pm 2,21$ ms, $p<0,05$) și aria AD ($21,29 \pm 0,75$ cm² vs $18,90 \pm 0,40$ cm², $p<0,01$). Totodată, s-au notat valori medii mai înalte ale PMAP ($29,94 \pm 1,25$ mmHg vs $24,84 \pm 1,00$ mmHg, $p<0,01$), PCB ($15,23 \pm 0,44$ mmHg vs $13,49 \pm 0,29$ mmHg, $p=0,001$) și RVP ($1,41 \pm 0,10$ WU vs $1,16 \pm 0,05$ WU, $p<0,05$) la pacienții cu DVD nou apărută. Cuplarea VD-AP, sugerată de raportul TAPSE/PSAP ($0,43 \pm 0,01$ vs $0,53 \pm 0,01$, $p<0,001$), a fost inferioară la subiecții cu DVD depistată primar la etapa T-12.

Analizând capacitatea de efort a pacienților cu DVD de novo, nu am notat diferențe statistice autentice, înregistrându-se un $\text{VO}_2\text{p/kg}$ de $14,71 \pm 0,65$ ml/min/kg (vs $14,43 \pm 0,33$ ml/min/kg, $p>0,05$). În schimb, acești bolnavi au manifestat o ineficiență ventilatorie mai exprimată la etapa T-3, caracterizată prin valori mai înalte ale VE/VCO_2 la efort maxim ($33,73 \pm 0,65$ vs $31,59 \pm 0,42$, $p<0,01$) și la pragul anaerob ($34,33 \pm 0,76$ vs $32,15 \pm 0,43$, $p<0,05$).

Analiza statistică multivariată a evidențiat următorii factori prognostici pentru dezvoltarea DVD la 12 luni după revascularizare mioacrdică (figura 25): durata BCI (OR=0,778, $\hat{I}\hat{I}=0,614-0,987$, $p<0,05$), CF III NYHA a IC (OR=4,201, $\hat{I}\hat{I}=2,134-8,432$, $p<0,001$), diametrul antero-posterior al AS (OR=1,186, $\hat{I}\hat{I}=1,087-1,294$, $p<0,001$), DTD VS (OR=1,153, $\hat{I}\hat{I}=1,059-1,255$, $p=0,001$), FEVS (OR=0,935, $\hat{I}\hat{I}=0,898-0,973$, $p=0,001$), SCP (OR=4,191, $\hat{I}\hat{I}=1,328-13,231$, $p<0,05$), VregVTr (OR=3,047, $\hat{I}\hat{I}=1,050-8,841$, $p<0,05$), aria AD (OR=1,107, $\hat{I}\hat{I}=1,130-1,191$, $p<0,01$), TAccTej VD (OR=0,982, $\hat{I}\hat{I}=0,986-0,997$, $p<0,05$), raportul TAPSE/PSAP (OR=4,228, $\hat{I}\hat{I}=1,060-16,870$, $p<0,05$), RVP (OR=1,995, $\hat{I}\hat{I}=1,099-3,621$, $p<0,05$), VE/VCO_2 determinat la efort maxim (OR=1,135, $\hat{I}\hat{I}=1,031-1,250$, $p=0,01$).

Investigând rolul determinant al tratamentului medicamentos al IC, am decelat faptul că administrarea ARM (OR=0,490, $\hat{I}\hat{I}=0,251-0,957$, $p<0,05$) și diureticelor (OR=0,267, $\hat{I}\hat{I}=0,106-0,675$, $p<0,01$) au reprezentat factori de protecție pentru dezvoltarea DVD de novo, iar IECA/ARA (OR=0,901, $\hat{I}\hat{I}=0,713-9,158$, $p>0,05$) și beta-blocantele (OR=0,943, $\hat{I}\hat{I}=0,167-5,323$,

p>0,05) nu au influențat acest rezultat. Revascularizarea miocardică parțială nu a manifestat impact asupra dezvoltării DVD de novo (OR=2,216, ÎÎ=0,643-7,642, p>0,05).

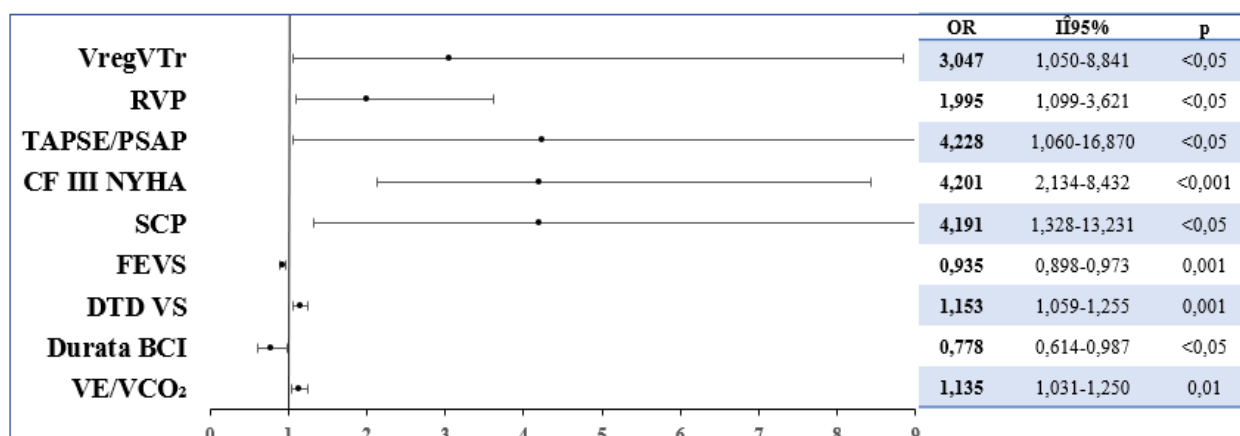


Figura 25. Determinanții prognostici ai dezvoltării DVD la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: BCI- Boală cardiacă ischemică, DTD VS- Diametrul telediastolic al ventriculului stâng, FEVS- Frația de ejeție a ventriculului stâng, PSAP- Presiunea sistolică în artera pulmonară, RVP- Rezistența vasculară pulmonară, SCP- Scorul de cinetică parietală, TAPSE- Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VE/VCO₂- Echivalentul ventilator pentru bioxid de carbon, VregVTr- Velocitatea maximă a regurgitării valvei tricuspide

Analiza discriminantă a permis evidențierea a 4 variabile, precum: durata BCI, CF NYHA a IC, diametrul antero-posterior al AD, DTD VS, care au servit pentru elaborarea „Modelului de predicție a dezvoltării disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică”, cu o valoare predictivă pozitivă de 63,4%.

Așadar, prevalența DVD în cohorta de pacienți cu IC ischemică la 3 luni după revascularizare miocardică a constituit 39,2%, majorându-se cu 10% pe parcursul perioadei de monitorizare, din contul dinamicii negative a parametrilor funcționali: TAPSE, S' VD și morfologici: DbVD și grosimea peretelui liber al VD. Indicatorii ecocardiografici sugestivi pentru HTP și cuplarea VD-AP, caracteristicile VS și ineficiența ventilatorie au constituit predictorii clinici ai dezvoltării DVD la 12 luni după revascularizare miocardică, fiind construit un model predictiv bazat pe variabile cu valoare prognostică.

3.4. Analiza comparativă a evoluției hipertensiunii pulmonare și disfuncției biventriculare în raport cu tipul de revascularizare miocardică în intervalul 3-12 luni după evenimentul acut

3.4.1. Caracteristica pacienților în raport cu tipul de revascularizare miocardică

Vârsta medie în lotul de pacienți care au suportat B/Pc a constituit 64,42±0,60 ani, aceștia fiind mai vârstnici în comparație cu subiecții supuși PCI, la care s-a înregistrat vârsta medie de

61,56±0,94 ani, $p<0,001$. Loturile au fost omogene din punctul de vedere al genului, bărbații constituind 78,0% (117 pct) din lotul B/Pc și 80,0% (100 pct) din lotul PCI, $\chi^2=0,164$, $p>0,05$.

Tabelul 25. Povara aterosclerotică în raport cu tipul revascularizării miocardice

Parametrul		By-pass coronarian (n=150)	PCI (n=125)	χ^2	p
Durata BCI, ani (M±m)		1,77 ± 0,27	0,88 ± 0,25	-	0,012
Numărul de artere coronare afectate conform coronarografiei, % (n)	Monocoronarian	8,0% (12)	20,8% (26)	14,98	0,002
	Bicoronarian	18,0% (27)	24,8% (31)		
	Tricoronarian	68,7% (103)	52,8% (66)		
	Multivascular	5,3% (8)	1,6% (2)		
Stenoză semnificativă ADA, % (n)		95,3% (143)	68,8% (86)	34,46	<0,001
Stenoză semnificativă ACD, % (n)		72,7% (109)	50,4% (63)	14,43	<0,001
Stenoză semnificativă aCx, % (n)		68,0% (102)	40,0% (50)	21,62	<0,001
PCI în antecedente, % (n)		24,0% (36)	9,6% (12)	9,81	0,001

Notă: ACD – artera coronară dreaptă, ADA – artera descendentă anterioară, aCx – artera circumflexă, BCI- Boală cardiacă ischemică, PCI- Intervenție coronariană percutană.

Vechimea BCI a fost semnificativ mai mare la pacienții care au necesitat revascularizare miocardică chirurgicală (1,77±0,27 ani vs 0,88±0,25 ani), $p<0,05$ (tabelul 25). Proporția subiecților cu antecedente de PCI anterioare spitalizării index a fost mai mare în lotul pacienților supuși B/Pc (24,0%, 36 pct vs 9,6%, 12 pct, $\chi^2=9,81$, $p=0,001$). Rata revascularizării miocardice incomplete la etapa T-3 a constituit 10,9% (30 pct).

Dintre subiecții care au suportat revascularizare miocardică chirurgicală, 31,5% (47 pct) au suportat B/Pc izolat. B/Pc combinat cu corecție valvulară a fost executat în 51,0% (76 pct), B/Pc asociat cu plastie de anevrism al VS – în 3,4% (5 pct), iar intervenția chirurgicală mixtă de B/Pc, corecție valvulară și plastie de anevrism al VS a fost efectuată la 14,1% (21) pacienți.

Evaluarea prin coronarografie a decelat o rată sporită a subiecților cu leziuni aterosclerotice tricoronariene în lotul celor cu revascularizare miocardică chirurgicală (68,7%, 103 pct vs 52,8%, 66 pct) în comparație cu pacienții care au suportat PCI, unde rata afectării monocoronariene (20,8%, 26 pct vs 8,0%, 12 pct) și bicoronariene (24,8%, 31 pct vs 18,0%, 27 pct) a fost majorată semnificativ, $\chi^2=14,98$, $p<0,01$ (tabelul 25). Corespunzător, frecvența depistării leziunilor aterosclerotice semnificative ale arterei descendente anterioare (95,3%, 143 pct vs 68,8%, 86 pct, $\chi^2=34,46$, $p<0,001$), arterei coronare drepte (72,7%, 109 pct vs 50,4%, 63 pct, $\chi^2=14,43$, $p<0,001$) și arterei circumflexe (68,0%, 102 pct vs 40,0%, 50 pct, $\chi^2=21,62$, $p<0,001$) a fost superioară la subiecții supuși B/Pc versus PCI.

Pacienții care au suportat revascularizare miocardică prin B/Pc au prezentat mai frecvent IMV în anamneză (59,3%, 89 pct) în comparație cu cei supuși PCI (12,0%, 15 pct), $\chi^2=64,59$, $p<0,001$. Concomitent, anevrismul VS a fost notat preponderent la bolnavii cu B/Pc (24,5%, 26

pct), rata acestuia fiind semnificativ inferioară la cei revascularizați prin PCI (12,1%, 11 pct), $\chi^2=4,96$, $p<0,05$. Localizarea IMV nu s-a deosebit semnificativ între loturi.

Tabelul 26. Distribuția pacienților conform comorbidităților CV și non-CV în raport cu tipul revascularizării miocardice

Parametrul		By-pass coronarian (n=150)	PCI (n=125)	χ^2	P
IMV preexistent, % (n)		59,3% (89)	12,0% (15)	64,95	<0,001
Localizare IM, % (n)	anterior/lateral	46,3% (51)	51,6% (64)	1,93	0,380
	inferior/posterior	53,6% (58)	48,4% (60)		
Anevrism al VS, % (n)		24,5% (26)	12,1% (11)	4,96	0,019
Hipertensiune arterială, % (n)		93,3% (140)	79,2% (99)	11,97	<0,001
Fibrilație atrială, % (n)	permanentă	15,3% (23)	2,4% (3)	44,53	<0,001
	paroxistică	30,0% (45)	6,4% (8)		
AVC ischemic, % (n)		7,3% (11)	2,4% (3)	3,43	0,054
Obezitate, % (n)		44,7% (67)	42,4% (53)	0,14	0,399
Anemie, % (n)		16,8% (25)	4,8% (6)	9,72	0,001
Diabet zaharat tip 2, % (n)		39,3% (59)	24,0% (30)	7,32	0,005
BCR, % (n)		16,0% (24)	17,6% (22)	0,12	0,423
CCI scor, puncte		3,79 ± 0,12	3,22 ± 0,15	-	0,005
CCI supraviețuire 10 ani, %		53,63 ± 2,42	63,75 ± 2,82	-	0,007

Notă: AVC- Accident vascular cerebral, BCR- Boală cronică renală, CCI- Indicele comorbidităților Charlson, IMV- Infarct miocardic vechi, PCI- Intervenție coronariană percutană.

Referindu-ne la comorbiditățile CV, am notat o prevalență superioară a hipertensiunii arteriale în lotul pacienților care au suportat B/Pc spre deosebire de cei cu PCI (93,3%, 140 pct vs 79,2%, 99 pct), $\chi^2=11,97$, $p<0,001$ (tabelul 26). Fibrilația atrială, atât forma permanentă, cât și cea paroxistică, a fost atestată mai frecvent la subiecții supuși intervenției chirurgicale (15,3%, 23 pct și 30,0%, 45 pct, respectiv) față de cei care au suportat PCI (2,4%, 3 pct și 6,4%, 8 pct, respectiv), $\chi^2=44,53$, $p<0,001$.

Ponderea subiecților cu diabet zaharat a fost semnificativ sporită la pacienții care au necesitat revascularizare miocardică prin B/Pc (39,3%, 59 pct) spre deosebire de cei supuși PCI (24,0%, 30 pct), $\chi^2=7,32$, $p<0,01$. Pacienții s-au distribuit omogen în funcție de prezența BCR indiferent de tipul revascularizării miocardice, $\chi^2=0,848$, $p>0,05$. În baza analizelor de laborator efectuate la etapa T-3, am decelat un nivel semnificativ redus al hemoglobinei ($132,77 \pm 1,01$ g/l vs $139,19 \pm 1,02$ g/l, $p<0,001$) și fierului seric ($11,38 \pm 0,35$ mcmol/l vs $14,38 \pm 0,41$ mcmol/l, $p<0,001$) la subiecții care au suportat B/Pc comparativ cu cei supuși PCI.

Pacienții care au suportat B/Pc au înregistrat un scor CCI semnificativ mai elevat ($3,79 \pm 0,12$ puncte) în comparație cu cei supuși PCI ($3,22 \pm 0,15$ puncte), $p<0,01$. Corespunzător, șansa de supraviețuire pentru următorii 10 ani prezisă conform CCI a fost redusă important în lotul B/Pc ($53,63 \pm 2,42\%$ vs $63,75 \pm 2,82\%$, $p<0,01$).

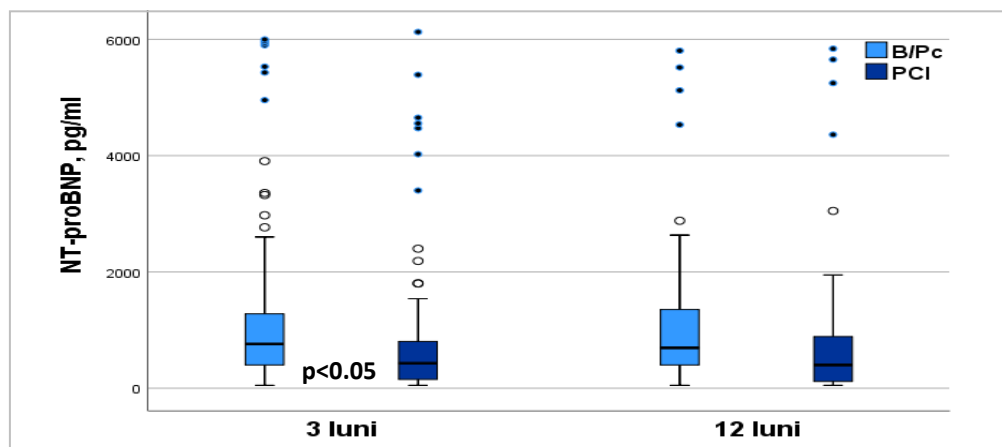


Figura 26. Nivelul seric al NT-proBNP (pg/ml) la etapele 3 și 12 luni după revascularizare miocardică, (n=242)

Notă: B/Pc- By-pass coronarian, NT-proBNP- Fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B, PCI- Intervenție coronariană percutană.

La etapa de 3 luni după revascularizare miocardică, pacienții care au suportat B/Pc au înregistrat un nivel seric al NT-proBNP de $1292 \pm 164,57$ pg/ml, fiind semnificativ elevat în comparație cu subiecții post-PCI, la care acesta a constituit $784,62 \pm 111,34$ pg/ml, $p < 0,05$. Pe parcursul perioadei de monitorizare s-a remarcat o dinamică a valorii medii a NT-proBNP la limita pragului de semnificație statistică ($p = 0,05$), înregistrându-se o reducere cu $-282,95 \pm 155,39$ pg/ml în lotul B/Pc, constituind $1011,47 \pm 92,29$ pg/ml la etapa T-12, iar la pacienții din lotul PCI NT-proBNP nu s-a modificat semnificativ, devenind $739,25 \pm 114,44$ pg/ml (figura 26).

3.4.2. Evoluția hipertensiunii pulmonare în funcție de tipul revascularizării miocardice

La etapa inițială a cercetării prevalența HTP estimate ecocardiografic în lotul B/Pc a constituit 65,4% (98 pct), PrHTP intermediară și înaltă fiind stabilită la 28,7% (43) și 36,7% (55 pct) dintre subiecți, respectiv. În lotul post-PCI s-a notat o rată a HTP de 49,6% (62 pct), PrHTP intermediară fiind atestată în 23,2% (29 pct) de cazuri și la 26,4% (33 pct) s-a stabilit PrHTP înaltă, $\chi^2 = 7,06$, $p < 0,05$. La 12 luni după revascularizare miocardică prevalența HTP la pacienții supuși B/Pc s-a majorat cu +10,7% devenind egală cu 76,1% (112 pct), iar la cei care au suportat PCI ponderea HTP s-a elevat cu +7,5%, constituind 57,1% (68 pct). În ambele loturi a crescut constant proporția pacienților cu PrHTP înaltă, acest fapt fiind mai evident la subiecții supuși B/Pc (figura 27). Astfel, la finele cercetării, distribuția pacienților care au suportat intervenție chirurgicală în funcție de probabilitatea de HTP a fost următoarea: PrHTP mică – 23,8% (35 pct), PrHTP intermediară – 22,4% (33 pct) și PrHTP înaltă – 53,7% (79 pct), pe când repartitia subiecților supuși PCI în dependență de probabilitatea de HTP a fost semnificativ diferită ($\chi^2 = 13,36$, $p = 0,01$): PrHTP mică – 42,9% (51 pct), PrHTP intermediară – 23,5% (28 pct) și PrHTP înaltă – 33,6% (40 pct).

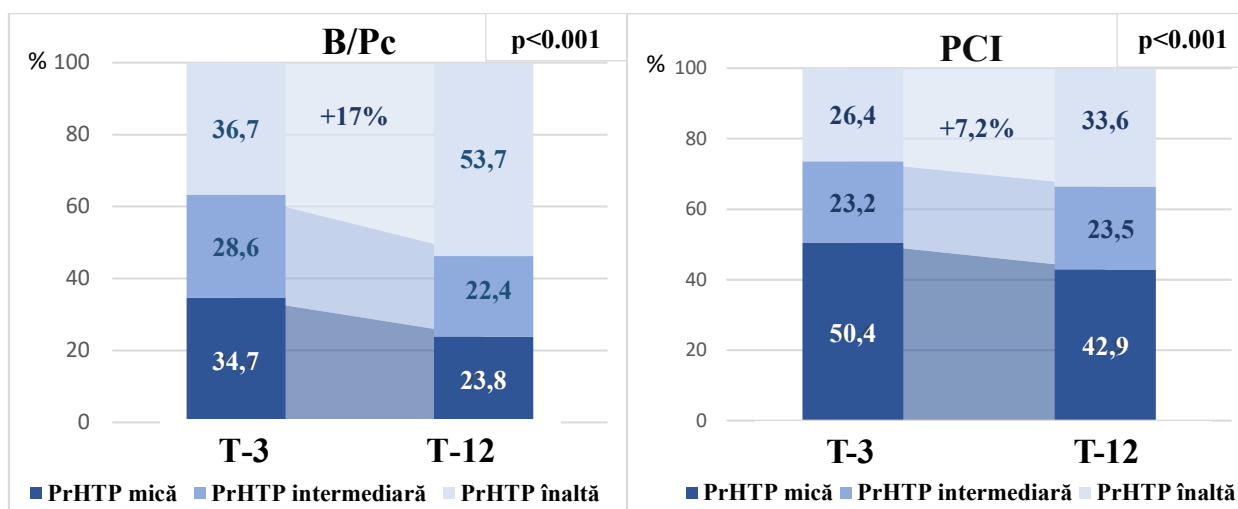


Figura 27. Evoluția probabilității ecocardiografice de HTP în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după revascularizare miocardică, %

Notă: B/Pc- By-pass coronarian, PCI- Intervenție coronariană percutană, PrHTP- Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară

Analizând parametrii ecocardiografici definitorii ai probabilității de HTP, am remarcat valori comparabile ale VregVTr în ambele loturi (B/Pc: $2,73 \pm 0,02$ m/s, PCI: $2,66 \pm 0,03$ m/s, $p > 0,05$). Aceasta a înregistrat o dinamică diferită în funcție de tipul revascularizării miocardice la etapa T-12 ($p < 0,05$), majorându-se statistic veridic cu $+0,07 \pm 0,02$ m/s ($p < 0,01$) la pacienții cu B/Pc și diminuându-se nesemnificativ la cei cu PCI ($-0,02 \pm 0,04$ m/s). În rezultat, la finele studiului, diferențele înregistrate între loturi au depășit pragul semnificației statistice, constituind $2,80 \pm 0,02$ m/s la subiecții cu B/Pc și $2,63 \pm 0,03$ m/s la cei cu PCI, $p < 0,01$. PSAP a fost semnificativ mai elevată în lotul post-B/Pc ($37,95 \pm 0,80$ mmHg) în comparație cu cel post-PCI ($35,06 \pm 0,93$ mmHg) la etapa inițială a studiului, $p < 0,05$. Pe parcursul perioadei de supraveghere aceasta s-a majorat simultan în ambele loturi, însă mai evident ($p < 0,01$) la pacienții supuși B/Pc ($+2,61 \pm 0,82$ mmHg vs $+0,20 \pm 1,02$ mmHg). La finele cercetării diferența dintre cele 2 loturi a crescut: B/Pc: $40,37 \pm 0,83$ mmHg vs PCI: $35,27 \pm 1,07$ mmHg, $p < 0,001$.

Semnele ecocardiografice sugestive pentru HTP, de asemenea, au suportat modificări pe parcursul perioadei de monitorizare (tabelul 27). Astfel, raportul TAPSE/PSAP a fost inferior la pacienții post-B/Pc în comparație cu cei supuși PCI la etapa precoce a cercetării ($0,49 \pm 0,01$ mm/mmHg vs $0,60 \pm 0,01$ mm/mmHg, $p < 0,001$). Acest parametru a înregistrat o dinamică negativă în ambele loturi, însă mai pronunțată în lotul B/Pc: $-0,04 \pm 0,01$ mm/mmHg vs $-0,01 \pm 0,02$ mm/mmHg ($p < 0,01$). La etapa T-12 am notat următoarele valori ale raportului TAPSE/PSAP: B/Pc: $0,45 \pm 0,01$ mm/mmHg vs PCI: $0,59 \pm 0,02$ mm/mmHg, $p < 0,001$.

TAccTej VD a fost inferior la etapa inițială a studiului la pacienții cu revascularizare miocardică chirurgicală ($104,97 \pm 1,89$ ms vs $111,32 \pm 2,18$ ms, $p < 0,05$). Acesta a scăzut simultan în ambele loturi pe parcursul perioadei de supraveghere, însă mai important la pacienții cu B/Pc

(-8,69±1,65 ms, p<0,001) în comparație cu cei post-PCI (-6,32±1,92 ms, p<0,01). Prin urmare, la 12 luni după revascularizare miocardică, diferența dintre TAccTej VD apreciat la subiecții post-B/Pc și post-PCI a crescut (96,72±1,55 ms vs 104,95±2,07 ms, respectiv, p<0,01). Diametrul AP a fost mai mare la pacienții din lotul B/Pc față de cel post-PCI (26,23±0,25 mm vs 25,06±0,26 mm, p<0,01). Acesta nu s-a modificat semnificativ pe parcursul perioadei de monitorizare în ambele loturi (B/Pc: -0,24±0,25 mm, PCI: +0,12±0,24 mm), astfel încât diametrul AP a fost superior la pacienții care au suportat B/Pc și la finele perioadei de studiu (25,97±0,22 mm vs 25,21±0,27 mm, p<0,05).

Tabelul 27. Evoluția parametrilor ecocardiografici definitorii ai probabilității de HTP în funcție de tipul revascularizării miocardice.

Parametrul	Etapă	By-pass coronarian (n=150)	PCI (n=125)	p ₁₋₂
VregVTr, m/s	T-3	2,73 ± 0,02	2,66 ± 0,03	0,085
	T-12	2,80 ± 0,02** '	2,63 ± 0,03 '	0,002
PSAP, mmHg	T-3	37,95 ± 0,80	35,06 ± 0,93	0,019
	T-12	40,37 ± 0,83**	35,27 ± 1,07	<0,001
TAccTej VD, ms	T-3	104,97 ± 1,89	111,32 ± 2,18	0,029
	T-12	96,72 ± 1,55***	104,95 ± 2,07**	0,002
Diametrul AP, mm	T-3	26,23 ± 0,25	25,06 ± 0,26	0,002
	T-12	25,97 ± 0,22	25,21 ± 0,27	0,031
VCI, mm	T-3	20,04 ± 0,24	19,12 ± 0,32	0,920
	T-12	21,10 ± 0,30**	19,02 ± 0,39	<0,001
Colabare inspiratorie redușă a VCI, % (n)	T-3	34,9% (52)	20,8% (26)	0,007
	T-12	46,3% (68)	26,1% (31)	0,001
Aria AD, cm ²	T-3	21,57 ± 0,47	20,60 ± 0,47	0,149
	T-12	24,78 ± 0,57*** '''	21,66 ± 0,52 '''	<0,001
TAPSE/PSAP, mm/mmHg	T-3	0,49 ± 0,01	0,60 ± 0,01	<0,001
	T-12	0,45 ± 0,01** ''	0,59 ± 0,02 ''	<0,001

Notă: p₁₋₂ – veridicitatea diferențelor între loturi la aceiași etapă, unde: 1 - B/Pc, 2 - PCI.

** - p<0,01, *** - p<0,001 - veridicitatea dinamicii între etapele T-3 și T-12 în cadrul aceluiași lot.

' - p<0,05, '' - p<0,01, ''' - p<0,001 – veridicitatea dinamicii între loturile de pacienți.

Notă: AD- Atriul drept, AP- Artera pulmonară, PCI- Intervenție coronariană percutană, PSAP- Presiunea sistolică în artera pulmonară, TAccTej VD- Timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept, TAPSE- Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VCI- Vena cavă inferioară, VregVTr- Velocitatea maximă a regurgitării valvei tricuspide

Aria AD a fost comparabilă în ambele loturi peste 3 luni după revascularizare miocardică, constituind 21,57±0,47 cm² la subiecții post-B/Pc și 20,60±0,47 cm² la cei post-PCI, p>0,05. Ulterior, aceasta a înregistrat o evoluție diferită în loturile studiate (p<0,001), determinându-se o majorare importantă în lotul B/Pc (+3,23±0,47 cm², p<0,001) și o creștere nesemnificativă în lotul PCI (+0,95±0,51 cm², p>0,05). Drept urmare, la pacienții post-B/Pc s-a notat o arie a AD superioară în comparație cu subiecții post-PCI la etapa T-12 (24,78±0,57 cm² vs 21,66±0,52 cm², p<0,001). În același mod, diametrul VCI nu s-a diferențiat semnificativ între loturi la etapa

inițială a studiului (B/Pc: $20,04 \pm 0,24$ mm, PCI: $19,12 \pm 0,32$ mm, $p > 0,05$). Acesta s-a majorat semnificativ la pacienții post-B/Pc ($+1,11 \pm 0,34$ mm, $p < 0,01$) și s-a redus ușor la cei post-PCI ($-0,19 \pm 0,44$ mm, $p > 0,05$). Astfel, la finele perioadei de supraveghere, diametrul VCI a fost elevat la subiecții supuși intervenției chirurgicale ($21,10 \pm 0,30$ mm vs $19,02 \pm 0,39$ mm, $p < 0,001$). Rata pacienților la care s-a determinat colabarea inspiratorie redusă a VCI a fost mai mare la pacienții cu B/Pc în comparație cu cei post-PCI atât la etapa inițială (34,9%, 52 pct vs 20,8%, 26 pct, $p < 0,01$), cât și la finele studiului (46,3%, 68 pct vs 26,1%, 31 pct, $p = 0,001$).

Estimarea ecocardiografică a PMAP a decelat valori superioare ale acestora la 3 luni după revascularizare miocardică la pacienții care au suportat B/Pc, constituind $31,90 \pm 0,83$ mmHg, în comparație cu valoarea înregistrată la subiecții supuși PCI, fiind egală cu $28,55 \pm 0,99$ mmHg, $p < 0,05$ (tabelul 28). PMAP s-a majorat concomitent în ambele loturi, însă mai important la pacienții cu B/Pc ($+3,67 \pm 0,72$ mmHg, $p < 0,001$) în comparație cu cei post-PCI ($+2,00 \pm 0,87$ mmHg, $p < 0,05$). Prin urmare, la 12 luni după revascularizare miocardică s-au notat următoarele valori ale PMAP: B/Pc: $35,37 \pm 0,71$ mmHg, PCI: $30,74 \pm 0,98$ mmHg, $p < 0,001$.

Tabelul 28. Evoluția PMAP, PCB și RVP estimate ecocardiografic în raport cu tipul revascularizării miocardice.

Parametrul	Etapă	By-pass coronarian (n=150)	PCI (n=125)	p ₁₋₂
PMAP, mmHg	T-3	$31,90 \pm 0,83$	$28,55 \pm 0,99$	0,011
	T-12	$35,37 \pm 0,71^{***}$	$30,74 \pm 0,98^*$	<0,001
PCB, mmHg	T-3	$16,01 \pm 0,32$	$14,38 \pm 0,26$	<0,001
	T-12	$16,02 \pm 0,22$	$15,07 \pm 0,25^*$	0,005
RVP, WU	T-3	$1,48 \pm 0,05$	$1,37 \pm 0,07$	0,196
	T-12	$1,72 \pm 0,05^{***}$	$1,60 \pm 0,06^{***}$	0,152

Notă: p₁₋₂ – veridicitatea diferențelor între loturi la aceiași etapă, unde: 1 - B/Pc, 2 - PCI.

*- $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$ - veridicitatea dinamicii între etapele T-3 și T-12 în cadrul aceluiași lot.

PCB - Presiunea capilarului pulmonar blocat, PCI - Intervenție coronariană percutană, PMAP - Presiunea medie în artera pulmonară, RVP - Rezistența vasculară pulmonară, WU - Unități Wood

PCB a atestat valori superioare în lotul B/Pc ($16,01 \pm 0,32$ mmHg) în comparație cu lotul PCI ($14,38 \pm 0,26$ mmHg) la etapa inițială a cercetării, $p < 0,001$. Pe parcursul supravegherii, s-a determinat o elevare mai importantă a PCB la subiecții post-PCI ($+0,69 \pm 0,26$ mmHg, $p < 0,05$) spre deosebire de pacienții post-B/Pc ($+0,03 \pm 0,30$ mmHg, $p > 0,05$). Totuși, la finele cercetării, PCB a fost semnificativ mai elevată în lotul B/Pc versus PCI ($16,02 \pm 0,22$ mmHg vs $15,07 \pm 0,25$ mmHg, $p < 0,01$). Estimarea ecocardiografică a RVP la etapa T-3 nu a evidențiat diferențe statistice autentice între cele 2 loturi. Aceasta a înregistrat o dinamică negativă semnificativă comparabilă în ambele loturi, majorându-se cu $+0,25 \pm 0,06$ WU ($p < 0,001$) la pacienții post-B/Pc și cu $+0,23 \pm 0,06$ WU ($p < 0,001$) la cei post-PCI. Astfel, la etapa T-12 valoarea RVP a fost comparabilă între grupuri (B/Pc: $1,72 \pm 0,05$ WU, PCI: $1,60 \pm 0,06$ WU, $p > 0,05$).

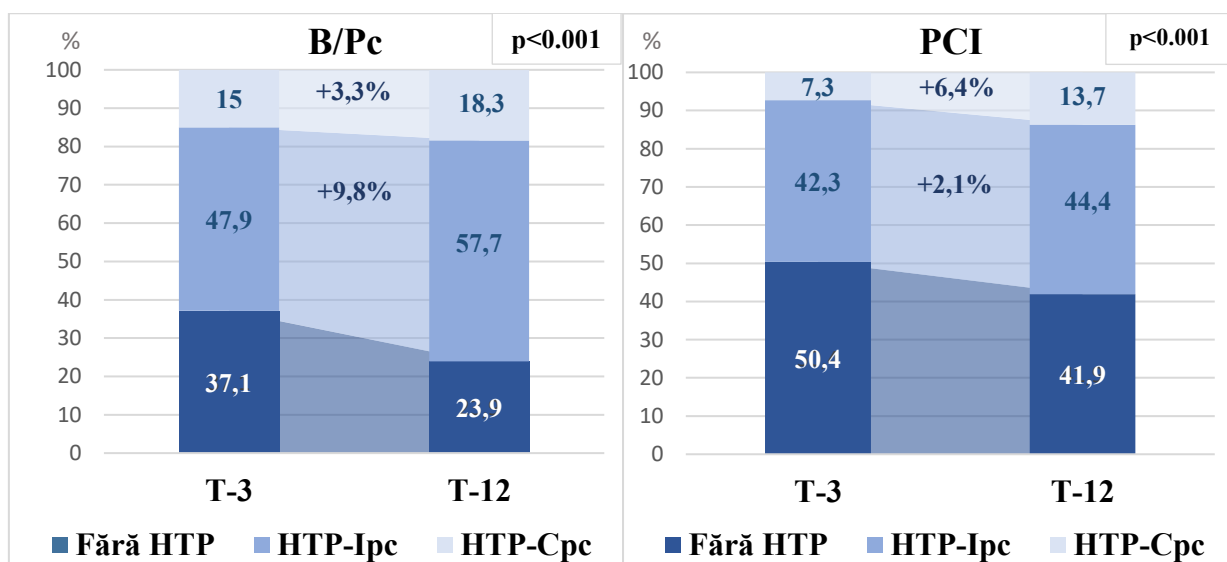


Figura 28. Evoluția subtipurilor HTP estimate ecocardiografic în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul cardiac acut, %

Notă: B/Pc- By-pass coronarian, HTP-Cpc- Hipertensiune pulmonară combinată post- și pre-capilară, HTP-Ipc- Hipertensiune pulmonară izolată postcapilară, PCI- Intervenție coronariană percutană

În rezultatul măsurărilor ecocardiografice efectuate, la 3 luni după revascularizare miocardică s-a determinat o pondere mai înaltă a subtipului HTP-Cpc în lotul B/Pc (15,0%, 21 pct) în comparație cu lotul PCI (7,3%, 9 pct). Rata pacienților cu HTP-Ipc, de asemenea, a fost mai mare la pacienții cu revascularizare miocardică chirurgicală (47,9%, 67 pct vs 42,3%, 52 pct), $\chi^2=6,49$, $p<0,05$ (figura 28). Procentajul pacienților cu HTP-Cpc a crescut pe parcursul supravegherii, mai evident la pacienții post-PCI (+6,4%) față de cei supuși B/Pc (+3,3%). Pe de altă parte, ponderea HTP-Ipc s-a majorat preponderent în lotul B/Pc (+10,2%) în comparație cu cel post-PCI (+1,9%). Drept urmare, la finele cercetării am înregistrat următoarea distribuție a pacienților cu B/Pc în funcție de subtipurile HTP: HTP-Ipc: 57,7% (82 pct), HTP-Cpc: 18,3% (26 pct), iar în lotul PCI repartiția a fost următoarea: HTP-Ipc: 44,4% (52 pct), HTP-Cpc: 13,7% (16 pct), $\chi^2=9,48$, $p<0,01$.

3.4.3. Evoluția disfuncției de ventricul drept pe parcursul perioadei de supraveghere în raport cu tipul revascularizării miocardice

Prevalența DVD peste 3 luni după revascularizare miocardică la pacienții care au suportat B/Pc a fost superioară, constituind 52,0% (78 pct), în comparație cu cei supuși PCI, înregistrând o rată de 24,0% (30 pct), $\chi^2=22,41$, $p<0,001$. Pe parcursul perioadei de supraveghere, ponderea DVD în lotul post-B/Pc s-a majorat cu +5,1%, în timp ce în lotul post-PCI a crescut cu +15,5% (figura 29). Totuși, prevalența DVD a fost în continuare inferioară la etapa T-12 la pacienții cu revascularizare miocardică percutană, fiind egală cu 39,5% (47 pct), în timp ce la subiecții post-B/Pc rata acesteia a constituit 57,1% (86 pct) $\chi^2=8,19$, $p<0,01$.

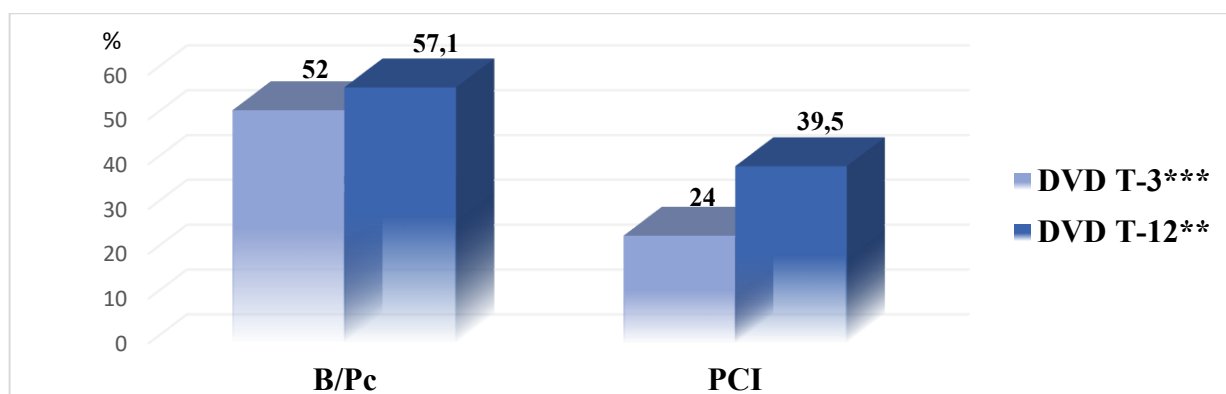


Figura 29. Evoluția DVD în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul cardiac acut, %

Notă: ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$ – veridicitatea diferențelor între loturi la aceeași etapă.

B/Pc- By-pass coronarian, DVD- Disfuncție de ventricul drept, PCI- Intervenție coronariană percutană, T-3, T-12- etapele de studiu la 3 și 12 luni după revascularizare miocardică

Parametrii ecocardiografici definitorii ai DVD au prezentat diferențe statistic autentice în dependență de tipul revascularizării miocardice (tabelul 29). Inițial, DbVD a fost superior la pacienții care au suportat B/Pc în comparație cu cei supuși PCI ($40,64 \pm 0,47$ mm vs $38,69 \pm 0,49$ mm, $p < 0,01$). Acesta s-a diminuat pe parcursul perioadei de monitorizare, înregistrând o dinamică distinctă între loturi ($p < 0,01$), manifestată printr-o reducere importantă în lotul B/Pc ($-1,61 \pm 0,64$ mm, $p < 0,05$), pe când în lotul post-PCI dinamica a fost nesemnificativă ($-0,25 \pm 0,56$ mm, $p > 0,05$). Drept urmare, la vizita de follow up 12 luni, s-au constatat valori comparabile ale DbVD (B/Pc: $38,98 \pm 0,50$ mm vs PCI: $38,33 \pm 0,52$, $p > 0,05$).

Grosimea peretelui liber al VD nu s-a diferențiat semnificativ la etapa inițială a studiului (B/Pc: $4,63 \pm 0,06$ mm, PCI: $4,58 \pm 0,05$ mm, $p > 0,05$). În schimb, a înregistrat o evoluție negativă în ambele loturi, cu o intensitate mai importantă la pacienții post-B/Pc ($p < 0,05$). Astfel, acest parametru s-a majorat semnificativ la subiecții care au suportat intervenție chirurgicală ($+0,53 \pm 0,07$ mm, $p < 0,001$), elevarea acestuia fiind statistic veridică și în grupul PCI ($+0,26 \pm 0,07$ mm, $p < 0,001$). În rezultat, la etapa T-12, grosimea peretelui VD a devenit mai mare la pacienții post-B/Pc față de cei post-PCI ($5,17 \pm 0,06$ mm vs $4,86 \pm 0,07$ mm, $p < 0,01$).

Referindu-ne la funcția sistolică longitudinală a VD, am constatat o valoare semnificativ inferioară a TAPSE la pacienții care au suportat B/Pc în comparație cu cei supuși PCI ($17,36 \pm 0,24$ mm vs $19,53 \pm 0,34$ mm, $p < 0,001$). TAPSE s-a redus semnificativ ($-1,18 \pm 0,33$ mm, $p < 0,001$) în lotul post-PCI pe parcursul cercetării, pe când diminuarea acestui parametru în lotul post-B/Pc a fost neimportantă ($-0,34 \pm 0,25$ mm, $p > 0,05$). Cu toate acestea, la etapa T-12, valoarea medie a TAPSE a fost inferioară la pacienții supuși intervenției chirurgicale: $17,08 \pm 0,18$ mm vs $18,42 \pm 0,30$ mm, $p < 0,001$. În același mod, S' VD a fost mai redusă la subiecții din lotul post-B/Pc, constituind $9,79 \pm 0,14$ cm/s în comparație cu lotul post-PCI, unde s-a

înregistrat o valoare de $11,21 \pm 0,25$ cm/s, $p < 0,001$. Acest parametru s-a redus în ambele loturi pe parcursul perioadei de monitorizare, însă magnitudinea dinamicii a fost diferită ($p < 0,001$). Astfel, s-a înregistrat o diminuare importantă a S' VD la pacienții supuși PCI, cu $-0,86 \pm 0,26$ cm/s ($p < 0,01$), în timp ce reducerea în lotul B/Pc a fost nesemnificativă ($-0,17 \pm 0,13$ cm/s, $p > 0,05$). Cu toate acestea, la 12 luni după revascularizare miocardică s-a notat o valoare medie inferioară a S' VD la subiecții supuși revascularizării miocardice chirurgicale ($9,61 \pm 0,11$ cm/s) spre deosebire de cei post-PCI ($10,41 \pm 0,18$ cm/s), $p < 0,001$.

Tabelul 29. Dinamica parametrilor ecocardiografici ai VD în raport cu tipul de revascularizare miocardică

Parametrul	Etapă	By-pass coronarian (n=150)	PCI (n=125)	p ₁₋₂
DbVD, mm	T-3	$40,64 \pm 0,47$	$38,69 \pm 0,49$	0,005
	T-12	$38,98 \pm 0,50^* ''$	$38,33 \pm 0,52 ''$	0,373
Grosimea peretelui VD, mm	T-3	$4,63 \pm 0,06$	$4,58 \pm 0,05$	0,578
	T-12	$5,17 \pm 0,06 '$	$4,86 \pm 0,07 '$	0,002
TAPSE, mm	T-3	$17,36 \pm 0,24$	$19,53 \pm 0,34$	<0,001
	T-12	$17,08 \pm 0,18$	$18,42 \pm 0,30^{***}$	<0,001
FAC VD, %	T-3	$38,15 \pm 0,85$	$41,11 \pm 0,75$	0,010
	T-12	$36,56 \pm 0,77$	$40,89 \pm 1,02$	0,001
S' VD, cm/s	T-3	$9,79 \pm 0,14$	$11,21 \pm 0,25$	<0,001
	T-12	$9,61 \pm 0,11 '''$	$10,41 \pm 0,18^{**} '''$	<0,001
IPM Tei VD	T-3	$0,47 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01$	<0,001
	T-12	$0,46 \pm 0,01 '$	$0,41 \pm 0,01^* '$	0,012

Notă: p₁₋₂ – veridicitatea diferențelor între loturi la aceiași etapă, unde: 1 - B/Pc, 2 - PCI.

*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - veridicitatea dinamicii între etapele T-3 și T-12 în cadrul aceluiași lot.

' - $p < 0,05$, '' - $p < 0,01$, ''' - $p < 0,001$ – veridicitatea dinamicii între loturile de pacienți.

DbVD - Diametrul bazal al ventriculului drept, FAC VD - Variația procentuală a ariei ventriculului drept, IPM Tei VD - Indicele de performanță miocardică Tei al ventriculului drept, PCI- Intervenție coronariană percutană, S' VD - Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului tricuspidian lateral, TAPSE - Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VD - Ventricul drept

FAC VD a fost mai redusă în lotul B/Pc comparativ cu lotul PCI: $38,15 \pm 0,85\%$ vs $41,11 \pm 0,75\%$, $p = 0,01$. Dinamica acestui parametru a fost statistic nesemnificativă în ambele loturi, însă diferența dintre acestea s-a augmentat către etapa T-12: B/Pc: $36,56 \pm 0,77\%$ vs PCI: $40,89 \pm 1,02$, $p = 0,001$. Pacienții care au suportat B/Pc au atestat o valoare a IPM Tei VD mai înaltă ($0,47 \pm 0,01$) în comparație cu cei supuși PCI ($0,38 \pm 0,01$) la etapa inițială a cercetării, $p < 0,001$. Ulterior, acesta a înregistrat o evoluție semnificativ diferită între cele 2 loturi studiate ($p < 0,05$), majorându-se statistic veridic la subiecții supuși revascularizării miocardice percutane, cu $+0,03 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), și diminuându-se neînsemnat la pacienții care au suportat B/Pc, cu $-0,01 \pm 0,001$ ($p > 0,05$). Totuși, la finele studiului, IPM Tei VD a fost mai elevat la pacienții post-B/Pc ($0,46 \pm 0,01$) față de cei post-PCI ($0,41 \pm 0,01$), deși diferența a fost mai mică ($p < 0,05$).

3.4.4. Evoluția parametrilor ventriculului stâng pe parcursul perioadei de supraveghere în raport cu tipul revascularizării miocardice

Cercetând parametrii ecocardiografici ai VS am notat valori semnificativ majorate ale DTS VS la etapa inițială a studiului la pacienții care au suportat B/Pc ($37,15 \pm 0,65$ mm), spre deosebire de cei care au fost supuși PCI ($35,32 \pm 0,63$ mm), $p < 0.05$. Pe parcursul perioadei de supraveghere, DTS VS s-a majorat statistic nesemnificativ în ambele loturi, iar la vizita de follow up 12 luni valorile acestuia au devenit comparabile. DTD VS, înregistrat la pacienții cu B/Pc, a constituit $54,25 \pm 0,43$ mm, fiind elevat față de valoarea notată la subiecții cu PCI ($53,04 \pm 0,42$ mm), $p < 0.05$. Acesta nu s-a modificat semnificativ pe parcursul monitorizării, rămânând superior în lotul B/Pc la finele cercetării ($54,64 \pm 0,47$ mm vs $53,04 \pm 0,49$ mm, $p < 0.05$). Loturile B/Pc și PCI nu s-au diferențiat semnificativ în funcție de valoarea medie a VTS VS înregistrată la etapa inițială a studiului ($77,83 \pm 2,56$ ml vs $71,72 \pm 2,60$ ml, respectiv, $p > 0,05$). Pe parcursul supravegherii s-a atestat o reducere importantă a acestui parametru la pacienții supuși B/Pc ($-6,09 \pm 2,17$ ml, $p < 0.01$) și o scădere ușoară în lotul post-PCI ($-3,99 \pm 2,14$ ml, $p > 0,05$), determinându-se, totuși, valori comparabile la finele studiului. VTD VS, de asemenea, a fost similar la pacienții cu B/Pc sau PCI la etapa T-3 (B/Pc: $150,32 \pm 2,92$ ml vs PCI: $144,92 \pm 3,30$ ml, $p > 0,05$). Acesta s-a diminuat statistic autentic cu $-5,03 \pm 2,54$ ml ($p < 0.01$) la subiecții post-PCI și cu $-3,99 \pm 2,14$ ml ($p < 0.05$) la cei post-B/Pc. Totuși, nici la 12 luni după revascularizare miocardică, VTD VS nu a reușit să atingă pragul semnificației statistice (tabelul 30).

FEVS, determinată la etapa precoce după revascularizare miocardică, a fost comparabilă indiferent de tipul revascularizării miocardice: B/Pc: $50,01 \pm 0,80\%$ vs PCI: $51,15 \pm 0,84\%$, $p > 0,05$. Aceasta s-a majorat semnificativ în ambele loturi pe parcursul cercetării, cu o magnitudine mai evidentă la pacienții supuși B/Pc: $+2,19 \pm 0,62\%$ ($p < 0.001$), pe când la cei post-PCI, FEVS a crescut cu $+1,24 \pm 0,69\%$ ($p < 0.05$). La etapa T-12, de asemenea, s-au înregistrat valori medii similare între loturi ale acesteia ($52,37 \pm 0,76\%$ vs $52,45 \pm 0,85\%$, $p > 0,05$).

La etapa inițială a studiului, pacienții divizați conform tipului de revascularizare miocardică au prezentat o distribuție omogenă în funcție de fenotipul IC, $\chi^2 = 0,40$, $p > 0,05$. Astfel, în lotul B/Pc, la 63,3% (95 pct) s-a stabilit IC-FEp, la 15,3% (23 pct) s-a apreciat IC-FEur, iar la 21,3% (32 pct) s-a determinat IC-FEr. Repartiția bolnavilor cu PCI conform fenotipului IC a fost următoarea: IC-FEp: 64,8% (81 pct), IC-FEur: 16,8% (21 pct), IC-FEr: 18,4% (23 pct). Pe parcursul perioadei de monitorizare, ponderea IC-FEp a crescut concomitent în ambele loturi: cu +8,8% la pacienții post-B/Pc și +5,8% la cei post-PCI. Rata IC-FEur s-a diminuat cu -3,7% în lotul B/Pc și a rămas neschimbată în lotul PCI (-0,8%). Procentajul pacienților cu IC-FEr s-a diminuat cu -5% în ambele loturi. Prin urmare, distribuția subiecților conform fenotipului IC nu a prezentat diferențe statistice autentice nici la etapa T-12 (B/Pc: IC-

FEp - 72,1%, 106 pct; IC-FEur - 11,6%, 17 pct; IC-FEr - 16,3%, 24 pct vs PCI: IC-FEp - 70,6%, 84 pct; IC-FEur - 16,0%, 19 pct; IC-FEr - 13,4%, 16 pct, $\chi^2=1,32$, $p>0,05$). În același mod, rata IC cu FEVS ameliorată a fost comparabilă între loturi (B/Pc:10,9%, 16 pct; PCI: 5,9%, 7 pct, $\chi^2=2,22$, $p>0,05$).

Tabelul 30. Evoluția parametrilor ecocardiografici morfo-funcționali ai VS în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul cardiac acut

Parametrul	Etapă	By-pass coronarian (n=150)	PCI (n=125)	p ₁₋₂
DTS VS, mm	T-3	37,15 ± 0,65	35,32 ± 0,63	0,045
	T-12	37,94 ± 0,69	36,52 ± 0,64	0,134
DTD, VS, mm	T-3	54,25 ± 0,43	53,04 ± 0,42	0,049
	T-12	54,64 ± 0,47	53,04 ± 0,49	0,021
VTS VS, ml	T-3	77,83 ± 2,56	71,72 ± 2,60	0,095
	T-12	70,85 ± 2,57**	67,62 ± 2,58	0,377
VTD VS, ml	T-3	150,32 ± 2,92	144,92 ± 3,30	0,221
	T-12	144,08 ± 3,12*	135,72 ± 3,24**	0,065
FEVS, %	T-3	50,01 ± 0,80	51,15 ± 0,84	0,328
	T-12	52,37 ± 0,76***	52,45 ± 0,85*	0,945
IPM Tei VS	T-3	0,44 ± 0,02	0,39 ± 0,01	0,108
	T-12	0,39 ± 0,01	0,40 ± 0,01	0,874
S' VS septal, cm/s	T-3	7,67 ± 0,14	7,86 ± 0,13	0,341
	T-12	7,53 ± 0,11	7,62 ± 0,12	0,595
MAPSE, mm	T-3	17,32 ± 0,28	16,96 ± 0,24	0,352
	T-12	16,57 ± 0,17***	16,67 ± 0,17*	0,655

Notă: p₁₋₂ – veridicitatea diferențelor între loturi la aceeași etapă, unde: 1 - B/Pc, 2 - PCI.

*- $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ - veridicitatea dinamicii între etapele T-3 și T-12 în cadrul aceleiași lot.

DTD VS- diametrul telediastolic al ventriculului stâng, DTS VS- diametrul telesistolic al ventriculului stâng, IPM- Indicele de performanță miocardică, MAPSE- Excursia sistolică a planului inelului mitral, S' VS- Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului mitral, VTD VS- volumul telediastolic al ventriculului stâng, VTS VS- volumul telesistolic al ventriculului stâng.

Așadar, am identificat următoarele particularități evolutive ale entităților clinice studiate în dependență de tipul revascularizării miocardice:

-Prevalența HTP a fost superioară la etapa inițială la pacienții supuși B/Pc (65,4% vs 49,6%), majorându-se mai evident la etapa T-12 în cadrul acestui lot (B/Pc: +10,7%, PCI: +7,5%), pe fundalul evoluției negative a parametrilor ecocardiografici VregVTr, TAPSE/PSAP și aria AD.

-Ponderea DVD la 3 luni după revascularizare miocardică a fost semnificativ mai ridicată în rândul pacienților supuși B/Pc (52,0% vs 24,0%). La etapa T-12, prevalența DVD a înregistrat o creștere mai pronunțată în lotul post-PCI (+15,5% vs +5,1%), reflectând evoluția nefavorabilă a parametrilor S' VD și IPM Tei VD în cadrul acestui grup, concomitent cu dinamica pozitivă a DbVD observată la pacienții post-B/Pc.

-Pacienții care au suportat revascularizare miocardică chirurgicală sau percutană nu s-au

diferențiat semnificativ în funcție de FEVS și fenotipul IC, totuși, nivelul NT-proBNP, deși superior la pacienții post-B/Pc, a înregistrat o reducere notabilă exclusiv în acest lot.

3.5. Prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică

3.5.1. Spitalizări din cauza insuficienței cardiace

Rata spitalizărilor din cauza IC la nivel de cohortă a constituit 18,1% pe parcursul perioadei de supraveghere. Pacienții spitalizați din cauza IC au fost mai vârstnici ($66,0 \pm 0,94$ ani vs $62,47 \pm 0,62$ ani, $p < 0,01$) și au avut o durată mai prelungită a BCI ($2,72 \pm 0,66$ ani vs $1,07 \pm 0,15$ ani, $p < 0,05$) comparativ cu cei fără episoade de spitalizare. În acest grup, revascularizarea miocardică chirurgicală a fost mai frecventă (70,0%, 35 pct vs 51,1%, 115 pct, $\chi^2 = 5,88$, $p < 0,05$), iar complexitatea intervenției chirurgicale nu a influențat spitalizările din cauza IC (80,0%, 25 pct vs 61,3%, 71 pct, $\chi^2 = 5,05$, $p > 0,05$). IMV (52,0%, 26 pct vs 34,7%, 78 pct, $\chi^2 = 5,22$, $p < 0,05$), anevrismul de VS (40,0%, 14 pct vs 14,2%, 23 pct, $\chi^2 = 12,56$, $p = 0,001$) și fibrilația atrială (44%, 22 pct vs 25,4%, 57 pct, $\chi^2 = 19,74$, $p < 0,001$) au fost mai prevalente la acești pacienți.

Analizând comorbiditățile non-CV, am remarcat o pondere sporită a diabetului zaharat de tip 2 la subiecții spitalizați din cauza IC pe parcursul supravegherii (44,0%, 22 pct vs 29,8%, 67 pct, $\chi^2 = 3,78$, $p < 0,05$). RFG a fost redusă important la pacienții care au necesitat spitalizare din cauza IC ($74,44 \pm 3,07$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ vs $85,37 \pm 1,67$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, $p < 0,01$). Totodată, nivelul hemoglobinei ($129,04 \pm 1,78$ g/l vs $137,19 \pm 0,79$ g/l, $p < 0,001$) și al fierului seric ($11,10 \pm 0,79$ mmol/l vs $13,10 \pm 0,29$ mmol/l, $p < 0,05$) au fost inferioare la subiecții respectivi. În rezultat, scorul CCI a înregistrat valori majorate autentic la pacienții spitalizați din cauza IC ($4,36 \pm 0,26$ puncte vs $3,35 \pm 0,10$ puncte, $p = 0,001$) pe seama comorbidităților non-CV, astfel încât ponderea subiecților care au prezentat 2 și mai multe comorbidități non-CV a fost semnificativ mai mare în acest grup (44,0%, 22 pct vs 25,3%, 57 pct, $\chi^2 = 7,18$, $p < 0,05$).

Pacienții care au necesitat spitalizare din cauza IC au prezentat caracteristici mai severe ale acesteia, manifestate prin valori semnificativ elevate ale NT-proBNP ($2374,4 \pm 411,78$ pg/ml vs $772,12 \pm 76,20$ pg/ml, $p < 0,001$) și o rată crescută a CF III NYHA (50,0%, 25 pct vs 11,1%, 25 pct, $\chi^2 = 41,59$, $p < 0,001$). FEVS a înregistrat valori inferioare la subiecții respectivi ($43,46 \pm 1,57\%$ vs $52,1 \pm 0,57\%$, $p < 0,001$). Analizând distribuția conform fenotipului IC, am remarcat o frecvență sporită a IC-FEr în grupul de pacienți spitalizați din cauza IC (46,0%, 23 pct vs 14,2%, 32 pct), o rată a IC-FEp redusă semnificativ (38,0%, 19 pct vs 69,8%, 157 pct), iar ponderea IC-FEur a fost egală în ambele grupuri (16,0%, 8 pct și 16,0%, 36 pct), $\chi^2 = 27,11$, $p < 0,001$.

Prezența HTP a fost estimată ecocardiografic la 86,0% (43 pct) dintre subiecții care au necesitat spitalizare din cauza IC pe parcursul supravegherii, în comparație cu 52,9% (119 pct) dintre cei care nu au fost spitalizați, $\chi^2 = 18,52$, $p < 0,001$. Totodată, ponderea pacienților la care s-a

stabilit PrHTP înaltă (56,0%, 28 pct vs 26,7%, 60 pct) și intermediară (30,0%, 15 pct vs 25,3%, 7 pct) a fost superioară în grupul celor spitalizați din cauza IC, $\chi^2=22,64$, $p<0,001$. Prin urmare, parametrii ecocardiografici, care au servit pentru aprecierea probabilității ecocardiografice de HTP, au înregistrat valori nefavorabile la acești subiecți: VregVTr ($2,88\pm0,05$ m/s vs $2,65\pm0,02$ m/s, $p<0,001$), TAccTejVD ($93,39\pm3,46$ ms vs $111,02\pm1,51$ ms, $p<0,001$), diametrul AP ($27,22\pm0,40$ mm vs $25,36\pm0,20$ mm, $p<0,001$), aria AD ($24,61\pm0,96$ cm² vs $20,36\pm0,33$ cm², $p<0,001$), diametrul VCI ($21,46\pm0,60$ mm vs $19,21\pm0,19$ mm, $p=0,001$), raportul TAPSE/PSAP ($0,39\pm0,02$ mm/mmHg vs $0,57\pm0,01$ mm/mmHg, $p<0,001$).

Ponderea DVD a fost superioară la pacienții care au prezentat spitalizări din cauza IC pe parcursul perioadei de monitorizare, constituind 70,0% (35 pct) versus 32,4% (73 pct) dintre subiecții care nu au necesitat spitalizare ($\chi^2=24,19$, $p<0,001$). În acest context, parametrii care definesc funcția VD, precum TAPSE ($16,10\pm0,41$ mm vs $18,84\pm0,23$ mm, $p<0,001$), FAC VD ($34,47\pm1,48\%$ vs $40,60\pm0,61\%$, $p<0,001$), S' VD ($9,49\pm0,38$ m/s vs $10,64\pm0,15$ m/s, $p<0,01$) și IPM Tei VD ($0,58\pm0,03$ vs $0,40\pm0,01$, $p<0,001$), dar și cei morfologici – DbVD ($42,63\pm0,80$ mm vs $39,12\pm0,37$ mm, $p<0,001$) și grosimea peretelui liber al VD ($4,88\pm0,13$ mm vs $4,55\pm0,04$ mm, $p<0,05$) au prezentat valori nefavorabile la pacienții spitalizați din cauza IC.

Tabelul 31. Predictorii clinici ai spitalizării din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică.

Parametrul		Spitalizare IC +	Spitalizare IC -	p
Vârsta, ani		66,06 ± 0,94	62,47 ± 0,62	<0,01
Genul masculin, % (n)		82,0 (41)	78,2 (176)	0,352
Durata BCI, ani		2,72 ± 0,66	1,07 ± 0,15	<0,05
IMV, % (n)		52,0 (26)	34,7 (78)	<0,05
Anevrism al VS, % (n)		40,0 (14)	14,2 (23)	0,001
Diabet zaharat tip 2, % (n)		44,0 (22)	29,8 (67)	<0,05
Stadiul BCR KDIGO, % (n)	G1	26,0 (13)	42,2 (95)	<0,05
	G2	52,0 (26)	43,1 (97)	
	G3a, b	16,0 (8)	13,8 (31)	
	G4	6,0 (3)	0,9 (2)	
CCI scor, puncte		4,36 ± 0,26	3,35 ± 0,10	0,001
Durata spitalizării pentru evenimentul cardiac acut, zile		10,26 ± 0,58	8,71 ± 0,24	<0,05

Notă: BCI - Boală cardiacă ischemică, BCR - Boală cronică renală, CCI - Indicele comorbidităților Charlson, IMV - Infarct miocardic vechi, KDIGO - The Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Analiza univariată a identificat 44 de variabile relevante care au diferențiat subiecții spitalizați din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică de cei care nu au necesitat spitalizare. Analiza discriminantă a evidențiat 9 parametri dintre aceștia, care au prezentat un impact prognostic semnificativ: vârsta, genul, durata BCI, diabetul zaharat tip 2, stadiul BCR, IMV, anevrismul de VS, CCI, durata spitalizării pentru evenimentul cardiac acut (tabelul 31).

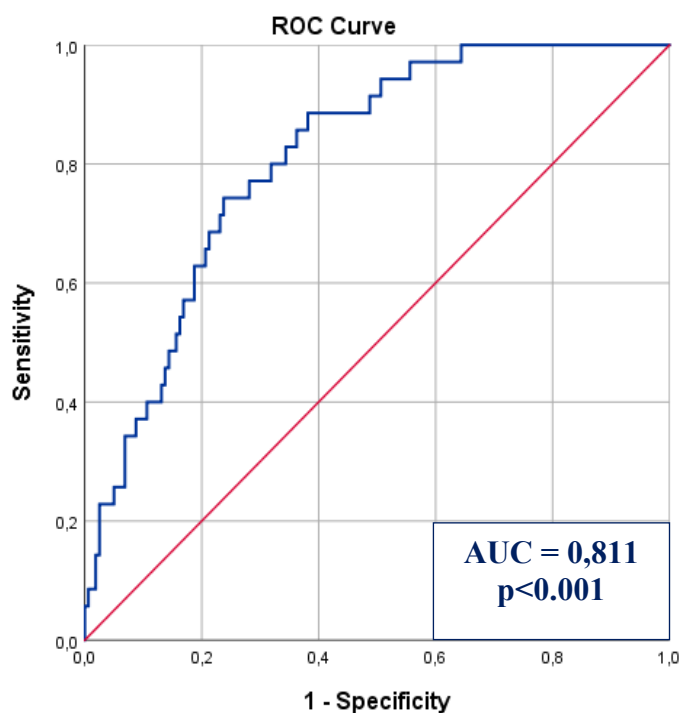


Figura 30. Curba ROC a metodei de prognostic în baza parametrilor clinici al riscului de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică.

Variabilele clinice prezentate în tabelul 31 au permis elaborarea funcției discriminante, care a stat la baza „Metodei de prognostic în baza parametrilor clinici al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică”. Drept indicator de discriminare a fost utilizată aria de sub curba ROC, care a constituit 0,811 (ÎÎ-0,743-0,879, $p < 0,001$) (figura 30). Modelul predictiv permite prezicerea corectă a spitalizărilor din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică în 74,3% cazuri, iar lipsa acestora este pronosticată corect în 75,6% dintre cazuri.

Tabelul 32. Predictorii paraclinici ai spitalizării din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică

Parametrul	Spitalizare IC +	Spitalizare IC -	p
Hemoglobina, g/l	129,04 ± 1,78	137,19 ± 0,79	<0,001
RFG, ml/min/1,73m ²	74,44 ± 3,07	85,37 ± 1,67	<0,01
FEVS, %	43,46 ± 1,57	52,10 ± 0,57	<0,001
VregVTr, m/s	2,88 ± 0,05	2,65 ± 0,02	<0,001
DbVD, mm	42,63 ± 0,80	39,12 ± 0,37	<0,001
TAPSE/PSAP, mm/mmHg	0,39 ± 0,02	0,57 ± 0,01	<0,001

Notă: DbVD - Diametrul bazal al ventriculului drept, FEVS - Frația de ejeție a ventriculului stâng, PSAP - Presiunea sistolică în artera pulmonară, RFG - Rata filtrării glomerulare, TAPSE - Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VregVTr - Velocitatea regurgitării valvei tricuspide

Ulterior, ne-am propus elaborarea unui model de prognostic al riscului de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică, bazat pe o evaluare mai complexă a pacientului cu IC ischemică, cu scopul de a augmenta valoarea prognostică a metodei de

predicție, tinzând spre lărgirea eșantionului de bolnavi pe care a fost verificată funcția discriminantă. Astfel, am identificat 7 parametri cu impact prognostic relevant: durata BCI, nivelul seric al hemoglobinei, RFG determinată conform formulei CKD-EPI, FEVS, VregVTr, DbVD, raportul TAPSE/PSAP (tabelul 32).

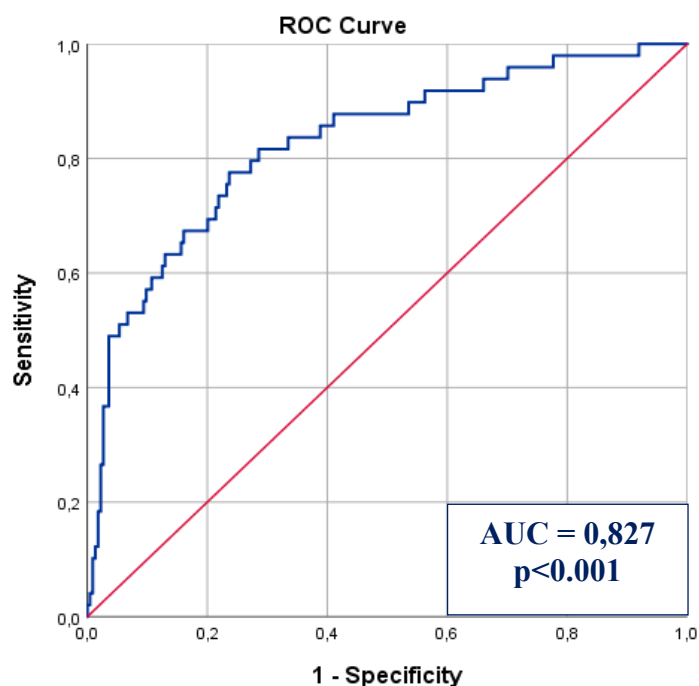


Figura 31. Curba ROC a metodei de prognostic al riscului de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică.

Analiza discriminantă a celor 7 variabile a permis elaborarea formulei care a stat la baza „Metodei de prognostic al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică”. Curba ROC a modelului predictiv s-a caracterizat prin $AUC=0,827$ ($Î-0,759-0,895$, $p<0,001$) (figura 31). Aplicarea acestuia permite pronosticarea corectă a spitalizărilor din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică în 75,5% dintre cazuri, iar lipsa acestora este determinată corect în 76,8% dintre cazuri.

3.5.2. Predictorii punctului final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza insuficienței cardiace

Pe parcursul perioadei de supraveghere au decedat 4 pacienți (1,5%) din cohorta studiată. IC progresivă a constituit cauza decesului în 3 cazuri, iar un pacient a decedat din cauză non-CV (complicație a unei intervenții chirurgicale non-cardiace). Dintre pacienții decedați, 3 bolnavi au suportat revascularizare miocardică prin B/Pc și un pacient – prin PCI. Totodată, 2 pacienți au prezentat fenotip IC-FEr, iar câte 1 pacient au avut fenotip IC-FEur și IC-FEp la etapa inițială a studiului. Toți pacienții decedați au prezentat PrHTP înaltă, la 2 dintre aceștia fiind apreciat subtipul HTP-Cpc. DVD a fost prezentă la 3 pacienți.

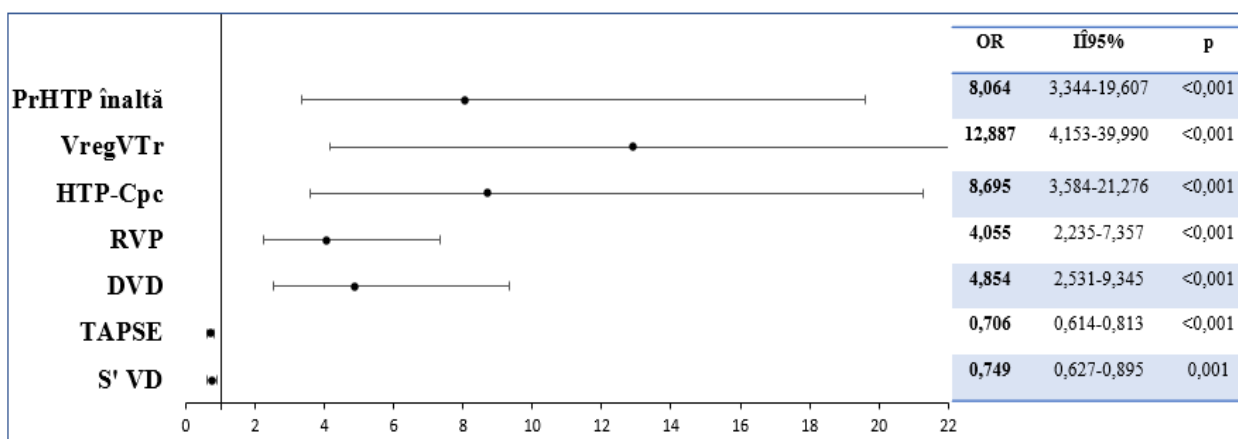


Figura 32. Impactul HTP și DVD asupra riscului de apariție a punctului final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: DVD- Disfuncție de ventricul drept, HTP-Cpc- Hipertensiunea pulmonară combinată post- și pre-capilară, PrHTP - Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, RVP- Rezistența vasculară pulmonară, S' VD- Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului tricuspidian lateral, TAPSE - Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VregVTr - Velocitatea maximă a regurgitării valvei tricuspide.

Luând în considerație rata redusă a morbidității în cohorta studiată, constituită din pacienți ambulatori cu IC ischemică și revascularizare miocardică, am considerat oportun stabilirea unui punct final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza IC. Am identificat mulți factori de risc care au determinat apariția acestui rezultat, dintre care subliniem impactul PrHTP înalte (OR=8,064, Î=3,344-19,607, $p<0,001$), al subtipului HTP-Cpc (OR=8,695, Î=3,584-21,276, $p<0,001$), al VregVTr (OR=12,887, Î=4,153-39,990, $p<0,001$) și al RVP (OR=4,055, Î=2,235-7,357, $p<0,001$). În același timp, am evidențiat rolul prognostic determinant al DVD (OR=4,854, Î=2,531-9,345, $p<0,001$), dar și al variabilelor definitorii ale acestora: TAPSE (OR=0,706, Î=0,614-0,813, $p<0,001$), S' VD (OR=0,749, Î=0,627-0,895, $p=0,001$), IPM Tei VD (OR=34,176, Î=7,347-158,97, $p<0,001$) (figura 32). IC și parametrii VS, de asemenea, au dovedit o valoare prognostică majoră: fenotipul IC-FEr (OR=6,711, Î=3,289-13,698, $p<0,001$), FEVS (OR=0,909, Î=0,879-0,939, $p<0,001$) și SCP (OR=10,248, Î=4,172-25,173, $p<0,001$). Comorbiditățile CV, precum fibrilația atrială paroxistică (OR=4,30, Î=1,532-12,065, $p<0,01$), și cele non-CV - diabetul zaharat de tip 2 (OR=1,978, Î=1,070-3,658, $p<0,05$), dar și scorul CCI (OR=1,426, Î=1,184-1,716, $p<0,001$) au manifestat influență prognostică notorie în apariția punctului final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza IC. Dintre parametrii apreciați în timpul TECP, VO_2p/kg (OR=0,773, Î=0,677-0,883, $p<0,001$), puterea ventilatorie (OR=0,467, Î=0,303-0,717, $p=0,001$) și ventilația oscilatorie de efort (OR=5,882, Î=1,980-17,543, $p=0,001$) au fost asociați independent cu acest rezultat.

3.5.3. Insuficiența cardiacă exacerbată

Ponderea pacienților care au prezentat episoade de exacerbare a IC, manifestată prin spitalizări din cauza IC, necesitatea administrării diureticelor pe cale intravenoasă în condiții de ambulator sau escaladarea tratamentului diuretic oral, a constituit 21,09% la nivel de cohortă. Analizând acest grup de subiecți, am notat vârsta mai mare ($66,16 \pm 0,88$ ani vs $62,06 \pm 0,64$ ani, $p < 0,001$) și o repartitie similară pe sexe, bărbații constituind 79,3% (vs 78,8%). Totodată, 51,7%, 30 pct (vs 33,2%, 69 pct, $\chi^2 = 6,68$, $p < 0,01$) s-au prezentat cu IMV suportat anterior și 37,5%, 15 pct (vs 14,1%, 21 pct, $\chi^2 = 11,20$, $p < 0,01$) au atestat prezența anevrismului VS, durata BCI fiind superioară ($2,71 \pm 0,61$ ani vs $0,9 \pm 0,13$ ani, $p < 0,01$). Astfel, dintre pacienții care au înregistrat episoade de IC exacerbată pe parcursul perioadei de supraveghere, au predominat cei supuși revascularizării miocardice prin B/Pc (69,0%, 40 pct vs 51,4%, 107 pct, $\chi^2 = 5,63$, $p < 0,05$), în special cei care au suportat o intervenție chirurgicală complexă (85,0%, 34 vs 62,0%, 67 pct), $\chi^2 = 8,21$, $p < 0,05$.

Pacienții care au prezentat exacerbarea IC au avut mai frecvent diabet zaharat de tip 2 (44,8%, 26 pct vs 28,4%, 59 pct, $\chi^2 = 5,65$, $p < 0,05$), RFG inferioară ($75,62 \pm 2,86$ ml/min/1,73m² vs $85,80 \pm 1,74$ ml/min/1,73m², $p < 0,01$) și nivel de hemoglobină mai redus ($129,25 \pm 1,60$ g/l vs $137,40 \pm 0,81$ g/l, $p < 0,001$). În consecință, scorul CCI a fost semnificativ mai elevat ($4,48 \pm 0,25$ puncte vs $3,24 \pm 0,10$ puncte, $p < 0,001$), iar speranța de supraviețuire în decurs de 10 ani, determinată reieșind din CCI, a fost inferioară ($42,69 \pm 4,36\%$ vs $63,25 \pm 1,98\%$, $p < 0,001$).

Nivelul seric al NT-proBNP a fost majorat notabil la pacienții care au înregistrat episoade de IC exacerbată ($2183,11 \pm 358,39$ pg/ml vs $735,08 \pm 76,38$ pg/ml, $p < 0,001$), iar procentajul celor cu CF III NYHA a fost elevat în acest grup (48,3%, 28 pct vs 9,1%, 19 pct, $\chi^2 = 47,76$, $p < 0,001$).

Analiza univariată a parametrilor cordului stâng a evidențiat următoarele diferențe autentice prin care s-au deosebit pacienții care au prezentat exacerbarea IC pe parcursul perioadei de monitorizare: diametrul antero-posterior al AS ($46,28 \pm 0,85$ mm vs $42,0 \pm 0,29$ mm, $p < 0,001$), DTS VS ($40,43 \pm 1,10$ mm vs $35,03 \pm 0,47$ mm, $p < 0,001$), DTD VS ($55,36 \pm 0,72$ mm vs $53,16 \pm 0,33$ mm, $p < 0,001$), VTS VS ($91,89 \pm 4,46$ ml vs $69,87 \pm 1,84$ ml, $p < 0,01$), VTD VS ($161,84 \pm 4,74$ ml vs $143,28 \pm 2,39$ ml, $p = 0,01$), FEVS ($44,05 \pm 1,43\%$ vs $52,50 \pm 0,57\%$, $p < 0,001$), S' septal VS ($7,19 \pm 0,23$ cm/s vs $7,94 \pm 0,11$ cm/s, $p < 0,01$), SCP ($1,46 \pm 0,06$ vs $1,20 \pm 0,01$, $p < 0,001$).

DVD a prevalat la pacienții cu IC exacerbată, constituind 63,8% (37 pct) versus 32,2% (67 pct), $\chi^2 = 18,99$, $p < 0,001$. Parametrii ecocardiografici care caracterizează funcția VD au înregistrat valori nefavorabile la această categorie de pacienți: TAPSE ($16,67 \pm 0,43$ mm vs $18,85 \pm 0,24$ mm, $p < 0,001$), FAC VD ($34,86 \pm 1,32\%$ vs $40,87 \pm 0,63\%$, $p < 0,001$), S' VD ($9,71 \pm 0,37$ m/s vs $10,67 \pm 0,15$ m/s, $p < 0,001$), IPM Tei VD ($0,55 \pm 0,03$ vs $0,40 \pm 0,01$, $p < 0,001$).

Pacienții care au înregistrat episoade de IC exacerbată în perioada de supraveghere au prezentat mai frecvent PrHTP înaltă (55,2%, 32 pct vs 25,5%, 53 pct) și intermediară (29,3%, 17 pct vs 26,0%, 54 pct), $\chi^2=24,67$, $p<0,001$. Astfel, VregVTr ($2,87\pm0,04$ m/s vs $2,65\pm0,02$ m/s, $p<0,001$), PSAP ($43,38\pm1,54$ mmHg vs $34,77\pm0,60$ mmHg, $p<0,001$), dar și PMAP ($37,28\pm1,30$ mmHg vs $28,47\pm0,70$ mmHg, $p<0,001$), PCB ($17,87\pm0,34$ mmHg vs $14,60\pm0,23$ mmHg, $p<0,001$), RVP ($1,77\pm0,09$ WU vs $1,33\pm0,04$ WU, $p<0,001$) au înregistrat valori elevate statistic autentic.

Analiza univariată a variabilelor TECP a identificat următorii parametri prin care s-au diferențiat semnificativ pacienții cu IC exacerbată: VO_{2p} ($946,72\pm41,64$ ml/min vs $1227,03\pm25,32$ ml/min, $p<0,001$), VO_{2p}/kg ($11,19\pm0,56$ ml/min/kg vs $14,30\pm0,28$ ml/min/kg, $p<0,001$), VO_2 la prag anaerob ($754,09\pm51,84$ ml/min vs $992,58\pm24,63$ ml/min, $p<0,001$), pulsul de oxigen ($69,15\pm2,72\%$ vs $84,29\pm1,41\%$, $p<0,001$), VE/VCO_2 ($37,56\pm0,78$ vs $32,93\pm0,33$, $p<0,001$), puterea ventilatorie ($3,97\pm0,19$ vs $4,73\pm0,07$, $p=0,001$), $PetCO_2$ ($32,62\pm0,73$ mmHg vs $36,31\pm0,35$ mmHg, $p<0,001$), iar rata subiecților care au prezentat ventilație oscilatorie de efort a fost semnificativ mai mare în acest grup (87,5%, 28 pct vs 54,0%, 88 pct, $\chi^2=12,46$, $p<0,001$).

Analiza statistică multivariată a scos în evidență mai mulți factori prognostici importanți pentru apariția episoadelor de IC exacerbată la 12 luni după revascularizare miocardică (figura 33). Variabilele ce caracterizează HTP, precum PrHTP înaltă (OR=6,756, ÎÎ=3,012-15,151, $p<0,001$), VregVTr (OR=10,276, ÎÎ=3,465-30,474, $p<0,001$), RVP (OR=3,111, ÎÎ=1,812-5,340, $p<0,001$), TAPSE/PSAP (OR=0,005, ÎÎ=0,001-0,041, $p<0,001$), dar și cele care descriu DVD, inclusiv: prezența DVD (OR=3,708, ÎÎ=2,016-6,802, $p<0,001$), TAPSE (OR=0,797, ÎÎ=0,712-0,893, $p<0,001$), S' VD (OR=0,805, ÎÎ=0,685-0,946, $p<0,01$), IPM Tei VD (OR=23,220, ÎÎ=5,363-100,548, $p<0,001$) și-au dovedit valoarea prognostică în acest context. De asemenea, gravitatea BCI: prezența IMV (OR=2,159, ÎÎ=1,196-3,891, $p<0,05$), anevrismul VS (OR=3,663, ÎÎ=1,661-8,064, $p=0,001$), dar și comorbiditățile: fibrilația arială paroxistică (OR=6,560, ÎÎ=2,296-18,742, $p<0,001$), diabetul zaharat (OR=2,053, ÎÎ=1,127-3,731, $p<0,05$), scorul CCI (OR=1,581, ÎÎ=1,306-1,914, $p<0,001$) au demonstrat un rol determinant la această categorie de pacienți. Parametrii IC și VS cu impact prognostic au fost următorii: CF III NYHA a IC (OR=9,092, ÎÎ=4,541-18,207, $p<0,001$), fenotipul IC-FEr (OR=5,988, ÎÎ=2,985-12,048, $p<0,001$), S' septal VS (OR=0,729, ÎÎ=0,591-0,900, $p<0,01$), SCP (OR=8,134, ÎÎ=3,408-19,411, $p<0,001$). Variabilele măsurate în timpul TECP, precum VO_{2p}/kg (OR=0,758, ÎÎ=0,662-0,868, $p<0,001$), $VO_{2p}/kg < 12/14$ ml/min/kg (OR=4,972, ÎÎ=2,194-11,270, $p<0,001$), puterea ventilatorie (OR=0,458, ÎÎ=0,298-0,704, $p<0,001$) și ventilația oscilatorie de efort (OR=5,952, ÎÎ=2,002-17,857, $p=0,001$) au constituit factori prognostici notabili.

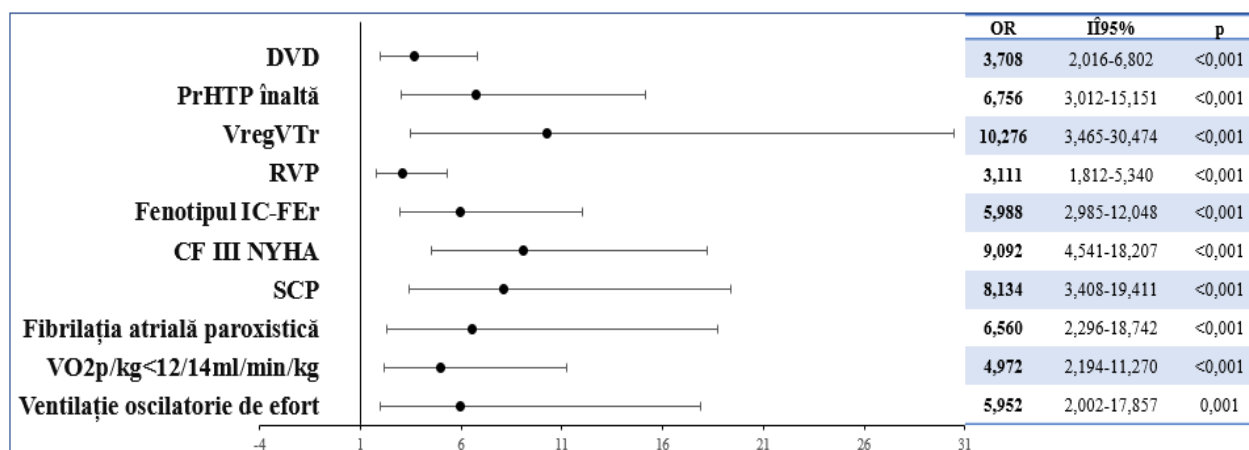


Figura 33. Factorii prognostici ai survenirii episoadelor de IC exacerbată la 12 luni după revascularizare miocardică.

Notă: DVD - Disfuncție de ventricul drept, IC-FER - Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, PrHTP - Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, RVP - Rezistența vasculară pulmonară, SCP- Scorul de cinetică parietală, VO₂p/kg - Consumul de oxigen de vârf raportat la masa corporală, VregVTr - Velocitatea maximă a regurgitării valvei tricuspide.

Analiza discriminantă a evidențiat 8 parametri mai relevanți: durata BCI, numărul comorbidităților non-CV conform CCI, CCI exprimat în puncte, CF NYHA a IC, diametrul antero-posterior al AS, DTD VS, FEVS, prezența anevrismului VS, care au stat la baza elaborării „Metodei de prognostic al exacerării insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică”. Modelul de predicție obținut permite prezicerea corectă a survenirii episoadelor de IC exacerbată la 12 luni după revascularizare miocardică în 64% de cazuri, iar absența acestora – în 85,6% de cazuri.

Prin urmare, evoluția IC ischemice a fost evaluată prin prisma a 3 puncte finale:

- Punctul final spitalizări din cauza IC a fost identificat în 18,1% de cazuri, fiind asociat cu parametrii ecocardiografici definitorii ai HTP și DVD, cuplarea VD-AP, caracteristicile VS și comorbiditățile non-CV.
- Punctul final compozit: mortalitate de orice cauză și spitalizări determinate de IC a fost puternic modulată de prezența HTP postcapilare și subtipului HTP-Cpc estimate ecocardiografic, de parametrii DVD, particularitățile VS, comorbiditățile CV și non-CV, capacitatea de efort și ineficiența ventilatorie, evidențiind astfel relevanța prognostică a acestor factori.
- Punctul final episoade de IC exacerbată a fost atestat în 21,0% de cazuri, fiind asociat cu semnele ecocardiografice sugestive pentru HTP, DVD și cuplarea VD-AP, caracteristicile cordului stâng, comorbiditățile CV și non-CV, capacitatea de efort și pattern-ul ventilator.
- Studiul prognostic a generat 3 modele predictive pentru evoluția nefavorabilă a IC ischemice.

4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE ȘI DISCUȚII

Rezultatele cercetării efectuate au evidențiat particularitățile evolutive ale IC de origine ischemică și fenotipurilor acesteia, HTP postcapilare și DVD în perioada post-acute după suportarea revascularizării miocardice prin B/Pc sau PCI. Determinanții prognostici identificați au reliefat impactul major al HTP și DVD în evoluția nefavorabilă a IC ischemice la 12 luni după evenimentul cardiac acut, permițând elaborarea unor modele predictive cu valoare aplicativă în stratificarea riscului și optimizarea conduitei terapeutice.

Cercetarea în cauză a pus în evidență prezența HTP în baza criteriilor ecocardiografice la 3 luni după revascularizare miocardică la 58,1% de pacienți. Am constatat PrHTP mică în 41,8% cazuri, PrHTP intermediară - la 26,2% subiecți și PrHTP înaltă - la 32,0% dintre pacienți. Prevalența HTP raportată în studii care vizează bolnavii cu BCS variază între 38% – 77,5% [14, 15, 148, 202]. *RES-PH Study* a identificat o prevalență a PrHTP intermediare de 8,6% și a PrHTP înalte de 4,3% în urma investigării ecocardiografice a peste 7000 subiecți [203]. Ponderea semnificativ mai redusă a PrHTP intermediare și înalte în comparație cu cercetarea noastră poate fi explicată prin particularitățile eșantionului studiat, acesta incluzând o populație comunitară neselectată, care a fost referită pentru ecocardiografie din diverse motive, iar studiul nostru a implicat pacienți cu IC ischemică. O altă explicație ar constitui metodologia estimării probabilității ecocardiografice de HTP, astfel încât PrHTP intermediară a fost stabilită în cazul valorilor PSAP între 37-50 mmHg, iar pentru PSAP > 50 mmHg s-a apreciat PrHTP înaltă, fapt care, posibil, subestimează prevalența PrHTP înalte. Alte cercetări au identificat PrHTP intermediară sau înaltă la 51,7% dintre pacienții post-B/Pc [119] și la 3,2% subiecți în perioada precoce după suportarea IMA și PCI [116].

Conform datelor obținute în cadrul cercetării actuale, pacienții cu semne ecocardiografice de HTP au avut o vechime mai mare a BCI, au prezentat mai frecvent IMV, anevrism al VS și au fost supuși preponderent revascularizării miocardice prin B/Pc, suportând adesea o intervenție chirurgicală complexă. Aceștia au prezentat semne și simptome mai avansate de IC, manifestate printr-o pondere superioară a stabilirii CF III NYHA, un nivel mai elevat al NT-proBNP, parametri ecocardiografici structurali și funcționali ai VS mai puțin favorabili și o rată crescută a fenotipului IC-FEr, înregistrată, în special, la pacienții cu PrHTP înaltă.

PH-HF multicentre study, care a inclus 662 subiecți cu BCS preponderent de etiologie ischemică, referiți pentru CCD, a raportat că pacienții cu HTP post-capilară au fost mai vârstnici, au prezentat mai frecvent comorbidități, precum hipertensiunea arterială, fibrilația atrială și diabetul zaharat, cu o CF NYHA superioară, valori mai elevate ale NT-proBNP și afectarea mai importantă a funcției VD [9]. Evaluând particularitățile pacienților cu PrHTP intermediară sau

înalță în comparație cu cei cu PrHTP mică într-un eșantion de subiecți care au suportat B/Pc, o cercetare a evidențiat lipsa diferențelor din punctul de vedere al comorbidităților, inclusiv obezitate, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau BCR [119]. Alt studiu a menționat rata sporită a fibrilației atriale în perioada postoperatorie precoce la bolnavii cu HTP [155].

Cercetarea noastră nu a decelat o diferență de vârstă între pacienții cu PrHTP intermediară sau înaltă și cei cu PrHTP mică, iar structura comorbidităților detectate a fost distinctă, aceștia înregistrând o pondere superioară a fibrilației atriale, valori inferioare ale hemoglobinei și fierului seric, RFG scăzută și un scor CCI mai elevat. IMC a fost majorat gradual cu avansarea PrHTP, însă repartizarea conform gradelor de obezitate a fost omogenă.

Spre deosebire de rezultatele raportate în studiul nostru, Fauvel et al. (2024) a identificat o prevalență semnificativă a fenotipului IC-FEr printre subiecții fără HTP, pe când cei cu HTP-BCS au prezentat rate egale ale fenotipurilor IC-FEr și IC-FEp [9]. Totuși, este de remarcă faptul că lotul de control a fost semnificativ redus numeric în comparație cu pacienții cu HTP-BCS, eșantionul fiind selectat dintre candidații pentru transplant cardiac, dispozitiv pentru asistare ventriculară stângă sau pacienți direcționați pentru CCD din motivul suspiciunii HTP precapilară. Totodată, autorii au obținut valori superioare ale PMAP, RVP și presiunii în AD determinate în timpul CCD la pacienții cu IC-FEp în comparație cu IC-FEr, în timp ce PCB a fost mai elevat la subiecții cu IC-FEr. Examenul ecocardiografic nu a decelat diferențe între valorile VregVTr și PSAP în raport cu fenotipul IC [9]. De asemenea, studiul prospectiv *The Israeli HF-PH Registry* a raportat valori comparabile ale PSAP la pacienți cu diverse fenotipuri ale IC [204]. A fost demonstrată asocierea dintre CF III NYHA și valori elevate ale PSAP [205].

Contrar acestor rezultate, probabilitatea ecocardiografică de HTP și subtipurile acesteia au corelat semnificativ cu fenotipurile IC în cadrul cercetării noastre. S-a decelat o interdependență importantă dintre variabilele definitorii ale probabilității HTP și subtipurilor acesteia cu parametrii IC. *RES-PH Study* a demonstrat o corelare semnificativă a PSAP cu FEVS și dimensiunea AS, însă de o intensitate mai redusă ($r=0,235$ și $r=0,354$, respectiv) [203].

În cadrul cercetării curente, am efectuat delimitarea subtipurilor HTP în baza datelor estimate prin ecocardiografie. Astfel, am obținut o prevalență a HTP-Ipc de 43,3% și a HTP-Cpc de 10,9% la nivel de cohortă. Totodată, rata bolnavilor cu HTP-Cpc a constituit 18,7% dintre pacienții cu HTP postcapilară. În rezultatul măsurării RVP prin CCD, ponderea HTP-Cpc raportată în studiul *PH-HF multicentre study* a fost considerabil majorată, constituind 67,4% în lotul general sau 73,4% dintre pacienții cu HTP postcapilară [9]. Alte studii bazate pe datele CCD au atestat HTP-Cpc la 8,0% – 59,5% de bolnavi cu HTP-BCS [15, 16, 19, 137, 147].

D'Alto et al. (2022) au observat o diferență minimă între valorile măsurate în timpul CCD și cele estimate ecocardiografic în baza VregVTr pentru PMAP (-2 mmHg) și reieșind din

raportul E/e' pentru PCB (+0,02 mmHg), demonstrând o acuratețe suficientă [137]. În acest context, valorile medii ale PMAP, PCB și RVP estimate ecocardiografic în cadrul cercetării noastre au constituit: 37,27 mmHg, 17,43 mmHg și 1,71 WU, respectiv. O meta-analiză care a inclus peste 9600 pacienți cu HTP-BCS cu etiologie variată, inclusiv BCI și patologie valvulară, investigați prin CCD, a raportat valori medii ale PMAP, PCB și RVP de 38,0 mmHg, 23,5 mmHg și 3,9 WU, corespunzător [15]. Totuși, această meta-analiză a implicat o populație destul de heterogenă de pacienți și cu o pondere semnificativă a HTP secundare patologiei valvulare.

Conform rezultatelor studiului efectuat, prevalența HTP estimată ecocardiografic la 12 luni după revascularizare miocardică a constituit 67,6%, fiind cu 9,5% mai mare față de etapa inițială. Analizând evoluția probabilității ecocardiografice de HTP am remarcat o creștere cu +12,7% a ponderii pacienților cu PrHTP înaltă din contul reducerii ratei subiecților cu PrHTP intermediară cu -3,3% și a celor cu PrHTP mică cu -9,5%. În rezultatul elevării valorilor estimate ecocardiografic ale PMAP, PCB și RVP, s-a determinat o creștere a ponderii HTP-Ipc cu +8,4%, iar rata HTP-Cpc s-a majorat cu +5,3% pe parcursul supravegherii.

Într-o cohortă de 1557 pacienți cu IC cronică, unde BCI a fost cea mai frecventă etiologie, PSAP s-a redus cu circa 5 mmHg pe parcursul a 15 ani de supraveghere, constituind 41 mmHg la finele studiului. Autorii au remarcat o traiectorie a PSAP în formă de U cu o descreștere marcată în primii 5 ani, urmată de un platou pe parcursul următorilor 4 ani și o creștere progresivă către finele monitorizării [202]. Un studiu prospectiv, care a cercetat evoluția perioperatorie a subiecților cu B/Pc, a raportat lipsa modificărilor VregVTr, PSAP, TAccTej VD, ariei AD la etapa precoce după intervenția chirurgicală în comparație cu datele preoperatorii. Această constatare a fost valabilă atât pentru pacienții cu PrHTP mică, cât și pentru cei cu PrHTP intermediară sau înaltă [119]. Monitorizând subiecții post-B/Pc timp de 33 luni, o altă cercetare a remarcat absența dinamicii PSAP [118]. Pe de altă parte, un studiu care a supravegheat timp de 6 luni pacienții post-IMA și PCI a raportat reducerea PSAP cu 8,5 mmHg [206].

Spre deosebire de aceste cercetări, noi am demonstrat o majorare semnificativă a PSAP cu +1,53 mmHg, precum și dinamica statistic relevantă a unor semne ecocardiografice sugestive pentru HTP, inclusiv: TAccTej VD s-a redus cu -7,63 ms, aria AD a înregistrat o majorare cu +2,23 cm², iar raportul TAPSE/PSAP s-a diminuat cu -0,02 mm/mmHg la nivel de cohortă. Deși, VregVTr nu s-a modificat semnificativ în lotul general, aceasta s-a majorat statistic autentic la pacienții cu PrHTP înaltă. Totodată, atrage atenția faptul, că prevalența HTP estimate ecocardiografic a crescut chiar dacă VregVTr nu a înregistrat o dinamică importantă. Prin urmare, acest fapt a fost determinat de evoluția negativă a semnelor ecocardiografice adiționale recomandate pentru estimarea probabilității de HTP, reiterând importanța clinică a acestora.

Progresarea probabilității ecocardiografice a HTP a fost identificată în 30,45% de cazuri.

Acești pacienți au fost mai vârstnici, au suportat revascularizare miocardică preponderent prin B/Pc asociat cu operații reconstructive ale VS cu/fără corecție valvulară, au avut o rată superioară a IMV, hipertensiunii arteriale și fibrilației atriale, au prezentat semne mai avansate de IC, manifestate prin prevalarea fenotipului IC-FEr, valori superioare ale NT-proBNP și inferioare ale FEVS, dar și dimensiuni ale VS majorate. TECP a evidențiat prezența unei ineficiențe ventilatorii mai exprimate la acești pacienți.

Am identificat următorii determinanți prognostici care au avut impact asupra progresării probabilității ecocardiografice de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică: vârsta, IMV, comorbiditățile: hipertensiunea arterială, fibrilația atrială paroxistică, RFG; caracteristicile sindromului IC: CF III NYHA și fenotipul IC-FEr; parametrii VS: DTS VS, DTD VS, SCP, raportul E/e'; RVP; puterea ventilatorie și prezența ventilației oscilatorii de efort înregistrate în timpul TECP. Analiza discriminantă a selectat 6 parametri relevanți (vârsta, fibrilația atrială, RFG, diametrul AD, fenotipul IC, durata spitalizării pentru reabilitare cardiacă după evenimentul cardiac acut) care au stat la baza elaborării unui model de predicție a progresării probabilității ecocardiografice de HTP la pacienții cu IC ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică.

Pe de altă parte, am evidențiat factorii prognostici care au influențat apariția HTP pe parcursul perioadei de monitorizare, aceștia fiind: PMAP, TAccTej VD, diametrul AS, CF III NYHA a IC, DTD VS, FEVS, fenotipul IC-FEr.

Analizând parametrii care și-au dovedit valoarea prognostică în apariția HTP și progresarea probabilității ecocardiografice de HTP am remarcat ponderea înaltă a variabilelor ce caracterizează VS, din punct de vedere structural și funcțional, inclusiv disfuncția cinetică segmentară, exprimată prin SCP și determinată de prezența IMV. Disfuncția diastolică a VS sugerată de raportul E/e', de asemenea, a prezentat un impact important. Fenotipul IC, atât IC-FEr, cât și IC-FEp, s-au dovedit a influența progresarea probabilității ecocardiografice de HTP, IC-FEr având o putere prognostică superioară. Astfel, conchidem că cauza principală a apariției și progresării probabilității ecocardiografice de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică constituie disfuncția sistolică și diastolică a VS în contextul IC de etiologie ischemică, confirmând astfel mecanismul etiopatogenetic al dezvoltării HTP postcapilare.

Totodată, atrage atenția impactul RVP și PMAP estimate ecocardiografic la etapa T-3 asupra progresării probabilității ecocardiografice de HTP și, respectiv, a apariției HTP pe parcursul perioadei de monitorizare. Deși acestea nu au depășit limitele de referință la etapa inițială a studiului, valorile superioare ale PMAP și RVP în comparație cu subiecții fără semne de HTP sugerează existența unor modificări incipiente la nivelul circulației pulmonare la pacienții cu evoluție negativă a HTP.

Pe de altă parte, subliniem impactul comorbidităților CV asupra progresării probabilității

de HTP, în special al hipertensiunii arteriale și fibrilației atriale. RFG nu s-a dovedit a fi factor prognostic independent, însă analiza discriminantă a demonstrat că acesta a căpătat relevanță prognostică în asociere cu alți parametri (vârsta, fibrilația atrială, diametrul AD, fenotipul IC).

Există puține cercetări care ar reflecta evoluția parametrilor definitorii ai HTP și factorii care influențează această dinamică la pacienții cu HTP-BCS, și, mai ales, în populația de bolnavi cu IC ischemică și revascularizare miocardică. Determinanții prognostici ai majorării PSAP demonstrați în cadrul unui studiu prospectiv au fost: vârsta, sexul feminin, FEVS, TAPSE, dimensiunile AD, VD și AS [203]. Altă cercetare a raportat nivelul hemoglobinei, DTD VS și administrarea de nitrați drept predictori pentru dezvoltarea HTP la pacienții cu BCI, iar majorarea cu 10 mm a DTD VS a fost asociată cu creșterea de 2,7 ori a riscului de HTP [14]. A fost raportată și asocierea dintre disfuncția diastolică și HTP la pacienții cu IC-FEp [207].

Capacitatea de efort, apreciată prin TECP și TM6M, a fost redusă semnificativ, iar ineficiența ventilatorie a fost mai accentuată la pacienții cu semne ecocardiografice de HTP. Datele obținute în cadrul cercetării curente vin să confirme cele raportate de către alte studii, care remarcă valori inferioare ale $\text{VO}_2\text{p/kg}$, VO_2 la prag anaerob, pulsului de oxigen și puterii circulatorii. Distanța parcursă la TM6M, de asemenea, a fost mai redusă la pacienții cu HTP [208]. Ineficiența ventilatorie a fost manifestată, în cercetări similare, prin reducerea PetCO_2 la prag anaerob și a puterii ventilatorii, concomitent cu majorarea VE/VCO_2 [208]. Conform rezultatelor obținute, ineficiența ventilatorie a manifestat impact prognostic semnificativ asupra evoluției HTP, astfel încât ventilația oscilatorie de efort a fost asociată cu majorarea de 2,5 ori a riscului de progresare a probabilității ecocardiografice de HTP, iar puterea ventilatorie a determinat reducerea acestui risc de 1,5 ori. Valoarea prognostică majoră a VE/VCO_2 a fost raportată atât la pacienții cu HTP-BCS, cât și la cei cu HTP arterială [143]. Totuși, importanța prognostică a acestui parametru, și mai ales a markerului său surogat – puterea ventilatorie, în prezicerea progresării probabilității ecocardiografice de HTP asociate IC ischemice la subiecții care au suportat revascularizare miocardică are puține dovezi bazate pe studii clinice.

O altă entitate clinică cercetată a fost DVD în contextul IC de origine ischemică. Prevalența acesteia la 3 luni după revascularizare miocardică la nivelul cohortei studiate a constituit 39,27%, 13,0% dintre subiecți prezentând semne incipiente de insuficiență ventriculară dreaptă. O cercetare, bazată pe evaluarea VD prin RMNc, a identificat o pondere a DVD în perioada precoce după PCI de 25%, excluzând pacienții cu afectarea arterei coronare drepte sau IMA de VD [209]. DVD a fost raportată la 21,3% dintre subiecții care au suportat intervenție chirurgicală de reconstrucție a VS [163]. Un studiu care a cercetat evoluția precoce a pacienților supuși intervențiilor chirurgicale cardiace a înregistrat o incidență a insuficienței de VD de 2,9%. Instabilitatea hemodinamică și necesitatea de medicamente inotrope și vasopresoare au constituit

criterii pentru stabilirea insuficienței de VD, indicând prezența IC drepte avansate [167]. Prevalența DVD raportată în studii care au implicat pacienți cu IC a constituit 43,1% [202], fiind constată o pondere de 12% - 19,3% în cazul IC-FEp [161, 210] și 67,6% pentru IC-FEr [211].

Pacienții cu DVD au prezentat vârstă și durată a BCI mai mare, cu o frecvență sporită a IMV și anevrismului VS, suportând revascularizare miocardică preponderent prin B/Pc, implicând o rată înaltă a operațiilor reconstructive ale VS cu/fără corecție valvulară. În grupul DVD am notat un procentaj sporit al comorbidităților CV, precum hipertensiune arterială, fibrilație atrială, AVC ischemic, iar dintre cele non-CV, BCR a fost mai frecventă. Astfel CCI a înregistrat valori superioare la acești subiecți. Levy et al. (2021) au remarcat, de asemenea, vârsta mai înaintată, ponderea sporită a fibrilației atriale și BCR la pacienții cu insuficiență de VD în perioada postoperatorie, raportând și o rată mai mare a genului feminin [167]. O altă cercetare a evidențiat vârsta mai tânără, durata mai prelungită a BCI și rata înaltă revascularizării miocardice în anamneșticul pacienților cu DVD, în timp ce hipertensiunea arterială și BCR au fost mai prevalente la subiecții cu funcția VD neafectată [22]. A fost remarcată o asociere dintre funcția globală a VD, evaluată prin IPM Tei VD, și sindromul metabolic [212].

Conform rezultatelor obținute în cadrul acestui studiu, pacienții cu DVD au prezentat mai frecvent CF III NYHA, ponderea fenotipului IC-FEr a fost elevată semnificativ, înregistrând un nivel seric al NT-proBNP majorat important, precum și modificări structurale și funcționale ale VS. Totuși, alte cercetări au raportat valori comparabile ale NT-proBNP la pacienții cu și fără DVD în perioada acută post-IMA și PCI, deși nivelul troponinei T a fost semnificativ mai elevat la aceștia [209]. FEVS, volumul bătaie indexat al VS și strain-ul global longitudinal, determinate prin RMNc, au fost semnificativ reduse la pacienții cu afectarea funcției VD. Aceștia au prezentat extinderea importantă a zonei de infarct miocardic, cu implicarea mai accentuată a SIV. Dintre parametrii enumerați mai sus, volumul bătaie indexat al VS și dimensiunea infarctului miocardic au fost asociate independent cu DVD în perioada acută post-IMA [209].

Comparând caracteristicile pacienților cu disfuncție izolată de VD sau de VS în perioada postoperatorie după suportarea unei intervenții chirurgicale cardiace, un grup de autori au demonstrat că pacienții cu DVD erau mai vârstnici, cu o pondere mai mare a genului feminin, fibrilației atriale, CF NYHA mai avansată și o valoare PSAP mai elevată spre deosebire de bolnavii cu disfuncție sistolică de VS [213].

La 12 luni după revascularizare miocardică am identificat majorarea prevalenței DVD cu 10%, constituind 49,2%. Sporirea ponderii DVD s-a produs din contul reducerii importante în grupul DVD a valorii TAPSE, S'VD, FAC VD și majorării semnificative a IPM Tei VD pe parcursul perioadei de monitorizare.

Rata DVD identificate primar la etapa T-12 a constituit 19,9% la nivelul cohortei studiate.

Acești pacienți au prezentat o pondere mai înaltă a fibrilației atriale, dar și caracteristici nefavorabile ale sindromului de IC, manifestate prin valori înalte ale nivelului seric al NT-proBNP, FEVS redusă și proporție mai mare a fenotipului IC-FEr, iar dimensiunile cavitațiilor stângi ale cordului au fost mai mari. Pacienții cu DVD de novo au atestat o rată mai înaltă a PrHTP înaltă, însoțită de valori nefavorabile ale VregVTr, TAccTej VD și ariei AD, dar și cuplare redusă VD-AP. Totodată, aceștia au înregistrat o ineficiență ventilatorie sporită.

Predictorii care au influențat apariția DVD la 12 luni după revascularizare miocardică s-au dovedit a fi parametrii ce caracterizează HTP: VregVTr, RVP, cuplarea VD-AP exprimată prin raportul TAPSE/PSAP; caracteristicile VS: SCP, DTD VS, FEVS, CF NYHA a IC, dar și durata BCI, VE/VCO₂ determinat la efort maxim în timpul TECP. Analiza discriminantă a evidențiat 4 variabile relevante (durata BCI, CF NYHA a IC, diametrul AD, DTD VS), care au permis elaborarea unui model de predicție a dezvoltării DVD la pacienții cu IC ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică.

Ținem să subliniem impactul postsarcinii VD, determinată de HTP postcapilară, dar și al asocierii componentului precapilar, sugerat de valoarea prognostică a RVP, asupra dezvoltării DVD la pacienții cu IC ischemică. Totodată, cuplarea VD-AP s-a dovedit a avea o influență majoră asupra apariției DVD la acești subiecți. Pe de altă parte, atrage atenția rolul prognostic determinant al variabilelor ce caracterizează sindromul de IC și al dimensiunilor VS în dezvoltarea DVD de novo la pacienții cu IC ischemică, sugerând importanța interdependenței ventriculare pentru buna funcționare a VD. În acest context, este probabil un mecanism fiziopatologic mixt de dezvoltare a DVD la pacienții cu IC ischemică, determinat atât de interdependența ventriculară, cât și de postsarcina majorată a VD și cuplarea defectuoasă dintre VD și AP. Ineficiența ventilatorie la efort, drept factor de risc pentru apariția DVD, vine să confirme, probabil, interconexiunea dintre funcția VD și postsarcina acestuia.

Studiind evoluția perioperatorie a parametrilor ce caracterizează funcția VD, multiple cercetări au constatat reducerea semnificativă a funcției longitudinale, exprimată prin TAPSE și S' VD, dar și a FE VD și strain-ului peretelui liber al VD după suportarea intervenției chirurgicale de B/Pc, în timp ce FAC VD și IPM Tei VD au rămas nemodificate [211, 214–216]. Pe de altă parte, un studiu a remarcat reducerea diametrului măsurat la nivelul tractului de ejeecție al VD pe parcursul a 6 luni după efectuarea PCI în contextul IMA [206].

Într-o cohortă de pacienți cu IC-FEp s-a determinat reducerea cu 10% a FAC VD, dar și diminuarea semnificativă a strain-ului longitudinal al VD pe parcursul a 4 ani de supraveghere, rezultând cu majorarea de 2,5 ori a prevalenței DVD la nivel de populație. Totodată, autorii au remarcat o modificare procentuală a FAC VD și DbVD semnificativ mai mare decât dinamica FEVS și DTD VS. Având în vedere faptul că PSAP nu s-a modificat important pe parcursul

supravegherii, autorii au concluzionat că deprimarea funcției VD a fost determinată mai degrabă de progresarea disfuncției miocardice decât de influența postsarcinii [210]. Contrar acestor date, noi am demonstrat o majorare cu 10% atât a prevalenței DVD, cât și a probabilității intermediare și înalte de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică.

Studiul efectuat de Santiago-Vacas et al. (2020), care a prezentat evoluția DVD într-o cohortă de peste 1500 pacienți cu IC, a raportat majorarea TAPSE cu 1,8 mm pe parcursul unei perioade de supraveghere de 15 ani, remarcând creșterea bruscă a acestui parametru în decursul primului an, cu menținerea unui platou până la finele perioadei de follow up. Totodată, raportul TAPSE/PSAP s-a ameliorat pe parcursul perioadei de monitorizare, majorându-se cu 0,08 mm/mmHg, înregistrând o creștere bruscă în primul an, urmat de un platou menținut timp de 4 ani și o descreștere treptată până la finele cercetării [202]. Pe de altă parte, un studiu a demonstrat rata superioară a B/Pc, a revascularizării miocardice incomplete sau lipsa acesteia la pacienții cu decuplare VD-AP, manifestată prin determinarea unui raport TAPSE/PSAP < 0.43 mm/mmHg [190]. Revascularizarea miocardică incompletă nu a avut impact prognostic asupra evoluției DVD în cadrul cercetării noastre.

Obokata et al. (2019) au raportat o rată de apariție primară a DVD de 23% la pacienții cu IC-FEp, identificată la sfârșitul unei perioade de urmărire de 4 ani. Aceștia au prezentat o prevalență sporită a obezității, diabetului zaharat, fibrilației atriale și BCI, dimensiuni și masă ale VS superioare, volume biatriale mai mari. Deși funcția sistolică și diastolică a VS a fost comparabilă la etapa inițială, deteriorarea acesteia a decurs concomitent cu progresarea DVD. Astfel, masa corporală, BCI, fibrilația atrială, presiunea sistolică în VD și dilatarea VD au fost asociate independent cu DVD incidentă [210]. Levy et al. (2021) a raportat impactul PSAP > 55 mmHg asupra apariției insuficienței de VD în perioada postoperatorie. Totodată, spre deosebire de rezultatele prezentate de către noi, FEVS $< 50\%$, fibrilația atrială și corecția chirurgicală a patologiei valvelor mitrală sau tricuspida au fost asociate independent cu incidența insuficienței de VD post-intervenție chirurgicală cardiacă [167]. Alți cercetători au identificat VTS VS indexat și dimensiunea zonei de infarct la nivelul SIV, determinate prin RMNc, drept predictori independenți pentru dezvoltarea DVD la pacienții cu IMA cu elevarea segmentului ST [209].

Capacitatea de efort a fost inferioară la pacienții cu DVD, iar analiza rezultatelor TECP a decelat o ineficiență ventilatorie considerabilă. Asocierea dintre TAPSE cu pragul anaerob și VO_{2p} a fost documentată în studiile publicate anterior, acestea ameliorându-se concomitent pe parcursul a 5 luni de supraveghere [217]. Pacienții cu IC cronică, preponderent de origine ischemică, și $VO_{2p}/kg < 14$ ml/min/kg în timpul TECP au prezentat valori FAC VD, TAPSE, S' VD și strain longitudinal VD semnificativ reduse, însă doar ultimul s-a dovedit a fi asociat independent cu capacitatea de efort exprimată prin VO_{2p}/kg [184].

Referindu-ne la particularitățile sindromului de IC în populația cercetată la 3 luni după revascularizare miocardică, stratificarea conform fenotipului acesteia a fost următoarea: 64,0% au prezentat IC-FEp, 16,0% au întrunit criteriile pentru IC-FEur, iar 20,0% pentru IC-FEr. Astfel, datele au evidențiat predominarea fenotipului IC-FEp în cohortă. Analiza rezultatelor studiului *ESC Heart Failure Long-Term Registry*, care a implicat 9134 pacienți ambulatori cu IC cronică de diversă etiologie, a raportat o prevalență sporită a IC-FEr (59,8%) și minimă a IC-FEp (16,0%) [45], date similare fiind raportate de studiile clinice *CHARM* [218], *Swedish Heart Failure Registry* [60] și *Norwegian HF registry* [219]. Pe de altă parte, trialul *EXCEL*, care a implicat peste 1800 de pacienți supuși B/Pc sau PCI, a raportat o rată a IC-FEp de 87,5% [220].

Delimitând particularitățile fiecărui fenotip al IC în parte, am înregistrat o pondere superioară a pacienților de sex feminin și a celor cu vârsta peste 60 ani în cadrul fenotipului IC-FEp, ultima diferență fiind la limita semnificației statistice. Astfel, studiul nostru vine să confirme datele raportate de alte cercetări, deși rata femeilor și diferența de vârstă constatate de către acestea au fost mai relevante [9, 45, 46, 221, 222]. Pacienții cu diverse fenotipuri de IC nu s-au diferențiat semnificativ în funcție de tipul revascularizării miocardice suportate. Totuși, subiecții cu IC-FEp și revascularizare miocardică chirurgicală au fost supuși mai frecvent B/Pc izolat, iar pacienții cu IC-FEur și IC-FEr au suportat preponderent intervenții chirurgicale combinate complexe (B/Pc asociat cu corecție valvulară și/sau reconstrucție de VS). Mai multe cercetări au raportat o structură distinctă a comorbidităților în funcție de fenotip, manifestată printr-o prevalență sporită a hipertensiunii arteriale, fibrilației atriale și diabetului zaharat în lotul IC-FEp [45, 46, 204, 223, 224], iar BCR a fost stabilită mai frecvent la pacienții cu IC-FEr [46, 204, 224]. Totuși, în studiul nostru nu s-au identificat diferențe statistic semnificative în raport cu fenotipul IC sub aspectul comorbidităților CV și non-CV.

Câteva studii clinice și registre au remarcat o similitudine între prezentarea clinică a pacienților cu IC-FEr și IC-FEur, manifestată prin predominarea bărbaților mai tineri cu BCI [45, 204, 219], diabet zaharat și BCR [46], iar alte cercetări, din contra, au raportat o prevalență redusă a BCI la această categorie de bolnavi [225]. În cadrul cercetării noastre, subiecții cu IC-FEur au prezentat un profil distinct. Aceștia au avut vârsta medie mai apropiată de cea a pacienților cu IC-FEp, pe când rata bărbaților a fost similară cu fenotipul IC-FEr. Referindu-ne la particularitățile IC ischemice, am remarcat istoric prelungit al BCI la subiecții cu IC-FEur comparativ cu IC-FEr și IC-FEp, în schimb rata pacienților cu IMV a fost mai redusă, similar caracteristicilor grupului IC-FEp. Parametrii ecocardiografici și nivelul seric al NT-proBNP, au prezentat valori intermediare între IC-FEr și IC-FEp.

Analizând evoluția fenotipului IC în perioada 3-12 luni după revascularizare miocardică, am constatat o majorare cu +7,4% a ponderii pacienților cu IC-FEp, în timp ce rata celor cu IC-

FEur și IC-FEr s-a redus cu -2,5% și, respectiv, -5,0%. Comparând dinamica fenotipului IC cu cea raportată în *Swedish Heart Failure Registry* pe parcursul unei perioade similare de supraveghere, am remarcat o evoluție mai favorabilă în cadrul studiului nostru. Astfel, rata subiecților cu IC-FEp care au migrat către grupurile IC-FEr (2,3% vs 21%) și IC-FEur (5,2% vs 18%) au fost semnificativ mai mici în cercetarea noastră. Referindu-ne la fenotipul IC-FEur, am observat deosebiri importante în tranziția acestora către IC-FEp (48,8% vs 25%) și IC-FEr (14,6% vs 37%). Ponderea pacienților cu IC-FEr, care au migrat spre IC-FEur (22,6% vs 16%) și IC-FEp (20,8% vs 10%), a fost superioară în studiul curent spre deosebire de cea raportată de către Savarese et al. (2019) [60]. Aceste diferențe ar putea fi explicate prin vârsta mai înaintată a subiecților, valorile medii mai înalte ale NT-proBNP, prevalența mai mare a fibrilației atriale, afectării valvulare și anemiei în cadrul registrului suedez. Monitorizând o cohortă de pacienți cu IC-FEp în decurs de 11 ani, Lupon et al. (2019) au raportat tranziția a 9,5% dintre subiecți către IC-FEur și 1,6% - către IC-FEr. Referindu-se la IC de etiologie ischemică, autorii au remarcat un declin mai evident, 27,8% dintre bolnavi migrând către IC-FEur [226].

Nivelul NT-proBNP a fost superior în grupurile IC-FEr și IC-FEur în comparație cu IC-FEp la etapa inițială. Acesta s-a redus nesemnificativ pe parcursul perioadei de monitorizare la nivel de cohortă cu $-146,26 \pm 96,49$ pg/ml. Analizând separat dinamica NT-proBNP în funcție de fenotipul IC, am atestat un comportament distinct al acestuia, notând o reducere mai evidentă în grupul IC-FEr. Trialurile *EMPEROR-Reduced* [227] și *DAPA-HF* [228] au raportat o scădere cu -244 pg/ml și -196 pg/ml, respectiv, la pacienții cu IC-FEr timp de 1,5 ani, pe când studiul *EMPEROR-Preserved* [229] a demonstrat scăderea cu -72 pg/ml pe parcursul a 52 săptămâni de supraveghere.

Conform rezultatelor obținute, FEVS a înregistrat o elevare semnificativă pe parcursul perioadei de supraveghere cu $+1,76 \pm 0,43\%$, această tendință fiind păstrată în cadrul fiecărui fenotip al IC. Magnitudinea cea mai evidentă a majorării FEVS a fost înregistrată la pacienții cu IC-FEr și IC-FEur. Un studiu, care a implicat peste 1000 subiecți cu IC, a raportat elevarea FEVS cu 8% la 1 an și cu 12% în decurs de 15 ani de supraveghere. Autorii au remarcat o traiectorie distinctă a IC ischemice, caracterizată printr-o majorare moderată a FEVS pe parcursul primului an de monitorizare, urmată de atingerea unui platou menținut constant până la finele cercetării. Analizând dinamica FEVS în funcție de fenotipurile IC, aceștia au observat elevarea bruscă a FEVS în primele 12 luni, cu o tendință de creștere lentă pe parcursul supravegherii la subiecții cu IC-FEr, în timp ce pacienții cu IC-FEur au prezentat o majorare neînsemnată în timpul primului an de monitorizare, cu un trend de reducere lentă în continuare [230]. Elevarea continuă a FEVS după suportarea unui IMA însoțit de PCI a fost raportată atât la 30 de zile, cât și la 6 luni după evenimentul acut, autorii remarcând sporirea mai puțin evidentă a

acesteia la pacienții care au beneficiat de un tratament intervențional tardiv și risc ischemic înalt [206, 231, 232]. Pe de altă parte, o cercetare a raportat descreșterea cu 1% a FEVS într-o populație heterogenă de peste 117 000 subiecți pe parcursul a 3 ani de supraveghere [233].

În cadrul studiului nostru, IC cu FEVS ameliorată a fost apreciată la 23,95% dintre subiecții cu FEVS redusă la etapa inițială. Factorii prognostici care au influențat ameliorarea FEVS au fost: vârsta, diametrul antero-posterior al AS, VregVTr, diametrul AP. Astfel, a fost confirmată relația inversă de interdependență între evoluția FEVS și parametrii ecocardiografici ai HTP. Cercetările recente, alături de studiile *CHAMP-HF registry*, *SwedeHF study* și *IMPROVE HF*, au raportat o prevalență similară a IC cu FEVS ameliorată, între 10% - 40% [60–62, 64, 234–236]. Printre predictorii cu impact major au fost enumerați: vârsta mai tânără [62, 64, 234], sexul feminin [60, 62, 64, 237, 238], IMC mai mare [60, 62], absența etiologiei ischemice a IC [62, 237, 238] și revascularizării miocardice [60], durata IC sub 6 luni [60, 64], DTD VS [62, 234, 237] și DTS VS reduse [237], valori mai mici ale NT-proBNP [60] și troponinei T înalt sensibile [62], fibrilația atrială [64, 238], RFG superioară, istoricul de hipertensiune arterială și anemie [60], administrarea de beta-blocante la etapa inițială [62], implantarea unui dispozitiv de resincronizare cardiacă [234]. Cercetând evoluția funcției sistolice a VS în decursul unui an după B/Pc, Koene et al. (2017) au demonstrat majorarea cu 50% a probabilității de ameliorare a FEVS pentru fiecare 5% de reducere absolută a FEVS preoperatorii, astfel încât pacienții cu disfuncție sistolică severă de VS ($FEVS \leq 35\%$) au prezentat o probabilitate de 7 ori mai mare de a înregistra ameliorarea FEVS [239].

Analiza comparativă a loturilor de cercetare divizate în funcție de tipul revascularizării miocardice a evidențiat faptul că pacienții care au suportat B/Pc au fost mai vârstnici, au avut o vechime mai mare a BCI, au prezentat preponderent leziuni aterosclerotice triconariene, au avut mai frecvent IMV și anevrism al VS în anamnestice comparativ cu subiecții care au suportat PCI. Deși repartitia pe sexe a fost similară în cele două loturi, subliniem rata înaltă a bărbaților în cadrul studiului nostru, care este în concordanță cu alte cercetări ce implică subiecți supuși revascularizării miocardice chirurgicale sau percutane, procentajul acestora variind între 71% - 83% [97, 98, 153, 240–243]. Pacienții revascularizați prin B/Pc au prezentat o pondere sporită a comorbidităților: hipertensiune arterială, fibrilație atrială, diabet zaharat, rezultând un CCI mai elevat spre deosebire de subiecții supuși PCI.

Contrar rezultatelor noastre, Pathak et al. (2023) au relatat particularități distincte ale populației de pacienți supuși B/Pc, aceștia fiind mai tineri, cu o prevalență mai scăzută a diabetului zaharat, iar CCI a fost superior la subiecții care au suportat PCI [38]. Studiul *SCAAR* a raportat că pacienții supuși PCI au fost în mediu cu 2 ani mai vârstnici, au prezentat mai frecvent IMV, revascularizare miocardică percutană sau chirurgicală în anamnestice, factori de risc CV,

precum hipertensiunea arterială și hiperlipidemia, pe când subiecții care au suportat B/Pc s-au caracterizat preponderent prin afectarea aterosclerotică a trunchiului arterei coronare stânga [241]. Date similare cu referire la vârstă, rata IMV, ponderea comorbidităților și factorilor de risc CV a prezentat și The *SWEDHEART registry*, care a implicat peste 11 000 pacienți supuși revascularizării miocardice chirurgicale sau percutane [240].

Conform rezultatelor obținute în cadrul cercetării actuale, la etapa inițială, prevalența HTP a fost superioară în lotul post-B/Pc (65,4%) în comparație cu lotul post-PCI (49,6%). Ponderea pacienților cu HTP a crescut în ambele loturi pe parcursul monitorizării (B/Pc: +10,7%, PCI: +7,5%), în special din contul extinderii grupului PrHTP înaltă, acest fapt fiind mai evident la subiecții post-B/Pc. Majorarea ratei HTP în ambele loturi divizate în funcție de tipul revascularizării miocardice a fost dată preponderent de evoluția negativă a următorilor parametri ecocardiografici sugestivi pentru HTP: VregVTr, PSAP, TAPSE/PSAP, TAccTej VD, aria AD.

Rata subtipurilor HTP estimate ecocardiografic la 3 luni după revascularizare miocardică în lotul B/Pc a fost următoarea: HTP-Ipc – 47,9%, HTP-Cpc – 15,0%, iar în lotul PCI: HTP-Ipc – 42,3%, HTP-Cpc – 7,3%. Pe parcursul perioadei de monitorizare s-a determinat o majorare a ponderii HTP-Cpc mai evidentă la pacienții supuși PCI (+6,4%) față de cei care au suportat B/Pc (+3,3%). Totodată, s-a determinat creșterea semnificativă și concomitentă a PMAP, PCB și RVP estimate ecocardiografic.

Cercetările care au efectuat analiza comparativă a pacienților supuși revascularizării miocardice prin B/Pc sau PCI, dar și evoluția acestora pe termen scurt sau lung s-au referit foarte puțin la aspectul HTP. Totuși, analiza post-hoc a rezultatelor supravegherii timp de 5 ani a cohortelor studiilor *SYNTAX* și *EXCEL* a scos în evidență o prevalență joasă a HTP la subiecții care au suportat B/Pc sau PCI, constituind 0,9% - 1,4%. Ponderea acestora a fost semnificativ mai mare la pacienții post-B/Pc [244, 245]. Un studiu, care a comparat evoluția a 993 de subiecți cu revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI, a raportat o prevalență similară a HTP în ambele loturi și lipsa dinamicii acestora pe parcursul perioadei de supraveghere de 1 an [237].

În concordanță cu rezultatele obținute, prevalența DVD la 3 luni după revascularizare miocardică în lotul B/Pc a constituit 52,0%, fiind superioară față de lotul PCI – 24,0%. Pe parcursul supravegherii, rata acestora s-a majorat mai evident la pacienții supuși PCI, fiind, totuși, inferioară în comparație cu cei post-B/Pc (39,5% vs 57,1%) la finele studiului. Parametrii ecocardiografici sugestivi pentru DVD: TAPSE, FAC VD, S' VD, IPM Tei VD au înregistrat valori nefavorabile în lotul B/Pc la 3 luni după revascularizare miocardică. Deși, aceștia au prezentat o dinamică negativă mai evidentă la pacienții post-PCI, la etapa T-12 s-au constatat valori numerice inferioare în lotul B/Pc. Cercetând literatura de specialitate, nu am identificat studii care ar prezenta analiza comparativă a prevalenței, particularităților și evoluției DVD la

pacienții care au suportat B/Pc versus PCI.

Conform datelor obținute, nivelul seric al NT-proBNP a fost semnificativ mai elevat în lotul post-B/Pc în comparație cu cel post-PCI la ambele etape de cercetare. Pe parcursul perioadei de supraveghere s-a determinat o evoluție pozitivă a valorii acestuia, însă cu o reducere mai importantă la pacienții cu revascularizare miocardică percutană.

În cadrul cercetării noastre, unii parametri ecocardiografici ai VS, precum DTS VS și DTD VS, s-au diferențiat semnificativ în funcție de tipul revascularizării miocardice, aceștia fiind majorați la pacienții post-B/Pc. Totodată, FEVS și fenotipul IC au fost comparabile între loturi pe parcursul monitorizării. Spre deosebire de datele obținute de noi, unii cercetători au remarcat o prevalență sporită a IC congestive la pacienții care au fost supuși PCI [242], iar alții au raportat o FEVS superioară, dar și o valoare a DTD VS mai mare la acești subiecți [104].

Pe parcursul supravegherii am atestat o dinamică pozitivă mai evidentă a VTS VS (-6,0 ml) și FEVS (+2,1%), dar și o reducere mai importantă a MAPSE (-0,8 mm) la pacienții post-B/Pc comparativ cu cei post-PCI (VTS VS: -3,9 ml, FEVS: +1,2%, MAPSE: -0,5 mm). Comparând evoluția subiecților cu IC ischemică abordați prin PCI versus TMOGD, studiul *REVIVED* a raportat o majorare a FEVS cu 2% în decursul unui an de monitorizare [37]. Pe de altă parte, o cercetare care a investigat evoluția pacienților post-B/Pc a raportat lipsa unei dinamici semnificative a FEVS în decurs de 291 zile de supraveghere, însă cu o reducere importantă a DTD VS și majorarea diametrului AS. Cu toate acestea, în lotul de subiecți cu FEVS normală preoperator s-a determinat un declin cu 3% a FEVS, iar în lotul de pacienți cu disfuncție sistolică a VS preoperator s-a atestat o majorare autentică cu 5 % a FEVS [239]. Peng et al. au remarcat că atât PCI, cât și B/Pc au determinat ameliorarea FEVS și reducerea DTD VS și DTS VS, însă gradul ameliorării FEVS a fost superior la pacienții care au suportat PCI [237].

În scopul evaluării prognosticului pacienților cu IC ischemică la finele primului an după suportarea revascularizării miocardice au fost definite 3 puncte finale: spitalizări din cauza IC, episoade de IC exacerbată și punctul final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări determinate de IC.

Conform rezultatelor cercetării efectuate, punctul final spitalizări din cauza IC a fost identificat în 18,1% de cazuri la nivel de cohortă. Parametrii prognostici asociați cu creșterea riscului de spitalizare din cauza IC au fost: VregVTr, DbVD, cuplarea VD-AP exprimată prin raportul TAPSE/PSAP, FEVS, durata BCI, IMV suportat anterior, anevrismul de VS, prezența diabetului zaharat, nivelul seric al hemoglobinei, RFG determinată conform formulei CKD-EPI și stadiul BCR conform clasificării KDIGO, CCI, vârsta, genul. Acești parametri au stat la baza elaborării a două metode de prognostic al riscului de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică, unul dintre care se bazează pe parametri clinici, fără a necesita

investigații sofisticate, iar celălalt implică o evaluare mai complexă, însă prezintă o performanță predictivă superioară (AUC=0,811 și AUC=0,827, respectiv).

Analizând variabilele care și-au dovedit impactul prognostic în predicția spitalizărilor din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică, subliniem asocierea semnificativă a punctului final cercetat și HTP, reprezentată de parametrul cheie în estimarea ecocardiografică a acesteia - VregVTr. Totodată, evidențiem valoarea predictivă a DVD asupra spitalizărilor din cauza IC, manifestată prin variabila DbVD. Aceasta reflectă suprasarcina cu presiune sau volum a VD, prin urmare anume DVD cu insuficiența VD este entitatea clinică care a prezentat un rol determinant în survenirea spitalizărilor determinate de IC. În același timp, nu doar HTP și DVD în parte au influențat punctul final, dar și interacțiunea acestora, exprimată prin raportul TAPSE/PSAP, caracterizând cuplarea dintre VD-AP [246].

O cercetare care a studiat evoluția pacienților cu IC de diversă etiologie a demonstrat că prezența HTP, definită prin estimarea ecocardiografică a PSAP ≥ 40 mmHg la finele unui an de monitorizare, a majorat de 7 ori riscul de spitalizări din cauza IC, iar determinarea unui TAPSE ≤ 16 mm, care a constituit criteriu de diagnostic al DVD, a fost asociată cu majorarea de 3 ori a acestui risc. Cel mai mare impact prognostic a fost demonstrat pentru raportul TAPSE/PSAP, reducerea căruia sub valoarea prag de 0,36 mm/mmHg a determinat sporirea riscului de spitalizări din cauza IC de 9 ori [202]. Valoarea predictivă a decuplării VD-AP a fost confirmată și în alte studii [190], fiind asociată cu creșterea acestui risc de 3,5 ori [189].

Parametrii morfologici și funcționali ai VS au prezentat un impact prognostic semnificativ alături de povara ischemică, manifestată prin vechimea BCI. Cercetând o cohortă de pacienți supuși B/Pc izolat sau combinat timp de 10 ani, Deo et al. (2022) au identificat asocierea spitalizărilor din cauza IC cu fenotipul IC, astfel încât incidența spitalizărilor recurente determinate de IC a constituit 24,3%, 43,9%, 65,9%, 93,4% la subiecții fără IC, cu IC-FEp, IC-FEur și IC-FEr, respectiv. Totodată, intervalul de timp până la prima spitalizare din cauza IC s-a micșorat continuu odată cu reducerea FEVS [224].

Conform datelor noastre, este de remarcat aportul prognostic al comorbidităților non-CV asupra spitalizărilor determinate de IC la 12 luni după revascularizare miocardică, mai ales a diabetului zaharat, BCR și anemiei, generalizate prin scorul CCI, sugerând astfel interacțiunea complexă a acestora cu evoluția IC ischemice.

Unul dintre punctele finale ale studiului nostru a constituit mortalitatea de orice cauză. Pe parcursul perioadei de supraveghere au decedat 4 pacienți (1,5%) din cohorta studiată, acest eșantion fiind insuficient pentru o analiză statistică elocventă. Astfel, am considerat oportun stabilirea unui punct final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza IC. Cercetarea efectuată a scos în evidență următorii factori prognostici pentru rezultatul mixt investigat: PrHTP

înalță, subtipul HTP-Cpc, VregVTr, RVP, prezența DVD, TAPSE, S' VD, IPM Tei VD, fenotipul IC-FEr, FEVS, SCP, fibrilația atrială paroxistică, diabetul zaharat tip 2, scorul CCI, capacitatea de efort exprimată prin VO_{2p}/kg , puterea ventilatorie și prezența ventilației oscilatorii de efort. Astfel, conchidem că HTP postcapilară, în special subtipul HTP-Cpc estimat prin intermediul ecocardiografiei, a determinat majorarea de 8 ori a riscului de apariție a rezultatului final mixt mortalitate de orice cauză și spitalizare din cauza IC, iar DVD a fost asociată cu augmentarea acestui risc de 4,8 ori. Comorbiditățile CV și non-CV de asemenea agravează prognosticul pacienților, fiind asociate independent cu punctul final mixt.

Impactul prognostic al HTP-BCS asupra mortalității este bine-cunoscut. Astfel, Fauvel et al. (2024) au raportat o supraviețuire redusă considerabil a pacienților cu HTP postcapilară. Mai mult decât atât, subiecții cu HTP-Cpc au prezentat o supraviețuire inferioară față de cei cu HTP-Ipc. Totodată, bolnavii cu HTP secundară IC-FEr au avut o supraviețuire mai scăzută decât pacienții cu HTP asociată cu IC-FEp [9]. PMAP este un predictor cunoscut al mortalității la subiecții cu IC ischemică, astfel încât majorarea cu 5 mmHg a acesteia este asociată cu creșterea de 1,4 ori a riscului de deces [14], iar elevarea PSAP cu 5 mmHg la bolnavii cu IMA a determinat augmentarea riscului relativ de deces cu 15% în decurs de 5 ani [247, 248].

PH-HF multicentre study a demonstrat o asociere independentă dintre PMAP și RVP cu punctul final compozit de deces de orice cauză și spitalizări din cauza IC. Pacienții cu HTP postcapilară au prezentat o perioadă mai scurtă fără spitalizări determinate de IC spre deosebire de cei cu IC și fără HTP. În schimb, autorii nu au identificat diferențe între HTP-Ipc și HTP-Cpc în acest aspect [9]. Reducerea strain-ului longitudinal al VD a fost asociat cu majorarea riscului de spitalizări din cauza IC și mortalitate CV la pacienții cu ambele subtipuri de HTP în mod similar [150]. O cercetare, care a supravegheat pacienții cu IC timp de 5 ani, a identificat variabilele TAPSE, PSAP, FEVS și strain longitudinal al VS drept predictorii pentru rezultatul final mixt: spitalizări din cauza IC și mortalitate, iar VregVTr nu și-a demonstrat valoarea prognostică în acest context [27].

DVD a fost identificată drept determinant prognostic important care influențează mortalitatea [185], majorând riscul de deces de 1,8 ori [210]. Acesta și-a dovedit valoarea predictivă pe termen scurt și lung după suportarea revascularizării miocardice prin B/Pc [163, 166]. Asocierea dintre HTP și DVD la pacienții cu IC a determinat un risc de mortalitate de 5 ori mai mare peste 1 an de supraveghere [202]. Afectarea cuplării VD-AP a fost asociată cu mortalitatea de orice cauză atât în perioada precoce după un eveniment cardiac acut [249], cât și pe termen lung [190], provocând majorarea riscului de mortalitate cu 32% pentru reducerea cu 1 unitate a valorii raportului TAPSE/PSAP [189].

O cercetare care a evaluat factorii prognostici pentru mortalitate pe parcursul a circa 28

luni la pacienții cu IC cronică și revascularizare miocardică a evidențiat o asociere dintre CF NYHA, regurgitarea valvulară mitrală și tricuspida, comorbiditățile CV și non-CV, factorii de risc CV și tratamentul aplicat cu o evoluție negativă pe termen lung [250].

Ne-am propus cercetarea determinantilor prognostici care au influențat survenirea episoadelor de IC exacerbată pe parcursul perioadei de supraveghere, care conform studiilor recente [5, 50, 51], s-a dovedit că afectează semnificativ prognosticul pacienților cu IC. Rata acestora la nivel de cohortă a constituit 21,09%. Cei mai relevanți predictorii au fost următorii: prezența HTP, VregVTr, RVP, raportul TAPSE/PSAP, prezența DVD, TAPSE, S' VD, IPM Tei VD, durata BCI, prezența IMV și anevrismului VS, IC CF III NYHA, diametrul antero-posterior al AS, DTD VS, FEVS, fenotipul IC-FEr, S' septal VS, SCP, fibrilația arială paroxistică, diabetul zaharat, scorul CCI, VO_2p/kg , $VO_2p/kg < 12/14$ ml/min/kg, puterea ventilatorie, prezența ventilației oscilatorii de efort. Analiza discriminantă a evidențiat 8 parametri dintre aceștia, care au permis elaborarea unei metode de prognostic al exacerbării IC ischemice la 12 luni după revascularizare miocardică.

În acest mod, prezența HTP, în special stabilirea PrHTP înalte, și determinarea unei VregVTr elevate au fost asociate cu apariția episoadelor de IC exacerbată, majorând de circa 5 ori și 10 ori, respectiv, riscul de survenire a acestora. Totodată, estimarea ecocardiografică a unei RVP crescute a determinat sporirea riscului de exacerbare a IC de 3 ori. Aprecierea DVD, de asemenea, a fost asociată cu survenirea episoadelor de IC exacerbată, acești pacienți prezentând un risc de 3,7 ori mai mare în comparație cu subiecții cu funcția VD neafectată. Fiecare parametru ecocardiografic care caracterizează funcția VD a prezentat impact prognostic separat, dintre aceștia, TAPSE și S' VD s-au manifestat drept factori de protecție, reducând de 1,25 ori riscul de exacerbare a IC, iar IPM Tei VD a constituit un factor de risc puternic, determinând sporirea de 23 de ori a riscului de exacerbare a IC. Reducerea VO_2p/kg sub 12/14 ml/min/kg (în funcție de prezența sau lipsa tratamentului cu beta-blocante) și apariția ventilației oscilatorii de efort au fost asociate cu un risc de IC exacerbată de 5 ori și 6 ori mai mare, iar puterea ventilatorie superioară a reprezentat factor de protecție, reducând acest risc de 2 ori.

Deși impactul prognostic al exacerbării IC este bine documentat în literatura de specialitate, remarcabil este faptul că doar un număr restrâns de studii s-au concentrat asupra identificării factorilor care contribuie la declanșarea acestor episoade. Astfel, predictorii IC exacerbate raportați studii au fost: IC de etiologie ischemică, IC acută în rezultatul IMA, nivelul hemoglobinei, RFG [70], DVD definită prin TAPSE redus [27], nivelul seric al NT-proBNP, administrarea de diuretice, persistența congestiei pulmonare și periferice, DTS VS [251].

CONCLUZII GENERALE

1. Stratificarea fenotipurilor IC la 3 luni după revascularizare miocardică a demonstrat o pondere a IC-FEp, IC-FEur și IC-FEr de 64,0%, 16,0% și 20,0%, respectiv. La sfârșitul perioadei de supraveghere s-a atestat o sporire a ratei IC-FEp concomitent cu reducerea procentajului IC-FEr. Caracteristicile definitorii ale fenotipurilor IC, precum FEVS și NT-proBNP, au înregistrat o dinamică pozitivă mai evidentă la pacienții cu fenotip IC-FEr.
2. Prevalența HTP, stabilită în baza criteriilor ecocardiografice, în cohorta de pacienți cu IC ischemică a constituit 58,1% la 3 luni după revascularizare miocardică, majorându-se cu 9,5% la finele cercetării. Ponderea subtipurilor HTP postcapilare estimate ecocardiografic a înregistrat 43,3% și 10,9% pentru HTP-Ipc și HTP-Cpc, corespunzător. Determinanții prognostici care au avut impact asupra progresării probabilității ecocardiografice de HTP s-au dovedit a fi: fenotipul IC-FEr și caracteristicile VS, inclusiv disfuncția diastolică a acestuia, RVP și PMAP estimate prin ecocardiografie, comorbiditățile (fibrilația atrială paroxistică, hipertensiunea arterială, BCR) și indicii ventilatorii apreciați în timpul TECP. Parametrii ecocardiografici sugestivi pentru HTP și subtipurile acesteia au înregistrat o corelație moderată cu variabilele ce caracterizează fenotipurile IC.
3. Ponderea DVD în cohorta de pacienți cu IC ischemică la 3 luni după revascularizare miocardică a constituit 39,2%, majorându-se notabil cu 10% pe parcursul perioadei de monitorizare. Variabilele sugestive pentru HTP și cuplarea VD-AP în conexiune cu aspectele definitorii ale IC stângi și panta VE/VCO₂ și-au dovedit valoarea prognostică în dezvoltarea DVD la 12 luni după revascularizare miocardică.
4. Analiza comparativă dintre pacienții care au suportat B/Pc și PCI a denotat o prevalență superioară a HTP în grupul B/Pc la etapa inițială, majorându-se continuu în ambele grupuri pe parcursul monitorizării. Ponderea DVD a fost mai înaltă la pacienții post-B/Pc, iar la finele supravegherii rata acesteia s-a majorat mai evident la pacienții post-PCI. Funcția sistolică a VS a fost comparabilă la etapa inițială a cercetării, notând o dinamică pozitivă mai evidentă la pacienții care au suportat B/Pc.
5. Aspectele definitorii ale probabilității ecocardiografice de HTP și subtipului HTP-Cpc, parametrii determinanți ai DVD și cuplarea VD-AP au prezentat un aport prognostic considerabil în evoluția IC ischemice la 12 luni după revascularizare miocardică, augmentând riscul de apariție a punctelor finale: spitalizări din cauza IC și exacerbarea IC, dar și a punctului final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza IC. Particularitățile IC și cavităților cardiace stângi în asociere cu comorbiditățile CV și non-CV, consumul de oxigen și pattern-ul ventilator au reprezentat predictorii relevanți în acest context.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Estimarea probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară ca opțiune principală la toate etapele de supraveghere a pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică și revascularizare miocardică prin by-pass coronarian sau angioplastie coronariană percutană.
2. Aplicarea „*Modelului de predicție a progresării probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică*” în perioada precoce după evenimentul cardiac acut pentru a identifica pacienții care necesită monitorizare riguroasă, ajustarea tratamentului medicamentos optim, controlul adecvat al comorbidităților.
3. Includerea în protocolul ecocardiografic destinat examinării pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică a evaluării multiparametrice a ventriculului drept prin indicatori funcționali (excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, viteza sistolică maximă a inelului tricuspidian lateral, variația procentuală a ariei, indicii de performanță miocardică) și morfologici (diametrul bazal, grosimea peretelui liber) la fiecare etapă de supraveghere după revascularizare miocardică prin by-pass coronarian sau angioplastie coronariană percutană cu scopul identificării precoce a disfuncției ventriculului drept.
4. Utilizarea în practica clinică, la etapa precoce după evenimentul cardiac acut, a „*Modelului de predicție a dezvoltării disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică*”, care permite delimitarea categoriei de pacienți cu risc pentru o evoluție negativă a funcției ventriculului drept, în vederea optimizării conduitei terapeutice a insuficienței cardiace.
5. Implementarea testului de efort cardiopulmonar în planul de investigații al pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică pentru cuantificarea capacității cardiorespiratorii și performanței metabolice la toate etapele de monitorizare după revascularizare miocardică prin by-pass coronarian sau angioplastie coronariană percutană.
6. Aplicarea în cadrul instituțiilor de asistență medicală primară a „*Metodei de prognostic în baza parametrilor clinici al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică*”, iar în instituțiile spitalicești de nivel secundar sau terțiar - utilizarea „*Metodei de prognostic al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică*” și „*Metodei de prognostic al exacerbarii insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică*”, pentru depistarea precoce a pacienților care prezintă risc sporit pentru evoluția negativă a insuficienței cardiace și necesită supraveghere mai riguroasă, escaladarea la momentul oportun a tratamentului medicamentos dirijat de ghid, screening-ul și managementul comorbidităților.

BIBLIOGRAFIE

1. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021; 28(15): 1682–1690.
2. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, Polovina M, Gale C, Lund LH, Lopatin Y, Lainscak M, Savarese G, Huculeci R, Kazakiewicz D, Coat A, Vataman E. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *European Journal of Heart Failure*. 2021; 23(6): 906–914.
3. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2022; 118(17): 3272–3287.
4. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020; 22(8) :1342–1356.
5. Shakoor A, Abou Kamar S, Malgie J, et al. The different risk of new-onset, chronic, worsening, and advanced heart failure: A systematic review and meta-regression analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2024; 26(2): 216–229.
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 145(18): E895–1032.
7. Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(9): 1102–1111.
8. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society. Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation and the European Reference Network on rare respiratory diseases. *European Heart Journal*. 2022; 43(38): 3618–3731.
9. Fauvel C, Damy T, Berthelot E, et al. Post-capillary pulmonary hypertension in heart failure: impact of current definition in the PH-HF multicentre study. *European Heart Journal*. 2024; (45): 3274–3288.
10. Ameri P, Mercurio V, Pollesello P, et al. A roadmap for therapeutic discovery in pulmonary hypertension associated with left heart failure. A scientific statement of the Heart Failure Association and the ESC Working Group on Pulmonary Circulation & Right Ventricular Function. *European Journal of Heart Failure*. 2024; (26): 707–729.
11. Gerges M, Gerges C, Pistritto AM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure epidemiology, right ventricular function, and survival. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015; 192(10): 1234–1246.
12. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016; 37(12): 942–954.
13. Ltaief Z, Yerly P, Liaudet L. Pulmonary Hypertension in Left Heart Diseases: Pathophysiology, Hemodynamic Assessment and Therapeutic Management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(12): 9971.
14. Huang L, Pang L, Gu Q, et al. Prevalence, risk factors, and survival associated with pulmonary hypertension and heart failure among patients with underlying coronary artery disease: a national prospective, multicenter registry study in China. *Chinese Medical Journal*. 2022; 135(15): 1837–1845.

15. Baratto C, Caravita S, Soranna D, et al. An updated meta-analysis of hemodynamics markers of prognosis in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *Pulmonary Circulation*. 2022; 12(4): e12145.
16. Ibe T, Wada H, Sakakura K, et al. Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension: The clinical implications for patients with heart failure. *PLOS One*. 2021; 16: e0247987.
17. Simon MA, Vachiéry JL. Clearing our vision for discerning precapillary from postcapillary pulmonary hypertension with the optics risk score. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9(15): e017685.
18. Jenei C, Kádár R, Balogh L, et al. Role of 3D echocardiography-determined atrial volumes in distinguishing between pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension. *ESC Heart Failure*. 2021; 8(5): 3975–3983.
19. Chubuchny V, Pugliese NR, Taddei C, et al. A novel echocardiographic method for estimation of pulmonary artery wedge pressure and pulmonary vascular resistance. *ESC Heart Failure*. 2021; 8(2): 1216–1229.
20. Del Rio JM, Grecu L, Nicoara A. Right Ventricular Function in Left Heart Disease. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019; 23(1): 88–107.
21. Adamo M, Chioncel O, Pagnesi M, et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of chronic right-sided heart failure and tricuspid regurgitation. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2024; 26(1): 18–33.
22. Shaker MM, Taha HS, Kandil HI, Kamal HM, Mahrous HA, Elamragy AA. Prognostic significance of right ventricular dysfunction in patients presenting with acute left-sided heart failure. *Egyptian Heart Journal*. 2024; 76(1): 2.
23. Benes J, Kotrc M, Wohlfahrt P, et al. Right ventricular global dysfunction score: a new concept of right ventricular function assessment in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023; 10.
24. Dini FL, Pugliese NR, Ameri P, et al. Right ventricular failure in left heart disease: from pathophysiology to clinical manifestations and prognosis. *Heart Failure Reviews*. 2023; 28(4): 757–766.
25. Merlo A, Cirelli C, Vizzardi E, et al. Right Ventricular Dysfunction before and after Cardiac Surgery: Prognostic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(6): 1609.
26. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(20): e578–622.
27. Schwegel N, Zach D, Peikert A, et al. The Prognostic Value of Right Ventricular Function in Patients with Chronic Heart Failure—A Prospective Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(7): 1930.
28. Berrill M, Ashcroft E, Fluck D, et al. Right Ventricular Dysfunction Predicts Outcome in Acute Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9(18): 911053.
29. Bosch L, Lam CSP, Gong L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19(12): 1664–1671.
30. Edward J, Banchs J, Parker H, Cornwell W. Right ventricular function across the spectrum of health and disease. *Heart*. 2023; 109(5): 349–355.
31. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Failure*. 2021; 8(1): 222–237.

32. Chacko L, Howard JP, Rajkumar C, et al. Effects of percutaneous coronary intervention on death and myocardial infarction stratified by stable and unstable coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020; (13): e006363.
33. Howlett JG, Stebbins A, Petrie MC, et al. CABG Improves Outcomes in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: 10-Year Follow-Up of the STICH Trial. *JACC Heart Failure*. 2019; 7(10): 878–887.
34. Navarese E, Lansky A, Kubica J, Gurbel P. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularization plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2021; 42(42): 4638–4651.
35. Chivardi C, Morgan H, Sculpher MJ, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction: Cost-Effectiveness Analysis of the REVIVED-BCIS2 Trial. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2024; 17(1): E010533.
36. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(15): 1395–1407.
37. Perera D, Clayton T, O’Kane PD, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(15): 1351–1360.
38. Pathak S, Lai FY, Miksza J, et al. Surgical or percutaneous coronary revascularization for heart failure: an in silico model using routinely collected health data to emulate a clinical trial. *European Heart Journal*. 2023; 44(5): 351–364.
39. Park S, Ahn JM, Kim TO, et al. Revascularization in Patients With Left Main Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(12): 1395–1406.
40. Xie Q, Huang J, Zhu K, Chen Q. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus: Cumulative meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2021; 44(7): 899–906.
41. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology With the special contribution of the Heart Failure Association of the ESC. *European Heart Journal*. 2023; 44(37): 3627–3639.
42. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *European Journal of Heart Failure*. 2021; 23(3): 352–80.
43. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Böhm M, Burri M, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Vataman E, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2021; 42(36): 3599–3726.
44. Vataman E, Liși D, Priscu O, **Cazacu J**, et al. Insuficiența cardiacă cronică și acută la adult. Protocol clinic național PCN-82 (Ediția V) Chișinău, 2023. Disponibil la: <http://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/03/PCN-82-IC-cronica-si-acuta-la-adult-2023-final-MS.pdf> [accesat la 03.09.2024].
45. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an

- analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19(12): 1574–1585.
46. Liang M, Bian B, Yang Q. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2022; 45(1): 5–17.
 47. Chen S, Huang Z, Liang Y, et al. Five-year mortality of heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in a 4880 Chinese cohort. *ESC Heart Failure*. 2022; 9(4): 2336–2347.
 48. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 77(6): 772–810.
 49. Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, et al. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Failure*. 2022; 9(6): 3667–3693.
 50. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2023; 25(6): 776–791.
 51. Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Ittu R. Patients hospitalized for de novo versus worsening chronic heart failure in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 77(31): 1023–1025.
 52. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73(8): 935–944.
 53. D’Amato A, Prosperi S, Severino P, et al. Current Approaches to Worsening Heart Failure: Pathophysiological and Molecular Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(3): 1574.
 54. Khan MS, Greene SJ, Hellkamp AS, et al. Diuretic Changes, Health Care Resource Utilization, and Clinical Outcomes for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: From the Change the Management of Patients With Heart Failure Registry. *Circulation: Heart Failure*. 2021; 14(11): E008351.
 55. Madelaire C, Gustafsson F, Stevenson LW, et al. One-year mortality after intensification of outpatient diuretic therapy. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9(14): e016010.
 56. Ambrosy A, Risch P, Sung Sue H, et al. Analysis of Worsening Heart Failure Events in an Integrated Health Care System. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 80(2): 111–122.
 57. Lund LH, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Garcia-Pinilla JM, Bennis A, Vataman E, et al. Rationale and design of the ESC Heart Failure III Registry – Implementation and discovery. *European Journal of Heart Failure*. 2023; 25(12): 2316–2330.
 58. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9): E139–596.
 59. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18(3): 242–252.
 60. Savarese G, Vedin O, D’Amario D, et al. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Failure*. 2019; 7(4): 306–317.
 61. DeVore AD, Hellkamp AS, Thomas L, Albert NM, Butler J, Patterson JH. The association of improvement in left ventricular ejection fraction with outcomes in patients with heart failure with

- reduced ejection fraction: data from CHAMP-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2022; 24(5): 762–770.
62. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival. *Circulation: Heart Failure*. 2016; 9(7): e003123.
 63. Huang H, Liu J, Lei M, et al. A Universal New Definition of Heart Failure With Improved Ejection Fraction for Patients With Coronary Artery Disease. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12: 770650.
 64. Oommen SG, Man RK, Talluri K, et al. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Prevalence, Predictors, and Guideline-Directed Medical Therapy. *Cureus*. 2024; 6(16): e61790.
 65. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19(12): 1615–1623.
 66. Sephervand N, Islam S, Dover D, et al. Epidemiology of Worsening Heart Failure in a Population-based Cohort from Alberta, Canada: Evaluating Eligibility for Treatment With Vericiguat. *Journal of Cardiac Failure*. 2022; 28(8): 1298–1308.
 67. Donkor A, McDonagh Th., Hardmann S. National Heart Failure Audit. British Society for Heart Failure. 2024. Disponibil la: <https://www.nicor.org.uk/~documents/route%3A/download/2765> [accesat la 27.08.2024].
 68. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2019; 21(11): 1306–1325.
 69. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy A Review. *JAMA Cardiology*. 2018; 3(3): 252–259.
 70. AlFaleh H, Elasar AA, Ullah A, et al. Worsening heart failure in ‘real-world’ clinical practice: predictors and prognostic impact. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19(8): 987–995.
 71. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19(9): 1119–1127.
 72. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. *Circulation*. 2020; 142(17): 1623–1632.
 73. Vataman E. Raport științific final pentru perioada 2020-2023 privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023): Alternative terapeutice noi de ameliorare a prognozei de lungă durată a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică prin implementarea strategiilor chirurgicale, intervenționale și de recuperare perioperatorie. 2024. Disponibil la: <https://anced.gov.md/sites/default/files/document/attachments/Vataman%20Raport%20%C8%98tiin%C8%9Bific%20Final%202020-2023%20%281%29.pdf> [accesat la 04.12.2024].
 74. Cazacu J, Liși D, Priscu O, et al. Prognostic factors influencing all-cause mortality and hospitalizations after inpatient cardiac rehabilitation for acute coronary events. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2024; 59(2): 174–87.
 75. Vataman E. Raport științific final privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat 2018-2019: Telemonitoring în reabilitarea complexă a pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică. 2019. Disponibil la: https://www.cjm.ichem.md/ru/view_project?proj_id=16144 [accesat la 04.12.2024].

76. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, Gale C, Maggioni AP, Petersen SE, Huculeci R, Kazakiewicz D, de Benito Rubio V, Ignatiuk B, Raisi-Estabragh Z, Pawlak A, Karagiannidis E, Treskes R, Gaita D, Beltrame JF, McConnachie A, Bardin I, Graham I, Flather M, Elliott P, Mossialos EA, Weidinger F, Achenbach S, Popovici M et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*. 2022; 43(8): 716–799.
77. Moscalu V, Rudi V, Marina A. Realitatea cardiovasculară din Republica Moldova în contextul ultimelor date statistice europene. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2024; 78(1): 115–135.
78. Penina O, Raevschi E. Mortalitatea cardiovasculară și speranța de viață în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2020; 1(65): 171–177.
79. Moscalu V, Rudi V, Marina A, Batrânac A. Disponibilitatea serviciilor de asistență medicală cardiovasculară, mortalitatea și povara morbidității prin maladii cardiovasculare în Republica Moldova în contextul datelor statistice europene. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2020; 1(65): 67–93.
80. Grosu A, David L, Rudi V, et al. Prevenția bolilor cardiovasculare. Protocol Clinic Național (ediția I) - PCN 423. 2023. Disponibil la: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/03/PCN-423-Preven%C8%9Bia-bolilor-cardiovasculare.pdf> [accesat la 04.12.2024].
81. Albakri A. Ischemic heart failure: A review of clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management methods. *Clinical and Medical Investigations*. 2018; 3(4): 1.
82. Vrints C, Andreotti F, Koskinas K, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel AR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones H, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, ten Berg JM, van Belle E, Craenenbroeck AM, Vidal-Perez R, Winther S, Revenco V. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *European Heart Journal*. 2024; (45): 3415–3537.
83. Revenco V, Cabac-Pogorevici I, Ochisor V, Mihalache G, Sedaia E, Grajdieru R. Sindroame coronariene cronice. Protocol clinic național (ediția V)- PCN-74. 2023. Disponibil la: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/03/PCN-74-Sindroamele-coronariene-cronice.pdf> [accesat la 04.12.2024].
84. Popovici I, Munteanu M, Ivanov V, Ciobanu L, Cobet V, Popovici M. Predictors of 1-year follow-up period MACE in patients with NSTEMI. *European Heart Journal*. 2024; 1(45)Supl: ehae666.1303.
84. Popovici M, Ciobanu L, Popovici I, Ivanov V, et al. Features of hemostasis in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *The Moldovan Medical Journal*. 2022; 65(1): 40–47.
85. Popovici M, Ivanov V, Popovici I, et al. Panoul multi-marker la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST: repere patogenetice și de diagnostic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2023; 75(1): 33–40.
87. Batrânac A, Ureche A, Moscalu V, Eșanu I, Chiriliuc N, Moscalu V D. Regurgitarea mitrală ischemică: de la ecocardiografie la rezolvare chirurgicală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2020; 65(1): 178–190.
88. Wellings J, Kostis JB, Sargsyan D, Cabrera J, Kostis WJ. Risk Factors and Trends in Incidence of Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*. 2018; 122(1): 1–5.
89. Desta L, Jernberg T, Löfman I, et al. Incidence, Temporal Trends, and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart

- Disease Evaluated According to Recommended Therapies): A Study of 199,851 Patients Admitted With Index Acute Myocardial Infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Failure*. 2015; 3(3): 234–242.
90. Nadarajah R, Ludman P, Laroche C, Appelman Y, Brugaletta S, Budaj A, Bueno H, Huber K, Kunadian V, Leonardi S, Lettino M, Milasinovic D, Gale CP, Kzhdryan H, Dumont C, Geppert A, Sabanovic N, Liebetrau C, Popovici M. Presentation, care, and outcomes of patients with NSTEMI according to World Bank country income classification: the ACVC-EAPCI EORP NSTEMI Registry of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2023; 9(6): 552–563.
91. Rotaru M, Grib L, Gîrbu L, Samohvalov E, Șargarovschi S, Ciobanu V. Impactul complicațiilor în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017; 73(3): 164–166.
92. Popovici M, Ivanov V, Dicusar O, et al. Managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2023; 75(1): 62–72.
93. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, et al. Atherosclerotic burden and heart failure after myocardial infarction. *JAMA Cardiology*. 2016; 1(2): 156–162.
94. Straw S, McGinlay M, Witte KK. Four pillars of heart failure: Contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Open Heart*. 2021; 8(1): e001585.
95. Moscalu V, Racila V, Rizov M, Gutan I. Tratatamentul chirurgical și cu dispozitive cardiace implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă prin prisma Ghidului Societății Europene de Cardiologie „Diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2021”. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2022; 72(1): 82–90.
96. Mesnier J, Ducrocq G, Danchin N, et al. International Observational Analysis of Evolution and Outcomes of Chronic Stable Angina: The Multinational CLARIFY Study. *Circulation*. 2021; 144(7): 512–523.
97. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, et al. A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. *New England Journal of Medicine*. 2023; 389(25): 2319–2330.
98. Hochman J, Anthopolos R, Reynolds H, et al. Survival after Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. *Circulation*. 2023; 147(1): 8–19.
99. Carson P, Wertheimer J, Miller A, et al. The STICH trial (surgical treatment for ischemic heart failure): Mode-of-death results. *JACC Heart Failure*. 2013; 1(5): 400–408.
100. Grosu A, David L, Raducanu A, et al. Sindromul coronarian acut și Infarctul miocardic acut Protocol clinic național. PCN-81. 2020. Disponibil la: <https://cemf.md/wp-content/uploads/2023/07/PCN-81-Sindromul-coronarian-acut-si-Infarctul-miocardic-acut.pdf> [accesat la 04.12.2024].
101. Dogot M, Vataman E, Grib A, Caproș N. Provoacări în terapia antiplachetară la pacienții coronarieni după angioplastie coronariană. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2020; 65(1): 239–242.
102. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: Everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2016; 133(22): 2132–2140.
103. Kowalewski M, Gozdek M, Zieliński K, Raffa GM, Suwalski P, Lorusso R. Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with coronary artery bypass grafting for multivessel and left main disease: A meta-analysis. *Polish Heart Journal*. 2020; 78(78): 759–761.

104. Li Y, Dong R, Hua K, et al. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients aged 18-45 years with diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*. 2017; 130(24): 2906–2915.
105. Lechartier B, Kularatne M, Jaïs X, Humbert M, Montani D. Updated Hemodynamic Definition and Classification of Pulmonary Hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023; 44(6): 721–727.
106. Hoeper M, Humbert M, Souza R IMKS, Sliwa-Hahnle K. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016; 4(4): 306–322.
107. Thiwanka D, Lajkosz K, Brogly S, et al. Increasing incidence and prevalence of World Health Organization groups 1 to 4 pulmonary hypertension: a population-based cohort study in Ontario, Canada. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018; 11(2): e003973.
108. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69(13): 1718–1734.
109. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2017; 10(9): e004082.
110. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiology*. 2018; 3(4): 298–306.
111. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: Pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Failure*. 2013; 1(4): 290–299.
112. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Community-Based Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(13): 1119–1126.
113. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: Baseline findings from the echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014; 7(1): 104–115.
114. Oh S, Kim JH, Cho KH, et al. Clinical impact of pulmonary hypertension on the outcomes of acute myocardial infarction patients with or without chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine*. 2022; 101(3): E28627.
115. Haeck MLA, Hoogslag GE, Boden H, et al. Prognostic Implications of Elevated Pulmonary Artery Pressure After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*. 2016; 118(3): 326–331.
116. Patel N, Narasimhan B, Bandyopadhyay D, et al. Impact of Pulmonary Hypertension on In-Hospital Outcomes and 30-Day Readmissions Following Percutaneous Coronary Interventions. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021; 96(8): 2058–2066.
117. Akça B, Dönmez K, Dişli OM, et al. The effects of pulmonary hypertension on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2016; 46(4): 1162–1167.
118. Akca B, Erdil N, Disli OM, et al. Coronary bypass surgery in patients with pulmonary hypertension: Assessment of early and long term results. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015; 21(3): 268–274.
119. Braksator M, Jachymek M, Witkiewicz K, et al. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients—Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events—An Observational Prospective Single-Center Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(19): 5749.

120. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Dodu S., Vataman E. Particularitățile evoluției hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2024; 1(78): 17–27.
121. Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. Volumul II. București: Editura Academiei Române; 2017. 894 p. ISBN 978-973-27-2828-4.
122. Riley JM, Fradin JJ, Russ DH, Warner ED, Brailovsky Y, Rajapreyar I. Post-Capillary Pulmonary Hypertension: Clinical Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(2): e625.
123. Priscu O. Hipertensiunea pulmonară secundară bolii ischemice cardiace. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2016; 51(2): 171–175.
124. Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Volumul 2. Philadelphia: Elsevier; 2019. 1944 p. ISBN 978-9996118876.
125. Guazzi M, Naeije R. The present and future. Pulmonary Hypertension in Heart Failure Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69(13): 1718–1734.
126. Maedera M, Schoch O, Kleiner R, Joerg L, Weilenmann D. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Swiss Medical Weekly*. 2017; 147(147): w14395.
127. Inampudi C, Silverman D, Simon MA, et al. Pulmonary Hypertension in the Context of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Chest*. 2021; 160(6): 2232–2246.
128. Levine A, Simon M, Gladwin M. Pulmonary vascular disease in the setting of heart failure with preserved ejection fraction. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2019; 29(4): 207–17.
129. Caravita S, Faini A, Deboeck G, et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 7(36): 754–762.
130. Maron BA. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. *Journal of the American Heart Association*. 2023; 12(8): e029024.
131. Vataman E, Botnaru V, Palii I, Priscu O, Lisii D, Moscalu V, **Cazacu J.**, et al. Hipertensiunea pulmonară Protocol clinic național PCN-249. 2016. Disponibil la: <https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/cardiologie-2> [accesat la 12.08.2024].
132. Maron BA, Kovacs G, Vaidya A, et al. Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(22): 2671–2681.
133. Cordina R, Playford D, Lang I, Celermajer DS. State-of-the-Art Review: Echocardiography in Pulmonary Hypertension. *Heart, Lung and Circulation*. 2019; 28(9): 1351–1364.
134. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: A guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Research & Practice*. 2018; 5(3): G11–24.
135. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. A simple echocardiographic score for the diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017; (18): 237–243.
136. Hirani N, Brunner NW, Kapasi A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Thoracic Society Position Statement on Pulmonary Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020; 36(7): 977–992.
137. D'Alto M, Maio M Di, Romeo E, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *European Respiratory Journal*. 2022; 60(2): 2102548.
138. Martiniuc C. Hipertensiunea pulmonară idiopatică: supraviețuirea și corelații între parametrii invazivi și neinvazivi. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2021; 69(1): 120–3.

139. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2020; 22(3): 391–412.
140. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler Tissue Imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30(6): 1527–1560.
141. Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults and Special Considerations in Pulmonary Hypertension: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2025; 38: 141–186.
142. Martiniuc C, Simionica I, Pisarenco S, David A. Valsartan vs Perindopril în controlul hipertensiunii pulmonare și funcției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2023; 74(3): 179–183.
143. Barbagelata L, Masson W, Bluro I, Lobo M, Iglesias D, Molinero G. Prognostic role of cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Respiratory Medicine*. 2022; 90(2): 109–117.
144. Wertheim BM, Maron BA. Diagnostic Assessment of the Pulmonary Hypertension Patient. *Advances in Pulmonary Hypertension*. 2018; 16(3): 112–119.
145. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *European Respiratory Journal*. 2019; 53(1): 1801897.
146. Pezzuto B, Badagliacca R, Muratori M, et al. Role of cardiopulmonary exercise test in the prediction of hemodynamic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2022; 12(1): e12044.
147. Goda A, Yanagisawa Y, Takeuchi S, et al. Characteristics of cardiopulmonary exercise testing in patients with combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension due to left heart disease. *PLoS One*. 2023; 5(18): e0286057.
148. Zhong X, Tang J, Jiang R, et al. The predictive value of minute ventilation versus carbon dioxide production in pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Annals of Translational Medicine*. 2021; 9(4): 351–355.
149. Al-Omary MS, Sugito S, Boyle AJ, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease: Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy. *Hypertension*. 2020; 75(6): 1397–1408.
150. Kusunose K, Yamada N, Yamada H, et al. Association Between Right Ventricular Contractile Function and Cardiac Events in Isolated Postcapillary and Combined Pre- and Postcapillary Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiac Failure*. 2020; 26(1): 43–51.
151. Caravita S, Faini A, D'Araujo SC, et al. Clinical phenotypes and outcomes of pulmonary hypertension due to left heart disease: Role of the pre-capillary component. *PLoS One*. 2018; 13(6): e0199164.
152. Sugimoto K, Yoshihisa A, Nakazato K, et al. Significance of pulmonary vascular resistance and diastolic pressure gradient on the new definition of combined post-capillary pulmonary hypertension. *International Heart Journal*. 2020; 61(2): 301–307.
155. Matsuo M, Doi T, Katsuki M, et al. Association between intraoperative pulmonary artery pressure and cardiovascular complications after off-pump coronary artery bypass surgery: a single-center observational study. *BMC Anesthesiology*. 2023; 23(1): 114.
154. Kennedy JLW, Lapar DJ, Kern JA, et al. Does the Society of Thoracic Surgeons risk score accurately predict operative mortality for patients with pulmonary hypertension? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013; 146(3): 631–637.

155. Velioglu Y, Yuksel A, Topal D, et al. Does pulmonary hypertension affect early-term outcomes of off-pump coronary artery bypass surgery? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2022; 68(12): 1747–1752.
156. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018; 20(1): 16–37.
157. Taverne Y, Sadeghi A, Bartelds B, et al. Right ventricular phenotype, function, and failure: a journey from evolution to clinics. *Heart Failure Reviews*. 2021; 26(6): 1447–1466.
158. Shelley B, McAreavey R, McCall P. Epidemiology of perioperative RV dysfunction: risk factors, incidence, and clinical implications. *Perioperative Medicine*. 2024; 13(1): 31.
159. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18(12): 1472–1487.
160. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, Bruce CJ, Redfield MM, Chandrasekaran K. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *European Journal of Echocardiography*. 2009; 10(6): 733–737.
161. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, et al. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: Insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18(1): 71–80.
162. Pak A, Brohi G, Shaikh SA, et al. Incidence of Right Ventricular Dysfunction in Patients of LV Dysfunction with Coronary Artery Disease and Short Term Outcome. *Annals of Pakistan Institute of Medical Sciences*. 2021; 17(1): 28–33.
163. Garatti A, Castelvechio S, Di mauro M, Bandera F, Guazzi M, Menicanti L. Impact of right ventricular dysfunction on the outcome of heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2014; 47(2): 333–340.
164. Jabagi H, Nantsios A, Ruel M, et al. A standardized definition for right ventricular failure in cardiac surgery patients. *ESC Heart Failure*. 2022; 9(3): 1542-1552
165. Couperus LE, Delgado V, Palmen M, et al. Right ventricular dysfunction affects survival after surgical left ventricular restoration. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017; 153(4): 845–852.
166. Kukulski T, She L, Racine N, et al. Implication of right ventricular dysfunction on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy undergoing coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular reconstruction. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015; 149(5): 1312–1321.
167. Levy D, Laghnam D, Estagnasie P, Brusset A, Squara P, Nguyen LS. Post-operative Right Ventricular Failure After Cardiac Surgery: A Cohort Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021; 8: 667328.
168. Park SJ, Park JH, Lee HS, et al. Impaired RV Global Longitudinal Strain Is Associated With Poor Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Acute Inferior STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(2): 161–169.
169. Zornoff L, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(9): 1450–1455.
170. Guzman-Ramirez D, Trujillo-Garcia A, Lopez-Rincon M, Lopez RB. Right Ventricular Function and Exercise Tolerance in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2023; 120(9): e20220799.

171. **Cazacu J**, Bursacovschi D, Dodu S, Vataman E. Capacitatea de efort la pacienții cu disfuncție de ventricul drept în perioada precoce după revascularizare miocardică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2023; 7(1): 48–57.
172. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73(12): 1463-1482.
173. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2013; 305: 1373–1381.
174. Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: Diagnosis and management. *European Heart Journal*. 2020; 41(32): 3083–3091.
175. McEvoy MD, Heerdt PM, Morton V, et al. Essential right heart physiology for the perioperative practitioner POQI IX: current perspectives on the right heart in the perioperative period. *Perioperative Medicine*. 2024; 13(1): 27.
176. Surkova E, Cosyns B, Gerber B, Gimelli A, La Gerche A, Ajmone Marsan N. The dysfunctional right ventricle: the importance of multi-modality imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022; 23(7): 885–897.
177. Hameed A, Condliffe R, Swift AJ, et al. Assessment of Right Ventricular Function—a State of the Art. *Current Heart Failure Reports*. 2023; 20(3): 194–207.
178. Mandoli G, Cameli M, Novo G, et al. Right ventricular function after cardiac surgery: the diagnostic and prognostic role of echocardiography. *Heart Failure Reviews*. 2019; 24(5): 625–635.
179. Ibekwe S, Deschamps J, Grocott MPW, Liang Y, Shaw A, E. Perry T. Perioperative Quality Initiative (POQI) consensus statement on perioperative assessment of right ventricular function. *Perioperative Medicine*. 2023; 12(1): 66
180. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX, et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: A practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2020; 7(1): G19-G41.
181. Schmeisser A, Rauwolf T, Groscheck T, et al. Pressure-volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2021; 22(2): 168–176.
182. Tajima M, Nakayama A, Uewaki R, Mahara K IM, Nagayama M. Right ventricular dysfunction is associated with exercise intolerance and poor prognosis in ischemic heart disease. *Heart Vessels*. 2019; (34): 385–392.
183. Legris V, Thibault B, Dupuis J, et al. Right ventricular function and its coupling to pulmonary circulation predicts exercise tolerance in systolic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2022; 9(1): 450–464.
184. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, et al. RV Myocardial Strain During Pre-Load Augmentation Is Associated With Exercise Capacity in Patients With Chronic HF. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2017; 10(10): 1240–1249.
185. Modin D, Møgelvang R, Andersen DM, Biering-Sørensen T. Right Ventricular Function Evaluated by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Predicts Cardiovascular Death in the General Population. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8(10): e012197.
186. Gorter TM, Van Veldhuisen DJ, Voors AA. Rapid right-sided deterioration in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2019; 40(8): 699-702.

187. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in heart failure with reduced ejection fraction: Superiority of longitudinal strain over tricuspid annular plane systolic excursion. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11(1): e006894.
188. Surkova E, Kovács A, Tokodi M, et al. Contraction Patterns of the Right Ventricle Associated with Different Degrees of Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2021; 14(10): E012774.
189. Anastasiou V, Papazoglou AS, Moysidis D V, et al. The prognostic impact of right ventricular-pulmonary arterial coupling in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Reviews*. 2024; 29(1): 13–26.
190. Jia H, Liu L, Bi X, Li X, Cong H. Right ventricular-arterial uncoupling as an independent prognostic factor in acute heart failure with preserved ejection fraction accompanied with coronary artery disease. *Chinese Medical Journal*. 2023; 136(10): 1198–1206.
191. Bootsma IT, de Lange F, Koopmans M, et al. Right Ventricular Function After Cardiac Surgery Is a Strong Independent Predictor for Long-Term Mortality. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017; 31(5): 1656–1662.
192. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385(19): 1737–1749.
193. Eknoyan G, Lameire N, Winkelmayer W, Jadoul M, Grams M. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*. 2024; 105(4S): A1.
194. Robu M, Corcimar I, Musteață L, Buruiană S, Pînzari S. Anemia fierodeficitară la adult. Protocol clinic național PCN-12. 2019. Disponibil la: <https://cemf.md/wp-content/uploads/2023/07/PCN-12-Anemie-fierodeficitarala-adult.pdf> [accesat la 27.01.2025].
195. Lang R, Badano LP, Victor 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28: 1-39.
196. Biccard BM. Improving the evidence-base for preoperative cardiopulmonary exercise testing. *British Journal of Anaesthesia*. 2018; 120(3): 419–421.
197. Wasserman K, Hansen J, Sue D, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation Including Pathophysiology and Clinical Applications. Fifth Edition. Philadelphia. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
198. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respiratory Research*. 2022; 23(1): e9.
199. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016; 133(24): e694–711.
200. Pritchard A, Burns P, Correia J, et al. ARTP statement on cardiopulmonary exercise testing 2021. *BMJ Open Respiratory Research*. 2021; 8: e001121.
201. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2022; 91(1): 8-35.
202. Santiago-Vacas E, Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in heart failure: prognosis and 15-year prospective longitudinal trajectories in survivors. *European Journal of Heart Failure*. 2020; 22(7): 1214–1225.
203. Imbalzano E, Vatrano M, Lo Gullo A, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected community-based population: A retrospective echocardiographic study-RES-PH study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021; 11(6): 489

204. Zafrir B, Carasso S, Goland S, et al. The impact of left ventricular ejection fraction on heart failure patients with pulmonary hypertension. *Heart and Lung*. 2019; 48(6): 502–506.
205. Lîsîi D, Vataman E, Filimon S, Priscu O, Aprodu S, Cucuta S. Succesele reabilitării complexe de scurtă durată în staționar după revascularizare coronariană la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2019; 1(61): 165–173.
206. Surev A, Ciobanu L, Ciobanu N, Abraș M, Grib A. Evoluția ecocardiografică la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice percutane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2020; 1(65): 242–247.
207. Calenici O, Caraus A, Moiseeva A, Cociu M, Untura L, Caraus M. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată la vârstnici. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2022; 72(1): 123–129.
208. Luo Q, Yu X, Zhao Z, et al. The value of cardiopulmonary exercise testing in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of Thoracic Disease*. 2021; 13(1): 178–188.
209. Liang S, Chen S, Bai Y, et al. Interventricular septum involvement is related to right ventricular dysfunction in anterior STEMI patients without right ventricular infarction: a cardiovascular magnetic resonance study. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2024; (40): 1755–1765
210. Obokata M, Reddy Y, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2019; 40: 689–698.
211. Borde D, Joshi P, Joshi S, et al. Changes in Right Ventricular Function After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021; 35(3): 811–819.
212. Sedaia E. Funcția diastolică, sistolică și globală a ventriculului drept la pacienții cu sindrom metabolic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2019; 1(16): 237–240.
213. Kim JH, Leroose CC, Landoni G, et al. Differences in Biomarkers Pattern Between Severe Isolated Right and Left Ventricular Dysfunction After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020; 34(3): 650–658.
214. Labus J, Winata J, Schmidt T, et al. Perioperative Course of Three-Dimensional-Derived Right Ventricular Strain in Coronary Artery Bypass Surgery: A Prospective, Observational, Pilot Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021; 35(6): 1628–1637.
215. Singh A, Huang X, Dai L, et al. Right ventricular function is reduced during cardiac surgery independent of procedural characteristics, reoperative status or pericardiotomy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020; 159(4): 1430–1438.
216. **Cazacu J.**, Vataman E. Predictorii dezvoltării disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2025; 1(81): 22–30.
217. Ohara K, Imamura T, Ihori H, et al. Association between Right Ventricular Function and Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(4): 1066.
218. Lund L, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*. 2018; 20(8): 1230–1239.
219. Fröhlich H, Rosenfeld N, Täger T, et al. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. *Heart*. 2019; 105(16): 1252–1259.
220. Thuijs DJFM, Milojevic M, Stone GW, et al. Impact of left ventricular ejection fraction on clinical outcomes after left main coronary artery revascularization: results from the randomized

- EXCEL trial. *European Journal of Heart Failure*. 2020; 22(5): 871–879.
221. Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, et al. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8(20): e013441.
222. Lam C, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *European Heart Journal*. 2018; 39(39): 1770–1780.
223. Kanagala P, Arnold J, Singh A, et al. Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: An imaging and plasma biomarker approach. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0232280.
224. Deo S., Reddy Y, Zakeri R, et al. Revascularization in ischaemic heart failure with preserved ejection fraction: a nationwide cohort study. *European Journal of Heart Failure*. 2022; 24(8): 1427–1438.
225. Raja DC, Samarawickrema I, Das S, et al. Long-term mortality in heart failure with mid-range ejection fraction: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2022; 9(6): 4088–4099.
226. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Infrequently Evolves Toward a Reduced Phenotype in Long-Term Survivors: A Long-Term Prospective Longitudinal Study. *Circulation: Heart Failure*. 2019; 12(3): e005652.
227. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(15): 1413–1424.
228. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(21): 1995–2008.
229. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385(16): 1451–1461.
230. Lupón J, Gavidia G, Ferrer E, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72(6): 591–601.
231. Abras M, Surev A, Esanu A, Grib A. Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST supuși tratamentului intervențional tardiv. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2023; 7(1): 27–32.
232. Surev A, Ciobanu L, Abras M, Grib A, Pasat E. Optimal reperfusion time in patients with non-ST elevation acute myocardial infarction and low ischemic risk. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2023; 7(1): 24–26.
233. Strange G, Playford D, Scalia GM, et al. Change in ejection fraction and long-term mortality in adults referred for echocardiography. *European Journal of Heart Failure*. 2021; 23(4): 555–563.
234. Li Q, Qiao Y, Tang J, et al. Frequency, predictors, and prognosis of heart failure with improved left ventricular ejection fraction: a single-centre retrospective observational cohort study. *ESC Heart Failure*. 2021; 8(4): 2755–2764.
235. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: Findings from IMPROVE HF. *American Heart Journal*. 2012; 163(1): 49–56.
236. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart Failure with Recovered Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival. Results from Val-HeFT. *Journal of Cardiac Failure*. 2016; 22(8): S47.
237. Peng D, Liu J. Improvement of LVEF in patients with HFrEF with coronary heart disease after revascularization. *Journal of Interventional Cardiology*. 2018; 31(6): 731–736.

238. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(6): 719-734.
239. Koene R, Kealhofer J., Adabag S, Vakil K, Florea V. Effect of coronary artery bypass graft surgery on left ventricular systolic function. *Journal of Thoracic Disease*. 2017; 9(2): 262–270.
240. Persson J, Yan J, Angerås O, et al. PCI or CABG for left main coronary artery disease: The SWEDEHEART registry. *European Heart Journal*. 2023; 44(30): 2833–2842.
241. Volz S, Redfors B, Angeras O, Ioanes D. Long-term mortality in patients with ischaemic heart failure revascularized with coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention: insights from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *European Heart Journal*. 2021; 42(27): 2657-2664.
242. Khan MR, Kayani WT, Ahmad W, et al. Effect of increasing age on percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in older adults with unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis and meta-regression. *Clinical Cardiology*. 2019; 42(11): 1071–1078.
243. Mariscalco G., Rosato S., Serraino G. Prior Percutaneous Coronary Intervention and Mortality in Patients Undergoing Surgical Myocardial Revascularization Results From the E-CABG (European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting) With a Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2018; (11): e005650.
244. Milojevic M, Head SJ, Parasca CA, et al. Causes of Death Following PCI Versus CABG in Complex CAD 5-Year Follow-Up of SYNTAX. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 67(1): 42–55.
245. Modolo R, Chichareon P, Kogame N, et al. Contemporary Outcomes Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Left Main Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73(15): 1877–1886.
246. **Cazacu J.**, Jucovschi C., Vataman E. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: prognostic impact on heart failure hospitalizations one year after myocardial revascularization. *Arch Balk Med Union*. 2025; 60(1): 32-40.
247. Barywani SB, Johansson MC, Kontogergos S, Mandalenakis Z, Hansson PO. Impact of elevated systolic arterial pulmonary pressure on the total mortality rate after acute myocardial infarction in the elderly. *Scientific Reports*. 2022; 12(1): 12626.
248. Liu Q, Zhao C, Dang P, Li Y, Yan Y. Prognostic value of pulmonary hypertension with a nomogram in acute myocardial infarction patients with reduced left ventricular function. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024; 11: 15–24.
249. Bowcock E, Huang S, Yeo R, et al. The value of right ventricular to pulmonary arterial coupling in the critically ill: a National Echocardiography Database of Australia (NEDA) substudy. *Annals of Intensive Care*. 2024; 14(1): 10.
250. Lîsîi D, **Cazacu J**, Bursacovschi D, Jucovschi C, Vataman V. Determinarea parametrilor prognostici pentru mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare miocardică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2020; 1(65): 215–23.
251. Parikh R V., Go AS, Bhatt AS, et al. Developing Clinical Risk Prediction Models for Worsening Heart Failure Events and Death by Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2023; 12(19): e029736.

ANEXE

LISTA DE ANEXE

ANEXA 1. Formule de calcul.....	150
ANEXA 2. Evoluția parametrilor ecocardiografici ai VS.....	151
ANEXA 3. Evoluția disfuncției diastolice a VS.....	152
ANEXA 4. Particularitățile funcției pulmonare în dependență de fenotipul IC.....	152
ANEXA 5. Distanța parcursă la TM6M peste 3 luni după revascularizare miocardică.....	153
ANEXA 6. Performanța TECP în raport cu tipul revascularizării miocardice.....	154
ANEXA 7. Brevete de invenție de scurtă durată.....	155
ANEXA 8. Certificate de inovator.....	157
ANEXA 9. Acte de implementare.....	160
ANEXA 10. Distincții de apreciere a rezultatelor cercetării	166
ANEXA 11. Curriculum Vitae al autorului.....	168

ANEXA 1. Formule de calcul

Formula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

[192] pentru calcularea ratei filtrării glomerulare (RFG):

$$RFG = 142 \times \min(\text{Creatinina serică}/k, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Creatinina serică}/k, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{\text{vârsta}} \times 1.012 \text{ (în cazul femeilor)}, \text{ unde:} \quad (1)$$

-creatinina seică este exprimată în mg/dl

-k – coeficient care constituie la femei k = 0,7, iar pentru bărbați k = 0,9

-α - coeficient care constituie la femei α = -0,241, iar pentru bărbați k = -0,302

- min(Creatinina serică/k, 1) – este minimul pentru Creatinina serică/k sau 1,0

- max(Creatinina serică/k, 1) – este maximum pentru Creatinina serică/k sau 1,0

-vârsta – vârsta pacientului exprimată în ani.

Formule de calcul utilizate în cadrul testului de efort cardiopulmonar

Formula de calcul a ratei de majorare a sarcinii [196, 197]:

$$\text{Rata de majorare a sarcinii de efort (W/min)} = (VO_{2p} - VO_{2\text{fără rezistență}})/100, \text{ unde:} \quad (2)$$

$$VO_{2\text{fără rezistență}} \text{ (ml/min)} = 150 + 6 \times \text{masa corp (kg)} \quad (3)$$

$$VO_{2p} \text{ (ml/min)} = (\text{înălțimea (cm)} - \text{vârsta (ani)}) \times 20 \text{ (pentru bărbați)} / 14 \text{ (pentru femei)} \quad (4)$$

Formula de calcul a FCC maxime prezise [197]:

$$FCC \text{ maximă prezisă} = 220 - \text{vârsta (ani)} \quad (5)$$

Calcularea VO₂ maxim prezis în baza ecuației Wasserman [197]:

Pentru bărbați:

$$\text{Masa corporală ideală (kg)} = 0,79 \times \text{înălțime (cm)} - 60,7; \quad (6)$$

Dacă masa corporală actuală este egală sau depășește masa corporală ideală:

$$VO_2 \text{ maxim prezis} = 0,0337 \times \text{înălțime (cm)} - 0,000165 \times \text{vârsta} \times \text{înălțime} - 1,963 + 0,006 \times \text{Masa corp (actuală - ideală)}; \quad (7)$$

Dacă masa corporală actuală este mai mică decât masa corporală ideală:

$$VO_2 \text{ maxim prezis} = 0,0337 \times \text{Înălțime} - 0,000165 \times \text{vârsta (ani)} \times \text{înălțime} - 1,963 + 0,014 \times \text{Masa corp (actuală - ideală)}; \quad (8)$$

Pentru femei:

$$\text{Masa corporală ideală} = 0,65 \times \text{înălțime (cm)} - 42,8 \quad (9)$$

$$VO_2 \text{ maxim prezis} = 0,001 \times \text{Înălțime (cm)} - (14,783 - 0,11 \times \text{vârsta (ani)}) + 0,006 \times \text{Masa corp (actuală - ideală)}.$$

ANEXA 2. Evoluția parametrilor ecocardiografici ai VS

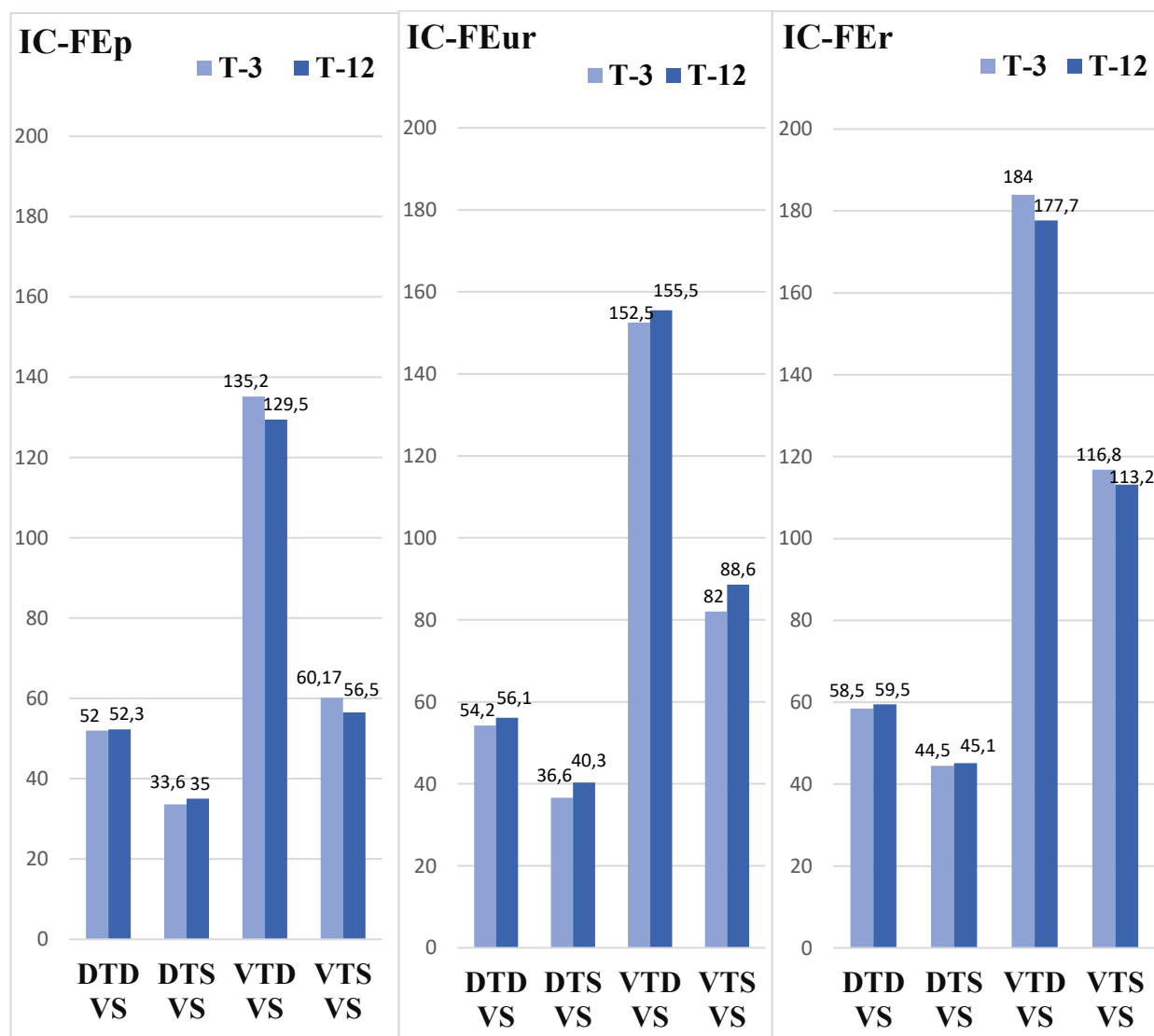


Figura 1. Evoluția parametrilor remodelării VS în dependență de fenotipul IC la 12 luni după revascularizare miocardică.

ANEXA 3. Evoluția disfuncției diastolice a VS

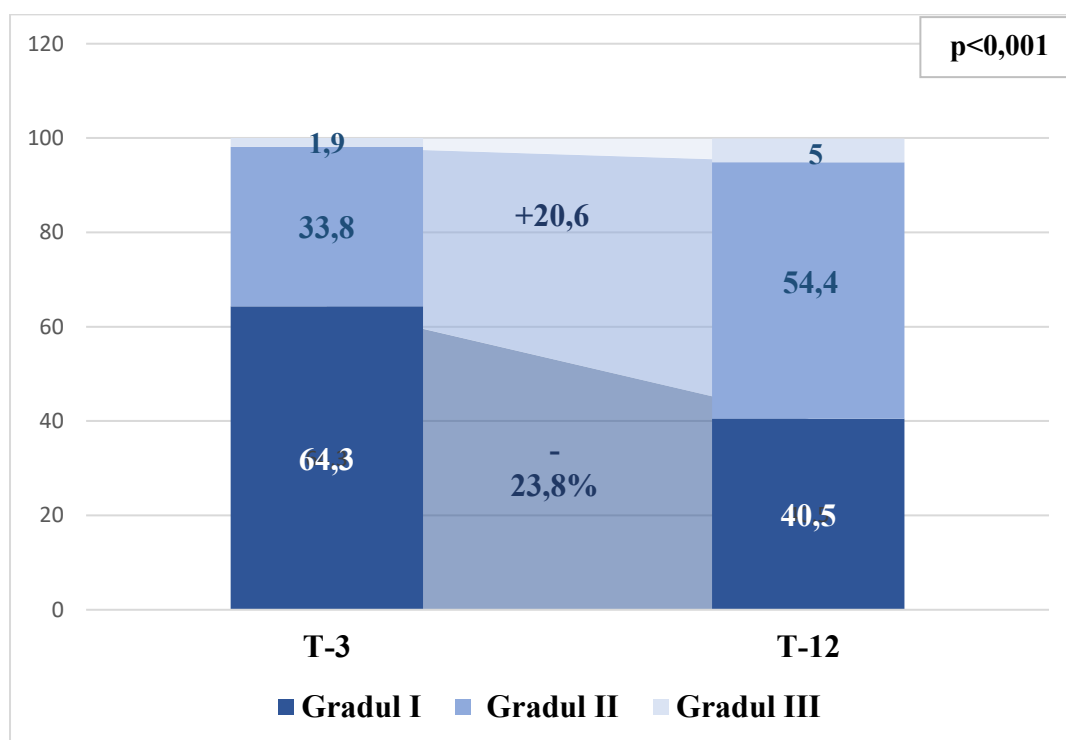


Figura 1. Evoluția gradului disfuncției diastolice a ventriculului stâng la 12 luni după revascularizare miocardică

Anexa 4. Particularitățile funcției pulmonare în dependență de fenotipul IC

Tabelul 1. Funcția pulmonară în raport cu fenotipul IC la 3 luni după revascularizare miocardică.

Parametrul	IC-FEp (n=132)	IC-FEur (n=29)	IC-FEr (n=35)	F	p
CVF, l	3,41 ± 0,06	3,45 ± 0,11	3,33 ± 0,11	0,26	0,770
VEMS, l	2,63 ± 0,04	2,59 ± 0,07	2,56 ± 0,08	0,27	0,760
MVV, l/min	103,00 ± 1,99	102,45 ± 3,36	101,08 ± 3,13	0,11	0,896

Notă: CVF: capacitatea vitală forțată, MVV – ventilația voluntară maximă, VEMS – volumul expirator forțat în 1 secundă.

ANEXA 5. Distanța parcursă la TM6M la 3 luni după revascularizare miocardică

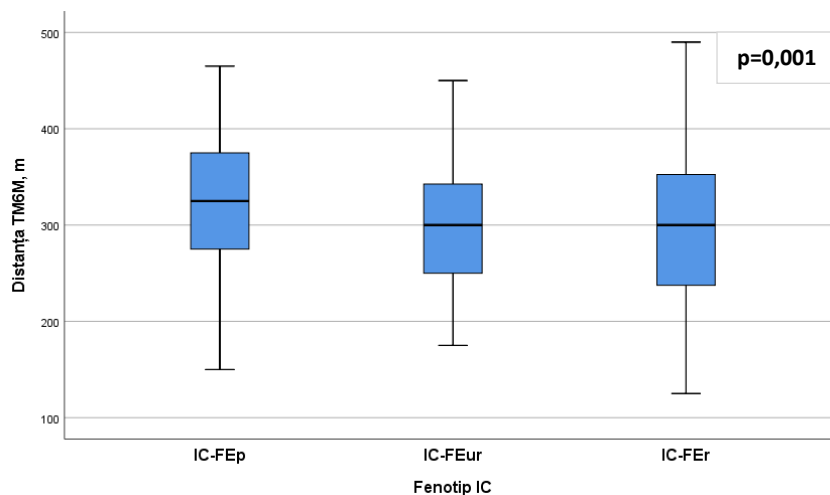


Figura 1. Distanța (m) parcursă în timpul TM6M în dependență de fenotipul IC (n=266)

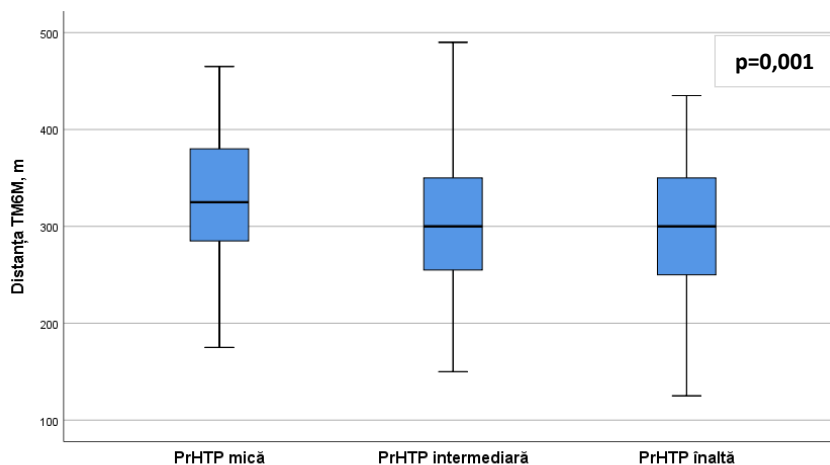


Figura 2. Distanța (m) parcursă în timpul TM6M în dependență de probabilitatea ecocardiografică de HTP (n=266)

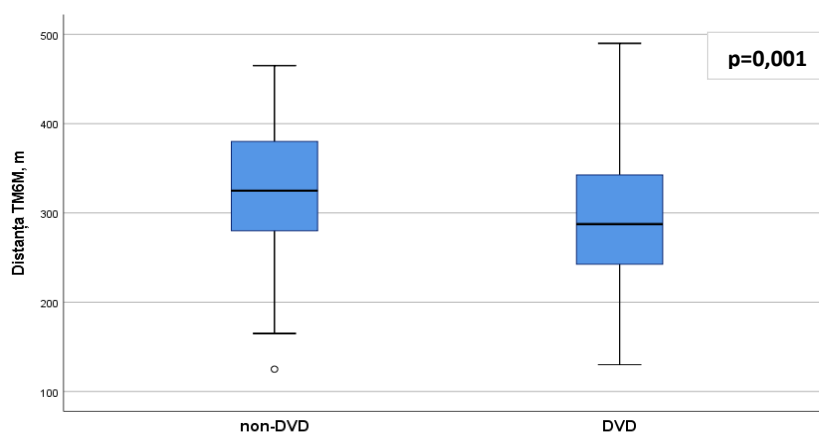


Figura 3. Distanța (m) parcursă în timpul TM6M de către pacienții cu DVD în comparație cu lotul de control, (n=266)

ANEXA 6. Performanța TECP în raport cu tipul revascularizării miocardice

Tabelul 1. Dinamica capacității de efort evaluată în timpul TECP în raport cu tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul acut.

Parametrul	Etapă	By-pass coronarian (n=150)	PCI (n=125)	p ₁₋₂
VO ₂ p, ml/min	T-3	1085,33 ± 29,99	1304,69 ± 31,17	<0,001
	T-12	1187,26 ± 32,40***	1372,57 ± 39,08*	<0,001
VO ₂ %pred, %	T-3	52,28 ± 1,16	61,16 ± 1,32	<0,001
	T-12	57,34 ± 1,21***	64,07 ± 1,47*	0,001
VO ₂ p/kg, ml/min/kg	T-3	12,36 ± 0,30	15,51 ± 0,39	<0,001
	T-12	13,15 ± 0,33** '	16,15 ± 0,46* '	<0,001
VO ₂ pulse, %	T-3	79,28 ± 1,87	84,65 ± 1,74	0,038
	T-12	81,85 ± 1,68	87,22 ± 1,68	0,025
Pragul anaerob, %	T-3	42,46 ± 1,26	50,62 ± 1,85	<0,001
	T-12	45,87 ± 1,18*	47,99 ± 1,32	0,236
Puterea circulatorie, mmHg*ml/min/kg	T-3	1843,88 ± 56,05	2425,05 ± 75,38	<0,001
	T-12	2001,78 ± 66,51** '	2611,07 ± 88,41** '	<0,001

Notă: p₁₋₂ – veridicitatea diferențelor între loturi la aceeași etapă, unde: 1 - B/Pc, 2 - PCI.

*- p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 - veridicitatea dinamicii între etapele T-3 și T-12 în cadrul aceluiași lot.

' - p<0.05 – veridicitatea dinamicii între loturile de pacienți.

Tabelul 2. Evoluția parametrilor ventilatorii evaluați prin intermediul TECP în funcție de tipul revascularizării miocardice la 12 luni după evenimentul acut.

Parametrul	Etapă	By-pass coronarian (n=150)	PCI (n=125)	p ₁₋₂
VE/VCO ₂ la efort maxim	T-3	35,00 ± 0,45	32,17 ± 0,42	<0,001
	T-12	35,73 ± 0,47	33,50 ± 0,45	0,001
VE/VCO ₂ la prag anaerob	T-3	35,50 ± 0,48	33,39 ± 0,56	0,005
	T-12	36,58 ± 0,53	34,05 ± 0,55	0,001
Puterea ventilatorie	T-3	4,33 ± 0,09	4,94 ± 0,11	<0,001
	T-12	4,32 ± 0,10	4,84 ± 0,09	<0,001
PetCO ₂ , mmHg	T-3	34,48 ± 0,42	37,15 ± 0,48	<0,001
	T-12	33,85 ± 0,40	35,71 ± 0,45***	<0,001
Ventilație oscilatorie de efort, % (n)	T-3	70,6% (77)	46,6% (41)	0,001
	T-12	67,6% (75)	53,9% (48)	0,034

Notă: p₁₋₂ – veridicitatea diferențelor între loturi la aceeași etapă, unde: 1 - B/Pc, 2 - PCI.

*** - p<0.001 - veridicitatea dinamicii între etapele T-3 și T-12 în cadrul aceluiași lot.

ANEXA 7. Brevete de invenție de scurtă durată

AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ A REPUBLICII MOLDOVA DIRECȚIA BREVETE	 AGEPI IDNO 1015601000112	F-01-BI-026-I-06-0307 STATE AGENCY ON INTELLECTUAL PROPERTY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA PATENTS DIRECTION
nr. 2152 2025.02.19 din _____ CAZACU Janna str. N. Testemițanu 23, ap. 191, MD-2025, Chișinău, Republica Moldova janna.cazacu@gmail.com		

HOTĂRÂRE

nr.10577 din 2025.02.19

În urma examinării dosarului cererii de brevet de invenție de scurtă durată:

- (21) Nr. depozit: s 2024 0102
- (22) Data depozit: 2024.10.30
- (54) Titlu: **Metodă de prognostic în baza parametrilor clinici al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică**

și în temeiul art. 52(3) din Legea nr. 50/2008 privind protecția invențiilor (în continuare Legea nr. 50/2008), Direcția Brevete, Secția Examinare

HOTĂRĂȘTE

Acordarea brevetului de invenție de scurtă durată, conținând următoarele date:

- (13) Y
- (51) **Int.Cl:** *A61B 5/02* (2006.01)
- (21) s 2024 0102
- (22) 2024.10.30
- (71) (73) INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE, MD
- (72) CAZACU Janna, MD; JUCOVSCII Constantin, MD; VATAMAN Eleonora, MD
- (54) **Metodă de prognostic în baza parametrilor clinici al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică**

nr. 784
2025.01.23
din _____

CAZACU Janna
str. N. Testemițanu 23, ap. 191, MD-2025,
Chișinău, Republica Moldova
janna.cazacu@gmail.com

HOTĂRÂRE

nr.10569 din 2025.01.23

În urma examinării dosarului cererii de brevet de invenție de scurtă durată:

- (21) Nr. depozit: s 2024 0104
- (22) Data depozit: 2024.10.30
- (54) Titlu: **Metodă de prognostic al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică**

și în temeiul art. 52(3) din Legea nr. 50/2008 privind protecția invențiilor (în continuare Legea nr. 50/2008), Direcția Brevete, Secția Examinare

HOTĂRĂȘTE

Acordarea brevetului de invenție de scurtă durată, conținând următoarele date:

- (13) Y
- (51) Int.Cl: **A61B 5/0205** (2006.01)
A61B 5/026 (2006.01)
A61B 5/029 (2006.01)
A61B 8/06 (2006.01)
- (21) s 2024 0104
- (22) 2024.10.30
- (71)(73)INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE,
MD
- (72) CAZACU Janna, MD; JUCOVSCII Constantin, MD; VATAMAN Eleonora, MD
- (54) **Metodă de prognostic al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică**





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6299

Pentru inovația cu titlul
**MODEL DE PREDICȚIE A PROGRESĂRII
PROBABILITĂȚII ECOCARDIOGRAFICE A
HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU
INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ PE PARCURSUL A
12 LUNI DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**CAZACU Janna,
JUCOVSKI Constantin,
VATAMAN Eleonora**



Data eliberării

19 Noiembrie 2024

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6301

Pentru inovația cu titlul
**MODEL DE PREDICȚIE A DEZVOLTĂRII
DISFUNȚIEI DE VENTRICUL DREPT LA PACIENȚII
CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ PE
PARCURSUL A 12 LUNI DUPĂ
REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**CAZACU Janna,
JUCOVSKI Constantin,
VATAMAN Eleonora**



Data eliberării 19 Noiembrie 2024

(Semnătura autorizată)



**INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE**

APROB

Directorul general al IMSP Institutul de Cardiologie
dr. șt. med., conf. cerc.,
Moscalu Vitalie

Vitalie Moscalu

ACT

DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI

1. **Denumire:** „METODĂ DE PROGNOSTIC ÎN BAZA PARAMETRILOR CLINICI AL RISCULUI DE SPITALIZARE DIN CAUZA INSUFICIENȚEI CARDIACE PE PARCURSUL PRIMULUI AN DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ”
2. **Autori:** Janna CAZACU, Constantin JUCOVSKI, Eleonora VATAMAN
3. **Numărul brevetului de invenție de scurtă durată:** MD 1834Y din 19 februarie 2025
4. **Unde și când a fost implementată:** Metoda de prognostic a fost implementată în activitatea clinică și științifică a Laboratorului de Insuficiență Cardiacă Cronică și secției Cardiochirurgie, IMSP Institutul de Cardiologie, 27.05.2025.
5. **Scurtă descriere:** Esența invenției constă în utilizarea datelor anamnestice și de laborator pentru identificarea pacienților cu risc crescut de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică.
6. **Eficacitatea implementării:** Metoda de prognostic este simplă, accesibilă și fiabilă, fără a necesita utilizarea unor tehnici sofisticate de diagnostic. Modelul predictiv a fost validat pe un lot de 195 pacienți care au suportat revascularizare miocardică prin by-pass coronarian sau intervenție coronariană percutană și permite pronosticarea corectă a spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică în 74,3% dintre cazuri. Implementarea actuală asigură identificarea pacienților cu risc sporit de spitalizare din cauza insuficienței cardiace, necesitând supraveghere riguroasă, ajustarea oportună a tratamentului medicamentos optim al insuficienței cardiace și abordarea terapeutică corespunzătoare a comorbidităților. Astfel, metoda a contribuit la ameliorarea conduitei pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.
7. **Domenii de aplicare:** Medicină.

Prezenta invenție este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Laborator Insuficiență Cardiacă Cronică,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Vataman Eleonora

E. Vataman

Vicedirector Institutul de Cardiologie
dr. hab. șt. med., academician AȘM,

Popovici Mihail

Mihail Popovici



INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

APROB

Directorul general al IMSP Institutul de Cardiologie
dr. șt. med., conf. cerc.,
Moscalu Vitalie

ACT

DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI

1. **Denumire:** „METODĂ DE PROGNOTIC AL RISCULUI DE SPITALIZARE DIN CAUZA INSUFICIENȚEI CARDIACE PE PARCURSUL PRIMULUI AN DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ”
2. **Autori:** Janna CAZACU, Constantin JUCOVSCI, Eleonora VATAMAN
3. **Numărul brevetului de invenție de scurtă durată:** MD 1825Y din 23 ianuarie 2025
4. **Unde și când a fost implementată:** Metoda prognostică a fost implementată în activitatea clinică și științifică a Laboratorului de Insuficiență Cardiacă Cronică și secției Cardiochirurgie, IMSP Institutul de Cardiologie, 27.05.2025.
5. **Scurtă descriere:** Esența invenției constă în utilizarea parametrilor ecocardiografici și de laborator pentru identificarea pacienților cu risc crescut de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică.
6. **Eficacitatea implementării:** Metoda de prognostic este accesibilă și fiabilă, fiind validată pe un lot de 273 pacienți care au suportat revascularizare miocardică prin by-pass coronarian sau intervenție coronariană percutană. Aplicarea acesteia permite pronosticarea corectă a spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace pe parcursul a 12 luni după evenimentul cardiac acut în 75,5% dintre cazuri, iar lipsa acestora este determinată corect în 76,8% dintre cazuri. Implementarea actuală a permis identificarea pacienților care necesită o supraveghere mai riguroasă, optimizarea tratamentului medicamentos al insuficienței cardiace și abordarea multidisciplinară a comorbidităților. Astfel, metoda a contribuit la ameliorarea conduitei pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.
7. **Domenii de aplicare:** Medicină.
Prezenta invenție este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Laborator Insuficiență Cardiacă Cronică,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Vataman Eleonora

Vicedirector Institutul de Cardiologie
dr. hab. șt. med., academician AȘM,
Popovici Mihail



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de
cercetare și inovare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Jana CHIHAI

„19^{da} Decembrie” 2024

ACTUL nr. 141
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **"METODĂ DE PROGNOSTIC AL EXACERBĂRII INSUFICIENȚEI CARDIACE PE PARCURSUL PRIMULUI AN DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ"**

2. **Autori:** Janna CAZACU, medic-cardiolog, doctorandă; Constantin JUCOVSCI, Eleonora VATAMAN, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. **Numărul inovației:** Nr.6300 din 19 noiembrie 2024

4. **Unde și când a fost implementată:** Rezultatele obținute au fost puse în practica IMSP Institutul de Cardiologie, secția Cardiochirurgie, în perioada anilor 2022 - 2024

5. **Eficacitatea implementării:** Metoda propusă va permite depistarea pacienților care prezintă un risc sporit pentru exacerbarea insuficienței cardiace pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică chirurgicală sau percutană. Această categorie de bolnavi necesită o abordare medicală holistică prin ajustarea oportună a tratamentului medicamentos optim al insuficienței cardiace, managementul comorbidităților printr-o abordare multidisciplinară. Drept urmare, se va reduce adresabilitatea bolnavilor după asistență medicală urgentă, spitalizările din cauza insuficienței cardiace și necesitatea de tratament și dispozitive costisitoare pentru managementul insuficienței cardiace avansate, reducând povara economică asupra sistemului de sănătate și ameliorând calitatea vieții bolnavilor.

6. **Obiecții/Propuneri:** Metoda va fi utilizată pentru identificarea pacienților cu risc sporit pentru exacerbarea insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Director IMSP Institutul de Cardiologie
dr. șt. med., conf. cercetător

Elena RAEVSCHI

Vitalie MOSCALU

Elena RAEVSCHI



APROB

Proector pentru activitate de
cercetare și inovare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med., conf.univ

Jana CHIHAI

19.11.2024

ACTUL nr. 140
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „MODEL DE PREDICȚIE A PROGRESĂRII PROBABILITĂȚII ECOCARDIOGRAFICE A HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ PE PARCURSUL A 12 LUNI DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ”
2. Autori: Janna CAZACU, medic-cardiolog, doctorandă; Constantin JUCOVSCI, Eleonora VATAMAN, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. Numărul inovației: Nr. 6299 din 19 noiembrie 2024
4. Unde și când a fost implementată: Rezultatele obținute au fost puse în practica IMSP Institutul de Cardiologie, secția Cardiochirurgie, în perioada anilor 2022 - 2024
5. Eficacitatea implementării: Metoda propusă va permite identificarea pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică care prezintă risc sporit pentru progresarea probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică. Aceștia vor beneficia de o supraveghere riguroasă cu vizite mai frecvente la medicul de familie sau cardiologul din circumscripție, escaladarea tratamentului medicamentos optim al insuficienței cardiace la momentul potrivit, tratamentul și abordarea multidisciplinară a comorbidităților. În rezultat, se va ameliora calitatea vieții pacienților în perioada precoce după revascularizare miocardică și se va reduce morbiditatea, diminuând povara economică asupra sistemului de sănătate
6. Obiecții/Propuneri: Metoda va fi utilizată pentru identificarea pacienților cu risc sporit pentru progresarea probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Director IMSP Institutul de Cardiologie
dr. șt. med., conf. cercetător

Elena RAEVSCHI

Vitalie MOSCALU



Alina



APROB

Prorector pentru activitate de
cercetare și inovare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med., conf. univ

Jana CHIHAI

19 noiembrie 2024

ACTUL nr. 142

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "MODEL DE PREDICȚIE A DEZVOLTĂRII DISFUNȚIEI DE VENTRICUL DREPT LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ PE PARCURSUL A 12 LUNI DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ"

2. Autori: Janna CAZACU, medic-cardiolog, doctorandă; Constantin JUCOVSCI, Eleonora VATAMAN, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Numărul inovației: Nr.6301 din 19 noiembrie 2024

4. Unde și când a fost implementată: Rezultatele obținute au fost puse în practica IMSP Institutul de Cardiologie, secția Cardiochirurgie, în perioada anilor 2022 - 2024

5. Eficacitatea implementării: Modelul de predicție propus va permite depistarea pacienților cu risc sporit de dezvoltare a disfuncției de ventricul drept pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică prin by-pass coronarian sau angioplastie coronariană percutană cu scopul de a aduce această categorie de bolnavi în vizorul medicilor pentru a beneficia de o supraveghere riguroasă și o conduită terapeutică complexă. În rezultat, se va reduce povara morbidității și se va ameliora calitatea vieții pacienților în decursul primului an după revascularizare miocardică.

6. Obiecții/Propuneri: Metoda va fi utilizată pentru identificarea pacienților cu risc sporit pentru dezvoltarea disfuncției de ventricul drept pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Director IMSP Institutul de Cardiologie
dr. șt. med., conf. cercetător

[Signature]
[Signature]



[Signature]

**ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR
ȘTIINȚIFICO-PRACTICE**

APROB

Directorul general al IMSP Institutul de Cardiologie

Dr. șt. med., conf. cercet.,

Vitalie Moscalu



**ACT
DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ**

1. Denumirea ofertei pentru implementare:

Test de efort cardiopulmonar

2. De către cine și când a fost propusă:

Cazacu Janna, IMSP Institutul de Cardiologie, 17/01/2020

3. Unde a fost implementată:

IMSP Institutul de Cardiologie

4. Sursa de informație:

Rezultatele au fost obținute în cadrul Laboratorului de Insuficiență Cardiacă Cronică a IMSP Institutul de Cardiologie în cadrul Proiectului de cercetare 20.80009.8007.40 „ALTERICC” din cadrul Programului de Stat (2020-2023)

5. Eficacitatea implementării:

Metoda a fost aplicată într-o populație de 198 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică pe parcursul perioadei de monitorizare de 12 luni după suportarea revascularizării miocardice prin by-pass coronarian sau angioplastie coronariană percutană. Implementarea actuală a permis aprecierea riscului de mortalitate de orice cauză și de cauză cardiovasculară a pacienților cu insuficiență cardiacă, dar și monitorizarea evoluției capacității de efort după îndeplinirea programului de reabilitare cardiacă instituțională și pe parcursul fazei IV de reabilitare cardiacă la domiciliu. Astfel, metoda a contribuit la ameliorarea conduitei pacienților cu insuficiență cardiacă cronică și ajustarea recomandărilor pentru reabilitarea cardiacă fizică la domiciliu.

6. Obiecții, propuneri: nu au fost înaintate.

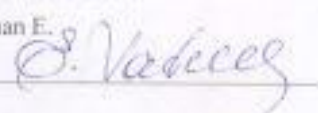
Data

18/07/2024

Șef Laborator Insuficiență Cardiacă Cronică,

d.h.ș.m. prof. univ.,

Vataman E.



Vicedirector Institutul de Cardiologie

d.h.ș.m. academician.,

Popovici M.





Diploma of Honor

GOLD MEDAL

Offered to

CAZACU JANNA, JUCOVSCI CONSTANTIN,
VATAMAN ELEONORA

Public Medical Sanitary Institution
Institute of Cardiology

**PROGNOSTIC METHOD FOR ASSESSING THE RISK OF HEART
FAILURE HOSPITALIZATION DURING THE FIRST YEAR AFTER
MYOCARDIAL REVASCULARIZATION**

in recognition of high scientific contribution and loyalty to
the XXIX-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS

INVENTICA 2025

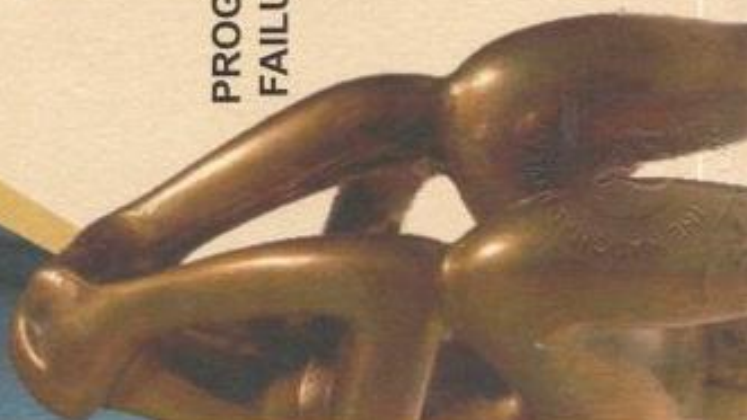
Iasi, Romania

25 -27 June 2025

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai-Eugen SEGHEDEIN PhD



NATIONAL INSTITUTE
OF INVENTICS, IASI



ANEXA 11. Curriculum Vitae al autorului

INFORMAȚII PERSONALE

Cazacu Janna



📍 Str. N.Testemițanu 23, ap. 191, cod poștal MD2025,
mun. Chișinău, Republica Moldova

📞 +37369612298

✉ janna.cazacu@gmail.com

Sex: Feminin

Data nașterii: 03.10.1989

Naționalitatea: Republica Moldova

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

2019-prezent

Medic cardiolog Secția Cardiochirurgie și Reabilitare cardiacă
IMSP Institutul de Cardiologie
R.Moldova, o. Chișinău str N.Testemițanu 29/1

2018- prezent

Cercetător științific în Laboratorul de Insuficiență Cardiacă Cronică
IMSP Institutul de Cardiologie
R.Moldova, o. Chișinău str N.Testemițanu 29/1

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

2019-2024

Studentă-doctorandă, Program 321.03 Cardiologie
Școala Doctorală în Domeniul Științe Medicale.
R.Moldova, o. Chișinău, str. Ștefan cel Mare și Sfânt 165

2014- 2018

Rezidențiat specialitatea Cardiologie
Diploma AL 008276
IMSP Institutul de Cardiologie
R.Moldova o.Chișinău, str N.Testemițanu 29/1

2008-2014

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Diploma ASM 00004840
R.Moldova, o. Chișinău, bd Ștefan cel Mare și Sfânt 165

2005-2008

Liceul Teoretic „ Ion Creangă”, mun. Bălți, Republica Moldova

1997-2005

Liceul Teoretic „Vasile Alecsandri”, mun. Bălți, Republica Moldova

PROIECTE DE CERCETARE:

2023- PREZENT

„Managementul integrat al pacientului comorbid cu insuficiență cardiacă ischemică și sindrom cardiovascular-reno-metabolic - MIIC-SCRM”, cifru 09.01.03.

2020- 2023

”Alternative terapeutice noi de ameliorare a prognozei de lungă durată a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică prin implementarea strategiilor chirurgicale, intervenționale și de recuperare perioperatorie - ALTERICC”, 20.80009.8007.40, Programul de Stat (2020-2023), autoritatea contractantă: Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare.

2018-2019

”Telemonitoring în reabilitarea complexă a pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică”

2019- 2021

EURObservational Research Programme Surveys and Registries Heart Failure III

INFORMAȚIE ADIȚIONALĂ

2021
12-16/12/2023
2023-2025

Bursa pe domenii științifice, Specialitatea 321.03 Cardiologie
World Bank Rehab Study, Oslo, Norvegia
Ambasadorul Heart Failure Association Young în Republica
Moldova

2024

Diplomă de Onoare oferită de către Ministerul Educației și
Cercetării al Republicii Moldova

25-27.06.2025

Expoziția Internațională de Invenții „Inventica 2025”, ediția XXIX
– 2 Medalii de aur și diplome de onoare pentru prezentarea
brevetelor de invenție de scurtă durată MD 1834 Y și MD 1825 Y.

FORUMURI ȘTIINȚIFICE

cu participare activă

aprilie 2020

EAPC Essentials 4 You. online

22-29 iunie 2020

HFA Discoveries. online

20 octombrie 2021

Conferința Științifică Anuală USMF „N. Testemitanu”. Cercetare
în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță.
Chișinău

19-21 octombrie 2022

7-9 aprilie 2022

ESC Preventive Cardiology, online

21-24 mai 2022

Heart Failure Congress, Madrid, Spania

21-24 septembrie 2022

Congresul Național de Cardiologie, ediția 61. Sinaia, România

20-23 mai 2023

Heart Failure Congress, Praga, Cehia

07 octombrie 2023

Conferința științifică ”Hipertensiunea pulmonară în practica
clinică de zi cu zi”, Chișinău

11 mai 2024

Heart Failure Congress, Lisabona, Portugalia

27 septembrie 2024

Conferința științifico-practică cu genericul „Reabilitarea
cardiovasculară la domiciliu după operații pe cord și infarct
miocardic acut” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate
„MoldMedizin & MoldDent” 2024

17-25 septembrie 2025

Congresul Național de Cardiologie, ediția 64. Sinaia, România

PUBLICAȚII

27 de publicații, dintre care 1 articol în revistă cu IF=16,9, 3
articole în revistă SCOPUS, 9 articole în reviste de categoria B, 12
rezumate în materialele congreselor științifice internaționale și 4
teze în lucrările conferințelor științifice naționale, co-autor a 3
Protocoale Clinice Naționale.

OBIECTE DE PROPRIETATE INTELECTUALĂ

Brevete de invenție de scurtă durată:

-Cazacu J., Jucovschi C., Vataman E. Metodă de prognostic în
baza parametrilor clinici al riscului de spitalizare din cauza
insuficienței cardiace pe parcursul primului an după
revascularizare miocardică. Brevet de invenție de scurtă durată
MD 1834 Y. BOPI nr. 4/2025, 30.04.2025.

-Cazacu J., Jucovschi C., Vataman E. Metodă de prognostic al
riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul
primului an după revascularizare miocardică. Brevet de invenție
de scurtă durată MD 1825 Y. BOPI nr. 3/2025, 31.03.2025.

3 Certificate de inovator

Apartenența la societăți
științifice:

Membru al Societății Cardiologilor din Republica Moldova,
Societății Europene de Cardiologie, Asociației de Insuficiență
Cardiacă a SEC, Asociației Europene de Cardiologie Preventivă

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
a dnei Janna Cazacu, realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema
**„Hipertensiunea pulmonară și disfuncția ventriculului drept: implicații prognostice
la pacienții cu diferite fenotipuri clinice de insuficiență cardiacă ischemică”,**
Programul de doctorat 321.03 Cardiologie
conducător de doctorat Eleonora Vataman, dr. hab. șt. med., prof. univ.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

• **Articole în reviste științifice peste hotare:**

✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale:**

1. **Cazacu J.**, Lîsîi D., Priscu O., Bursacovschi D., Dodu S., Guțan I., Botnari N., Oprea C., Costiuc M., Jucovschi C., Vataman E. Prognostic factors influencing all-cause mortality and hospitalizations after inpatient cardiac rehabilitation for acute coronary events. In: Arch Balk Med Union. 2024; 59(2): 174-187. ISSN: 1584-9244.
<https://doi.org/10.31688/ABMU.2024.59.2.05> (SCOPUS)
2. **Cazacu J.**, Jucovschi C., Vataman E. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: prognostic impact on heart failure hospitalizations one year after myocardial revascularization. In: Arch Balk Med Union. 2025; 60(1): 32-40. ISSN: 1584-9244.
<https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.1.03> (SCOPUS)
3. Lund L., Crespo-Leiro M.G., Laroche C., Garcia-Pinilla J., Bennis A., Vataman E., Polovina M., Radovanovic S., Apostolovic S., Asanin M., Gackowski A., Kaplon-Cielicka A., Cabac-Pogorevici I., Anker S., Chioncel O., Coats A., Filippatos G., Lainscak M., McDonagh T., Mebazaa A., Metra M., Piepoli M., Rosano G., Ruschitzka F., Savarese G., Seferovic P., Iung B., Popescu B., Maggioni A., for the ESC EORP HF III National Leaders and Investigators: Bursacovschi D., Lisii D., Paraniuc E., **Cazacu J.**, Dogot M., Botnari N., Grib L., Filimon S., Samohvalov E., Purteanu L., Grivenco A., Revenco V., et. al. Rationale and design of the ESC Heart Failure III Registry – Implementation and discovery. In: European Journal of Heart Failure. 2023; 25(12): 2316-2330. ISSN: 1879-0844. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3087> (IF: 16,9)

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B**

4. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Dogot M., Lîsîi D., Tofan V., Ureche A., Moscalu V.V., Batrînac A., Moscalu V.D., Vataman E. Evoluția perioperatorie a fenotipului de insuficiență cardiacă cronică la pacienții care au suportat intervenție chirurgicală cardiacă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2022; 1(65): 48-56. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/153755
5. Bursacovschi D., **Cazacu J.**, Lîsîi D., Vataman E. Evaluarea eficacității reabilitării cardiace asupra funcției diastolice ventriculare stângi la pacienții ce au suportat revascularizare coronariană percutană. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2022; 1(72): 23-27. ISSN 1857-0011.
https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/153737
6. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Dodu S., Vataman E. Capacitatea de efort la pacienții cu disfuncție de ventricul drept în perioada precoce după revascularizare miocardică. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2023; 1(75): 48-58. ISSN 1857-0011.
https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/182165
7. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Dodu S., Vataman E. Particularitățile evoluției hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12

luni după revascularizare miocardică. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2024; 1(78): 17-27. ISSN 1857-0011.

https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209821

8. **Cazacu J.**, Vataman E. Predictorii dezvoltării disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2025; 1(81): 22-30. ISSN 1857-0011.

✓ **articole în reviste de categoria C:**

9. Vataman E., **Cazacu J.**, Lîsîi D., Aprodu S. Prevalența hipertensiunii pulmonare în perioada postrevascularizare miocardică precoce la pacienții cu by-pass aorto-coronarian și angioplastie primară. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019;3(63): 146-152. ISSN 1857-0011.

https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/89839

10. **Cazacu J.** Hipertensiunea pulmonară și disfuncția de ventricul drept în insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție preservată. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2020; 1(65): 165-170. ISSN 1857-0011.

https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/115040

11. Lîsîi D., **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Dogot M., Draganiuc A., Mucovozov V., Vataman E. Determinarea parametrilor prognostici pentru mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2020; 1(65): 215-222. ISSN 1857-0011.

https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/115067

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale:**

✓ **internaționale:**

12. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Lîsîi D., Vataman E. Evolution of the residual risk in the post-myocardial revascularization period in patients with ischemic heart failure. In: Heart Failure Association Discoveries, 22-29 iunie 2020, online: European Journal of Heart Failure, 2020; 22(Suppl. S1): p. 206.

<https://doi.org/10.1002/ejhf.1963>

13. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Lisii D., Vataman E. The effectiveness of structured telephone support in the late phase of rehabilitation at home in patients with myocardial revascularization. In: ESC Preventive Cardiology, 7-9 aprilie 2022, online: European Journal of Preventive Cardiology. 2022; 29(Suppl 1): p. i360.

<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.254>

14. Bursacovschi D., **Cazacu J.**, Lisii D., Vataman E. The effect of surgical ventricular restoration technics on left ventricular remodeling in different heart failure phenotypes. In: European Society of Cardiology. Preventive Cardiology, 7-9 aprilie 2022, online: European Journal of Preventive Cardiology. 2022; 29(Suppl 1): p. i45.

<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.254>

15. **Cazacu J.** Clinical characteristics of patients with heart failure with mildly reduced left ventricular ejection fraction after cardiac surgery. In: MedEspera 2022. Abstract book. The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors, Chișinău: 2022; 9: p. 19.

<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/ABSTRACT%20BOOK%20MedEspera%202022.pdf>

16. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Lisii D., Vataman E. Perioperative evolution of serum levels of type B natriuretic peptide in patients with different clinical phenotypes of heart

- failure and cardiac surgery. In: Heart Failure Congress, 21-24 mai 2022, Madrid, Spania: Eur J Heart Fail. 2022; 24(Suppl. S2): p. 84. <https://doi:10.1002/ejhf.2569>
17. Bursacovschi D., **Cazacu J.**, Lisii D., Vataman E. The effect of surgical ventricular restoration technics on pulmonary hypertension in different heart failure phenotypes. In: Heart Failure Congress, 21-24 mai 2022, Madrid, Spania: Eur J Heart Fail. 2022; 24(Suppl. S2): p. 152. <https://doi:10.1002/ejhf.2569>
 18. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Dodu S., Moscalu V.V., Vataman E. Peak oxygen uptake and ventilatory pattern in patients with heart failure with reduced ejection fraction in the early stage after myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting. In: Heart Failure Congress, 20-23 mai 2023, Praga, Cehia: Eur J Heart Fail. 2023, 25(Suppl S2): p. 64. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2927>
 19. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Dodu S., Moscalu V.V., Vataman E. The peculiarities of cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension and heart failure in the early period after myocardial revascularization. In: Heart Failure Congress, 20-23 mai 2023, Praga, Cehia: Eur J Heart Fail. 2023, 25(Suppl S2): p. 387. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2927>
 20. Bursacovschi D., **Cazacu J.**, Lisii D., Priscu O., Gutan I., Vataman E. Ejection fraction trajectory in short-term follow-up study after revascularization of patients with ischemic heart disease. In: Heart Failure Congress, 20-23 mai 2023, Praga, Cehia: Eur J Heart Fail. 2023, 25(Suppl S2): p. 207. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2927>
 21. **Cazacu J.**, Vataman E. Correlation of NT-proBNP and residual ischemic risk in patients with heart failure and myocardial revascularization. Heart Failure Congress, 11-14 mai 2024, Lisabona, Portugalia: Eur J Heart Fail. 2024, 26(Suppl. S2): p. 173. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3325>
 22. **Cazacu J.**, Bursacovschi D., Vataman E. The correlation between peak oxygen uptake and the distance performed at 6-minute walking test in the assesement of exercise capacity in patients with heart failure and myocardial revascularization. Heart Failure Congress, 11-14 mai 2024, Lisabona, Portugalia: Eur J Heart Fail. 2024, 26(Suppl. S2): p. 258. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3325>
- ✓ **naționale:**
23. **Cazacu J.** Evoluția hipertensiunii pulmonare în perioada precoce după by-pass coronarian la pacienții cu insuficiență cardiacă. În: Abstract book. Conferința Științifică Anuală USMF „N. Testemitanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Chișinău: 2021: p. 106. ISBN 978-9975-82-223-7. https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezume_21_10.pdf
 24. Bursacovschi D., **Cazacu J.**, Lîsîi D., Vataman E. Impactul comorbidităților non-cardiace asupra consecințelor insuficienței cardiace la pacienți după terapia de revascularizare coronariană. În: Abstract book. Conferința Științifică Anuală USMF „N. Testemitanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Chișinău: 2021: p. 124. ISBN 978-9975-82-223-7. https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezume_21_10.pdf
 25. **Cazacu J.**, Vataman E. Valoarea aplicativă a testului de efort cardiopulmonar după procedurile de revascularizare miocardică. MJHS. Culegere de rezumate. Conferința Științifică Anuală USMF „N. Testemitanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău: 2022; 29(3): p. 185. https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS_29_3_2022_anexa_compressed.pdf
 26. Cazacu J. Patternul ventilator evaluat prin test de efort cardiopulmonar la pacienții cu disfuncție de ventricul drept. MJHS. Culegere de rezumate. Conferința Științifică Anuală

USMF „N. Testemitanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău: 2023; 10(3): p. 324. https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/Culegerea-Rezumat-MJHS_10_3_2023_anexa1.pdf

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**

- ✓ **Brevet de invenție de scurtă durată:**

27. **Cazacu J.**, Jucovschi C., Vataman E. Metodă de prognostic în baza parametrilor clinici al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică. Brevet de invenție de scurtă durată MD 1834 Y. BOPI. 30 aprilie 2025.
28. **Cazacu J.**, Jucovschi C., Vataman E. Metodă de prognostic al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică. Brevet de invenție de scurtă durată MD 1825 Y. BOPI. 31 martie 2025.

- ✓ **Certificate de inovator:**

29. **Cazacu Janna**, Jucovschi Constantin, Vataman Eleonora. Model de predicție a progresării probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică. Certificat de inovator Nr. 6299. 19 noiembrie 2024.
30. **Cazacu Janna**, Jucovschi Constantin, Vataman Eleonora. Metodă de prognostic a exacerbării insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică. Certificat de inovator Nr. 6300. 19 noiembrie 2024.
31. **Cazacu Janna**, Jucovschi Constantin, Vataman Eleonora. Model de predicție a dezvoltării disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică. Certificat de inovator Nr. 6301. 19 noiembrie 2024.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓ **internaționale**

32. **Cazacu J.** Influența disfuncției de ventricul drept asupra capacității de efort în perioada precoce după revascularizare miocardică. Comunicarea prezentată la: Congresul Național de Cardiologie; 21-24 septembrie 2022; Sinaia, România.
33. **Cazacu J.** Stratificarea riscului de spitalizări repetate în primul an după revascularizarea miocardică – abordare prognostică în insuficiența cardiacă ischemică. Comunicarea prezentată la: Congresul Național de Cardiologie; 17-20 septembrie 2025; Sinaia, România.

- ✓ **naționale**

34. **Cazacu J.** Hipertensiunea pulmonară la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică în cadrul marcării Zilei Mondiale de luptă împotriva Bronhopneumopatiei Obstructive Cronice cu genericul "Toți împreună să stopăm BPOC"; 22 noiembrie 2019; Chișinău, Moldova.
35. **Cazacu J.** Evoluția hipertensiunii pulmonare în perioada precoce după by-pass coronarian la pacienții cu insuficiență cardiacă. Comunicarea prezentată la: Conferința Științifică Anuală USMF „N. Testemitanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță; 20 octombrie 2021; Chișinău, Moldova.
36. **Cazacu J.** Rolul testului de efort cardiopulmonar în evaluarea capacității de efort, stratificarea riscului. Comunicarea prezentată la: Conferința clinică a IMSP Institutului de Cardiologie; 03 mai 2023; Chișinău, Moldova.

37. **Cazacu J.** Evoluția riscului pacientului cu hipertensiune pulmonară arterială aplicând terapia combinată secvențială. Caz clinic. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică "Hipertensiunea pulmonară în practica clinică de zi cu zi"; 07 octombrie 2023; Chișinău, Moldova.
38. **Cazacu J.** Testul de efort cardiopulmonar în aprecierea capacității de efort și dozarea acesteia. Comunicarea prezentată la: Conferința științifico-practică cu genericul „Reabilitarea cardiovasculară la domiciliu după operații pe cord și infarct miocardic acut” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate „MoldMedizin & MoldDent” ediția 2024; 27 septembrie 2024; Chișinău, Moldova.

- **Participări cu postere la forumuri științifice:**

- ✓ **internaționale**

39. **Cazacu J.,** Bursacovschi D., Lîsîi D., Vataman E. Evolution of the residual risk in the post-myocardial revascularization period in patients with ischemic heart failure. In: Heart Failure Association Discoveries; 22-29 iunie 2020; online.
40. Bursacovschi D., Vataman E., **Cazacu J.,** Lisii D. The role of cardiac rehabilitation program on left ventricular function in coronary artery disease patients. In: European Association of Preventive Cardiology Essentials 4 You; 9-11 aprilie 2020; online.
41. **Cazacu J.,** Bursacovschi D., Lîsîi D., Vataman E. The effectiveness of structured telephone support in the late phase of rehabilitation at home in patients with myocardial revascularization. In: European Society of Cardiology. Preventive Cardiology; 7-9 aprilie 2022; online.
42. **Cazacu J.,** Bursacovschi D., Lîsîi D., Vataman E. Perioperative evolution of serum levels of type B natriuretic peptide in patients with different clinical phenotypes of heart failure and cardiac surgery. In: Heart Failure Congress; 21-24 mai 2022; Madrid, Spania.
43. **Cazacu J.,** Bursacovschi D., Dodu S., Moscalu V.V., Vataman E. Peak oxygen uptake and ventilatory pattern in patients with heart failure with reduced ejection fraction in the early stage after myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting. In: Heart Failure Congress; 20-23 mai 2023; Praga, Cehia.
44. **Cazacu J.,** Bursacovschi D., Dodu S., Moscalu V.V., Vataman E. The peculiarities of cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension and heart failure in the early period after myocardial revascularization. In: Heart Failure Congress; 20-23 mai 2023; Praga, Cehia.
45. Bursacovschi D., **Cazacu J.,** Lisii D., Priscu O., Gutan I., Vataman E. Ejection fraction trajectory in short-term follow-up study after revascularization of patients with ischemic heart disease. In: Heart Failure Congress; 20-23 mai 2023; Praga, Cehia.
46. **J Cazacu,** E Vataman. Correlation of NT-proBNP and residual ischemic risk in patients with heart failure and myocardial revascularization. In: Heart Failure Congress; 11 mai 2024; Lisabona, Portugalia.
47. **J Cazacu,** D. Bursacovschi, E Vataman. The correlation between peak oxygen uptake and the distance performed at 6-minute walking test in the assesment of exercise capacity in patients with heart failure and myocardial revascularization. In: Heart Failure Congress; 11 mai 2024; Lisabona, Portugalia.

- ✓ **naționale:**

48. **Cazacu J.,** Vataman E. Valoarea aplicativă a testului de efort cardiopulmonar după procedurile de revascularizare miocardică. Comunicarea prezentată la: Conferința Științifică Anuală USMF „N. Testemitanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță; 19-21 octombrie 2022; Chișinău, Moldova.

DECLARAȚIE

Prin prezenta, subsemnata Cazacu Janna declar pe propria răspundere, că teza de doctor în științe medicale cu tema „Hipertensiunea pulmonară și disfuncția ventriculului drept: implicații prognostice la pacienții cu diferite fenotipuri clinice de insuficiență cardiacă ischemică” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teză, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- ✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- ✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data

12.08.2025

Absolventa doctoratului: Janna Cazacu



Conducător de doctorat: Eleonora Vataman,
dr.hab. șt. med., prof. univ



ADNOTARE

la teza de doctor în științe medicale a absolventei doctoratului Cazacu Janna:
„Hipertensiunea pulmonară și disfuncția ventriculului drept: implicații prognostice la pacienții cu diferite fenotipuri clinice de insuficiență cardiacă ischemică”, Chișinău, 2025

Actualitatea cercetării. HTP și DVD sunt asociate cu risc crescut de mortalitate și morbiditate într-un spectru variat de entități clinice, însă evoluția și impactul prognostic pe termen lung al acestora la pacienții cu IC ischemică și revascularizare miocardică rămâne incomplet elucidat.

Scopul lucrării: cercetarea particularităților HTP-BCS și DVD la pacienții cu IC ischemică și elaborarea unor criterii prognostice pe termen lung după revascularizare miocardică.

Obiectivele cercetării: 1) aprecierea evoluției manifestărilor definitorii ale fenotipurilor IC la 12 luni după revascularizare miocardică; 2) elucidarea modificărilor parametrilor ecocardiografici sugestivi pentru HTP postcapilară și subtipurile sale, cu investigarea corelației acestora cu fenotipurile IC; 3) evaluarea particularităților clinice ale pacienților cu DVD și a dinamicii funcției acestuia; 4) analiza comparativă a evoluției parametrilor ecocardiografici ai HTP, disfuncției VD și VS în raport cu tipul revascularizării miocardice; 5) elaborarea criteriilor de prognostic pe termen lung pentru evoluția IC ischemice după revascularizare miocardică și determinarea impactului HTP și DVD în acest context.

Noutatea științifică. În premieră a fost efectuată diagnosticarea neinvazivă (ecocardiografică) a subtipurilor HTP postcapilare: HTP-Ipc și HTP-Cpc. Au fost identificați factorii prognostici care au determinat progresarea probabilității ecocardiografice a HTP și apariția DVD de novo. Aplicând TECP, a fost descris profilul cardiometabolic și ventilator al pacienților cu HTP-BCS și DVD. Studiul a demonstrat un aport prognostic considerabil al HTP și DVD în evoluția IC ischemice, majorând riscul de spitalizări din cauza IC, apariția episoadelor de exacerbare a IC, fiind asociate cu punctul final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări determinate de IC.

Semnificația teoretică a studiului constă în evidențierea corelației moderate dintre HTP-BCS, subtipurile acesteia și fenotipurile IC. S-a demonstrat impactul prognostic al disfuncției sistolice și diastolice a VS, alterărilor incipiente ale circulației pulmonare și comorbidităților asupra avansării probabilității ecocardiografice de HTP. Datele obținute au sugerat existența unui mecanism fiziopatologic mixt de apariție a DVD de novo, bazat pe interdependența ventriculară și decuplarea VD-AP. Rezultatele susțin rolul esențial al HTP și DVD în evoluția IC ischemice.

Valoarea aplicativă. Studiul a demonstrat fezabilitatea delimitării ecocardiografice a subtipurilor HTP-BCS (HTP-Ipc și HTP-Cpc), a subliniat importanța evaluării multiparametrice a VD și integrării TECP în supravegherea pacienților cu IC și revascularizare miocardică. Au fost elaborate 5 modele predictive, care permit estimarea riscului de spitalizare și exacerbare a IC, evoluției negative a HTP și dezvoltării DVD la 12 luni după revascularizare miocardică.

Implementarea rezultatelor științifice a fost realizată în activitatea clinică a secției Cardiochirurgie și Reabilitare cardiacă, IMSP Institutul de Cardiologie.

Structura tezei cuprinde: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie, care constă din 251 de surse științifice, 11 anexe, 120 pagini de text de bază, 38 de figuri, 35 de tabele, 26 de publicații la tema tezei.

Cuvinte-cheie: hipertensiune pulmonară, probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, disfuncție de ventricul drept, insuficiență cardiacă ischemică, fenotipuri de insuficiență cardiacă, boală cardiacă ischemică, revascularizare miocardică, prognostic.

ANNOTATION

to the PhD thesis in medical sciences by doctoral graduate Janna Cazacu:

"Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: prognostic implications in patients with different clinical phenotypes of ischemic heart failure",

Chişinău, 2025

Relevance of the research. Pulmonary hypertension (PH) and right ventricular dysfunction (RVD) are linked to increased mortality and morbidity across a wide spectrum of clinical conditions; however, their long-term evolution and prognostic impact in patients with ischemic heart failure (HF) after myocardial revascularization remain incompletely elucidated.

Aim of the study: to investigate the characteristics of postcapillary PH and RVD in ischemic HF and to develop long-term prognostic criteria following myocardial revascularization.

Research objectives: 1) to assess the evolution of HF phenotypes at 12 months after myocardial revascularization; 2) to elucidate changes in echocardiographic parameters suggestive of postcapillary PH and its subtypes and to explore their correlations with HF phenotypes; 3) to estimate the modifications of right ventricular (RV) function parameters; 4) to compare the evolution of PH, RV and left ventricular dysfunction according to the type of myocardial revascularization; 5) to develop prognostic criteria for ischemic HF' evolution and to determine the impact of PH and RVD in this context.

Scientific novelty. A non-invasive (echocardiographic) diagnosis of postcapillary PH subtypes: isolated post-capillary PH (IpcPH) and combined post- and pre-capillary PH (CpcPH) was performed. Predictors of the progression of echocardiographic probability of PH and of de novo RVD were identified. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) provided a detailed characterization of the cardiometabolic and ventilatory profiles of patients with investigated clinical conditions. PH and RVD significantly influenced ischemic HF prognosis, increasing the risk of HF hospitalizations, worsening HF episodes and were associated with the composite endpoint: all-cause mortality and HF-related admissions.

Theoretical significance. The study highlighted moderate correlations between PH associated with left heart disease (PH-LHD), its subtypes and HF phenotypes. It demonstrated the prognostic role of systolic and diastolic LV dysfunction, preexisting early changes within the pulmonary circulation and comorbidities on the progression of the echocardiographic probability of PH. Study data suggest the presence of a mixed pathophysiological mechanism underlying de novo RVD, based on ventricular interdependence and RV-PA uncoupling. The results support the essential role of PH and RVD in the evolution of ischemic HF.

Practical value. The study demonstrated the feasibility of non-invasive echocardiographic differentiation of PH-LHD subtypes: IpcPH and CpcPH, emphasized multiparametric RV assessment and supported CPET use in the follow-up of patients with ischemic HF who underwent myocardial revascularization. Five predictive models were proposed to estimate the risk of HF hospitalization and worsening HF, adverse PH evolution and de novo RVD 12 months after myocardial revascularization.

Thesis structure includes: introduction, 4 chapters, conclusions, recommendations, 251 references, 11 appendices, 38 figures, 35 tables and 26 publications related to the thesis topic.

Keywords: pulmonary hypertension, echocardiographic probability of pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, ischemic heart failure, heart failure phenotypes, ischemic heart disease, myocardial revascularization, prognosis.