

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 DISFUNCȚIA
VENTRICULULUI DREPT: IMPLICAȚII PROGNOSTICE LA
PACIENȚII CU DIFERITE FENOTIPURI CLINICE DE
INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ**

321.03 - CARDIOLOGIE

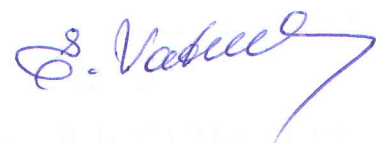
Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

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

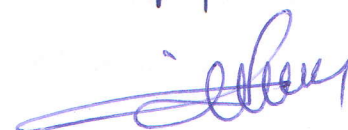


Membrii comisiei de îndrumare:

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



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



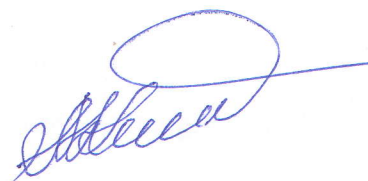
Ivanov Victoria,
dr. hab. șt. med., profesor cercetător



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



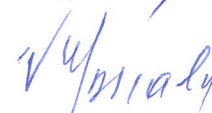
Florea Viorel,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, referent



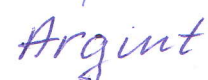
Caproș Natalia,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, referent



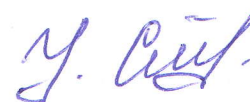
Moscalu Vitalie,
dr. șt. med., conferențiar cercetător, referent



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



Autor
Cazacu Janna



CUPRINS

1. INTRODUCERE	4
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	7
3. PROFILUL EVOLUTIV AL FENOTIPURILOR INSUFICIENȚEI CARDIACE, HIPERTENSIUNII PULMONARE ȘI DISFUNCȚIEI VENTRICULULUI DREPT LA 12 LUNI DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ	11
3.1. Particularitățile fenotipurilor insuficienței cardiace la pacienții supuși revascularizării miocardice.....	11
3.2. Modificarea parametrilor sugestivi pentru hipertensiune pulmonară la 12 luni după revascularizare miocardică	13
3.3. Modificarea parametrilor funcției ventriculului drept la 12 luni după revascularizare miocardică.....	17
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...	20
3.4.1. Evoluția hipertensiunii pulmonare în raport cu tipul revascularizării miocardice pe parcursul intervalului 3-12 luni după evenimentul acut.....	20
3.4.2. Evoluția disfuncției de ventricul drept în raport cu tipul revascularizării miocardice în intervalul 3-12 luni după evenimentul acut.....	21
3.4.3. Evoluția parametrilor ventriculului stâng în raport cu tipul revascularizării miocardice în intervalul 3-12 luni după evenimentul acut.....	22
3.5. Prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică	23
CONCLUZII GENERALE.....	25
RECOMANDĂRI PRACTICE	26
BIBLIOGRAFIE	27
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE	29
ADNOTARE	34

1. INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei studiate

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă un sindrom heterogen cu prognostic rezervat. Prevalența acesteia constituie 17,2 per 1000 de indivizi [1], variind între 1% – 3% dintre populația adultă [2,3]. Analizând prin prisma fenotipului IC, s-a observat că ponderea 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 [2]. Printre multiplele cauze ale IC, întâietatea aparține bolii cardiace ischemice (BCI), constituind 26% din povara totală [2,4].

Odată cu implementarea tratamentului medicamentos optim dirijat de ghid (TMODG), prognosticul IC s-a ameliorat. Totuși, rata mortalității constituie 6,4% – 17,4% [2], iar spitalizările cauzate de IC reprezintă 1% – 2% dintre spitalizările de orice cauză, constituind principalul diagnostic de admitere în spital a pacienților cu vârsta peste 65 ani [4]. Deși, sunt disponibile multiple scoruri de estimare a riscului de mortalitate în IC, la moment nu există instrumente fiabile de apreciere a riscului de spitalizări din cauza IC sau a exacerbarii IC [5], acestea fiind rezultatele nefavorabile care pun o povară socială și economică enormă asupra societății contemporane.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare (HTP) reprezintă un punct de turnură în evoluția naturală a IC [6], agravând prognosticul indiferent de fenotipul acesteia, fiind asociată cu risc înalt de mortalitate [7–9] și morbiditate [7,10]. Prevalența HTP asociată bolilor cordului stâng (HTP-BCS) variază între 36% – 83% dintre pacienții cu IC [7,10]. Cateterismul cardiac drept 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; în acest context, estimarea ecocardiografică a probabilității de HTP este recomandată [11].

HTP-BCS poate fi stratificată în dependență de rezistența vasculară pulmonară (RVP) în HTP izolată post-capilară (HTP-Ipc) și HTP combinată post- și pre-capilară (HTP-Cpc) [11,12]. Studii și meta-analize au reușit să demonstreze un aport prognostic negativ major și o supraviețuire redusă a pacienților cu HTP-Cpc [7,13]. S-au efectuat tentative de identificare a unor indicatori non-invazivi care ar estima prezența componentei precapilare în cadrul HTP-BCS [14,15], însă corelarea acestora 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 determinant asupra pacienților cu IC rămân subestimate în mod semnificativ. Nu există o definiție unanim acceptată a disfuncției ventriculului drept (DVD). Astfel, unii autori o definesc drept determinarea unui parametru ce caracterizează funcția VD în afara intervalului de referință [16], alte surse insistă asupra diferențierii între DVD, care implică modificări structurale sau funcționale ale VD, fără afectarea debitului cardiac, și insuficiența VD, cauzată de reducerea umplerii și/sau a debitului sistolic al acestuia [17,18]. Prevalența DVD variază considerabil în studii și meta-analize din cauza diverselor criterii de diagnostic aplicate, constituind 19% – 77% [21–24]. Aceasta este asociată cu un prognostic rezervat, independent de mecanismul subiacent al bolii: în cadrul întregului spectru al fenotipurilor IC [18,21,22], după intervenții chirurgicale cardiace [23], infarct miocardic acut (IMA) [24] și HTP [11].

Revascularizarea miocardică chirurgicală sau percutană a înregistrat progrese remarcabile în abordarea bolii coronariene obstructive, fiind demonstrat un beneficiu clar al intervenției coronariene percutane (PCI) în ameliorarea supraviețuirii pacienților cu IMA [25], iar revascularizarea miocardică prin by-pass coronarian (B/Pc) s-a dovedit a fi eficientă în reducerea mortalității de cauză cardiovasculară (CV) și a spitalizărilor pe un termen de 10 ani la pacienții cu

disfuncție sistolică severă de ventricul stâng (VS) [26]. Totuși, studiile care au investigat evoluția pacienților supuși B/Pc [26] sau PCI [25,27] în raport cu TMOG, precum și cele care au comparat cele două tipuri de revascularizare miocardică [28,29], au setat puncte finale ce vizau preponderent mortalitatea, spitalizările de cauză CV, riscul de IMA sau accident vascular cerebral. 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 cardiacă chirurgicală sau percutană și a impactului prognostic pe termen scurt. În acest mod, prevalența HTP și DVD, evoluția și aportul prognostic pe termen lung al acestora la subiecții care au suportat revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI se regăsește restrâns și fragmentat în literatura de specialitate. Astfel, 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.

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 postcapilare (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. Am demonstrat impactul independent al fenotipului IC-FEr, parametrilor de remodelare și disfuncției diastolice a 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 a HTP sau apariția primară a acesteia la finele studiului. Totodată, am raportat prevalența DVD atât la pacienții cu revascularizare miocardică chirurgicală, cât și percutană, completând datele existente la moment în acest domeniu. 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 (VO_{2p}) 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 din cauza IC, dar și 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 investigare 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 dezvoltare a DVD 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 a numeroase 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.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

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 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.

Criteriile de includere în studiu 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 sindromului coronarian cronic 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 în documentația medicală sau în istoricul bolii a unor date care indică alte cauze posibile 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.

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 cadrul sindromului coronarian cronic și 125 subiecți (45,5%) au fost supuși PCI în contextul IMA, fiind înrolați în studiu peste 3 luni după suportarea evenimentului cardiac acut. Vârsta medie a pacienților incluși în cercetare a constituit $63,12 \pm 0,54$ ani, 217 dintre ei fiind bărbați (78,9%) și 58 - femei (21,1%).

La etapa inițială T-3 (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, determinarea indicelui comorbidităților Charlson (CCI), parametrilor electrocardiografeiei, ecocardiografiei, analizelor de laborator, inclusiv a nivelului seric al NT-proBNP, spirometriei, testului de mers 6 minute (TM6M) și TECp.

Conform criteriilor de includere în cercetare, toți pacienții au avut diagnosticul de IC, stabilit conform recomandărilor Ghidului SEC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice [30], fiind apreciat fenotipul IC: IC-FEr, IC-FEur și IC-FEp. Estimarea probabilității ecocardiografice de HTP s-a efectuat conform criteriilor recomandate în Ghidul SEC/SEBR pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare [12], implicând măsurarea vitezei maxime a regurgitării valvei tricuspide (VregVTr) și aprecierea semnelor adiționale sugestive pentru HTP: ce țin de: A. ventriculi: raportul diametrelor bazale ale VD și VS >1,0, raportul dintre excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE) și presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) <0,55 mm/mmHg; B. artera pulmonară: timpul de accelerare în tractul de ejeție al VD (TAccTej VD) <105 ms, viteza protodiastolică a regurgitării valvei pulmonare >2,2 m/sec, diametrul arterei pulmonare >25 mm; C. vena cavă inferioară (VCI): diametrul VCI > 21 mm cu reducerea colabării în timpul inspirului, aria telesistolică a atriului drept (AD) >18 cm². Astfel, 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 asocieră 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 asocieră 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. Am considerat pacienții cu PrHTP intermediară și înaltă drept subiecți ce prezintă HTP, constituind lotul de cercetare, iar subiecții cu PrHTP mică au fost considerați fără HTP și au format lotul de control.

Totodată, delimitarea ecocardiografică a subtipurilor HTP postcapilare a fost efectuată prin estimarea presiunii medii în artera pulmonară (PMAP=79–0,45xTAccTej VD) și presiunii capilarului pulmonar blocat (PCB=1.9+1.24 x E/e'), precum și a rezistenței vasculare pulmonare (RVP= VregVTr/IVT TejVD x 10 + 0,16, unde IVT TejVD este integrala viteză-timp la nivelul tractului de ejeție al VD) [31].

Pentru diagnosticarea DVD au fost utilizate următoarele criterii: TAPSE <17 mm, variația procentuală a ariei VD (FAC VD) <35%, viteza sistolică maximă la nivelul inelului tricuspidian lateral (S' VD) <9,5 m/s, indicele de performanță miocardică Tei (IPM Tei VD) >0,43 [16]. 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, 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: diametrul bazal al VD >41 mm, raportul diametrelor bazale ale VD și VS >1,0, grosimea peretelui liber al VD >5 mm, VregVTr >2,8 m/s, diametrul VCI >21 mm cu colabare redusă în timpul inspirului, aria telesistolică a AD >18 cm².

În scopul îndeplinirii obiectivelor trasate și evidențierii particularităților pacienților cu diferit grad de probabilitate ecocardiografică de HTP după revascularizare miocardică, subiecții lotului de cercetare au fost divizați în 3 grupuri: PrHTP mică = 115 subiecți, PrHTP intermediară = 72 pacienți și PrHTP înaltă = 88 bolnavi. 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±1,74 luni, 5 pacienți fiind pierduți din supraveghere. La etapa T-12, realizată la 12 luni după revascularizare miocardică, s-au repetat investigațiile efectuate la etapa inițială. Punctele finale ale cercetării au fost: 1) mortalitate de orice cauză; 2) spitalizări din cauza IC; 3) episoade de IC exacerbată (definită prin prezența unui criteriu dintre următoarele: spitalizări din cauza IC, necesitatea administrării intravenoase a diureticelor în condiții de ambulator, escaladarea tratamentului diuretic oral); 4) ameliorarea fracției de ejeție a VS - FEVS (stabilită prin majorarea FEVS cu ≥10% pe parcursul supravegherii, la pacienții care au prezentat FEVS ≤ 40% la etapa inițială, determinându-se FEVS >40% la T-12); 5) dinamica negativă a HTP (definită prin determinarea, la etapa T-12, a probabilității 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); 6) 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).

Metode de analiză statistică

Datele colectate au fost analizate 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 deviației standard și erorii standard pentru variabilele continue, iar pentru variabilele calitative au fost calculate frecvențele și procentajele. Analiza bivariată a inclus utilizarea testului T-Student pentru eșantioane independente și perechi, testului χ^2 , analizei de varianță ANOVA. Asocierea dintre variabilele parametrice a fost evaluată cu ajutorul coeficientului de corelație r Bravais-Pearson. Analiza multivariată prin regresie logistică a permis identificarea factorilor de predicție pentru punctele finale stabilite, fiind determinat raportul șanselor (Odds ratio, OR) și intervalul de încredere de 95% (95%II). 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). Rezultatele analizei statistice au fost reprezentate sub formă de tabele și grafice (box-plot, bar-plot, scatter-plot, Forest plot).

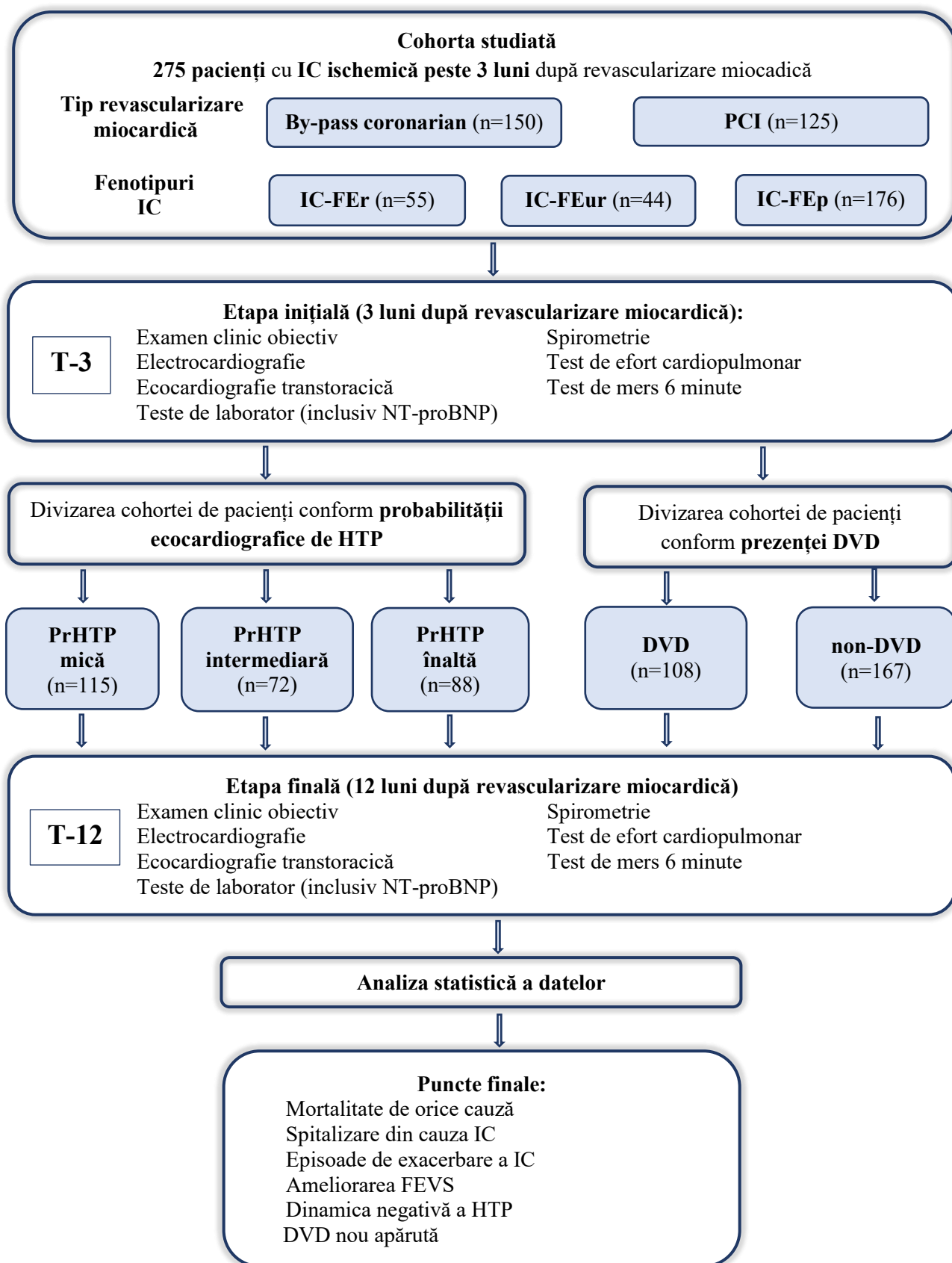


Figura 1. Design-ul studiului

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.

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 de 3 luni după revascularizare miocardică 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% (55pct) s-a stabilit IC-FEr. Vârsta medie a fost similară în cele 3 grupuri: (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, $p > 0,05$), iar ponderea femeilor a fost mai mare în cadrul fenotipului IC-FEp comparativ cu IC-FEur și IC-FEr (26,1%, 46 pct vs 11,4%, 5 pct și 12,7%, 7 pct, respectiv, $\chi^2=7,5$, $p < 0,05$).

Pacienții cu fenotip IC-FEur au înregistrat cel mai îndelungat istoric de BCI față de cei cu IC-FEr și IC-FEp ($2,68 \pm 0,84$ ani vs $1,60 \pm 0,38$ ani vs $0,97 \pm 0,1$ ani, $p < 0,01$). Prevalența infarctului miocardic vechi (IMV) a fost superioară la pacienții cu IC-FEr spre deosebire de fenotipul IC-FEur și IC-FEp (54,5%, 25 pct vs 36,4%, 16 pct vs 33,0%, 58 pct, $\chi^2=8,35$, $p < 0,05$). De asemenea, anevrismul VS a fost identificat mai frecvent în grupul IC-FEr comparativ cu IC-FEur și IC-FEp (34,54%, 19 pct vs 11,36%, 5 pct 7,38%, 13 pct, $\chi^2=33,16$, $p < 0,001$).

Subiecții cu diferite fenotipuri de IC nu s-au diferențiat semnificativ în funcție de tipul revascularizării miocardice suportate. Astfel, raportul B/Pc versus PCI a fost similar în toate cele 3 grupuri (IC-FEp: 54,0% vs 46,0%, IC-FEur: 52,3% vs 47,7%, IC-FEr: 58,2% vs 41,8%). În schimb, referindu-ne la pacienții supuși B/Pc, majoritatea celor cu fenotip IC-FEr și IC-FEur au suportat o intervenție chirurgicală complexă, ponderea acestora fiind redusă notabil în grupul IC-FEp (90,7%, 29 pct vs 82,5%, 19 pct vs 58,4%, 56 pct, $\chi^2=37,30$, $p < 0,001$).

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

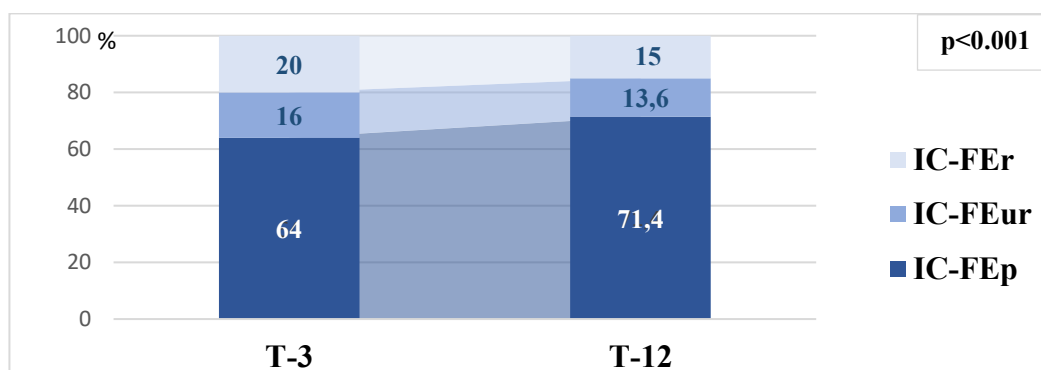


Figura 2. Distribuția fenotipurilor IC (%) la 3 și 12 luni după revascularizare miocardică

IC – insuficiență cardiacă, 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

FEVS a înregistrat o evoluție pozitivă la nivel de cohortă, majorându-se cu $+1,76 \pm 0,43\%$ ($p < 0,001$) pe parcursul supravegherii, dinamică observată în cadrul fiecărui fenotip al IC, însă cu o magnitudine distinctă ($p < 0,001$). 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 acestora în grupul IC-FEp a fost nesemnificativă ($+0,06 \pm 0,42\%$) (Figura 3).

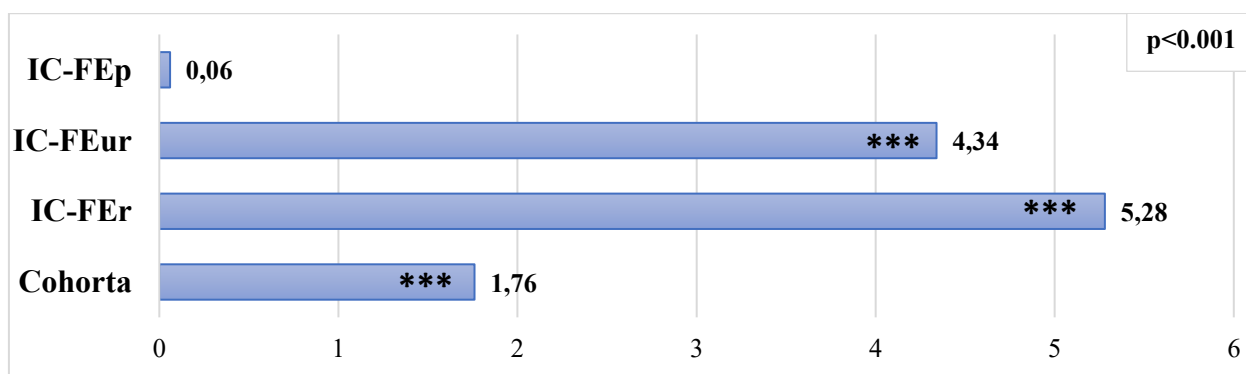


Figura 3. Evoluția valorii FEVS (%) la 12 luni după revascularizare miocardică în funcție de fenotipul IC

Notă: $p < 0.001$ - veridicitatea dinamicii între grupurile divizate conform fenotipului IC

*** - $p < 0.001$ - veridicitatea dinamicii în cadrul aceluiași grup.

FEVS - Frația de ejeție a ventriculului stâng, IC – insuficiență cardiacă, 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.

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 ($p > 0,05$). Totuși, studierea dinamicii acestuia în funcție de fenotipul IC a evidențiat reducerea notabilă a NT-proBNP doar la fenotipul IC-FEr ($-935,28 \pm 406,53$ pg/ml, $p < 0,001$) (Figura 4).

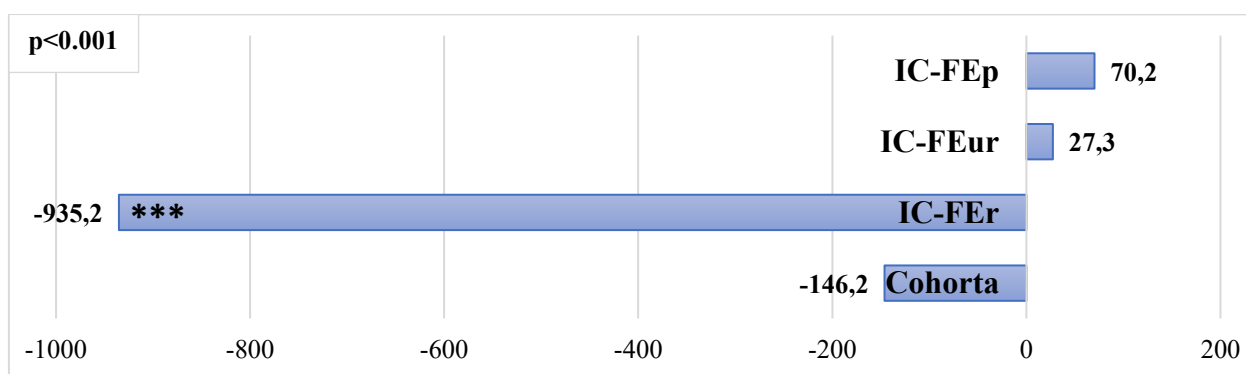


Figura 4. Evoluția NT-proBNP (pg/ml) în funcție de fenotipul IC la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: $p < 0.001$ - veridicitatea dinamicii între grupurile divizate conform fenotipului IC

*** - $p < 0.001$ - veridicitatea dinamicii în cadrul aceluiași grup.

IC – insuficiență cardiacă, 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

Determinanții prognostici ai ameliorării FEVS la 12 luni după revascularizare micoardică

Dintre pacienții care la vizita T-3 au prezentat FEVS redusă, ameliorarea acestora 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 majorat al atriului stâng ($46,55 \pm 1,11$ mm vs $43,69 \pm 0,66$ mm, $p < 0,05$), VregVTr elevată ($2,96 \pm 0,07$ m/s vs $2,76 \pm 0,03$ m/s, $p < 0,05$) și diametrul arterei pulmonare mărit ($28,48 \pm 0,64$ mm vs $26,74 \pm 0,34$ mm, $p < 0,05$). Determinanții prognostici care au influențat dinamica pozitivă a FEVS pe parcursul perioadei de monitorizare sunt reprezentați în figura 5, fiind confirmată relația inversă de interdependență între evoluția FEVS și parametrii ecocardiografici ai HTP.

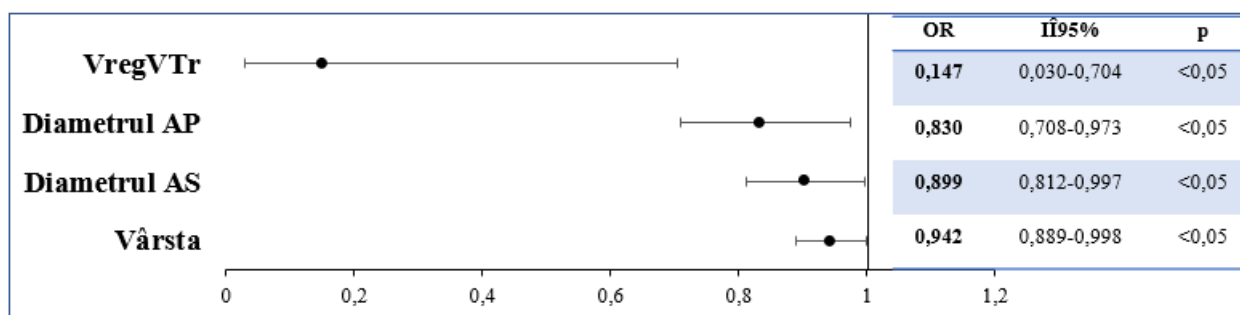


Figura 5. Determinanții prognostici ai ameliorării FEVS la 12 luni după revascularizare miocardică

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

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) la nivel de cohortă. În rezultatul estimării ecocardiografice a probabilității HTP, la 41,8% (115 pct) de pacienți s-a apreciat PrHTP mică, la 26,2% (72 pct) s-a determinat PrHTP intermediară, iar la 32,0% (88 pct) s-a atestat PrHTP înaltă. Delimitarea 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 subiecții cu PrHTP intermediară au fost atribuiți subtipului HTP-Ipc. Dintre pacienții cu PrHTP înaltă, 63,4% (52 pct) au fost clasificați în subtipul HTP-Ipc, pe când 36,6% (30 pct) au fost catalogați ca subtip HTP-Cpc, $\chi^2=317,17$, $p<0,001$ (Figura 6).

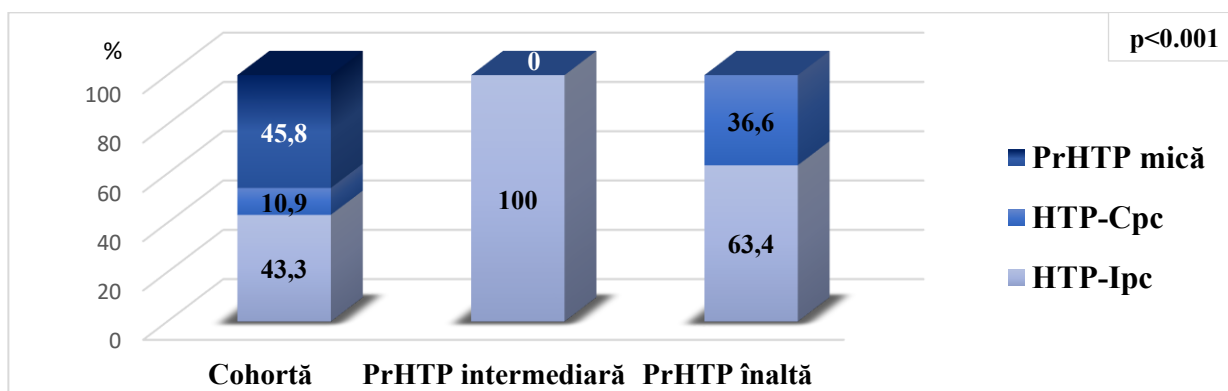


Figura 6. Distribuția pacienților conform subtipurilor HTP: HTP-Ipc și HTP-Cpc estimate ecocardiografic în raport cu probabilitatea HTP, % (n=263)

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

Pacienții divizați conform PrHTP nu s-au diferențiat important în funcție de vârstă și gen. Preexistența unui IMV a fost mai frecvent atestată în anamnezic subiecților cu PrHTP înaltă și intermediară în comparație cu cei fără semne ecocardiografice de HTP (50,0%, 44 pct vs 43,1%, 31 pct vs 25,2%, 29 pct, $\chi^2=14,15$, $p=0,001$). Localizarea IMV a fost similară în cele 3 grupuri ($\chi^2=6,82$, $p>0,05$). Pacienții cu PrHTP intermediară sau înaltă au prezentat mai frecvent anevrism al VS în anamnezic (PrHTP înaltă: 32,8%, 21 pct vs intermediară: 17,3%, 9 pct vs mică: 8,6%, 7 pct, $\chi^2=13,79$, $p=0,001$). Aceștia au suportat preponderent revascularizare miocardică prin B/Pc (PrHTP înaltă: 62,5%, 55 pct vs intermediară: 59,7%, 43 pct vs mică: 45,2%, 52 pct, $\chi^2=7,06$, $p<0,05$), fiind supuși mai frecvent intervențiilor chirurgicale complexe (PrHTP înaltă: 80,0%, 44 pct vs intermediară: 72,7%, 31 pct vs mică: 53,8%, 28 pct, $\chi^2=13,55$, $p<0,05$).

Tabel 1. Probabilitatea ecocardiografică de HTP și comorbiditățile pacienților

Parametrul	PrHTP mică (n=115)	PrHTP intermediară (n=72)	PrHTP înaltă (n=88)	p
Hipertensiune arterială, % (n)	81,7% (94)	90,3% (65)	90,9% (80)	0,097
Fibrilație atrială, % (n)	permanentă	2,6% (3)	5,6% (4)	<0,001
	paroxistică	19,1% (22)	22,2% (16)	
Obezitate, % (n)	36,5% (42)	44,4% (32)	52,2% (46)	0,08
Anemie, % (n)	9,6% (11)	8,3% (6)	16,1% (14)	0,22
Diabet zaharat tip 2, % (n)	28,7% (33)	30,6% (22)	38,6% (34)	0,302
Boală cronică renală, % (n)	13,0% (15)	18,1% (13)	20,5% (18)	0,352
Indicele comorbidităților Charlson, puncte	3,03 ± 0,13	3,82 ± 0,21	3,97 ± 0,18	<0,001

Dintre comorbiditățile studiate, doar ponderea fibrilației atriale s-a dovedit a fi semnificativ mai elevată la pacienții cu semne de HTP, aceștia prezentând un CCI mai elevat (Tabelul 1).

Cercetând corelarea HTP cu fenotipurile IC la pacienții care au suportat revascularizare miocardică, am decelat o interdependență pozitivă semnificativă (coeficient de contingență $\chi^2=0,344$, $p<0,001$). Variabilele parametrice definitorii ale HTP au demonstrat o interconexiune importantă cu parametrii IC, evidențiind o corelație negativă moderată dintre VregVTr și FEVS ($r = -0,431$, $p<0,001$), dar și o interdependență pozitivă statistic autentică cu NT-proBNP ($r = 0,375$, $p<0,001$). PSAP a prezentat corelații moderate: negativă cu FEVS ($r = -0,447$, $p<0,001$) și pozitivă cu NT-proBNP ($r = 0,449$, $p<0,001$) (Figura 7).

Studiind interconexiunea dintre subtipurile HTP postcapilare și fenotipurile IC, am identificat o corelație pozitivă statistic autentică (coeficient de contingență $\chi^2=0,377$, $p<0,001$). Parametrii estimați ecocardiografic, care au stat la baza definirii subtipurilor de HTP, au corelat statistic semnificativ cu caracteristicile fenotipurilor IC, notând o interdependență pozitivă moderată dintre PCB și NT-proBNP ($r = 0,492$, $p<0,001$), interrelații negative semnificative ale PMAP ($r = -0,332$, $p<0,001$) și RVP ($r = -0,390$, $p<0,001$) cu FEVS și corelații pozitive ale acestora cu NT-proBNP ($r = 0,390$, $p<0,001$ – pentru ambii parametri).

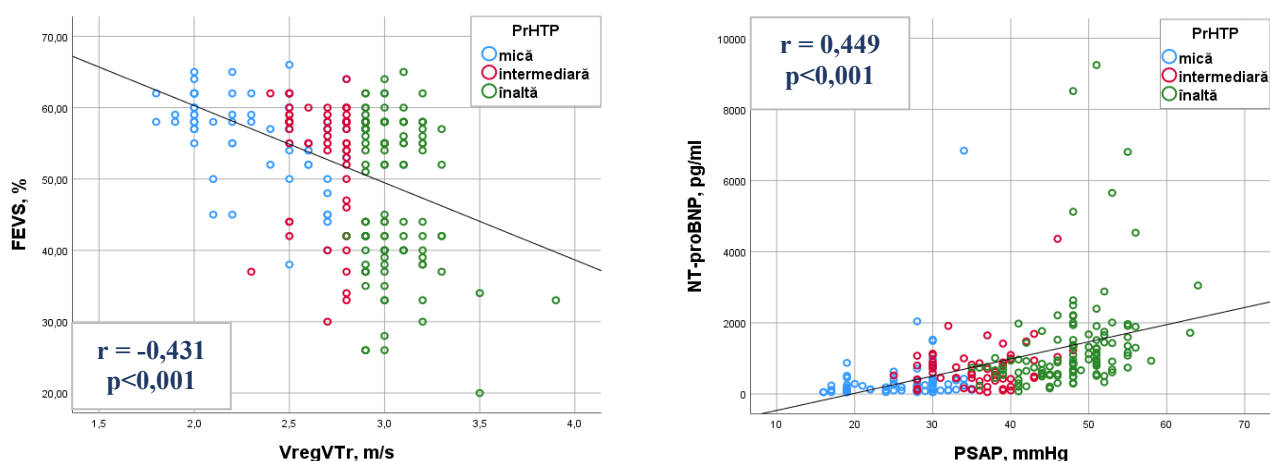


Figura 7. Corelarea dintre VregVTr și FEVS și interdependența dintre PSAP și NT-proBNP

Notă: FEVS–fracția de ejeție a ventriculului stâng, NT-proBNP– Fragmentul N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B, PSAP– Presiunea sistolică în artera pulmonară, VregVTr– viteza regurgitării valvei tricuspide.

Capacitatea funcțională, evaluată prin distanța parcursă în timpul TM6M, a fost redusă gradual în raport cu probabilitatea ecocardiografică de HTP (PrHTP înaltă: 294,64±7,95 m, PrHTP intermediară: 308,55±9,47 m, PrHTP mică: 332,65±6,34 m, $p=0,001$).

Capacitatea de efort, exprimată prin consumul de oxigen de vârf (VO_{2p}) raportat la valoarea maximă prezisă și masa corporală, a fost inferioară la pacienții cu semne ecocardiografice

de HTP. Pulsul de oxigen și puterea circulatorie au fost reduse la acești subiecți, înregistrând un prag anaerob instalat precoce (Tabelul 2). Pe de altă parte, am identificat o ineficiență ventilatorie manifestă la pacienții cu semne ecocardiografice de HTP, exprimată prin VE/VCO₂ gradual majorat și prin valori reduse ale puterii ventilatorii și presiunii CO₂ la sfârșit de expir (PetCO₂). Rata subiecților la care s-a observat patternul de ventilație oscilatorie la efort a fost semnificativ mai mare (Tabelul 2).

Tabel 2. Performanța TECP în dependență de probabilitatea ecocardiografică de HTP

Parametrul	PrHTP mică (n=87)	PrHTP intermediară (n=49)	PrHTP înaltă (n=61)	F	p
VO _{2p} , ml/min	1241,18 ± 33,60	1157,41 ± 49,66	1121,61 ± 40,68	2,65	0,073
VO ₂ %pred, %	59,72 ± 1,36	55,39 ± 1,95	51,98 ± 1,49	6,86	0,001
VO _{2p} /kg, ml/min/kg	15,20 ± 0,39	13,48 ± 0,53	11,96 ± 0,40	15,44	<0,001
VO ₂ pulse, %	85,55 ± 1,87	81,44 ± 2,65	76,47 ± 2,35	4,53	0,012
Pragul anaerob, %	50,31 ± 1,72	47,18 ± 2,22	39,05 ± 1,62	10,22	<0,001
Puterea circulatorie, mmHg*ml/min/kg	2298,89 ± 71,33	2103,26 ± 105,16	1824,97 ± 82,32	8,78	<0,001
RER	1,05 ± 0,01	1,05 ± 0,01	0,98 ± 0,01	8,01	<0,001
Parametrii ventilatorii:					
VE/VCO ₂	31,15 ± 0,43	35,22 ± 0,58	36,23 ± 0,50	33,06	<0,001
Puterea ventilatorie	4,95 ± 0,11	4,46 ± 0,13	4,21 ± 0,11	10,44	<0,001
PetCO ₂ , mmHg	38,19 ± 0,50	33,83 ± 0,56	33,57 ± 0,41	29,33	<0,001
Ventilație oscilatorie de efort, % (n)	32,2% (28)	75,5% (37)	86,9% (53)	-	<0,001

Notă: PetCO₂- Presiunea bioxidului de carbon la sfârșitul expirului, PrHTP- probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, RER- rata schimbului respirator, TECP- Test de efort cardiopulmonar, VO_{2p}- Consumul de oxigen de vârf, VO₂%pred- Consumul de oxigen de vârf raportat la valoarea maximă prezisă, VE/VCO₂- Echivalentul ventilator pentru bioxid de carbon, VO_{2p}/kg - Consumul de oxigen de vârf raportat la masa corporală

Evoluția parametrilor definitorii ai probabilității ecocardiografice a HTP în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică

Prevalența HTP la 12 luni după revascularizare miocardică a constituit 67,6% (180 pct), majorându-se cu +9,5% față de etapa inițială a studiului. Analizând evoluția probabilității HTP pe parcursul supravegherii, am remarcat o creștere cu +12,7% a ponderii pacienților cu PrHTP înaltă, din contul reducerii ratei celor cu PrHTP intermediară (-3,3%) și mică (-9,5%) (Figura 8).

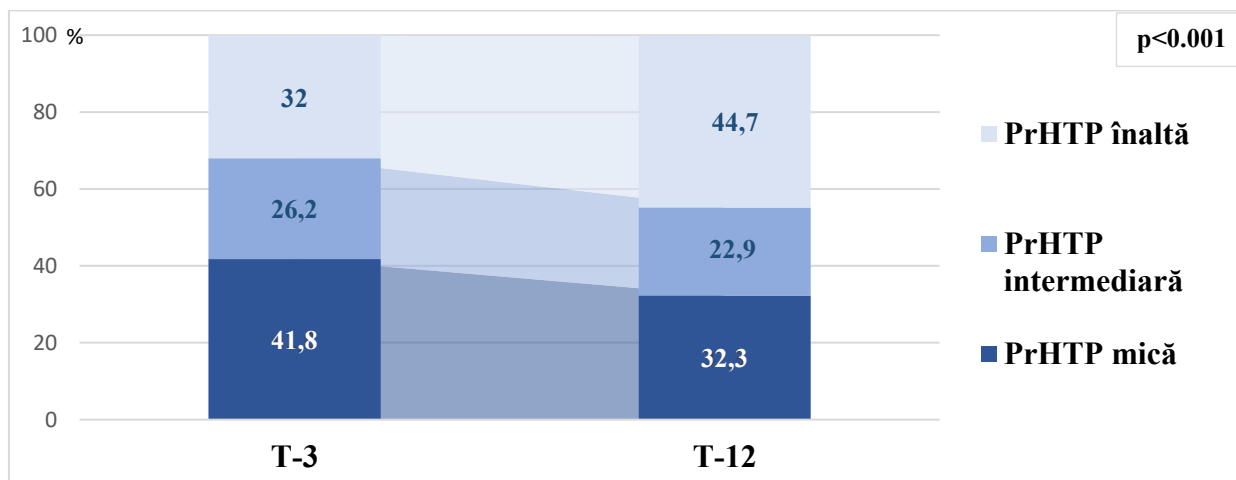


Figura 8. Evoluția probabilității ecocardiografice de HTP în intervalul 3-12 luni după revascularizare miocardică, %

Notă: HTP – hipertensiune pulmonară, PrHTP – probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară

Analizând ținut parametrii definitorii ai probabilității ecocardiografice de HTP, care au determinat evoluția negativă a acesteia, am notat majorarea importantă a ariei AD (+2,22±0,42 cm², p<0,001), reducerea semnificativă a TAccTej VD (-7,63±1,25 ms, p<0,001) și raportului TAPSE/PSAP (-0,02±0,01 mm/mmHg, p<0,05) la nivel de cohortă, iar VregVTr nu s-a modificat semnificativ în lotul general (Figura 9).

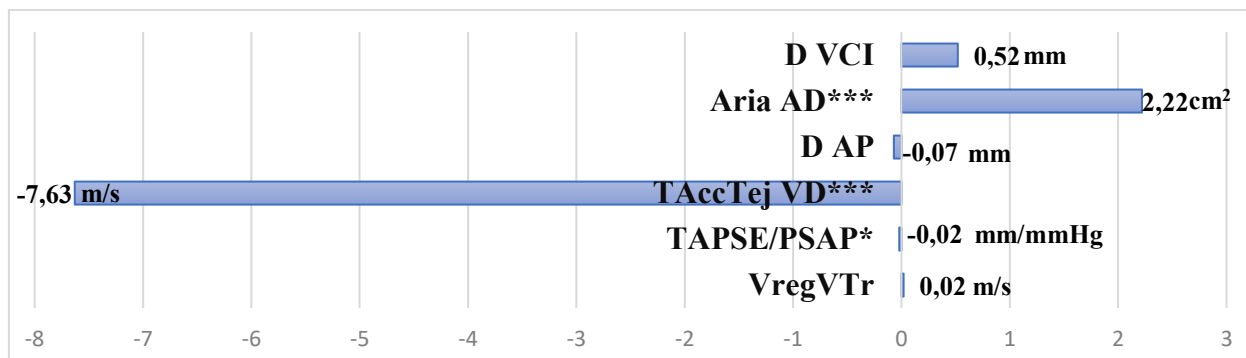


Figura 9. Evoluția parametrilor definitorii ai probabilității ecocardiografice de HTP

Notă: * - p<0,05, *** - p<0,001 – veridicitatea dinamicii parametrilor la nivel de cohortă.

Notă: AD- atriul drept, D AP- diametrul arterei pulmonare, D VCI- Diametrul venei cave inferioare, 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, VregVTr- Velocitatea regurgitării valvei tricuspide.

Ponderea subtipului HTP-Cpc s-a majorat cu +5,3% pe parcursul supravegherii, constituind 16,2% (42 pct), iar rata HTP-Ipc a crescut cu 8,4%, fiind egală cu 51,7% (134 pct). Majorarea subtipurilor HTP postcapilare a fost determinată de evoluția negativă și statistic autentică a PMAP (+2,92±0,56 mmHg, p<0,001) și RVP (+0,24±0,04 WU, p<0,001).

Progresarea probabilității ecocardiografice de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică

La etapa de 12 luni după revascularizare miocardică au fost identificați 81 de 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. Predictorii care au influențat progresarea probabilității ecocardiografice de HTP pe parcursul perioadei de supraveghere sunt reprezentați în figura 10.

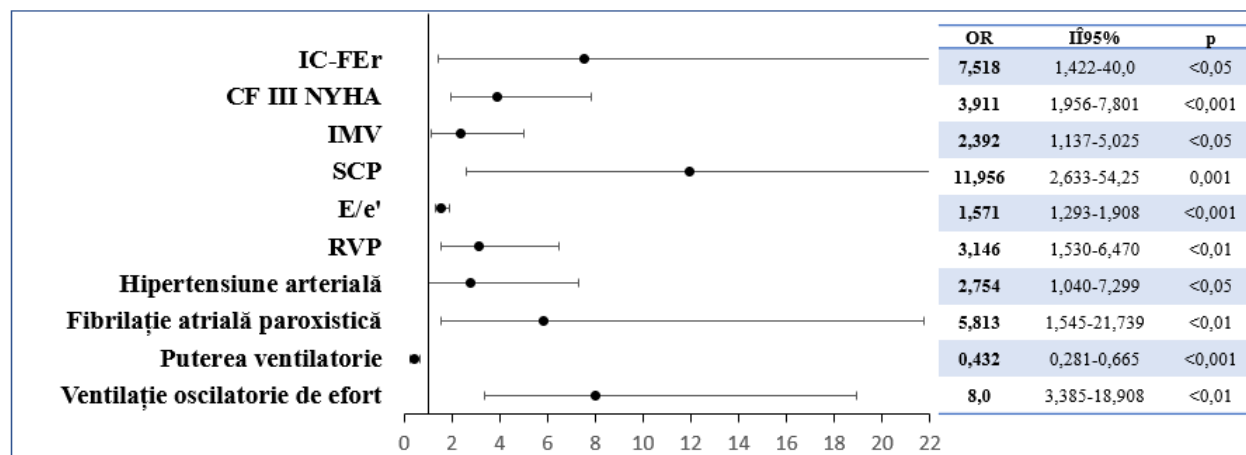


Figura 10. Factorii prognostici ai progresării probabilității ecocardiografice de HTP la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: CF – clasa funcțională, DTD VS - Diametrul telediastolic al ventriculului stâng, HTA – hipertensiune arterială, IC-FEr – insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție redusă, IMV - Infarct miocardic vechi, NYHA – New York Heart Association, RVP - Rezistența vasculară pulmonară, SCP - Scorul de cinetică parietală

Analiza discriminantă a scos în evidență 6 parametri: vârsta, prezența fibrilației atriale, rata filtrării glomerulare, diametrul AD, fenotipul IC, durata spitalizării pentru reabilitare cardiacă după revascularizare miocardică, care 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%.

Referindu-ne la grupul de pacienți care au dezvoltat HTP pe parcursul supravegherii în comparație cu cei fără semne de HTP, am detectat următorii factori predictivi: PMAP (OR=1,097, ÎÎ=1,029-1,169, $p<0,01$), TAccTej VD (OR=0,968, ÎÎ=0,942-0,995, $p<0,05$), fenotipul IC-FER (OR=8,333, ÎÎ=1,344-52,631, $p<0,01$), clasa funcțională III NYHA (OR=3,211, ÎÎ=1,445-7,207, $p<0,01$), FEVS (OR=0,930, ÎÎ=0,883-0,979, $p<0,01$), diametrul telediastolic al VS (OR=1,129, ÎÎ=1,024-1,246, $p<0,05$), diametrul atriului stâng (OR=1,130, ÎÎ=1,025-1,246, $p<0,05$).

Astfel, analizând determinanții prognostici identificați, conchidem că mecanismul probabil al apariției sau progresării probabilității ecocardiografice de HTP a fost fundamentat de disfuncția sistolică și diastolică a VS, preexistența unor modificări incipiente la nivelul circulației pulmonare și comorbiditățile CV (hipertensiunea arterială, fibrilația atrială) și non-CV (boala cronică renală).

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), dintre care 69,2% (72 pct) au atestat DVD fără semne de insuficiență VD, iar 30,8% (36 pct) – DVD cu semne incipiente de insuficiență VD. Pacienții cu DVD au fost mai vârstnici ($65,88\pm0,81$ ani vs $61,34\pm0,70$ ani, $p<0,001$), repartiția pe sexe fiind omogenă. Aceștia au atestat o vechime a BCI semnificativ mai mare în comparație cu subiecții fără semne de DVD ($2,09\pm0,36$ ani vs $0,9\pm0,17$ ani, $p<0,01$), prezentând mai frecvent IMV (50,9%, 55 pct vs 29,3%, 49 pct, $\chi^2=12,99$, $p<0,001$) și anevrism al VS (30,3%, 23 pct vs 11,6%, 14 pct, $\chi^2=10,69$, $p=0,001$). Localizarea IMV la nivelul peretelui inferior sau anteroseptal a fost comparabilă la pacienții cu și fără DVD ($\chi^2=5,98$, $p=0,050$). Pacienții cu funcția VD alterată au fost revascularizați preponderent prin B/Pc (72,2%, 78 pct vs 43,1%, 72 pct, $\chi^2=22,41$, $p<0,001$), iar complexitatea intervenției chirurgicale cardiace a fost omogenă între grupuri ($\chi^2=7,52$, $p=0,057$). Structura comorbidităților la pacienții din grupul DVD s-a diferențiat prin ponderi elevate ale hipertensiunii arteriale, fibrilației atriale, anemiei și bolii cronice renale, povara acestora fiind confirmată prin valoarea superioară a CCI (Tabelul 3).

Tabel 3. Distribuția pacienților cu DVD în funcție de comorbidități.

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)		
Accident vascular cerebral, % (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
Boala cronică renală, % (n)		22,2% (24)	12,0% (20)	11,341	0,010
Indice comorbidităților Charlson, puncte		$3,99 \pm 0,15$	$3,24 \pm 0,12$	-	<0,001

Analizând capacitatea funcțională a pacienților cu DVD, am notat o distanță parcursă la TM6M inferioară în comparație cu lotul de control ($291,01\pm7,22$ m vs $329,41\pm5,51$ m, $p<0,001$).

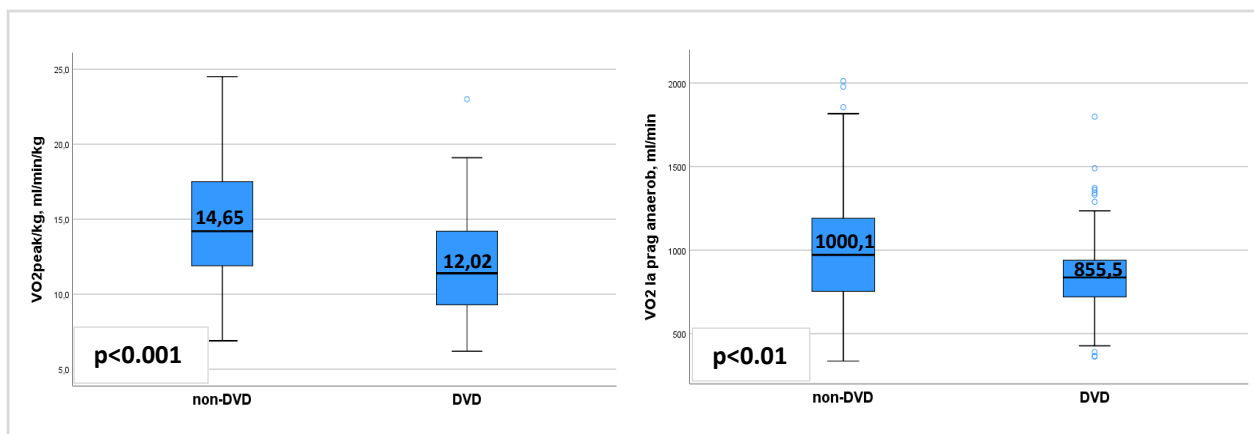


Figura 11. VO₂p/kg (ml/min/kg) și VO₂ determinat la pragul anaerob (ml/min) la pacienții cu DVD în comparație cu lotul de control (n=197)

Notă: DVD - Disfuncție de ventricul drept, VO₂p/kg - Consumul de oxigen de vârf raportat la masa corporală

Profilul cardiometabolic al pacienților cu DVD a denotat valori inferioare ale VO₂p, atât în mărime absolută, cât și raportat la masa corpului și la VO₂ maxim prezis, un prag anaerob instalat precoce și puls de oxigen redus (Figura 11). De asemenea, s-a remarcat alterarea eficienței ventilatorii, exprimată prin valori crescute ale pantei VE/VCO₂, reducerea puterii ventilatorii și PetCO₂, prezentând mai frecvent ventilație oscilatorie de efort (Tabel 4).

Tabel 4. 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
Ventilație oscilatorie de efort, % (n)	87,9% (58)	45,8% (60)	<0,001

Notă: DVD - Disfuncție de ventricul drept, PetCO₂ - Presiunea bioxidului de carbon la sfârșitul expirului, TECP - Test de efort cardiopulmonar, VE/VCO₂ - Echivalentul ventilator pentru bioxid de carbon.

Evoluția DVD la 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 VD, iar 28,5% (37 pct) au atestat DVD cu semne incipiente de insuficiență VD. Urmărind evoluția DVD pe parcursul supravegherii, am notat că, dintre pacienții cu DVD la etapa T-3, 24% (25 pct) au prezentat ameliorarea funcției VD la finele cercetării, iar la 32,1% (52 pct) dintre subiecții fără DVD la etapa inițială s-a determinat deteriorarea funcției acestuia la 12 luni după revascularizare miocardică, $\chi^2=48,75$, p<0,001 (Figura 12).

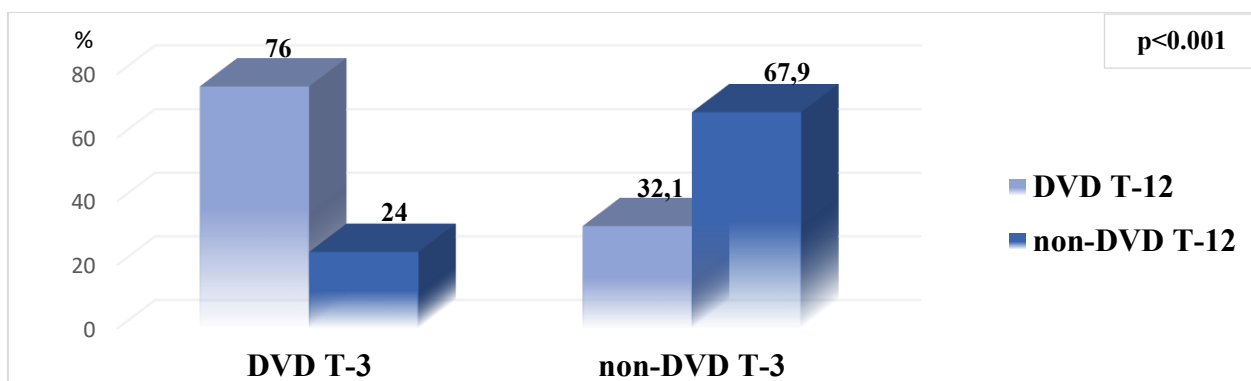


Figura 12. Evoluția DVD la 12 luni după revascularizare miocardică, % (n=266)

Majorarea prevalenței DVD la nivel de cohortă pe parcursul perioadei de monitorizare s-a produs ca urmare a dinamicii negative a unor parametri ecocardiografici care caracterizează morfologia și funcția VD, precum TAPSE, S' VD și grosimea peretelui liber al VD (Figura 13).

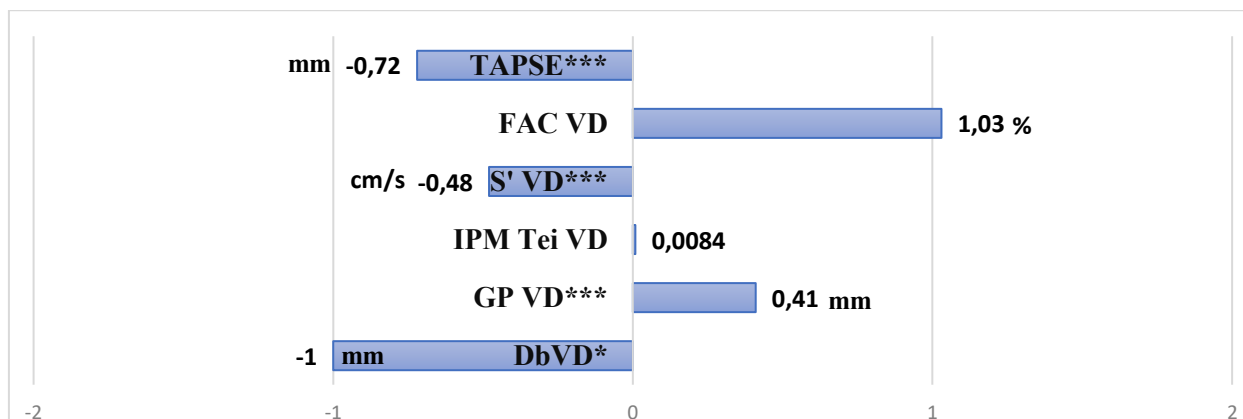


Figura 13. Dinamica parametrilor ecocardiografici structurali și funcționali definitorii ai DVD la 12 luni după revascularizare miocardică (n=266)

Notă: *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001-veridicitatea dinamicii la nivel de cohortă

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

Determinanții prognostici ai dezvoltării DVD la 12 luni după revascularizare miocardică

La etapa T-12, DVD de novo a fost stabilită la 53 pacienți (19,9%) din populația studiată. Factorii prognostici care au determinat dezvoltarea DVD pe parcursul perioadei de supraveghere sunt reflectați în figura 14, sugerând un mecanism fiziopatologic mixt ce integrează postsarcina VD și interdependența ventriculară.

Analiza discriminantă a permis evidențierea a 4 variabile: durata BCI, clasa funcțională NYHA a IC, diametrul AD și diametrul telediastolic al 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%.

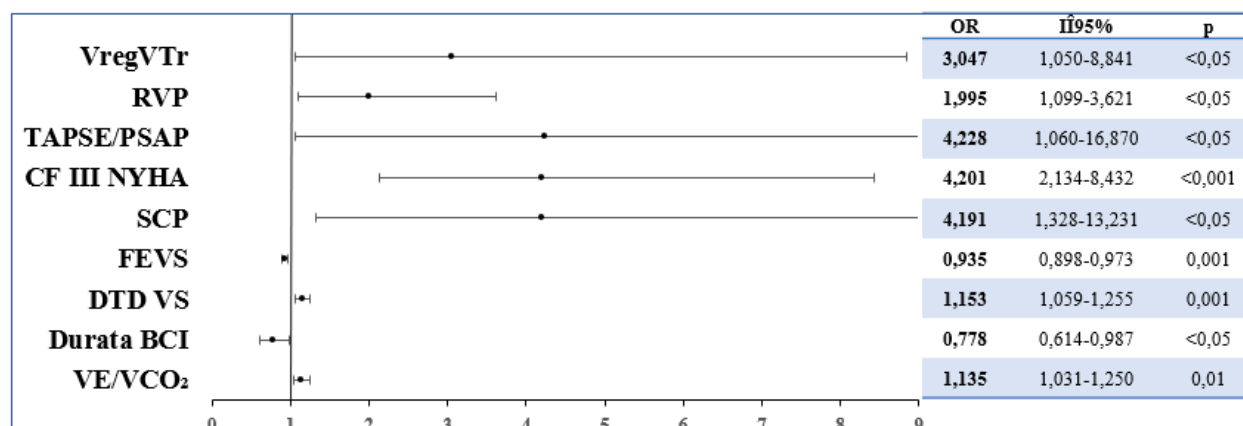


Figura 14. Determinanții prognostici ai dezvoltării DVD la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă: 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

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. Evoluția hipertensiunii pulmonare în raport cu tipul revascularizării miocardice pe parcursul intervalului 3-12 luni după evenimentul acut

La etapa inițială a cercetării, prevalența HTP în lotul B/Pc a constituit 65,4% (98 pct), iar în lotul post-PCI s-a notat o rată a HTP de 49,6% (62 pct), $p<0,05$. Ponderea PrHTP înalte a fost semnificativ mai mare la pacienții cu B/Pc versus PCI (36,7%, 55 pct vs 26,4%, 33 pct, $\chi^2=7,06$, $p<0,05$) (Figura 15). La 12 luni după revascularizare miocardică, prevalența HTP la subiecții supuși B/Pc s-a majorat cu +10,7%, devenind 76,1% (112 pct), iar la cei care au suportat PCI ponderea HTP a crescut cu +7,5%, constituind 57,1% (68 pct). În ambele loturi s-a elevat constant proporția pacienților cu PrHTP înaltă, acest fapt fiind mai evident la pacienții supuși B/Pc.

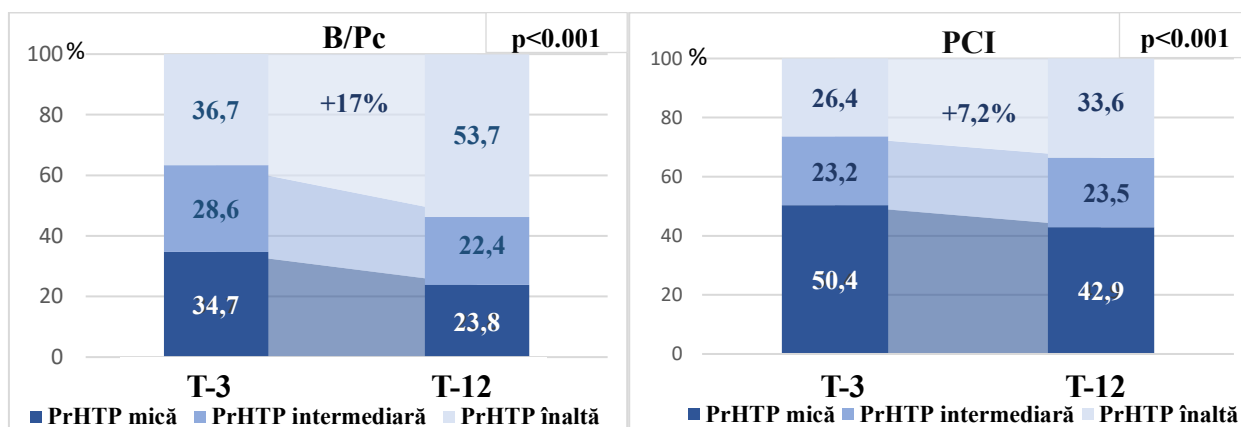


Figura 15. Evoluția probabilității ecocardiografice a HTP în raport cu tipul revascularizării miocardice în intervalul 3-12 luni după evenimentul acut, %

Parametrii ecocardiografici, dinamica cărora a făcut diferența în evoluția distinctă a HTP la pacienții cu B/Pc versus PCI au fost: VregVTr, aria AD și raportul TAPSE/PSAP (Tabelul 5).

Tabel 5. Evoluția parametrilor ecocardiografici definitorii pentru estimarea 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
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 aceeași etapă, unde: 1 - B/Pc, 2 - PCI.

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

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

Ponderea subtipurilor HTP-Ipc (47,9%, 67 pct vs 42,3%, 52 pct) și HTP-Cpc (15,0%, 21 pct vs 7,3%, 9 pct) a fost elevată statistic autentic la etapa inițială la pacienții care au suportat B/Pc comparativ cu cei post-PCI ($\chi^2=6,49$, $p<0,05$). Procentajul subiecților cu HTP-Cpc a crescut pe parcursul supravegherii, mai evident la pacienții post-PCI (+6,4%) față de cei supuși B/Pc (+3,3%). Ponderea HTP-Ipc s-a majorat preponderent la subiecții supuși B/Pc (+10,2%) în comparație cu cei care au suportat PCI (+1,9%), pe fundalul dinamicii negative, similare a PMAP și RVP (Tabelul 6).

Tabel 6. Evoluția PMAP, PCB și RVP estimate ecocardiografic în intervalul 3-12 luni după evenimentul acut 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 ± 0,83	28,55 ± 0,99	0,011
	T-12	35,37 ± 0,71***	30,74 ± 0,98*	<0,001
PCB, mmHg	T-3	16,01 ± 0,32	14,38 ± 0,26	<0,001
	T-12	16,02 ± 0,22	15,07 ± 0,25*	0,005
RVP, WU	T-3	1,48 ± 0,05	1,37 ± 0,07	0,196
	T-12	1,72 ± 0,05***	1,60 ± 0,06***	0,152

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.

B/Pc - By-pass coronarian, PCB - Presiunea capilarului pulmonar blocat, PCI - Intervenție coronariană percutană, PMAP - Presiunea medie în artera pulmonară, RVP - Rezistența vasculară pulmonară, WU - Unități Wood

3.4.2. Evoluția disfuncției de ventricul drept în raport cu tipul revascularizării miocardice în intervalul 3-12 luni după evenimentul acut

Prevalența DVD la 3 luni după revascularizare miocardică la pacienții care au suportat B/Pc a fost superioară (52,0%, 78 pct) în comparație cu subiecții supuși PCI (24,0%, 30 pct), $\chi^2=22,41$, $p<0,001$. Pe parcursul perioadei de supraveghere, ponderea DVD la pacienții post-B/Pc s-a majorat cu +5,1%, constituind 57,1% (84 pct), iar la cei post-PCI a crescut cu +15,5%, fiind egală cu 39,5% (47 pct), $\chi^2=8,19$, $p<0,01$ (Figura 16).

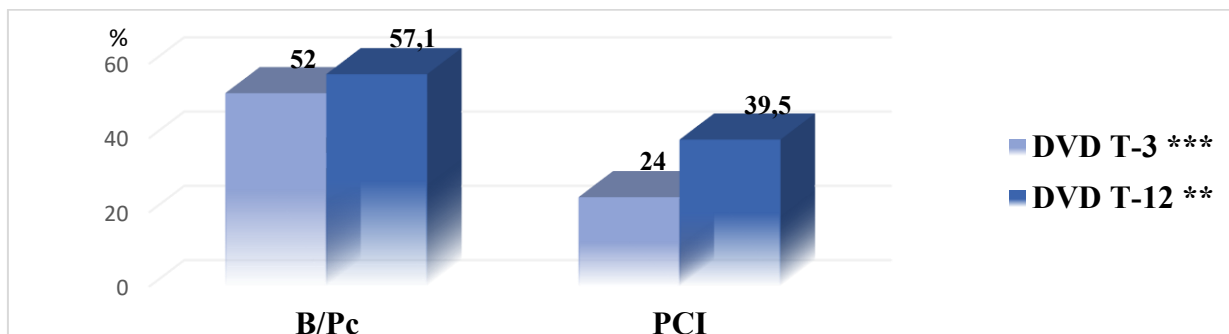


Figura 16. Evoluția DVD în raport cu tipul revascularizării miocardice în intervalul 3-12 luni după evenimentul acut, %

Notă: ***- $p<0,001$ –veridicitatea diferenței între loturi la T-3; **- $p<0,01$ - veridicitatea diferenței între loturi la T-12
B/Pc - By-pass coronarian, PCI - Intervenție coronariană percutană

Caracterul evoluției prezentate a DVD a fost determinat de dinamica distinctă între loturi a următorilor parametri ecocardiografici: S' VD ($p<0,001$) și IPM Tei VD ($p<0,05$), care nu s-au modificat în lotul post-B/Pc, în schimb au înregistrat o tendință negativă statistic autentică în lotul post-PCI. Diametrul bazal al VD s-a redus semnificativ la pacienții care au suportat revascularizare miocardică chirurgicală și nu s-a modificat la cei cu revascularizare coronariană percutană ($p<0,01$), iar grosimea peretelui liber al VD s-a majorat preponderent în lotul B/Pc ($p<0,05$) (Tabelul 7).

Tabel 7. Dinamica parametrilor ecocardiografici ai VD la 12 luni după evenimentul acut 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 ± 0,47	38,69 ± 0,49	0,005
	T-12	38,98 ± 0,50* "	38,33 ± 0,52 "	0,373
Grosimea peretelui VD, mm	T-3	4,63 ± 0,06	4,58 ± 0,05	0,578
	T-12	5,17 ± 0,06 '	4,86 ± 0,07 '	0,002
TAPSE, mm	T-3	17,36 ± 0,24	19,53 ± 0,34	<0,001
	T-12	17,08 ± 0,18	18,42 ± 0,30***	<0,001
FAC VD, %	T-3	38,15 ± 0,85	41,11 ± 0,75	0,010
	T-12	36,56 ± 0,77	40,89 ± 1,02	0,001
S' VD, cm/s	T-3	9,79 ± 0,14	11,21 ± 0,25	<0,001
	T-12	9,61 ± 0,11 "'	10,41 ± 0,18** "'	<0,001
IPM Tei VD	T-3	0,47 ± 0,01	0,38 ± 0,01	<0,001
	T-12	0,46 ± 0,01 '	0,41 ± 0,01* '	0,012

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 T-3 și T-12 în cadrul aceleiași 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, S' VD - Velocitatea sistolică maximă la nivelul inelului tricuspidian lateral, TAPSE - Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VD - Ventricul drept

3.4.3. Evoluția parametrilor ventriculului stâng în raport cu tipul revascularizării miocardice în intervalul 3-12 luni după evenimentul acut

La etapa inițială a studiului, pacienții divizați conform tipului de revascularizare miocardică au prezentat o distribuție similară în funcție de fenotipul IC (B/Pc: IC-FEp - 63,3%, 95 pct, IC-FEur - 15,3%, 23 pct, IC-FEr - 21,3%, 32 pct; PCI: IC-FEp - 64,8%, 81 pct, IC-FEur - 16,8%, 21 pct, IC-FEr - 18,4%, 23 pct, $\chi^2=0,40$, p>0,05). 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-FEr s-a diminuat cu câte -5%, iar procentajul IC-FEur s-a redus ușor (B/Pc: -3,7%, PCI: -0,8%), repartizarea subiecților conform fenotipului IC fiind omogenă la finele cercetării, de asemenea.

Tabel 8. Evoluția parametrilor morfo-funcționali ai VS 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
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

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, FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng, VTD VS- volumul telediastolic al ventriculului stâng, VTS VS- volumul telesistolic al ventriculului stâng.

NT-proBNP a fost superior la subiecții cu B/Pc versus PCI la etapa T-3 ($1292 \pm 164,57$ pg/ml vs $784,62 \pm 111,34$ pg/ml, $p < 0,05$). Pe parcursul perioadei de monitorizare, s-a remarcat o reducere a acestuia la limita pragului de semnificație statistică ($-282,95 \pm 155,39$ pg/ml, $p = 0,05$) în lotul B/Pc și nu s-a modificat important în lotul PCI, astfel încât la etapa T-12 diferența dintre loturi a devenit nesemnificativă statistic ($1011,47 \pm 92,29$ pg/ml vs $739,25 \pm 114,44$ pg/ml, $p < 0,05$).

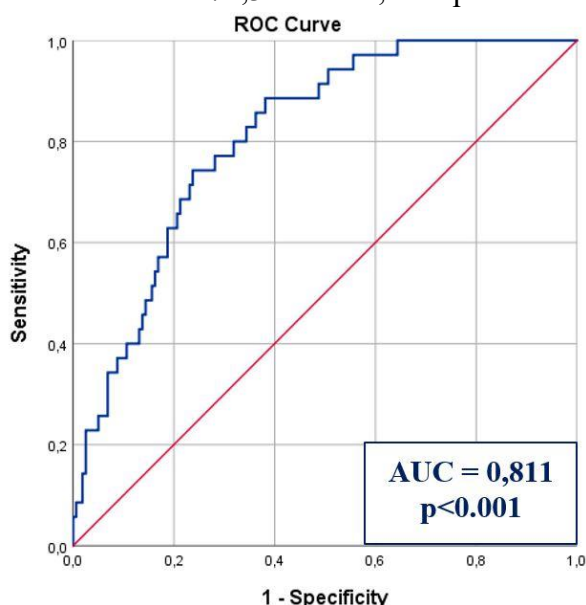
FEVS, determinată la etapa precoce a cercetării, a fost comparabilă indiferent de tipul revascularizării miocardice (B/Pc: $50,01 \pm 0,80\%$ vs PCI: $51,15 \pm 0,84\%$, $p > 0,05$). Aceasta s-a majorat semnificativ în ambele loturi pe parcursul supravegherii, însă cu o magnitudine mai evidentă la pacienții supuși B/Pc ($+2,19 \pm 0,62\%$, $p < 0,001$) comparativ cu cei post-PCI ($+1,24 \pm 0,69\%$, $p < 0,05$), valorile FEVS fiind similare la etapa T-12 ($52,37 \pm 0,76\%$ vs $52,45 \pm 0,85\%$, $p > 0,05$).

Evoluția parametrilor ecocardiografici ai VS este prezentată în tabelul 8, notând o dinamică pozitivă semnificativă și simultană a volumelor telesistolice și telediastolice ale VS la pacienții cu revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI.

3.5. Prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică

Spitalizări din cauza insuficienței cardiace

Rata spitalizărilor din cauza IC la nivel de cohortă pe durata perioadei de supraveghere a constituit 18,1%. În rezultatul analizei discriminante au fost elaborate 2 metode de prognostic al riscului de spitalizare din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică. Una dintre acestea: „Metoda de prognostic în baza parametrilor clinici al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică” implică 9 parametri clinici, prezentați în tabelul 9, demonstrând o performanță discriminatorie bună: AUC = 0,811 ($\hat{I} = 0,743 - 0,879$, $p < 0,001$, Figura 17) și asigurând prezicerea corectă a spitalizărilor din cauza IC în 74,3% cazuri, iar lipsa acestora - în 75,6% dintre cazuri.



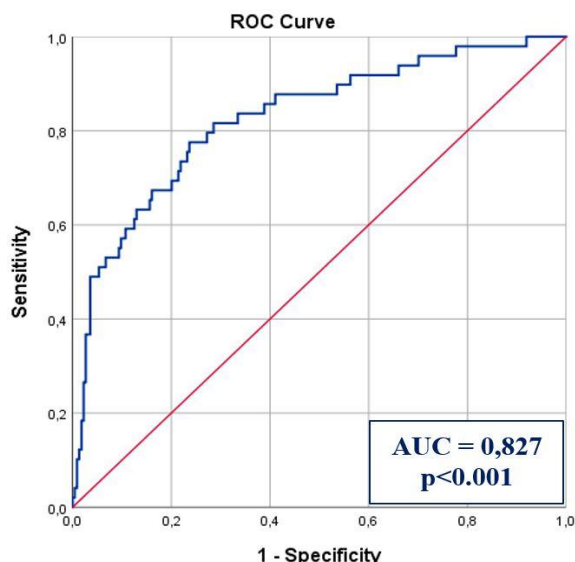
Tabel 9. Predictorii clinici ai spitalizării din cauza IC				
Parametrul		Spitalizare IC +	Spitalizare IC -	p
Vârsta, ani		66,060±0,94	62,47±0,62	<0,01
Sex masculin, %		82,0	78,2	0,352
Durata BCI, ani		2,72±0,66	1,07±0,15	<0,05
IMV, %		52,0	34,7	<0,05
Anevrism VS, %		40,0	14,2	0,001
DZ tip 2, %		44,0	29,8	<0,05
Stadiul BCR KDIGO, %	G1	26,0	42,2	<0,05
	G2	52,0	43,1	
	G3a, b	16,0	13,8	
	G4	6,0	0,9	
CCI, puncte		4,36±0,26	3,35±0,10	0,001
Durata spitalizării index, zile		10,26±0,58	8,71±0,24	<0,05

Figura 17. Curba ROC și predictorii incluși în metoda de prognostic în baza parametrilor clinici al riscului de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică

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

O altă metodă de prognostic al riscului de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică a fost bazată pe 7 indicatori, reflectați în tabelul 10. „Metoda de

prognostic al riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace pe parcursul primului an după revascularizare miocardică” a manifestat o performanță predictivă superioară: AUC=0,827 (ÎÎ-0,759-0,895, $p<0,001$, Figura 18), iar aplicarea acesteia permite pronosticarea corectă a spitalizărilor din cauza IC în 75,5% de cazuri, iar lipsa acestora - în 76,8% dintre cazuri. Analizând variabilele prognostice, subliniem asocierea semnificativă a punctului final cercetat atât cu HTP și DVD analizate separat, cât și cu cuplarea dintre VD și artera pulmonară (TAPSE/PSAP).



Tabel 10. Predictorii paraclinici ai spitalizării din cauza IC			
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

Figura 18. Curba ROC și predictorii incluși în metoda de prognostic al riscului de spitalizări din cauza IC la 12 luni după revascularizare miocardică

Notă AUC - Aria de sub curba ROC, 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

Punctul final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza IC

Luând în considerație rata redusă a mortalității în cohorta studiată de pacienți ambulatori cu IC ischemică și revascularizare miocardică (4 pacienți decedați pe parcursul supravegherii), am considerat oportun stabilirea unui punct final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza IC. Am identificat multipli factori de risc care au determinat apariția acestui rezultat, dintre care subliniem impactul PrHTP înalte, subtipului HTP-Cpc, VregVTr și al RVP, precum și rolul prognostic determinant al DVD, TAPSE, S' VD, IPM Tei VD (Figura 19).

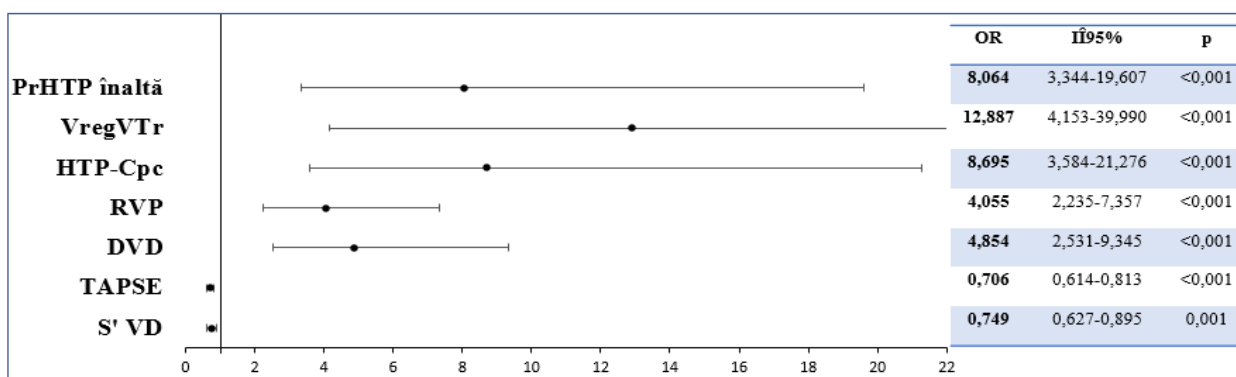


Figura 19. Impactul HTP și DVD asupra riscului de apariție a punctului final mixt: mortalitate de orice cauză și spitalizări din cauza IC

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.

Insuficiență cardiacă exacerbată

Ponderea pacienților cu IC ischemică și revascularizare miocardică care au prezentat episoade de IC exacerbată a constituit 21,0% la nivel de cohortă. Analiza statistică multivariată a scos în evidență mulți factori prognostici pentru apariția acestora pe parcursul supravegherii, cei mai relevanți fiind reprezentați în figura 20.

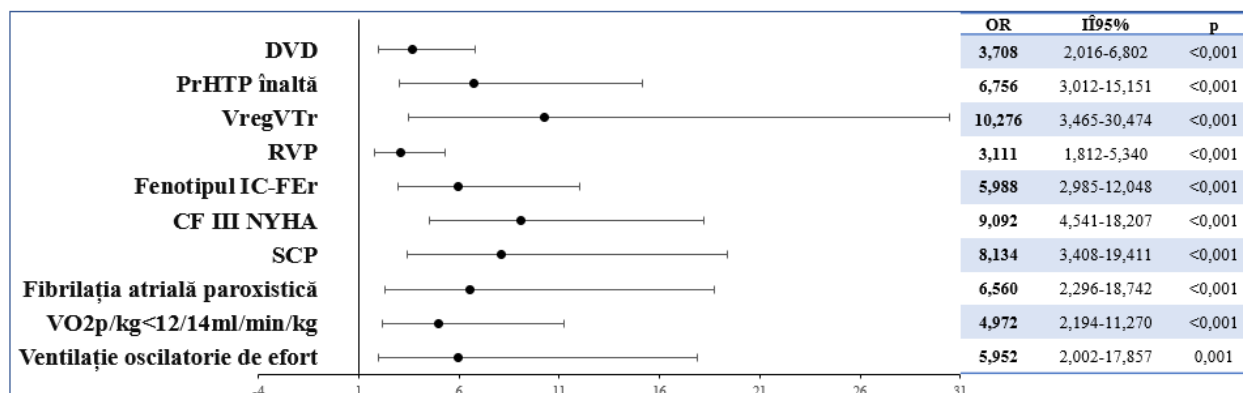


Figura 20. Factorii prognostici ai survenirii episoadelor de IC exacerbată la 12 luni după revascularizare miocardică.

Notă: DVD - Disfuncție de ventricul drept, IC - Insuficiență cardiacă, IC-FEr - Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, PrHTP - Probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, RVP - Rezistența vasculară pulmonară, 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 atrului stâng, diametrul telediastolic al VS, FEVS, prezența anevrismului VS, care au stat la baza elaborării „Metodei de prognostic al exacerbării IC pe parcursul primului an după revascularizare miocardică”, care permite precizarea corectă a survenirii episoadelor de IC exacerbată la 12 luni după evenimentul acut în 64% de cazuri, iar absența acestora – în 85,6% de cazuri.

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-artera pulmonară 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 acestora 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-artera pulmonară 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 precocă 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 (excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, viteza sistolică maximă a inelului tricuspidian lateral, variația procentuală a ariei, indicele de performanță miocardică, diametrul bazal, grosimea peretelui liber) la fiecare etapă de supraveghere după revascularizare miocardică cu scopul identificării precoce a disfuncției ventriculare drepte.
4. Utilizarea în practica clinică, la etapa precocă 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 exacerbării 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 tratamentului medicamentos dirijat de ghid la momentul oportun, screening-ul și managementul comorbidităților.

BIBLIOGRAFIE

1. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *European Journal of Heart Failure*. 2021; 23(6): 906–914.
2. 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.
3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020; 22(8) :1342–1356.
4. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu 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.
5. 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.
6. 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.
7. Fauvel C, Damy T, Berthelot E, Bauer F, Eicher JC, de Groote P, 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, 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.
13. 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.
 14. 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
 15. 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.
 16. Gorter T, 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.
 17. 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.
 18. Dini FL, Pugliese N, 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.
 19. Shaker M, Taha H, Kandil HI, et al. Prognostic significance of right ventricular dysfunction in patients presenting with acute left-sided heart failure. *Egyptian Heart Journal*. 2024; 76(1): 2.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Failure*. 2021; 8(1): 222–237.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, 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.
31. 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.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR 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/ehf.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 prezervată. 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: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 techniques 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, Chişinău: 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.org/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.org/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>
- ✓ **naţionale:**
23. **Cazacu J.** Evoluţia hipertensiunii pulmonare în perioada precoce după by-pass coronarian la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În: Abstract book. Conferinţa Ştiinţifică Anuală USMF „N. Testemitanu”. Cercetare în biomedicină şi sănătate: calitate, excelenţă şi performanţă, Chişinău: 2021: p. 106. ISBN 978-9975-82-223-7. https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf
 24. Bursacovschi D., **Cazacu J.,** Lisii D., Vataman E. Impactul comorbidităţilor non-cardiace asupra consecinţelor insuficienţei cardiace la pacienţi după terapia de revascularizare coronariană. În: Abstract book. Conferinţa Ştiinţifică Anuală USMF „N. Testemitanu”. Cercetare în biomedicină şi sănătate: calitate, excelenţă şi performanţă, Chişinău: 2021: p. 124. ISBN 978-9975-82-223-7. https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf
 25. **Cazacu J.,** Vataman E. Valoarea aplicativă a testului de efort cardiopulmonar după procedurile de revascularizare miocardică. MJHS. Culegere de rezumate. Conferinţa Ştiinţifică Anuală USMF „N. Testemitanu”. Cercetare în biomedicină şi sănătate: calitate, excelenţă şi performanţă.

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-Rezumate-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 exacerbarii 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.

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, 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.