

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris:
CZU: 616.12-008.46-036.12-07(043.2)

CABAC-POGOREVICI IRINA

**ABORDAREA MULTIDIMENSIONALĂ A INSUFICIENȚEI CARDIACE
CRONICE ȘI ELABORAREA UNEI MATRICE DE EVALUARE
INDIVIDUALIZATĂ**

321.03 CARDIOLOGIE

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2026

© Irina Cabac-Pogorevici 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de cardiologie, Departamentul Medicină Internă a USMF "Nicolae Testemițanu"

Consultant științific

Revenco Valeriu

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Susținerea va avea loc la 09.09.2026 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 habilitat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 22.06.2026 (proces verbal nr. 7/5).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat:

Curocichin, Ghenadie

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, **președinte**

Revenco Valeriu,



Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, consultant științific

Ciobanu Nicolae,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, referent

Dobreanu Dan,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, referent

Grib Livi,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, referent

Grosu Aurel,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, referent

Mazur-Nicorici Lucia,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, referent

Autor

Cabac-Pogorevici Irina



Cuprins

ABREVIERI	7
LISTA TABELELOR	13
LISTA FIGURILOR.....	15
INTRODUCERE	18
Actualitatea temei	27
1. ASPECTE TEORETICE ȘI DIRECȚII MODERNE ÎN STUDIUL INSUFICIENȚEI CARDIACE.....	36
1.1. Epidemiologia, clasificarea, diagnosticul general și paradigmele actuale în insuficiența cardiacă cronică	36
1.1.1. Date generale și epidemiologice despre insuficiența cardiacă cronică.....	36
1.1.2. Principii generale de diagnostic al insuficienței cardiace cronice.....	38
1.1.3. Clasificarea insuficienței cardiace cronice pe baza fracției de ejeție și a limitării funcționale NYHA: implicații clinice și terapeutice.....	38
1.1.4. Paradigmele moderne de clusterizare și fenotipare în insuficiența cardiacă cronică	40
1.1.4.1. Stratificarea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică în baza comorbidităților – modelul de clusterizare	40
1.1.4.2. Clasificarea fenotipică a insuficienței cardiace cronice – dimensiuni clinice, biologice și computaționale	41
1.2. Profilul comorbid al pacientului cu insuficiență cardiacă cronică: comorbidități frecvente și caracteristici asociate	44
1.2.1. Povara comorbidităților cardiovasculare și non-cardiovasculare în insuficiența cardiacă cronică: prevalență și implicații prognostice	44
1.2.2. Analiza principalelor comorbidități asociate insuficienței cardiace cronice și influența acestora asupra manifestărilor clinice și a parcursului bolii	45
1.2.2.1. Interacțiunea clinică dintre insuficiența cardiacă cronică și fibrilația atrială	45
1.2.2.2. Impactul infecției SARS-CoV-2 asupra pacienților cu insuficiență cardiacă	47
1.2.2.3. Rolul altor comorbidități cardiovasculare și non-cardiovasculare în evoluția insuficienței cardiace cronice	48
1.2.2.4. Distribuția comorbidităților în insuficiența cardiacă cronică: diferențe clinice între pacienții tineri și vârstnici cu insuficiență cardiacă	49
1.2.2.5. Interacțiuni fiziopatologice comune între insuficiența cardiacă cronică și comorbiditățile asociate: rolul dereglărilor metabolice și al inflamației sistemice	50
1.3. Ecocardiografia convențională și avansată în insuficiența cardiacă.....	52
1.3.1. Parametrii ecocardiografici convenționali în insuficiența cardiacă	53
1.3.2. Metode ecocardiografice avansate în insuficiența cardiacă	57
1.4. Recomandările actuale, bazate pe dovezi, în tratamentul insuficienței cardiace. Lipsa de aderență și lacune în abordarea insuficienței cardiace în practica medicală	62

1.4.1. Recomandări actuale în modificarea stilului de viață și farmacoterapia la pacienții cu IC.....	62
1.4.2. Intervențiile bazate pe dispozitive la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.....	68
1.4.3. Aderența la tratament.....	70
1.5. Abordarea modernă a insuficienței cardiace prin integrarea inteligenței artificiale.....	72
1.5.1. Algoritmi de învățare automată în managementul insuficienței cardiace.	72
1.5.2. Aplicarea algoritmilor de IA pentru evaluarea și clusterizarea pacienților cu IC.	74
1.5.3. Aplicarea algoritmilor de IA pentru stabilirea prognosticului și stratificarea riscului.	75
1.5.4. Aplicarea algoritmilor de IA în individualizarea tratamentului.	76
1.5.5. Integrarea algoritmilor de IA în dispozitive portabile pentru monitorizarea la distanță	77
1.5.6. Provocări și considerații etice.....	78
2. METODE GENERALE ȘI SPECIALE DE EXAMINARE A PACIENȚILOR DIN LOTURILE DE STUDIU	80
2.1. Caracteristica generală a cercetării	80
2.2. Metode de cercetare.....	86
2.3. Prelucrarea matematico-statistică a datelor	90
3. PROFILUL MANIFESTĂRILOR INSUFICIENȚEI CARDIACE, EVALUAT PRIN INSTRUMENTE CLINICE, IMAGISTICE ȘI BIOMARKERI	93
3.1. Caracteristica generală a lotului de cercetare.....	93
3.2. Parametri clinici, paraclinici și de laborator a lotului de cercetare.....	97
3.3. Analiza lotului de cercetare în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng ...	101
3.4. Evoluția clinică la evaluare în dinamică a lotului de cercetare.	107
4. DESCRIEREA FENOTIPURILOR ÎN LOTUL PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ	117
4.1. Fenotiparea pacienților cu insuficiență cardiacă	117
4.1.1. Fenotiparea pacienților prin metode statistice convenționale	117
4.1.2. Fenotiparea pacienților prin tehnici de inteligență artificială	123
4.2. Individualizarea tratamentului în funcție de fenotipurile identificate	133
4.3. Distribuția comorbidităților în cadrul fenotipurilor pacienților cu insuficiență cardiacă.....	136
5. EVALUAREA PARAMETRILOR DE ECOCARDIOGRAFIE CONVENȚIONALĂ ȘI AVANSATĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ.....	139
5.1. Analiza parametrilor de ecocardiografie convențională.....	139
5.2. Evaluarea parametrilor ecocardiografici avansați la pacienții cu IC.....	141
5.3. Corelațiile între parametrii ecocardiografici convenționali și cei avansați.....	143
5.4. Analiza corelativă între parametrii ecocardiografici și parametrii clinici ai pacienților cu insuficiență cardiacă cronică	145

5.5. Identificarea parametrilor ecocardiografici cu putere predictivă asupra evoluției clinice a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică	148
6. EVALUAREA IMPACTULUI COMORBIDITĂȚILOR ASUPRA MANIFESTĂRIILOR CLINICE, HEMODINAMICE ȘI EVOLUȚIEI PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ	155
6.1. Analiza ratei comorbidităților la pacienții cu insuficiență cardiacă	155
6.2. Analiza repartizării comorbidităților în funcție de tipul insuficienței cardiace	159
6.3. Analiza repartizării comorbidităților în grupurile de vârstă a pacienților cu insuficiență cardiacă	164
6.4. Analiza valorii prognostice a comorbidităților asupra evoluției pacienților cu IC	170
7. ANALIZA CONDUITEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ	174
7.1. Medicația administrată pacienților la înrolarea în cercetare	174
7.2. Medicația non-CV administrată pacienților din lotul de cercetare	178
7.3. Medicația administrată la înrolare în funcție de tipul insuficienței cardiace	180
7.4. Medicația administrată la 5 ani de la înrolarea în cercetare	183
7.5. Medicația administrată pacienților înrolați în anul 2025	190
8. EVALUAREA IMPACTULUI INSTRUMENTELOR DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ ÎN STRATIFICAREA RISCULUI LA PACIENȚII CU IC	199
8.1. Algoritm de utilizare a instrumentelor de IA la pacienții cu IC	199
8.2. Instrument digital pentru stratificarea riscului în insuficiența cardiacă – metodologie, rațiune, formule și aplicabilitate	204
8.3. Algoritm de creare a unui instrument proiectat pentru evaluarea individuală a riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă	208
DISCUȚII	211
CONCLUZII GENERALE	226
RECOMANDĂRI PRACTICE	228
Bibliografie	228
ADNOTARE	250
SUMMARY	251
ANEXE	252
DECLARAȚIE	285

ABREVIERI

2D – bidimensional
3D – tridimensional
3DE – ecocardiografie tridimensională
ACC – Colegiul American de Cardiologie
ADO – antidiabetice orale
AGS – analiza generală de sânge
AHA – American Heart Association
A-HeFT – Studiul African-American Heart Failure Trial
AI4HF – inteligență artificială pentru insuficiența cardiacă
AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
AIS – antiinflamatoare steroidiene
AIT – accident ischemic tranzitor
ANN – rețele neuronale artificiale
ANOVA – analiza varianței
AP – antero-posterior
ARD – diferența absolută de risc
ARM – antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi
ARNI – inhibitor al receptorului angiotensinei-neprilizină;
ARNm – acidul ribonucleic mesager.
AS – atriul stâng
ASE – Societatea Americană de Ecocardiografie
ATP – adenzin trifosfat
ATTR-CA – amiloidoză cardiacă cu transtiretină
AUC – area under curve/aria de sub curbă
AV – atrio-ventricular
AVC – accident vascular cerebral
AVK – antivitamine K
BAC – boala arterelor coronariene
BAP – boală arterială periferică
BB – beta-blocante
BCC – blocante ale canalelor de calciu
BCKAs – acizi cetoni derivați din aminoacizi cu lanț ramificat
BCR – boala cronică de rinichi
BCV – boală cerebro-vasculară
BNP – peptidă natriuretică cerebrală
BPOC – bronhopneumopatia obstructivă cronică
BRA – blocanții receptorilor de angiotensină;
BRD – bloc de ramură dreaptă (al fasciculului His)
BRS – bloc de ramură stângă a fasciculului His
BVP – boala vasculară periferică
Ca – calciu
CABG – By-pass coronarian
CAG – angiografie coronariană

CDS – foaie suplimentară de date clinice
 CLIA – imunoanaliză chemiluminiscentă
 CMD – cardiomiopatia dilatativă
 COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
 Cox – ciclooxygenază
 CPAP – ventilație cu presiune pozitivă continuă
 CRT – terapie de resincronizare cardiacă
 CT – tomografie computerizată
 CV – cardiovascular
 DAPA-HF – Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction
 DBSCAN – Clustering bazat pe densitate pentru aplicații cu date zgomotoase.
 DC – debit cardiac
 DL – învățare profundă
 DOACs – anticoagulantele orale directe
 DTD – diametrul telediastolic
 DTS – diametrul telesistolic
 DVD – disfuncție ventriculară dreaptă
 DZ – diabet zaharat;
 EACVI – Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară
 ECG – electrocardiogramă
 ECLIA – Imunoanaliză electrochimiluminiscentă
 EcoCG – ecocardiografie
 ECS – stimulator cardiac
 EDT – timp de decelerație al undei E
 RFG – rată estimată a filtrării glomerulare
 EHR – dosarele electronice de sănătate
 EHRA – Asociația Europeană pentru Ritmul Cardiac
 EPICA – epidemiologia insuficienței cardiace și a învățării
 EQ-5D – chestionar EuroQol-5 Dimensiuni
 ESC – Societatea Europeană de Cardiologie
 EU-CERT-ICD – studiul european de certificare a defibrilatoarelor cardiace implantabile
 F – feminin
 FiA – fibrilație atrială
 FAC – fracția de scurtare a ariei
 FCC – Frecvența contracțiilor cardiace
 FDR – Rata descoperirilor false
 FE – fracția de ejecție
 FEVS – fracția de ejecție a ventriculului stâng
 FR CV – factori de risc cardiovascular.
 FWLS – deformarea longitudinală a peretelui liber (VD)
 GDF-15 – factorului de diferențiere a creșterii –15
 GDMT – terapii medicamentoase ghidate de ghiduri
 GI – gastrointestinal
 GLM – model linear generalizat
 GLP-1-Peptidă –1 asemănătoare glucagonului

GLS – deformarea longitudinală globală
 GPR – grosimea parietală relativă
 GWTG-HF – Respectă ghidurile pentru Insuficiența Cardiacă
 H2FPEF – Scor pentru diagnosticarea insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată
 (Obezitate, Hipertensiune arterială, Fibrilație atrială, Hipertensiune pulmonară, Vârstnic,
 Presiune de umplere)
 Hb – hemoglobina
 HDL – Lipoproteine cu densitate înaltă
 HFA – Asociația de Insuficiență Cardiacă
 HFA-PEFF – Asociația pentru Insuficiența Cardiacă – Evaluarea probabilității HFpEF
 HFSA – Societatea Americană pentru Insuficiență Cardiacă
 HMM – heparine cu masa moleculară mică
 HR – raportul hazardurilor
 HRQL – calitatea vieții legată de sănătate
 Hs-TnT –troponina T ultrasensibilă
 HTA – hipertensiune arterială;
 HTP – hipertensiune pulmonară
 HVS – hipertrofia ventriculului stâng
 i/v – intravenos
 IA – inteligența artificială
 ICA – insuficiența cardiacă acută
 IC95% – interval de încredere 95%
 IC – insuficiența cardiacă cronică
 ICD – Defibrilator Cardioverter Implantabil
 ICFEa – insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție ameliorată
 ICFEP – insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată
 ICFER – insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă
 ICFEUR – insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă
 IECA – Inhibitor ai enzimei de conversie a angiotensinei
 IL-1 β -interleukina-1 beta
 IL-6-interleukină-6
 IM – infarct mioardic
 IMA – infarct miocardic acut
 IMAO – inhibitori ai monoaminoxidazei
 IMC – Indicele de Masă Corporală
 IMVS – Indicele de Masă Ventriculară Stângă
 INR – International Normalized Ratio / Raport Internațional Normalizat
 IP – indice protrombinic
 IPP – inhibitorii pompei de protoni
 IQR – interval interquartilic
 IRC – insuficiență respiratorie cronică
 IRR – raportul ratelor de incidență
 iSGLT2 – Inhibitorii cotransportatorului sodiu – glucoză 2
 ISRS – inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
 IVB – indicele volumul-bătaie

IVRT – timp de relaxare izovolumetric
 JAK/STAT – Janus kinază / transductori de semnal și activatori ai transcripției
 LARS – strain-ul de rezervor al atriului stâng
 LAS – deformarea atriului stâng
 LASa – deformarea activă a atriului stâng
 LAScd – deformarea atriului stâng în faza de contracție
 LASr – deformarea atriului stâng (în faza de rezervă)
 LAV – volumul atriului stâng
 LAVi – volumul atriului stâng indexat la suprafața corporală
 LDL – lipoproteine cu densitate joasă
 LOE A – nivel de evidență A
 LP – scorul liniar
 LUS – ecografia pulmonară
 LVAD – dispozitiv de asistare a ventriculului stâng
 PUVS – presiuni de umplere ale ventriculului stâng
 M – masculin
 MAD – deviere absolută medie
 MAGGIC – Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
 MAPK – kinază activată de mitogen
 MAPSE – excursia sistolică a planului inelului mitral
 MATA – monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale
 MCV5 – mortalitatea cardiovasculară la 5 ani
 ML – învățarea automată
 ARM – antagonist ai receptorilor mineralocorticoizi;
 N – număr
 NA – noradrenalină
 Na – sodiu
 NAC – Centrul Național pentru Amiloidoză
 NACMI – North American COVID-19 Myocardial Infarction
 NF-κB – factorul nuclear kappa B
 NLP – procesarea limbajului natural
 ACOD – anticoagulante orale noi
 NOD – receptori cu domeniu de oligomerizare legat de nucleotide
 Non-CV – non-cardiovascular
 NPV – valoare predictivă negativă
 NT-proBNP – peptidul natriuretic tip pro-B azot-terminal;
 NYHA – New York Heart Association
 O-GlcNA – N-acetilglucozamină O legată
 OMS – Organizația Mondială a Sănătății
 OR – Odds Ratio / Raport de șanse
 PA – analiza predictivă
 PAI-1 – inhibitorul activatorului plasminogenului-1
 PALS – deformarea longitudinală atrială maximă
 PAP – presiunea în artera pulmonară
 PCA – analiza componentelor principale

PCI – intervenție coronariană percutană
 PDGFA – factor de creștere derivat din trombocite A
 PN – peptide natriuretice
 PPAR – receptori activați de proliferatorul peroxizomilor
 PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng
 PROs – rezultate raportate de pacienți
 PRR – receptori de recunoaștere a tiparelor
 PSAP – presiunea sistolică în arteza pulmonară
 PVF – vitezele fluxului venos pulmonar
 PVJ – pulsul venei jugulare
 QoL – calitatea vieții
 SRAA – sistemului renină angiotensină aldosteron
 RASi – inhibitori ai sistemului renină-angiotensină
 RL – învățarea prin recompense
 RM – monitorizarea la distanță
 RMN – rezonanța magnetică nucleară
 RMS – regurgitare mitrală secundară
 ROC – curba caracteristică a receptorului/operatorului
 RR – risc relativ
 RRT – terapia de substituție renală
 RTO – terapia optimizată
 RVP – rezistența vasculară pulmonară
 RVSP – presiunea sistolică a ventriculului drept
 SCC – sindrom coronarian cronic
 SCM – sisteme circulatorii mecanice
 Se – sensibilitate
 Sp – specificitate
 PPV – valoare predictivă pozitivă
 sGC – guanilat-ciclaza solubilă
 SHAP – explicații aditive Shapley
 SHIFT – studiul privind tratamentul insuficienței cardiace sistolice cu inhibitorul curentului If (ivabradină)
 SIV – sept interventricular
 SpO₂ – saturația sângelui periferic cu oxigen
 SPSS – pachet statistic pentru științele sociale
 STE – speckle tracking
 SVM – mașini cu vectori de suport
 TAD – tensiunea arterială diastolică
 TAPSE – excursia sistolică a planului inelului tricuspidian
 TAS – tensiunea arterială sistolică
 TDI – imagistica Doppler tisulară
 TDI S': unda S obținută prin imagistica Doppler tisulară
 TEAP – trombembolia arterelor pulmonare
 TEV – trombembolism venos
 TEVS – tractul de ejecție al ventriculului stâng

TG – trigliceride
TGF- β 1 – Factor de creștere transformant beta 1
TGI – tractul gastro – intestinal
TNF- α –factorul de necroză tumorală alfa
TSAT – saturația transferinei
USG – ultrasonografie
VAL-HeFT – Valsartan Heart Failure Trial
VAS – scala analogică vizuală
VB – volum bătaie
VCI – vena cavă inferioară
VD – ventriculul drept
VD 2D FAC – schimbarea fracțională a ariei ventriculului drept în două dimensiuni
VS – ventriculul stâng
VSH – viteza de sedimentare a hematiilor
VTI TEVS – integrală timp-viteză în tractul de ejeție al ventriculului stâng
XGBoost – eXtreme Gradient Boosting
Z-score – scor standardizat

LISTA TABELELOR

- Tabelul 1. Clasificarea insuficienței cardiace cronice conform FEVS
- Tabelul 2. Ponderea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică în conformitate cu FEVS
- Tabelul 3. Clasificarea funcțională New York Heart Association pe baza severității simptomelor și a activității fizice
- Tabelul 4. Abordări emergente în clasificarea insuficienței cardiace cronice
- Tabelul 5. Parametrii ecocardiografici convenționali utilizați în insuficiența cardiacă
- Tabelul 6. Parametrii avansați ecocardiografici în insuficiența cardiacă
- Tabelul 7. Studii ce au efectuat clusterizarea utilizând diferiți algoritmi de IA
- Tabelul 8a. Criteriile de definire a comorbidităților cardiovasculare
- Tabelul 8b. Criteriile de definire a comorbidităților non-cardiovasculare
- Tabelul 9. Comparația variabilelor clinice la internare vs externare în conformitate cu tipul IC
- Tabelul 10. Evenimente clinice la 12 luni: mortalitate, spitalizări pentru insuficiență cardiacă și puncte finale compozit
- Tabelul 11. Caracteristicile fenotipului „ICFEP metabolic-hipertensiv”
- Tabelul 12. Caracteristicile fenotipului „ICFER cu fracție de ejeție foarte scăzută („sistolic-dominant”)
- Tabelul 13. Caracteristicile fenotipului „ICFER cardiorenal congestiv”
- Tabelul 14. Caracteristicile fenotipului „ICFER post-ischemic/anemic”
- Tabelul 15. Caracteristicile fenotipului „AI-0 — ICFER cardiorenal congestiv”
- Tabelul 16. Caracteristicile fenotipului „AI-1 — ICFEP metabolic-hipertensiv”
- Tabelul 17. Caracteristicile fenotipului „AI-2 — ICFEP metabolic-hipertensiv (obez/DZ+)”
- Tabelul 18. Caracteristicile fenotipului „AI-3 — ICFER sever sistolic ($\pm$ VD)”
- Tabelul 19. Caracteristicile fenotipului „AI-4 — ICFER mixt ischemic/aritmie-metabolic”
- Tabelul 20. Caracteristicile fenotipului „AI-5 — ICFER biomarker-high”
- Tabelul 21. Caracteristicile fenotipului „AI-6 — ICFEP tensional fără FiA”
- Tabelul 22. Sinteza recomandărilor terapeutice propusa în funcție de fenotipul identificat în urma fenotipării pacienților cu IC
- Tabelul 23. Parametrii ecocardiografici convenționali evaluați la pacienții cu IC
- Tabelul 24. Corelațiile între parametrii ecocardiografici convenționali cu cei avansați
- Tabelul 25. Prevalența comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu IC
- Tabelul 26. Prevalența comorbidităților non-cardiovasculare și factorilor de stil de viață la pacienții cu IC
- Tabelul 27. Prevalența comorbidităților între tipurile IC

Tabelul 28. Comorbidități cardiovasculare fără diferențe semnificative între fenotipuri

Tabelul 29. Prevalența comorbidităților non-cardiovasculare în funcție de fenotipul insuficienței cardiace

Tabelul 30. Distribuția numărului de comorbidități, la pacienții din lotul de cercetare

Tabelul 31. Combinațiile terapeutice administrate pacienților la 5 ani de la înrolare

Tabelul 32. Rata prescrierii preparatelor GDMT la 5 ani în comparație cu terapia inițială

Tabelul 33. Particularități ale evoluției și medicației la la follow-up de 1 an

Tabelul 34. Evoluția clinică la 1 an a pacienților înrolați în anul 2025

Tabelul 35. Profilul pacienților pe clustere create de IA (mediană [IQR]; $p = \text{Kruskal-Wallis}$)

Tabelul 36. Evenimente pe risc în clustelele identificate

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Schema generală de diagnostic al insuficienței cardiace

Figura 2. Analiza impactului negativ dintre comorbiditățile non-CV și HRQoL la persoanele cu insuficiență cardiacă

Figura 3. Schema grafică a cercetării

Figura 4. Profilul de distribuție a sexelor în cadrul tipurilor insuficienței cardiace

Figura 5. Distribuția comparativă a vârstei, în funcție de tipul insuficienței cardiace și sex

Figura 6. Profilul etiologic încadrul tipurilor IC

Figura 7. Motivul prezentării în funcție de tipul IC

Figura 8. Caracterizarea clinică a lotului studiat: distribuția claselor funcționale NYHA și a profilurilor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă

Figura 9. Profilul hemodinamic al pacienților la internare, ilustrat prin distribuția tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace

Figura 10. Profilul simptomatic al pacienților cu insuficiență cardiacă la momentul internării

Figura 11. Profilul global al parametrilor de laborator în populația studiată, ilustrat prin boxploturi (mediană și interval intercuartilic)

Figura 12. Distribuția parametrilor biologici în funcție de profilurile clinice ale insuficienței cardiace

Figura 13. Compararea parametrilor de laborator în funcție de tipul insuficienței cardiace

Figura 14. Distribuția comparativă a parametrilor de laborator în funcție de tipurile insuficienței cardiace, ilustrată prin boxploturi codificate cromatic (ICFER, ICFEUR, ICFEP)

Figura 15. Reprezentare tip heatmap a profilului biologic în funcție de fenotipurile insuficienței cardiace, evidențiind variațiile relative ale parametrilor de laborator (scor Z)

Figura 16. Compararea parametrilor electrocardiografici și imagistici în funcție de tipurile insuficienței cardiace

Figura 17. Analiză multiparametrică (PCA) pe variabilele clinice, imagistice (diagramă complexă (biplot PC1–PC2))

Figura 18. Evoluția parametrilor clinici pre și post externare

Figura 19. Modificarea absolută a parametrilor clinici la 1 an (Δ față de externare)

Figura 20. Clasa funcțională a insuficienței cardiace (NYHA) inițial versus 12 luni de la externare

Figura 21. Profilul multidimensional al calității vieții (EQ-5D) la 12 luni, evidențiind predominanța limitărilor funcționale minime–moderate

Figura 22. Evenimente clinice la 1 an în cohorta studiată: mortalitate, spitalizări și end-pointul compozit

Figura 23. Migrația fenotipurilor insuficienței cardiace între momentul inițial și 1 an, în funcție de fracția de ejeție

Figura 24. Evoluția distribuției tipurilor insuficienței cardiace definite prin fracția de ejeție (inițial, la 1 an și la 5 ani). Valorile sunt exprimate în procente, cu număr absolut de pacienți

Figura 25. Evenimente la 5 ani: mortalitate și povara spitalizărilor în cohorta de insuficiență cardiacă. Distribuția deceselor (CV vs non-CV) și frecvența reinternărilor pentru insuficiență cardiacă

Figura 26. Mortalitatea la 5 ani în funcție de tipul insuficienței cardiace și dinamica fracției de ejeție a ventriculului stâng

Figura 27. Distribuția comorbidităților în fenotipurile pacienților cu IC

Figura 28. Distribuția parametrilor ecocardiografici convenționali structurali și funcționali în lotul studiat

Figura 29. Distribuția parametrilor de ecocardiografie avansată în lotul studiat (boxplot-uri)

Figura 30. Corelațiile parametrilor ecocardiografici convenționali cu cei avansați

Figura 31. Corelațiile parametrilor ecocardiografici cu cei clinici

Figura 32. Predictorii ecocardiografici independenți (FEVS, GLS VS, GLS VD, NT-proBNP) pentru mortalitate CV

Figura 33. Predictorii ecocardiografici în analiza complexă multivariată (FEVS, GLS VS, GLS VD, NT-proBNP, LASR, LASD) pentru mortalitate CV

Figura 34. Predictorii ecocardiografici în analiza complexă multivariată (FEVS, GLS VS, GLS VD, NT-proBNP, LASR, LASD) pentru reinternări pe motiv de IC

Figura 35. Prevalența comorbidităților cardiovasculare

Figura 36. Prevalența comorbidităților non-cardiovasculare

Figura 37. Prevalența factorilor de risc comportamentali

Figura 38. Distribuția prevalenței comorbidităților cardiovasculare în funcție de tipul insuficienței cardiace

Figura 39. Distribuția prevalenței comorbidităților non-cardiovasculare în funcție de fenotipul insuficienței cardiace

Figura 40. Prevalența comorbidităților cardiovasculare în funcție de grupele de vârstă la pacienții cu insuficiență cardiacă

Figura 41. Prevalența comorbidităților non-cardiovasculare în funcție de grupele de vârstă la pacienții cu insuficiență cardiacă ($p < 0,05$)*

Figura 42. Prevalența comorbidităților în grupele de vârstă a pacienților cu IC

Figura 43. Asocierea comorbidităților cu mortalitatea și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă la 5 ani: analiză bazată pe riscul relativ (RR) și diferența absolută de risc

Figura 44. Impactul comorbidităților cardiovasculare și non-cardiovasculare asupra riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la 5 ani

Figura 45. Rata de prescriere a medicamentelor CV până și după externarea pacienților cu IC

Figura 46. Boxplot al distribuției ratelor de prescriere pentru clasele terapeutice majore, evidențiind optimizarea tratamentului între internare și externare (Δ , puncte procentuale)

Figura 47. Distribuția combinațiilor terapeutice la internare și externare, evidențiind modificările strategiilor de tratament

Figura. 48. Rata atingerii dozelor țintă la preparatele GDMT la externarea pacienților cu IC

Figura 49. Ratele de atingere a pragului de $\geq 50\%$ din doza țintă și a dozei țintă pentru terapiile cu impact prognostic, înainte de internare și după externare (2019–2020)

Figura 50. Compararea medicației non-cardiovasculare înainte de internare și după externare la pacienții cu insuficiență cardiacă

Figura 51. Rata de prescriere a medicației CV în funcție de tipul IC

Figura 52. Distribuția utilizării medicației la 5 ani de la înrolare

Figura 53. Intensitatea terapiei ghidate (GDMT) în insuficiența cardiacă: distribuția pacienților în funcție de numărul de clase terapeutice administrate

Figura 54. Combinațiile terapeutice administrate pacienților la 5 ani de la înrolare

Figura 55. Rata prescrierii preparatelor GDMT la 5 ani în comparație cu terapia inițială

Figura 56. GDMT: distribuția combinațiilor terapeutice (0–4 clase) la externare și la 5 ani

Figura 57. Distribuția numărului de clase terapeutice la externare comparativ cu evaluarea la 5 ani

Figura 58. Modificarea utilizării terapiei ghidate de recomandări (GDMT) și a terapiilor cardiovasculare majore la externare

Figura 59. Evoluția terapiilor adjuvante și non-cardiovasculare între momentul inițial și externare

Figura 60. Combinațiile terapeutice GDMT administrate la externare pacienților vs. la 5 ani

Figura 61. Compararea utilizării principalelor clase terapeutice între momentul inițial (externare) și follow-up la 1 an

Figura 62. Evoluția evenimentelor clinice la 1 an. Distribuția mortalității, reinternărilor și a punctelor finale compozit în cohorta analizată

Figura 63. Rata spitalizărilor în funcție de nivelul de risc apreciat de IA

Figura 64. Profilul median pe clustere a pacienților cu IC

Figura 65. Concordanța fenotipurilor identificate cu cele din publicațiile recente

INTRODUCERE

În ciuda progresului continuu în medicina cardiovasculară, insuficiența cardiacă cronică (IC) rămâne una dintre principalele cauze de mortalitate și morbiditate la nivel global. Numărul pacienților afectați este în creștere, iar povara economică asociată spitalizărilor repetate și tratamentelor complexe reprezintă o provocare majoră pentru sistemele de sănătate [1].

Îmbătrânirea populației, prevalența în creștere a bolilor metabolice și a comorbidităților cardiovasculare contribuie la o tendință alarmantă de expansiune a IC în Europa și Statele Unite. Estimările actuale indică peste 15 milioane de pacienți în Europa și circa 8 milioane în SUA [1]. Această realitate impune dezvoltarea unor strategii de diagnostic precoce, intervenții individualizate și modele predictive capabile să reducă riscurile pe termen lung [2].

Clasificarea insuficienței cardiace a evoluat semnificativ, reflectând diferențe în fiziopatologie, prognostic și răspuns la tratament. Pe lângă IC cu fracție de ejeție redusă (ICFER) și IC cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP), ghidurile recente au introdus categoria insuficienței cardiace cu fracție de ejeție ușor redusă (ICFEUR), care necesită cercetări suplimentare pentru stabilirea unor recomandări terapeutice clare [3].

ICFER (FE <40%) este cel mai bine studiată formă, pentru care terapiile de fond — blocați ai sistemului renină-angiotensină, beta-blocante, antagoniști ai aldosteronului și iSGLT2 — au demonstrat beneficii majore în reducerea mortalității și spitalizărilor.

ICFEP (FE ≥50%) reprezintă o entitate heterogenă, caracterizată prin disfuncție diastolică, inflamație sistemică și rigiditate miocardică crescută. Deși este la fel de prevalentă ca ICFER, lipsa unor terapii cu beneficii clare asupra mortalității o transformă într-o zonă insuficient definită a cardiologiei moderne [4].

ICFEUR (FE 40–49%) reprezintă un grup intermediar, cu elemente fiziopatologice comune ambelor categorii mari. Datele disponibile sugerează un posibil răspuns terapeutic similar cu cel întâlnit în ICFER, însă dovezile rămân neconcludente [5].

Un concept relativ recent este „fracția de ejeție recuperată”, întâlnită la pacienții cu IC care au prezentat inițial disfuncție sistolică severă, dar care, sub tratament optim, și-au îmbunătățit funcția ventriculară. În pofida recuperării, acești pacienți rămân într-o categorie de risc crescut pentru evenimente cardiovasculare adverse, necesitând supraveghere continuă [6].

Interacțiunea dintre insuficiența cardiacă și comorbidități reprezintă o componentă esențială în determinarea evoluției bolii și a prognosticului. IC se asociază frecvent cu un spectru larg de comorbidități cardiovasculare și non-cardiovasculare, precum hipertensiunea arterială, boala coronariană, diabetul zaharat, boala cronică de rinichi și bolile pulmonare cronice, care influențează semnificativ evoluția clinică [7].

Aceste condiții contribuie la agravarea disfuncției miocardice prin mecanisme multiple, inclusiv creșterea încărcării hemodinamice, activarea neurohormonală și inflamația sistemică, conducând la o creștere a riscului de decompensare și evenimente adverse [8].

Prezența multimorbidității complică managementul terapeutic, necesitând o abordare integrată și individualizată. În timp ce tratamentul ghidat de recomandări pentru IC rămâne fundamentul terapiei, interacțiunile medicamentoase, toleranța redusă și prioritizarea intervențiilor în funcție de profilul pacientului reprezintă provocări majore [9].

În ciuda progreselor terapeutice, stabilirea unei conduite optime la pacienții cu IC și comorbidități rămâne dificilă, fiind necesară o stratificare atentă a riscului și o adaptare continuă a terapiei în funcție de evoluția clinică și de profilul individual al pacientului [9, 10]. Un rol central în evoluția cardiologiei moderne îl are integrarea inteligenței artificiale (IA) în diagnosticul și managementul IC. Algoritmii de învățare automată facilitează identificarea precoce a disfuncțiilor miocardice, interpretează automat ECG-uri și imagini cardiace, reduc variabilitatea inter-observator și permit predicții de evoluție individualizate [11]. Dispozitivele portabile inteligente completează această abordare, asigurând monitorizare continuă și intervenție timpurie.

Ecocardiografia avansată rămâne un instrument esențial în evaluarea IC. Tehnici precum speckle-tracking și Doppler tisular permit cuantificarea deformării miocardice și identificarea precoce a disfuncției subclinice. Strain-ul longitudinal global s-a dovedit un predictor independent al mortalității, indiferent de fracția de ejeție [12].

Rolul IA în analiza imaginilor ecocardiografice devine tot mai evident. Algoritmii pot identifica modele patologice cu o acuratețe comparabilă experților umani, pot analiza volume vaste de imagini și pot prezice progresia bolii [13, 14, 15]. Această integrare reduce variabilitatea interpretărilor și crește accesul la evaluări de înaltă precizie, inclusiv în centre cu resurse limitate [16, 17].

În Republica Moldova, datele epidemiologice privind insuficiența cardiacă sunt insuficiente, ceea ce limitează dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenție și tratament. Lipsa registrelor naționale pentru IC și FiA îngreunează estimarea poverii reale asupra sistemului de sănătate și planificarea intervențiilor adecvate. Acest deficit evidențiază necesitatea unor studii sistematice la nivel național.

Aderarea la ghidurile internaționale elaborate de ESC și AHA este variabilă între regiuni și depinde de resurse, infrastructură și accesul la terapii moderne [2, 3]. În Moldova, aceste limitări pot reduce aplicabilitatea recomandărilor, subliniind necesitatea consolidării educației medicale continue și modernizării infrastructurii.

În concluzie, insuficiența cardiacă rămâne o problemă majoră în cardiologia contemporană, impunând o abordare integrativă, bazată pe medicina de precizie, imagistică avansată și algoritmi

moderni de analiză. Identificarea mecanismelor subtile ale interacțiunii dintre IC, FiA și comorbidități, precum și dezvoltarea unor modele predictive robuste sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului și calității vieții pacienților.

Scopul cercetării: Elucidarea particularităților clinico-evolutive și strategiilor de conduită a insuficienței cardiace prin integrarea tehnicilor ecocardiografice avansate și algoritmilor de inteligență artificială în vederea elaborării unei matrice de abordare individualizată.

Obiective:

1. Evocarea caracteristicilor clinico-hemodinamice, biologice și evolutive ale pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.
2. Evidențierea tipurilor și fenotipurilor specifice ale pacienților cu insuficiență cardiacă cronică și analiza evoluției clinice în funcție de tipul insuficienței cardiace.
3. Analiza rolului ecocardiografiei convenționale și a tehnicilor ecocardiografice avansate în diagnosticul, stratificarea riscului și monitorizarea pacienților cu insuficiență cardiacă.
4. Evaluarea impactului comorbidităților asupra manifestărilor clinice, hemodinamice și evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.
5. Analiza strategiilor terapeutice aplicate pacienților cu insuficiență cardiacă și compararea acestora cu recomandările actuale ale ghidurilor internaționale de practică medicală.
6. Aprecierea impactului instrumentelor de inteligență artificială în stratificarea riscului pacienților cu diferite tipuri de IC.
7. Elaborarea unei matrice digitale integrate de abordare individualizată a pacienților cu insuficiență cardiacă prin îmbinarea parametrilor clinico-hemodinamici, tehnicilor ecocardiografice avansate și algoritmilor de inteligență artificială.

Noutatea și originalitatea științifică

Studiul dat aduce o contribuție originală prin integrarea unei abordări multidimensionale, care a combinat factori clinici, hemodinamici, ecocardiografici, biologici și tehnologii avansate de analiză a datelor pentru caracterizarea complexă a pacienților cu insuficiență cardiacă. Evaluarea particularităților clinico-hemodinamice, demografice și biologice, în corelație cu tipul insuficienței cardiace (ICFER, ICFEUR, ICFEP), a permis evidențierea unor pattern-uri specifice fiecărui subgrup și identificarea factorilor de risc dominanți. Astfel, analiza fenotipurilor clinice a depășit clasificarea tradițională bazată exclusiv pe fracția de ejeție, contribuind la o înțelegere mai nuanțată a heterogenității bolii și a impactului profilului comorbidităților.

Rezultatele au demonstrat că tehnicile ecocardiografice avansate au oferit o capacitate superioară de detectare precoce a disfuncției miocardice subclinice, prin evaluarea sensibilă a funcției diastolice, a deformării miocardice și a interacțiunii cavităților cardiace. Integrarea analizei strain-ului nu doar la nivelul ventriculului stâng, ci și al ventriculului drept și atriilor, a permis o caracterizare detaliată a modificărilor incipiente, cu valoare predictivă pentru apariția fibrilației atriale, hipertensiunii pulmonare și a altor complicații.

Un alt element de originalitate este reprezentat de analiza aprofundată a impactului comorbidităților majore, precum fibrilația atrială, boala renală cronică, diabetul și obezitatea, asupra evoluției clinice și prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă. Totodată, studiul a integrat inteligența artificială în procesul de evaluare și stratificare a riscului, utilizând tehnici moderne de machine learning pentru identificarea unor pattern-uri clinice complexe și optimizarea predicției evenimentelor adverse. Elaborarea unei matrici digitale integrate, care a combinat date clinico-hemodinamice, ecocardiografice și algoritmi de inteligență artificială, a permis dezvoltarea unui instrument de suport decizional, orientat spre individualizarea managementului pacienților cu insuficiență cardiacă.

Prin această abordare, studiul oferă o perspectivă aprofundată asupra mecanismelor insuficienței cardiace și a fundamentat strategii moderne de evaluare și tratament, contribuind la optimizarea managementului și la îmbunătățirea prognosticului pacienților.

Semnificația teoretică

Studiul propus are o semnificație teoretică importantă prin aprofundarea mecanismelor patogenice ale insuficienței cardiace și prin identificarea factorilor de risc care influențează evoluția bolii. A fost obținută o înțelegere mai clară a relațiilor dintre caracteristicile clinice, hemodinamice și ecocardiografice ale pacienților cu diferite tipuri de IC, precum și a modului în care aceste variabile condiționează prognosticul și răspunsul la tratament.

Integrarea tehnicilor ecocardiografice avansate, precum speckle-tracking, contribuie la definirea unor parametri relevanți pentru diagnosticul precoce și stratificarea riscului, oferind o perspectivă nouă asupra fiziopatologiei disfuncției miocardice subclinice. De asemenea, evaluarea impactului comorbidităților — fibrilația atrială, boala renală cronică, diabetul, disfuncția metabolică — furnizează date teoretice valoroase pentru înțelegerea mecanismelor care determină decompensarea cardiacă.

Integrarea inteligenței artificiale în analiza datelor clinice și imagistice permite dezvoltarea unor modele predictive inovatoare, oferind o contribuție teoretică semnificativă la evoluția conceptelor de fenotipare, individualizare a riscului și optimizare a managementului insuficienței cardiace.

Valoarea aplicativă

Studiul propus are o valoare aplicativă substanțială, cu impact direct asupra practicii clinice și a strategiilor de management al insuficienței cardiace. Rezultatele au facilitat optimizarea diagnosticului prin evidențierea superiorității ecocardiografiei avansate în detectarea precoce a disfuncției miocardice subclinice, permițând clinicianului să identifice pacienți în stadii incipiente și să inițieze prompt tratamente eficiente.

Prin stratificarea precisă a riscului și caracterizarea fenotipurilor clinice, studiul contribuie la individualizarea tratamentului, la adaptarea intervențiilor terapeutice și la optimizarea monitorizării. Integrarea datelor clinice, ecocardiografice și biologice cu algoritmi de IA facilitează dezvoltarea unor instrumente digitale de suport decizional, capabile să ofere recomandări individualizate și predicții în timp real.

Analiza comorbidităților majore, precum fibrilația atrială, diabetul sau boala renală, furnizează informații esențiale pentru gestionarea integrată a pacienților și pentru reducerea riscului de complicații. Elaborarea unei matrici digitale integrate permite evaluarea continuă și predicția evenimentelor adverse majore (spitalizări, mortalitate), oferind o bază practică solidă pentru intervenții proactive și pentru modernizarea managementului clinic al insuficienței cardiace.

Prin aceste contribuții, studiul sprijină implementarea unei medicini individualizate, bazate pe date concrete și instrumente moderne, cu impact favorabil asupra calității îngrijirii și prognosticului pacienților.

Implementarea rezultatelor: rezultatele cercetării au fost transpuse în practică prin elaborarea și implementarea a două modele inovatoare dedicate evaluării, stratificării riscului și monitorizării pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, protejate prin două certificate de inovator (nr. 6444 și nr. 6445 din 16.02.2026) și implementate în cadrul Disciplinei de cardiologie a USMF „Nicolae Testemițanu” și al IMSP Institutul de Cardiologie prin actele de implementare nr. 17 și nr. 18 din 03.03.2026, precum și în activitatea didactică a Disciplinei de Cardiologie în cadrul Departamentului Medicină Internă a USMF ”Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele cercetării au fost raportate la 58 forumuri științifice naționale și internaționale:

– La congrese și conferințe internaționale: Congresul Societății Europene de Cardiologie (ESC), Londra (2024), Madrid (2025), Amsterdam (2023), Paris (2019); Congresul Asociației Europene de Insuficiență Cardiacă (HFA), Madrid (2021, 2022), Praga (2023), Atena (2019); Congresul European de Radiologie, Viena (2019); Athens Academic Forum, Atena (2022); Congresul Societății Elene de Cardiologie, Atena (2022); Congresele Naționale de Cardiologie ale Societății Române de Cardiologie (Sinaia, 2019, 2021, 2022, 2024, 2025); Conferința de Primăvară a SRC (Sibiu, 2025); Cardioculture (Timișoara, 2021) și altele.

– La congrese și conferințe naționale: Conferința Științifică Anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, USMF „Nicolae Testemițanu” (2021, 2022); Simpozioanele Naționale de Cardiologie (2019, 2021, 2023, 2024, 2025); Congresul V al Medicilor de Familie din Republica Moldova (2024); Congresul Societății de Tromboză și Hemostază (2025); Congresul aniversar „80 de ani ai USMF Nicolae Testemițanu” (2025); Conferința „Ziua Mondială a Hormonului” (2025) și alte manifestări științifice de profil.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința comună a Departamentului Medicină Internă – Disciplina Cardiologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova (proces verbal nr. 19 din 24 aprilie 2026), în cadrul Seminarului Științific de Profil 321.03 – Cardiologie (proces verbal nr. 2 din 29 mai 2026).

Publicații la tema tezei. Materialele cercetării au fost valorificate prin 63 de lucrări științifice, dintre care 15 articole publicate în reviste științifice internaționale indexate în Web of Science, Scopus și alte baze de date recunoscute, inclusiv în European Heart Journal, European Journal of Heart Failure, Heart, ESC Heart Failure, IJC Heart & Vasculture și Anatolian Journal of Cardiology, 11 articole publicate în reviste științifice naționale acreditate, 2 lucrări publicate în volumele conferințelor științifice, 26 rezumate și comunicări publicate în culegerile congreselor și conferințelor științifice internaționale, 9 rezumate și comunicări publicate în culegerile conferințelor științifice naționale cu participare internațională. Rezultatele cercetării au fost diseminate în cadrul unor prestigioase foruri științifice internaționale organizate sub egida Societății Europene de Cardiologie (ESC) și a Asociației Europene de Insuficiență Cardiacă (HFA), contribuind la promovarea și validarea internațională a rezultatelor obținute.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă, fenotipuri clinice, remodelare cardiacă, imagistică avansată, speckle-tracking, comorbidități, fibrilație atrială, inteligență artificială, stratificarea riscului, matrice de evaluare individualizată.

Sumarul compartimentelor tezei.

Lucrarea este expusă pe 228 pagini de text electronic și se structurează în: introducere, șase capitole de cercetări originale, concluzii și recomandări practice. Indicele bibliografic include 369 surse literare. Teza este ilustrată cu 36 tabele, 65 figuri și 16 anexe.

În primul capitol al lucrării este prezentată baza conceptuală și teoretică a insuficienței cardiace, analizată din perspectiva evoluției cunoștințelor în cardiologia modernă. Este discutată insuficiența cardiacă ca sindrom clinic complex, rezultat al interacțiunii dintre disfuncția miocardică, remodelarea cardiacă progresivă și activarea mecanismelor neuro-hormonale compensatorii. Sunt analizate mecanismele fiziopatologice principale implicate în evoluția bolii, inclusiv remodelarea ventriculară, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a

sistemului nervos simpatic, inflamația sistemică și stresul oxidativ. De asemenea, sunt prezentate clasificările contemporane ale insuficienței cardiace în funcție de fracția de ejeție și sunt discutate limitele acestei abordări în contextul heterogenității clinice a bolii.

În capitolul al doilea este analizată problema comorbidităților în insuficiența cardiacă și impactul acestora asupra evoluției bolii și asupra prognosticului pacienților. Sunt prezentate date din literatura internațională și din registre clinice majore care demonstrează că majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă prezintă multiple comorbidități, iar acestea influențează semnificativ mortalitatea și riscul de spitalizare. Capitolul examinează în mod particular rolul diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, fibrilației atriale, bolii renale cronice, bolii pulmonare obstructive cronice, anemiei și obezității. Analiza evidențiază faptul că interacțiunea dintre insuficiența cardiacă și comorbiditățile sistemice generează fenotipuri clinice distincte, cu profiluri de risc diferite și cu răspuns terapeutic variabil.

În capitolul al treilea sunt prezentate caracteristicile clinice, biologice și hemodinamice ale pacienților incluși în studiu. Sunt descrise particularitățile populației analizate, parametrii clinici și biologici utilizați pentru evaluarea severității bolii, precum și distribuția principalelor variabile demografice și clinice. Capitolul oferă o caracterizare detaliată a profilului pacienților cu insuficiență cardiacă în contextul practicii clinice reale, evidențiind complexitatea și variabilitatea prezentării clinice.

În capitolul al patrulea este analizat rolul imagisticii cardiace în caracterizarea structurală și funcțională a insuficienței cardiace. Sunt prezentate contribuțiile ecocardiografiei convenționale și ale tehnicilor imagistice avansate în evaluarea remodelării cardiace și în stratificarea riscului. O atenție deosebită este acordată tehnicilor de analiză a deformării miocardice prin speckle-tracking, care permit evaluarea funcției miocardice prin parametri sensibili ai contractilității longitudinale și ai funcției atriale. Integrarea acestor parametri imagistici cu datele clinice și biologice oferă o perspectivă mai complexă asupra mecanismelor de progresie ale insuficienței cardiace.

În capitolul al cincilea este analizată implementarea terapiei bazate pe ghiduri în managementul insuficienței cardiace și impactul acesteia asupra evoluției pacienților. Sunt evaluate strategiile terapeutice utilizate în practica clinică și gradul de implementare a conceptului guideline-directed medical therapy. Analiza comparativă a diferitelor perioade de evaluare evidențiază o creștere a penetranței terapiilor moderne, în special a iSGLT2 și a antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi, care se corelează cu o redistribuție a pacienților către niveluri de risc mai favorabile. În același timp, sunt discutate limitările legate de accesul la anumite terapii moderne, în special inhibitorii neprilisinei-angiotensină.

În capitolul al șaselea este analizată evoluția temporală a managementului insuficienței cardiace și modificările observate în structura riscului clinic al pacienților. Compararea perioadelor

analizate evidențiază o tendință de ameliorare a profilului de risc, asociată cu o utilizare mai frecventă a terapiilor moderne și cu implementarea progresivă a strategiilor de tratament recomandate de ghiduri. Capitolul evidențiază modul în care schimbările terapeutice pot influența evoluția clinică a pacienților și pot contribui la reducerea riscului de decompensare și spitalizare.

În capitolul al șaptelea este prezentată dezvoltarea unui model de stratificare a riscului bazat pe metode de inteligență artificială. Prin aplicarea algoritmilor de învățare nesupravegheată a fost realizată segmentarea populației de pacienți în clustere distincte, corespunzătoare unor niveluri diferite de risc clinic. Analiza a evidențiat existența unor fenotipuri clinice caracterizate prin profiluri biologice și terapeutice diferite. Variabilele care au contribuit cel mai mult la separarea clusterelor au fost biomarkerii neurohormonali, fracția de ejeție, funcția renală, sodiul și hemoglobina, completate de vârstă și tensiunea arterială sistolică.

În capitolul al optulea sunt integrate rezultatele obținute și este propusă o matrice individualizată de evaluare a insuficienței cardiace. Această matrice combină parametri clinici, biologici, imagistici și terapeutici într-un instrument coerent de stratificare a riscului, capabil să identifice pacienții vulnerabili și să orienteze intervențiile terapeutice. Modelul dezvoltat demonstrează fezabilitatea utilizării inteligenței artificiale pentru caracterizarea fenotipurilor de insuficiență cardiacă și pentru optimizarea managementului pacienților în practica clinică reală.

Limitările studiului

Deși studiul aduce o contribuție semnificativă în înțelegerea multidimensională a insuficienței cardiace, anumite limitări trebuie luate în considerare în interpretarea rezultatelor.

În primul rând, caracterul observațional al cercetării limitează posibilitatea stabilirii unor relații cauzale între variabilele analizate, rezultatele reflectând mai degrabă asocieri decât mecanisme deterministe. În acest context, relațiile identificate între parametrii ecocardiografici, biomarkeri și evoluția clinică trebuie interpretate cu prudență.

Un alt aspect important este reprezentat de proveniența datelor dintr-un număr limitat de centre, în principal dintr-un cadru clinic specific, ceea ce poate restrânge gradul de generalizare a rezultatelor la alte populații sau sisteme de sănătate, în special în contextul variabilității accesului la investigații avansate și terapii moderne.

Dimensiunea eșantionului, deși adecvată pentru analize descriptive și corelative, poate limita puterea unor analize subgrup, în special în cazul fenotipurilor mai puțin reprezentate sau al unor combinații specifice de comorbidități. Această limitare este relevantă mai ales în interpretarea rezultatelor legate de fenotiparea bazată pe inteligență artificială.

Utilizarea tehnicilor de inteligență artificială, în special a metodelor de învățare nesupravegheată, implică anumite limitări inerente, precum dependența de setul de variabile incluse și sensibilitatea la distribuția datelor. În absența unei validări externe pe cohorte

independente, stabilitatea și reproductibilitatea clusterelor identificate necesită confirmare suplimentară.

De asemenea, disponibilitatea variabilă a unor parametri, în special a celor de ecocardiografie avansată (GLS ventricular și atrial), poate introduce un grad de heterogenitate în analiză, având în vedere dependența acestor măsurători de calitatea imaginii și de experiența operatorului.

Un alt element de luat în considerare este lipsa unor registre naționale extinse și standardizate pentru insuficiența cardiacă, ceea ce poate influența reprezentativitatea populației studiate și limitează comparabilitatea directă cu alte cohorte internaționale.

În plus, dinamica tratamentului și variațiile în accesul la terapiile moderne (în special ARNI și iSGLT2) pot influența evoluția pacienților, reprezentând un factor de confuzie dificil de controlat complet în cadrul unui studiu observațional în viața reală.

Nu în ultimul rând, durata de urmărire, deși relevantă (1 an și 5 ani pentru anumite analize), poate să nu surprindă pe deplin evoluția pe termen foarte lung a insuficienței cardiace, în special în contextul modificărilor fenotipice și al progresiei comorbidităților.

Actualitatea temei

Insuficiența cardiacă cronică (IC) rămâne o cauză importantă de mortalitate, morbiditate și calitate scăzută a vieții la nivel global, fiind asociată cu un consum ridicat de resurse și costuri mari pentru sistemul de sănătate [1, 2]. Deși incidența IC a scăzut ușor de-a lungul timpului, prevalența sa este în creștere datorită îmbunătățirii tratamentelor pentru IC și a speranței de viață mai mari în rândul populației [1]. În țările europene, incidența mediană a IC a fost de 3,20 cazuri la 1000 de persoane-an, iar prevalența mediană a fost de 17,20 cazuri la 1000 de persoane [1,3]. Au fost descrise variații geografice și socio-demografice semnificative, precum și tendințe temporale diferite în ceea ce privește povara insuficienței cardiace. Printre pacienții cu infarct miocardic acut (IMA) înscrși în studiul PARADISE-MI, ratele de apariție a IC au variat de aproape șase ori între regiuni, cu cea mai mică rată în Asia de Sud (1,0 cazuri la 100 persoane-an) și cea mai mare în Europa de Nord (5,9 cazuri la 100 persoane-an) [4]. Prin urmare, insuficiența cardiacă reprezintă un domeniu de cercetare activ.

La nivel global, peste 64.3 de milioane de persoane suferă de IC, mai mult, IC este o boală devastatoare pentru pacientul individual, care suferă de o morbiditate semnificativă și ratele de mortalitate rămân ridicate, în ciuda dezvoltării și aprobării mai multor terapii eficiente în ultimii ani [1]. Datele din studiul Atlas au arătat o prevalență generală a IC de 17 [interval inter-quartile (IQR), 14–21] cazuri la 1000 de persoane, variind de la 10 la 14 la 1000 în Spania și Țările de Jos, de la 14 la 17 în Italia, Ungaria și Regatul Unit, de la 17 - 21 în Suedia, Danemarca, Polonia și Republica Cehă, și de la 21 la 39 în Slovenia, Lituania și Germania [1]. Aceste date evidențiază o heterogenitate considerabilă între acestea țări, în conformitate cu rapoartele anterioare, reprezentând probabil adevărate diferențe de prevalență, precum și diferențe în raportare [3].

O analiză sistematică epidemiologică efectuată în 195 de țări, din 1990 până în 2017, a constatat că majoritatea țărilor din Europa Centrală au avut rate de prevalență relativ ridicate ale IC în 2017 {Ungaria: 12 [interval de încredere 95% (IC) 10–14]; Muntenegru: 12 (95% CI 10–14); Slovacia: 12 (95% CI 10–13); Slovenia: 12 (95% CI 10–13); și Republica Cehă: 11 (95% CI 10–13) la 1000 de persoane}[4]. Pe de altă parte, cea mai scăzută rată de prevalență standardizată pe vârstă din Europa a fost observată într-o țară din Europa de Est [Letonia: 5 (95% CI 4–6) la 1000 de persoane] în 2017. Țările cu scăderi mai mari ale prevalenței IC ajustate în funcție de vârstă în timp au fost Portugalia [38% (95% CI 42 până la 33)] și Danemarca [37% (95% CI 41 la 33)] [4]. Date anterioare disponibile în Portugalia, de la Epidemiologia da Insuficiencia Cardiaca e Aprendizagem (Epidemiologia insuficienței cardiace și a învățării —EPICA), a indicat o prevalență crescută a IC cu îmbătrânire, adică de la 1,4% la pacienții 25–49 de ani până la 16% la pacienții >80 de ani [5]. Într-un studiu german, prevalența a fost de 1,6% la femei și 1,8% la

bărbați, rate crescând și odată cu îmbătrânirea populației[6]. Într-un studiu suedez, prevalența a fost stabilă de-a lungul anilor cu rate similare la bărbați și femei (2,2%), în timp ce s-a observat o scădere a incidenței și a mortalității [7]. Un sondaj Italian a raportat o prevalență de 1,4%, ratele crescând odată cu vârsta [8].

În cazul Republicii Moldova s-a constatat că numărul de externări din cauza IC la un milion de persoane este de 1089, cu o durată medie de spitalizare de 7.4 zile. Astfel, numărul de spitalizări la nivel național din cauza IC la un milion de persoane fiind de 1.13 [1]. Datele epidemiologice arată că prevalența IC-FEP raportat la IC-FER este în creștere cu un ritm de 1% pe an [9].

IC este un sindrom clinic complex care rezultă dintr-o afectare structurală sau funcțională a contractilității sau umplerii cordului. Principalele simptome ale IC sunt intoleranța la efort fizic și dispneea la efort. Oboseala, edemul periferic, ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă, pierderea apetitului și nicturia sunt alte semne și simptome posibile [10]. Pacienții cu IC au fost tradițional clasificați în două grupuri bazate pe fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS): insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (IC-FER) și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (IC-FEP). Limita exactă a FEVS utilizată pentru a demarca IC-FER de IC-FEP a variat, dar este de obicei între 40% și 50%. Mai recent, insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă (IC-FEUR) a fost introdusă ca o 'zonă gri' cu funcție ventriculară stângă între 41% și 49%, iar IC-FEP a fost definită ca insuficiența cardiacă cu o FEVS $\geq 50\%$. Ghidul elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie pe Insuficiență Cardiacă din 2021, definește insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată prin prezența semnelor și simptomelor specifice, FEVS $\geq 50\%$ și evidențe obiective ale anomaliilor structurale și/sau funcționale ale inimii, în conformitate cu prezența disfuncției diastolice a ventriculului stâng/creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng, inclusiv creșterea nivelului de peptide natriuretice. În cazul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție ușor redusă și cea redusă sunt necesare de îndeplinit 2 criterii: prezența semnelor și simptomelor specifice și FEVS 41-49 %, respectiv FEVS $\leq 40\%$ [10].

În plus, ghidurile descriu mai multe subgrupuri în populația IC-FEUR/IC-FEP, inclusiv pacienți care trec între categoriile FEVS, care pot prezenta rezultate diferite, cum ar fi IC cu FE îmbunătățită (pacienți la care FEVS s-a îmbunătățit de la $<40\%$ la $>40\%$) [1-3]. IC-FEP și IC-FEUR sunt 2 grupuri de IC caracterizate printr-o fiziopatologie complexă și simptome suprapuse, făcând diagnosticul lor provocator. Multipli factori de risc și cauze contribuie la aceste condiții, iar manifestările lor fenotipice pot varia [2, 6]. În ciuda cercetărilor continue în domeniul IC, informațiile din literatură despre predictorii și factorii de risc specifici pentru populația IC-FEP/IC-FEUR sunt rare. Puține studii au raportat informații limitate despre predictorii și factorii de risc pentru IC-FEP și IC avansată [6, 7]. Un studiu a indicat o probabilitate mai mare de IC-FEP la

subiecții cu diabet și complicații microvasculare [6], aliniindu-se cu apelurile pentru cercetări suplimentare asupra fiziopatologiei și istoriei naturale a bolii făcute în literatură [8].

Diagnosticarea IC-FEP/IC-FEUR este dificilă din cauza semnelor și simptomelor nespecifice, care pot suprapune cu alte condiții [1]. Prin urmare, imagistica cardiacă și măsurarea peptidelor natriuretice (PN) joacă un rol crucial în diagnostic. Ghidurile propun criterii diagnostice specifice, cu un prag de valoare NT proBNP >125 pg/ml folosit în mod obișnuit pentru diagnosticarea IC-FEP. Totuși, rămân provocări și diferite ghiduri recomandă diverse algoritme de diagnostic, cum ar fi scorurile H2FPEF sau HFA-PEFF [1-3], conducând la clasificări diferite ale pacienților [1, 2]. Generalizarea scorurilor utilizate pentru diagnosticarea IC-FEP a fost testată în diverse studii și cohorte, rezultând într-o performanță diagnostică variabilă, ceea ce subliniază importanța continuării cercetărilor în acest domeniu [1].

Astfel, au fost descrise diferențe de gen în ceea ce privește prevalența, mecanismele fiziopatologice, fenotipurile IC, ratele de morbiditate, mortalitate și managementul medicamentos [11-13]. Comparând expresia genică a 363 de biomarkeri, Ravera și colaboratorii au observat modele moleculare distincte care stau la baza diferențelor de gen la pacienții cu IC: biomarkerii asociați cu căile metabolice lipidice au fost observați în principal la femei, în timp ce biomarkerii asociați cu răspunsul neuroinflamator au fost mai activi la bărbați [14]. Într-un studiu retrospectiv care a inclus 155.670 de pacienți din SUA internați pentru IC, din registrul GWTG-HF, femeile, comparativ cu bărbații, au avut o mortalitate ajustată mai scăzută, dar au prezentat o pierdere semnificativ mai mare a duratei de viață în comparație cu populația medie din SUA, potrivită pentru vârstă și sex, și au avut un risc mai mare de reinternare la 5 ani [15].

Într-o analiză secundară predefinită a studiului GALACTIC, vasodilatația intensivă precoce și susținută, cu creșterea rapidă a dozei de inhibitori ai sistemului renină–angiotensină–aldosteron (SRAA) în timpul internării pentru IC acută, a fost mai puțin eficientă la femei comparativ cu bărbații [13]. Pe de altă parte, în studiul STRONG-HF, un procent mediu similar din doza optimă a terapiei medicamentoase ghidate de ghiduri (GDMT) a fost atins la ambele sexe. De asemenea, nu a existat o interacțiune semnificativă între tratament și sex în ceea ce privește apariția obiectivului principal, îmbunătățirea calității vieții sau apariția evenimentelor adverse [12]. Diferențele de gen au fost descrise și într-o populație numeroasă de pacienți cu amiloidoză cardiacă cu transtiretină (ATTR-CA) direcționați la Centrul Național pentru Amiloidoză (NAC) din Marea Britanie [16]. Măsurătorile neindexate ale grosimii peretelui cardiac pot fi un factor care a contribuit la subreprezentarea și întârzierea diagnosticului la femeile afectate. Aimo și colaboratorii au confirmat, într-un alt grup de pacienți cu ATTR-CA, că grosimea septului interventricular și grosimea peretelui posterior au fost mai mici la femei decât la bărbați; prin urmare, a fost propusă utilizarea unor valori limită mai mici pentru femei sau a unor parametri

ecocardiografici indexați, pentru o evaluare mai precisă a diagnosticului și pentru stratificarea prognostică a bolii [17,18].

M. Packer și coaut. au revizuit căile moleculare intrinseci ale leziunilor cardiace, în timpul cărora inima recapitulează programul de semnalizare fetală, care (deși avantajos pe termen scurt) devine extrem de dăunător dacă este menținut pe termen lung; aceste modificări conduc la o creștere marcată a O-GlcNAc-izării proteinelor, asociată cu afectarea cineticii calciului, dereglări ale contractilității, disfuncție mitocondrială, fibroză și hipertrofie maladadaptativă [16,17]. Hematopoieza clonală de potențial nedeterminat a fost asociată cu biomarkeri și factori de risc ai IC, precum și cu apariția IC la pacienți cu vârsta sub 65 de ani [18].

Inflamația joacă un rol central în fiziopatologia IC [22-26]. Douăzeci și patru de biomarkeri inflamatori au fost colectați de la 1231 de pacienți din studiul CASABLANCA. Acești pacienți au fost stratificați în trei niveluri de inflamație (scăzută, medie și ridicată). Grupul cu inflamație ridicată a prezentat un risc ajustat crescut de evenimente asociate cu IC, indiferent de stadiul bolii [27]. La pacienți neselectați care s-au prezentat la camera de gardă cu dispnee acută, cei diagnosticați cu IC acută aveau concentrații mai mari de interleukină-6 (IL-6). IL-6 a fost crescută ($>4,45$ ng/L) la 83,7% dintre pacienții cu IC acută și a fost un predictor puternic și independent al mortalității la 1 an [28]. Este de remarcat că nivelurile liganzilor punctelor de control imun circulanți sunt crescute la pacienții cu IC și se corelează cu severitatea bolii sau cu prognosticul. Aceste date subliniază implicarea răspunsului imun adaptativ în fiziopatologia IC [29].

Societatea Europeană de Cardiologie a dezvoltat o serie de ghiduri pentru diagnosticarea și tratamentul IC cronice, subliniind importanța evaluării factorilor de risc cardiovasculari și a comorbidităților, în special, în cazul IC-FEP și IC-FEUR. Recomandarea sa este obligatorie pentru screeningul și tratamentul cauzelor cardiace sau non-cardiace ale IC, împreună cu comorbiditățile diagnosticate concomitent. Tratamentul comorbidităților este important datorită inflamației endoteliale sistemice promovate de unele dintre acestea, inflamație care produce remodelare funcțională și apoi structurală a sistemului cardiovascular [30]. Pacienții cu insuficiență cardiacă suferă frecvent de multiple comorbidități, care pot influența starea lor de sănătate, strategia terapeutică și prognosticul, și care reprezintă, la rândul lor, ținte terapeutice — în special în IC cu fracție de ejecție păstrată [32-35]. Cele mai reprezentative comorbidități (care se potențează reciproc în agravarea IC) sunt sindromul metabolic sau componentele sale (obezitatea, diabetul de tip II), tulburările sistemului respirator (tulburări de respirație în somn, boala pulmonară obstructivă cronică), anemia de diverse etiologii și boala cronică de rinichi (BCR) [33].

Dintre cei 91.463 de pacienți înscrși în Registrul Suedez al IC (vârsta mediană 76 de ani), 98% prezentau cel puțin una dintre cele 17 comorbidități investigate [94% aveau cel puțin o comorbiditate cardiovasculară (CV), iar 85% cel puțin o comorbiditate non-CV [37]. Toate

comorbiditățile — cu excepția bolii coronariene (BAC) — au fost mai frecvente în cazul IC-FEP. În rândul pacienților cu IC cu fracție de ejeție redusă din studiile PARADIGM-HF și ATMOSPHERE, pacienții cu boală arterială periferică (BAP) și accident vascular cerebral (AVC) concomitent prezentau cel mai mare risc individual de deces de orice cauză, în timp ce boala cronică de rinichi (BCR) și hipertensiunea arterială au avut cele mai mari fracții atribuibile populaționale, reprezentând astfel cele mai importante comorbidități dintr-o perspectivă de sănătate publică [38].

În IC, comorbiditățile nu reprezintă doar condiții asociate, ci componente integrale ale substratului fiziopatologic al bolii. Afecțiuni precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, boala renală cronică, fibrilația atrială sau obezitatea pot acționa simultan ca factori etiologici, contribuind la inițierea și dezvoltarea IC, dar și ca veritabile comorbidități care modulează evoluția clinică, răspunsul la tratament și prognosticul pe termen lung [30, 37]. În multe cazuri, aceste condiții preced apariția insuficienței cardiace și determină remodelare miocardică progresivă, disfuncție diastolică sau sistolică, dar ulterior devin factori perpetuanți ai bolii, amplificând severitatea acesteia.

Conceptul modern de IC tinde astfel să se integreze în cadrul sindromului cardiovascular–renal–metabolic, în care există interacțiuni bidirecționale între inimă, rinichi și metabolism, susținute de mecanisme comune precum inflamația sistemică, activarea neurohormonală, stresul oxidativ și disfuncția endotelială [40, 41]. Aceste mecanisme contribuie la o evoluție mai accelerată a bolii și la o variabilitate fenotipică semnificativă, explicând de ce pacienții cu IC prezintă traiectorii clinice diferite, chiar în condiții aparent similare.

Mai mult, studiile recente evidențiază că nu doar prezența izolată a unei comorbidități este relevantă, ci mai ales combinațiile specifice ale acestora, care definesc fenotipuri clinice distincte, cu profiluri diferite de risc și răspuns terapeutic [37, 42]. În acest context, comorbiditățile pot fi considerate atât determinanți ai apariției insuficienței cardiace, cât și markeri ai progresiei și severității acesteia. Această dublă valență explică necesitatea unei abordări integrate, în care managementul insuficienței cardiace nu se limitează la tratamentul disfuncției cardiace, ci include controlul activ și individualizat al comorbidităților, ca parte esențială a strategiei de reducere a mortalității și a spitalizărilor.

Asociația de Insuficiență Cardiacă (HFA) a Societății Europene de Cardiologie (ESC) a elaborat un document de consens adresat medicilor non-cardiologi, cu scopul de a facilita diagnosticul precoce al IC, inclusiv prin screening bazat pe măsurarea peptidelor natriuretice. Prin disponibilizarea acestui test de laborator simplu, se poate îmbunătăți semnificativ diagnosticul precoce al IC, conducând la rezultate mai bune pentru pacienți și costuri reduse pentru sistemul de sănătate [43]. De asemenea, deoarece nivelurile de peptidă natriuretică cerebrală (BNP) și NT-

proBNP sunt mai scăzute la pacienții obezi, ajustarea concentrațiilor de NT-proBNP la acești pacienți pare să îmbunătățească și mai mult utilitatea clinică a testului în detectarea rapidă a IC. Algoritmi practici pentru diagnosticul precoce al IC utilizând NT-proBNP, cu valori prag diferite în funcție de caracteristicile pacientului și de probabilitatea diagnostică, au fost publicați recent de HFA a Societății Europene de Cardiologie [44, 45].

Calitatea vieții (QoL) și calitatea vieții legată de sănătate (HRQL) reprezintă obiective importante în studiile clinice și sunt influențate de mai mulți factori. Severitatea simptomelor au fost principalul determinant al HRQL, mai important decât factori sociali precum nivelul de venit al țării. Analizând implicațiile prognostice ale modificărilor clasei NYHA (stabilă, în îmbunătățire sau în agravare) în rândul a 13.535 pacienți din Registrul Suedez al IC, Lindberg et al. au arătat că o evaluare unică a clasei NYHA are valoare predictivă asupra morbidității și mortalității, pe lângă traiectoria acesteia, sugerând că evaluarea unică a clasei NYHA poate fi o abordare preferabilă în proiectarea studiilor clinice și în practica medicală [46]. Rezultatele raportate de pacienți (PROs) sunt rezultate relevante care evaluează direct experiența pacientului, comportamentele de sănătate și impactul bolii și tratamentului asupra stării de sănătate a pacientului [47].

Totodată, biomarkerii rămân un element-cheie pentru diagnosticul, managementul și prognosticul IC. La pacienții cu fibrilație atrială, valorile crescute inițiale, precum și creșterea sau persistența valorilor ridicate ale NT-proBNP, troponinei T ultrasensibile (hs-TnT) și factorului de diferențiere a creșterii-15 (GDF-15) pe parcursul unui an, au fost asociate cu un risc mai mare de evenimente legate de IC, independent de istoricul de IC sau de fracția de ejeție. Modelele prognostice în IC cronică cu fracție de ejeție păstrată, bazate pe NT-proBNP și hs-TnT, împreună cu câteva variabile clinice uzuale, s-au dovedit eficiente în estimarea riscului atât pentru morbiditate, cât și pentru mortalitate. [48]. Într-un studiu pe 1559 pacienți din studiul PARADIGM-HF, McDowell et al. au evaluat dacă 11 biomarkeri, luați individual sau împreună, pot îmbunătăți performanța modelului prognostic PREDICT-HF. Niciun biomarker analizat (inclusiv raportul albumină/creatinină urinară, hs-TnT sau aldosteron) nu au adus la o îmbunătățire semnificativă a predicției evenimentelor. Biomarkerii sunt utilizați și ca criterii de includere sau ca indicatori de eficacitate și siguranță în studiile clinice [49]. Respectiv, sunt necesare noi eforturi diagnostice și terapeutice în IC cronică. Imagistica multimodală rămâne un instrument esențial pentru: diagnostic, identificarea cauzei, managementul corect și monitorizarea răspunsului la tratament în IC. Deformarea longitudinală globală (GLS) este un parametru ecocardiografic reproductibil, validat, cu valoare prognostică ridicată, chiar mai mare decât FEVS, mai ales la pacienții cu FEVS > 45%. Într-un studiu retrospectiv cu 311 pacienți cu IC-FEP, GLS anormal a fost un predictor puternic pentru evenimente clinice și deteriorarea ulterioară a FEVS [50].

În ultimele studii, complianța atriului stâng (AS) în timpul efortului (raportul dintre deformarea atriului stâng în faza de rezervor și E/e') a avut o capacitate diagnostică superioară față de aceeași evaluare în repaus sau față de doar E/e' în timpul efortului. Volumul crescut al AS a fost asociat cu rezistența vasculară pulmonară (RVP). Funcția redusă a AS s-a corelat cu o relație perturbată între RVP și complianță. Remodelarea și disfuncția AS oferă informații prognostice importante. Modificările dimensiunii AS (remodelare pozitivă sau negativă) pot fi markeri utili de răspuns la terapia optimizată (RTO) sau la terapia de resincronizare cardiacă (CRT). Studiul DAPA-MODA, un studiu multicentric, deschis, prospectiv și intervențional, a evaluat efectul dapagliflozinei asupra remodelării cardiace (indexul volumului atriului stâng și geometria ventriculului stâng) timp de 6 luni la 162 pacienți cu IC și FEVS > 40%. Administrarea dapagliflozinei a fost asociată cu: reducerea semnificativă a dimensiunilor atriului stâng, îmbunătățirea geometriei ventriculului stâng (scăderea masei, volumului telediastolic și telesistolic) și reducerea semnificativă a concentrațiilor de peptide natriuretice [50].

La 625 pacienți cu IC de novo, aproximativ o treime aveau disfuncție ventriculară dreaptă (DVD), definită prin TAPSE <17 mm; recuperarea funcției VD în timpul titrării RTO a apărut la 49% dintre pacienți și s-a asociat cu îmbunătățirea prognosticului. La pacienții cu IC-FER și regurgitare mitrală secundară (RMS), aproximativ 40% au prezentat ameliorarea funcției VD după corecția percutanată a valvei mitrale, iar această ameliorare s-a asociat cu: supraviețuire mai bună pe termen lung fără transplant cardiac și risc mai mic de spitalizare din cauza IC. Monitorizarea ecografică a congestiei în timpul internării pentru IC, prin evaluarea: diametrului venei cave inferioare (VCI), raportului de distensibilitate a venei jugulare sau numărului de linii B la nivelul plămânilor este răspândită în practica clinică. Integrarea acestor tehnici avansate în practica clinică poate facilita identificarea precoce a disfuncțiilor miocardice și optimizarea strategiilor terapeutice [51].

IC este principala cauză de spitalizare la persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste. Mai mult, pacienții cu IC au un risc ridicat de reinternare, în special imediat după externare. Prin urmare, stratificarea riscului este importantă pentru IC, iar învățarea automată (ML) poate fi deosebit de valoroasă în predicția reinternărilor pentru acești pacienți. Golas și colab. au arătat că tehnicile de învățare profundă (DL) au depășit tehnicile tradiționale în predicția reinternărilor la 30 de zile la pacienții cu IC [52]. În plus, Kwon și colab. au demonstrat că un algoritm bazat pe DL prezice cu mai multă acuratețe mortalitatea în spital și mortalitatea pe termen lung decât scorurile existente, inclusiv Get With The Guidelines–Heart Failure (GWTG-HF) și Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Acest lucru ar putea fi explicat de faptul că algoritmi DL nu restricționează numărul de variabile introduse sau nu se bazează exclusiv pe asocieri deja stabilite sau pe raționamente biologic plauzibile, având capacitatea de a identifica modele subtile în datele

clinice care altfel ar putea fi trecute cu vederea. Datele de monitorizare cardiacă pot fi utilizate pentru a dezvolta algoritmi de predicție a riscului. Într-un studiu de cohortă cu 900 de pacienți, au fost colectate date de la dispozitive implantate de terapie de resincronizare cardiacă (CRT). Algoritmul de alertare a utilizat sunetele cardiace, frecvența respiratorie, volumul curent, frecvența cardiacă și activitatea fizică a pacientului pentru a furniza un predictor sensibil și la timp al decompensării iminente a IC.

Astfel, modele de risc generate prin ML au fost propuse pentru: sindromul Takotsubo și pacienții asiatici internați pentru insuficiență cardiacă acută. O analiză secundară a studiului BLUSHED-AHF a arătat o concordanță bună între: scorul de congestie pulmonară determinat automat de IA/ML pe baza ecografiei pulmonare (prezența liniilor B) și evaluarea realizată de experți umani [53].

Clasificarea actuală a IC poate fi îmbunătățită folosind învățarea automată (ML). Un studiu prospectiv cu 397 de pacienți ambulatori cu IC-FEP a realizat un proces de cartografiere a fenotipurilor folosind algoritmi ML și date din dosarele electronice ale pacienților (EHRs). O metodă nouă de clasificare pentru IC-FEP a fost creată folosind această tehnică, care a grupat participanții la studiu în fenotipuri bazate pe trăsăturile lor clinice, parametrii ecocardiografici, electrocardiograma (ECG), evaluarea hemodinamică invazivă și rezultatele obținute [54]. Un alt studiu de învățare automată nesupravegheată al 1.693 de pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă, acoperind spectrul fracției de ejeție a ventriculului stâng, a identificat 6 grupuri distincte de fenotipuri bazate pe comorbiditățile comune: boala arterială coronariană, boala valvulară a inimii, fibrilația atrială, boala pulmonară obstructivă cronică, apneea de somn obstructivă sau câteva comorbidități. Această grupare a stratificat riscul cardiovascular mai eficient decât FEVS [55]. Algoritmii ML pot fi utilizați pentru a îmbunătăți tratamentul IC prin evaluarea heterogenității răspunsului la terapiile pentru IC. Ahmad și colab. au studiat 44.886 de pacienți cu IC în registrul suedez de IC și au utilizat învățarea automată (ML) pentru a clasifica pacienții în 4 subgrupuri pe baza răspunsului lor la tratamente și a ratelor de supraviețuire la 1 an. Această stratificare a permis identificarea celor mai susceptibili să beneficieze de terapia medicală ghidată de linii directoare. Algoritmii ML pot fi utilizați pentru a prioritiza pacienții care au cele mai mari șanse să beneficieze de intervenții și pentru a optimiza terapiile bazate pe dovezi. Mai mult, algoritmii ML pot ajuta clinicienii să determine secvențierea și dozarea optimă a terapiilor bazate pe dovezi [56].

În concluzie, insuficiența cardiacă rămâne una dintre cele mai mari provocări ale medicinei cardiovasculare moderne, impunând o abordare complexă și multidisciplinară. Aplicarea tehnicilor avansate de imagistică ecocardiografică și integrarea inteligenței artificiale în diagnostic și management pot contribui semnificativ la îmbunătățirea stratificării riscului și individualizarea

tratamentului. Cu toate acestea, lipsa unor date precise despre IC în Republica Moldova și nivelul variabil de conformitate cu ghidurile internaționale subliniază necesitatea unor eforturi coordonate pentru îmbunătățirea standardelor de îngrijire.

În acest context, importanța acestei cercetări este susținută de necesitatea explorării aprofundate a mecanismelor patofiziologice care stau la baza interacțiunii complexe dintre insuficiența cardiacă, fibrilația atrială și comorbidități, optimizarea strategiilor terapeutice pentru pacienții cu risc înalt și dezvoltarea unor algoritmi avansați de diagnostic și predicție. Printr-o abordare integrativă, bazată pe medicina de precizie și pe utilizarea progreselor tehnologice emergente, se pot contura direcții inovatoare în prevenția și managementul insuficienței cardiace, îmbunătățind astfel prognosticul și calitatea vieții pacienților.

1. ASPECTE TEORETICE ȘI DIRECȚII MODERNE ÎN STUDIUL INSUFICIENȚEI CARDIACE

1.1. Epidemiologia, clasificarea, diagnosticul general și paradigmele actuale în insuficiența cardiacă cronică

1.1.1. Date generale și epidemiologice despre insuficiența cardiacă cronică

Insuficiența cardiacă cronică (IC) reprezintă una dintre cele mai importante cauze de morbiditate, mortalitate și consum de resurse medicale la nivel mondial. În prezent, peste 64,3 milioane de persoane suferă de această afecțiune. Costurile asociate tratamentului, reinternărilor și pierderii capacității funcționale sunt semnificative în toate sistemele de sănătate [1, 57].

IC nu reprezintă în sine o patologie diagnostică distinctă, ci mai degrabă un sindrom clinic format din simptome și semne clinice, care apar ca urmare a modificărilor structurale sau funcționale ale inimii, determinând creșterea presiunii intracardiacă ori un debit cardiac inadecvat, fie în repaus, fie în timpul efortului fizic. Cel mai frecvent, IC este cauzată de disfuncția miocardică sistolică, diastolică sau o combinație a acestora. [1,58].

În linii generale incidența IC este în creștere și acest factor se datorează îmbătrânirii populației, iar dacă efectuăm ajustarea conform vârstei, tendința ei este spre scădere în țările dezvoltate și acest lucru probabil reflectă un management mai bun a patologiei date [1, 59, 60, 61]. Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta IC la persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 80 de ani este de aproximativ 20%, atât pentru bărbați, cât și pentru femei [62]. În prezent, incidența insuficienței cardiace în Europa este estimată la 3 cazuri la 1.000 de persoane pe an pentru toate grupele de vârstă, respectiv 5 cazuri la 1.000 de persoane pe an în rândul adulților [1, 63, 64]. În Europa și SUA, incidența IC la persoanele cu vârsta de până la 65 de ani este de 0,40 cazuri la 1.000 de locuitori pe an, în timp ce la cei de peste 65 de ani aceasta crește la 5,8–7,3 cazuri la 1.000 de locuitori pe an [65, 66]. În concordanță cu rezultatele studiilor din Europa, un studiu realizat în Taiwan a demonstrat că incidența IC este de 0,02 cazuri la 1.000 de locuitori în grupa de vârstă 20–30 de ani și de 0,26 cazuri la 1.000 de locuitori în grupa de vârstă 20–44 de ani. [65]. Într-un studiu realizat în Suedia, care a inclus pacienți diagnosticați cu IC din registrul național de externare, s-a raportat că incidența IC a crescut cu 50% între 1987 și 2006 (de la 2,5 cazuri la 100.000 de locuitori în perioada 1987–1991 la 3,7 cazuri la 100.000 în perioada 2002–2006) în rândul persoanelor cu vârsta de 18–34 de ani și cu 43% (de la 10,2 la 14,6 cazuri la 100.000) în rândul celor cu vârsta de 35–44 de ani [67].

Prevalența IC crește odată cu vârsta, fiind estimată la 1–2% în populația generală [59, 68–71]. La persoanele sub 55 de ani, prevalența este de aproximativ 1%, poate depăși 10% la cei peste 70 de ani [72, 73] și ajunge până la 30% la cei cu vârsta de peste 85 de ani [74]. Datele din studiul

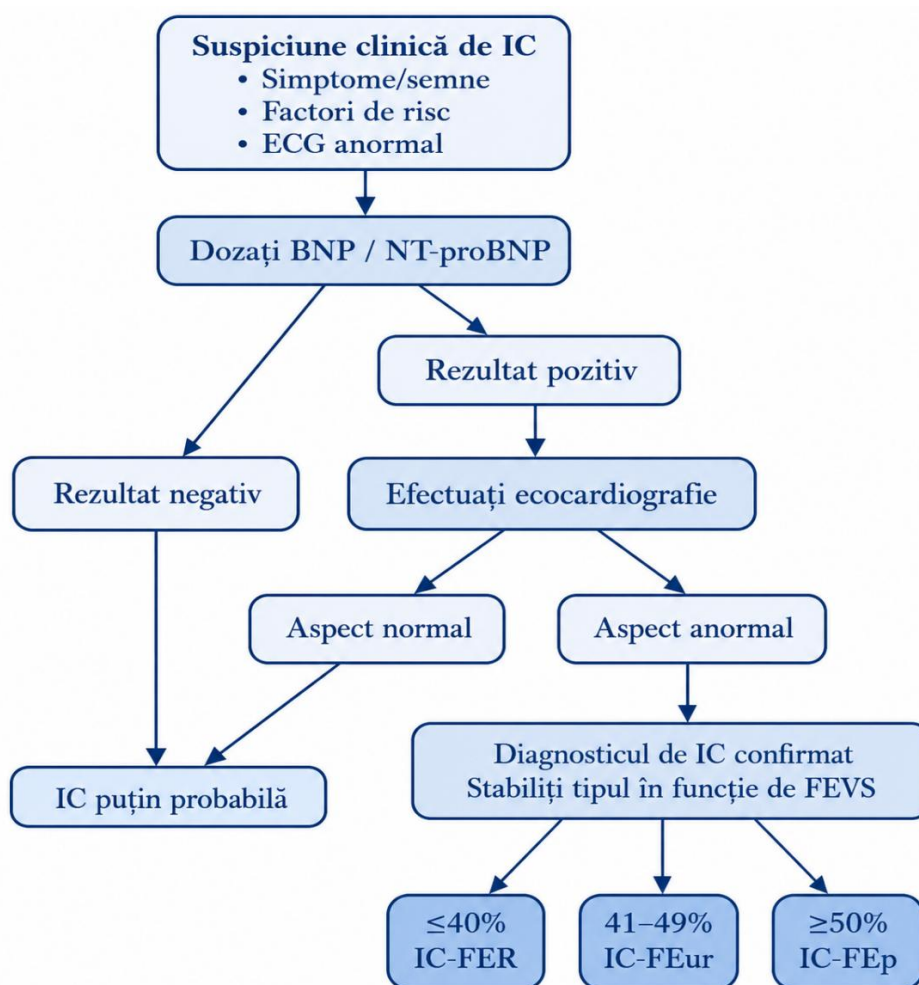


Figura 1. Schema generală de diagnostic al insuficienței cardiace

IC = insuficiență cardiacă; ECG = electrocardiograma; BNP = peptidul natriuretic de tip B; NT-proBNP = peptidul natriuretic tip pro-B azot-terminal; EcoCG = ecocardiografie; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; IC-FEUR = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; IC-FEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. Rezultatele ecocardiografice anormale sunt detaliate în capitol separat.¹ Factorii de risc asociați mai frecvent cu IC pot fi divizați în: Legați cu un stil de viață nesănătos: fumatul, alcoolul, sedentarismul și consumul de alimente bogate în grăsimi și sodiu; Legați cu prezența anumitor condiții medicale: fibrilația atrială, boala arterelor coronariene, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, valvulopatii, boală cronică de rinichi, antecedente de infarct miocardic acut și antecedente familiale de cardiomiopatie indusă de alcool. Într-un studiu efectuat în Spania s-a ajuns la concluzia că nu există nici o diferență între factorii de risc care duc la exacerbarea IC și reinternări la persoanele peste 40 de ani.² ECG de repaus în 12 derivații poate evidenția anomalii cum ar fi fibrilația atrială, undele Q, hipertrofia VS și complexe QRS lărgite. Un ECG normal face ca diagnosticul de IC să fie puțin probabil.³ Limitele superioare ale normalului presupune o concentrație plasmatică pentru BNP <35 pg/mL și a NT-proBNP <125 pg/mL. La persoanele cu fibrilație atrială sunt recomandate alte valori, astfel încât BNP >105 pg/mL, iar NT-proBNP >365 pg/mL. Ținem minte că valorile plasmatice a PN pot fi disproporțional scăzute la persoanele obeze.⁴ Efectuați alte investigații pentru confirmarea diagnosticului. NB! În cazul IC se recomandă la necesitate efectuarea și altor teste diagnostice funcționale și imagistice, care ar permite stabilirea etiologiei specifice. Acest lucru este destul de important căci ar permite tratament direcționat nu doar pe IC, dar cât și pe cauza specifică ce a dus la instalarea bolii.

Atlas au evidențiat o prevalență generală a insuficienței cardiace de 17 cazuri la 1000 de persoane (interval interquartil: 14–21). Valorile au variat semnificativ între state: 10–14/1000 în Spania și Țările de Jos, 14–17/1000 în Italia, Ungaria și Regatul Unit, 17–21/1000 în Suedia, Danemarca, Polonia și Cehia, iar cele mai ridicate prevalențe, de 21–39/1000, au fost înregistrate în Slovenia, Lituania și Germania [1]. Aceste date reflectă o heterogenitate semnificativă între țări,

în concordanță cu observațiile din rapoartele anterioare, sugerând atât diferențe reale de prevalență, cât și variații în practicile de raportare [3].

1.1.2. Principii generale de diagnostic al insuficienței cardiace cronice

Având în vedere complexitatea mecanismelor implicate în insuficiența cardiacă și diversitatea fenotipurilor clinice ce pot fi identificate printr-o analiză amplă, este esențială utilizarea unor instrumente standardizate pentru un diagnostic corect și precoce. În continuare, este prezentat un algoritm general de diagnostic al insuficienței cardiace cronice (Tabelul 1), care integrează criteriile clinice și paraclinice recomandate în practica actuală [1,75,76,77,78].

Tabelul 1. Clasificarea insuficienței cardiace cronice conform FEVS

Tipuri	Criteriul și caracteristică dominantă	Particularități clinice	Tratamente validate
IC-FEP	FEVS $\geq 50\%$ Disfuncție sistolică	mai frecvent gen feminin; sunt mai în vârstă; HTA, DZ, obezitatea, FiA, BCR, și comorbiditățile non-CV sunt mai frecvente decât la cei cu IC-FER; au o mortalitate mai scăzută față de pacienții cu IC-FER	iSGLT2 Diuretice
IC-FEUR	FEVS 41-49% Mixt	mai frecvent bărbați tineri; au o probabilitate mai mare de a avea BAC (50-60%); au o probabilitate mai mică de a avea FiA sau comorbidități non-CV; au o mortalitate mai scăzută față de pacienții cu IC-FER și mai apropiată de a celor cu IC-FEP.	iSGLT2 Diuretice
IC-FER	FEVS $\leq 40\%$ Disfuncție diastolică	mai frecvent sunt bărbați tineri; prezența FR CV, cum ar fi obezitatea și diabetul este mai des întâlnit la doamne decât la bărbați; au o probabilitate mare de a avea BAC; comorbiditățile CV sunt mai frecvente; femei IC-FER în comparație cu bărbații au șansă de supraviețuire mai bună.	IECA ARNI BRA Beta-blocanți ARM iSGLT2 Diuretice

iSGLT2 – Inhibitorii cotransportatorului sodiu-glucoză 2; IECA – Inhibitor ai enzimei de conversie a angiotensinei; ARNI – Inhibitor al receptorului angiotensinei-neprilizină; BRA – Blocanți receptorilor de angiotensină; ARM – Antagonist ai receptorilor mineralocorticoizi; IC-FEP – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată; IC-FEUR – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție ușor redusă; IC-FER – insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă; HTA – hipertensiune arterială; DZ – diabet zaharat; FiA – fibrilație atrială; BCR – boală cronică de rinichi; CV – cardiovascular; non-CV – non-cardiovascular; BAC – boala arterelor coronare; FR CV – factori de risc cardiovascular.

1.1.3. Clasificarea insuficienței cardiace cronice pe baza fracției de ejeție și a limitării funcționale NYHA: implicații clinice și terapeutice

La baza clasificării IC stă fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) [1, 58]. Astfel, conform acestui criteriu, se deosebesc trei tipuri de IC, în concordanță cu un raport recent privind Definiția Universală a Insuficienței Cardiace (Tabelul 1) [1, 65,75]. Pentru stabilirea diagnosticului de IC cu fracție de ejeție păstrată (IC-FEP), sunt necesare dovezi obiective ale prezenței unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale, compatibile cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng (VS) și/sau presiuni de umplere crescute, inclusiv niveluri crescute ale peptidelor natriuretice (PN). Cu cât numărul acestor anomalii este mai mare, cu atât crește

probabilitatea diagnosticului de IC-FEP. În cazul IC cu fracție de ejeție ușor redusă (IC-FEUR), identificarea altor dovezi de boală cardiacă structurală susține acest diagnostic. În schimb, pentru IC cu fracție de ejeție redusă (IC-FER), astfel de dovezi adiționale nu sunt necesare, fiind suficient criteriul $FEVS \leq 40\%$ [1].

Tabelul 2. Ponderea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică în conformitate cu FEVS

Tipuri Deservire	IC-FEP	IC-FEUR	IC-FER
Staționar	$\approx 50\%$		$\approx 50\%$
Ambulator (The ESC Long-Term Registry)	16%	24%	60%

De menționat că pacienții cu istoric de FEVS redusă, care se prezintă ulterior cu $FEVS \geq 50\%$ ar trebui să fie considerați ca având IC-FER cu recuperare sau „IC cu FEVS îmbunătățită”. În cazul acestor pacienți continuarea tratamentului pentru IC-FER este recomandată [79].

Puțin peste 50% din persoanele cu IC sunt femei [59, 80]. Distribuția procentuală conform FEVS este prezentată în tabelul 2 [72, 81, 82].

Tabelul 3. Clasificarea funcțională New York Heart Association pe baza severității simptomelor și a activității fizice

Clasa funcțională	Criteriul
Clasa I-a	Nicio limitare a activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu provoacă dispnee, oboseală sau palpitații excesive.
Clasa II-a	Ușoară limitare a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea fizică obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa III-a	Limitare marcată a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea mai redusă decât cea obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa IV-a	Incapabil să desfășoare orice activitate fizică fără apariția vreunui disconfort. Pot fi prezente simptome în repaus. Disconfortul se accentuează la efectuarea oricărei activități fizice.

Intoleranța la efort – manifestată prin fatigabilitate precoce și/sau dispnee la activitate fizică – reprezintă cea mai frecventă expresie clinică a insuficienței cardiace, având un impact semnificativ asupra capacității pacienților de a desfășura activitățile zilnice și, implicit, asupra calității vieții (QoL) [83,84]. O calitate a vieții scăzută este corelată cu un prognostic nefavorabil,

fiind asociată cu o rată crescută a reinternărilor și o mortalitate mai mare [1]. Severitatea simptomatologiei și a limitării funcționale este evaluată frecvent prin clasificarea NYHA (New York Heart Association), care se bazează pe toleranța la efort și gradul de disconfort perceput (tabelul 3). Este important de menționat că, chiar și pacienții cu simptome ușoare pot avea un risc semnificativ de spitalizare și deces, ceea ce subliniază necesitatea unei evaluări multidimensionale a stării clinice [1].

1.1.4. Paradigmele moderne de clusterizare și fenotipare în insuficiența cardiacă cronică

Deși clasificarea insuficienței cardiace pe baza fracției de ejeție a ventriculului stâng este larg utilizată în practica clinică, aceasta nu reflectă pe deplin complexitatea sindromului IC, care implică o combinație heterogenă de factori cardiovasculari și non-cardiovasculari, relevanți atât pentru fiziopatologie cât și pentru prognostic [85]. Acest aspect este cu atât mai important cu cât relația dintre FEVS și comorbidități poate fi bidirecțională, unele comorbidități influențând remodelarea miocardică, iar altele fiind consecința disfuncției cardiace [86,87].

1.1.4.1. Stratificarea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică în baza comorbidităților – modelul de clusterizare

În acest context, clasificarea pacienților cu IC pe baza comorbidităților asociate și gruparea acestora în grupe distincte (clustere) apare ca o alternativă mai relevantă clinic și din punct de vedere prognostic.

Tabelul 4. Abordări emergente în clasificarea insuficienței cardiace cronice

Studiu (autor, anul)	Nr. clustere identificate	Profiluri de clustere	Dimensiune eșantion	Țara / regiune	Observații privind prognosticul și impactul clinic
Chu Zheng et al., 2021	4	Metabolic, Ischemic, Povară mare, FiA-vârstnic	4063	China	Metabolic – cel mai bun prognostic; Povară mare – cel mai prost
Gimeno-Miguel A et al., 2019	6 la femei / 5 la bărbați	Cardiovascular, Metabolic, Respirator, Ischemic, Degenerativ, Neurovascular	14670	Spania	Neurovascular – risc crescut de evenimente CV; Metabolic – prognostic bun
Uszko-Lencer N. et al., 2022	5	Metabolic-diabetic, Metabolic-renal, Psihologic, Cașectic, Cel mai puține comorbidități	603	Olanda	Diabetic – FEVS cea mai mică (30%); Psihologic – FEVS cea mai mare (40%)
Claudia Gulea et al., 2021	5	Low-burden, Metabolic-vascular, Anemic, Ischemic, Metabolic	318384	SUA	Clusterele oferă diferență prognostică; sprijină terapia direcționată

Studiile recente au demonstrat că astfel de clustere prezintă profiluri clinice, terapeutice și evolutive diferite, iar riscul de evenimente adverse nu este uniform distribuit între ele, nici măcar după ajustarea pentru FEVS [88].

Această abordare a stat la baza mai multor studii recente care au aplicat tehnici de analiză de tip cluster pentru a clasifica pacienții cu insuficiență cardiacă în funcție de profilul comorbidităților asociate. Rezultatele acestor cercetări susțin ideea că subgrupurile definite astfel, prezintă diferențe relevante. În tabelul 4 sunt prezentate principalele studii care au investigat acest tip de clasificare, incluzând numărul de clustere identificate, profiluri principale și observații asupra prognosticului [85,89,90,91].

Aceste studii susțin emergența unei clasificări alternative în IC bazate pe comorbidități grupate în clustere, care completează sau înlocuiesc parțial clasificarea tradițională după FEVS. Importanța acestei abordări constă în capacitatea de a diferenția grupuri cu evoluții distincte, chiar în interiorul acelorași categorii de FEVS, susținând nevoia de stratificare fenotipică avansată și tratament individualizat.

1.1.4.2. Clasificarea fenotipică a insuficienței cardiace cronice – dimensiuni clinice, biologice și computaționale

Pe fundalul acestor constatări, se conturează tot mai evident ideea că insuficiența cardiacă, în special cea cu fracția de ejeție păstrată sau ușor redusă, necesită o abordare mult mai nuanțată decât simpla segmentare numerică a FEVS. Dincolo de gruparea pacienților în funcție de comorbiditățile asociate, tot mai des este vehiculat conceptul de clasificare fenotipică, cu potențial clinic și prognostic distinct, ca în cazul clusterizării. Literatura recentă propune mai multe astfel de fenotipuri, grupate convențional în trei categorii: clinice, biologice și obținute prin algoritmi oferite de inteligența artificială [92].

A) Fenotipuri clinice

1. Fenotipul vârstnic

Se caracterizează prin vârstă înaintată, fragilitate, sarcopenie și prezența multiplelor comorbidități (boală renală cronică, anemie, hipertensiune arterială). Este asociat cu disfuncție diastolică progresivă și răspuns terapeutic limitat [92].

2. Fenotipul obez (cardiometabolic)

Include pacienții cu obezitate centrală, sindrom metabolic, diabet zaharat și apnee obstructivă în somn. Mecanismele implică rigiditate arterială crescută, inflamație cronică și disfuncție ventriculară diastolică, fiind frecvent asociat cu niveluri scăzute de peptide natriuretice [92,93].

3. Fenotipul hipertensiunii arteriale

Reunește pacienți cu hipertensiune arterială cronică, remodelare concentrică de VS și fibroză interstițială. Hipertensiunea arterială este frecvent prezentă de mulți ani și rămâne insuficient controlată, având un rol central în inițierea și întreținerea disfuncției diastolice [92].

4. Fenotipul ischemic

Este caracterizat prin boala arterelor coronare și/sau disfuncției microvasculare coronariene. Acești pacienți prezintă adesea ischemie silențioasă, cu risc crescut de evenimente cardiovasculare și afectare funcțională progresivă. Comparativ cu fenotipul hipertensiunii arteriale, prevalența fenotipului ischemic este mai mic, dar totuși la moment se află la un nivel alarmant [92].

5. Fenotipul miopatiei atriului stâng

Caracterizat prin remodelare și disfuncție atrială stângă, cu sau fără fibrilație atrială, acest fenotip afectează umplerea ventriculară. Miopia atrială corelează cu rezervă scăzută de debit cardiac, rezistență vasculară pulmonară crescută și reducerea fluxului coronarian. Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată împărtășesc mecanisme comune, inclusiv deficitul de oxid nitric, însă miopia atrială poate persista independent de fibrilație, fără ameliorarea completă a simptomelor după restabilirea ritmului sinus. Evaluarea strain-ului atrial aduce valoare diagnostică importantă [94].

6. Fenotipul hipertensiunii pulmonare

Hipertensiunea pulmonară, predominant de natură venoasă, rezultată dintr-o creștere prelungită a presiunii de la nivelul atriului stâng, reprezintă cea mai frecventă etiologie a hipertensiunii pulmonare. Această creștere a presiunii în arterele pulmonare, inițial secundară disfuncției ventriculului stâng, poate fi complicată de apariția componentei arteriale, prin mecanisme pre- și post-capilare. Evoluția favorizează dezvoltarea disfuncției ventriculului drept, determinând congestie venoasă sistemică. Pacienții afectați prezintă o toleranță redusă la efort și un prognostic semnificativ rezervat [92].

B) Fenotipuri biologice

În încercarea de a obține o clasificare mai precisă a pacienților, s-a propus o segmentare bazată pe markeri biologici, avantajul fiind o suprapunere mai fidelă cu mecanismele patogenetice ale insuficienței cardiace, în special la cei cu fracția de ejecție păstrată. Până în prezent, au fost identificate patru fenogrupuri biologice distincte [92].

1. Fenotipul cu deficiență de peptide natriuretice

Include pacienți cu valori scăzute ale peptidului natriuretic de tip B (BNP) / peptidului natriuretic de tip pro-B N-terminal (NT-proBNP), în special la cei obezi sau tineri, la care diagnosticul poate fi omis dacă la stabilirea lui se va baza doar pe biomarkeri [95].

2. Fenotipul activării excesive a Inhibitorului Activatorului Plasminogenului (PAI-1)

Datele disponibile arată că această proteină, în cantitate crescută, are efecte semnificative asupra apariției și progresiei bolilor sistemului cardiovascular, datorită promovării sindromului metabolic, aterosclerozei și fibrozei cardiace. Producția de PAI-1 este stimulată de angiotensina II în adipocite. Acest fenotip este caracterizat prin inflamație și îmbătrânire accelerată, la pacienții cu multiple comorbidități metabolice [96].

3. Fenotipul sindromului cardiometabolic extrem

Reunește pacienți cu obezitate severă, diabet zaharat tip 2 și apnee obstructivă de somn, marcând un profil cu risc evolutiv ridicat și mecanisme multifactoriale proinflamatorii și prooxidative [92].

4. Fenotipul sindromului cord–ventricul drept–abdomen–rinichi

Specific pacienților vârstnici care se caracterizează prin creșterea presiunii venoase intra-abdominale, activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron, stres oxidativ, hipertensiune pulmonară și disfuncție de ventricul drept. Prognosticul este sever, iar gestionarea acestor pacienți necesită o abordare multidisciplinară [97].

C) Fenotipuri definite prin inteligență artificială

Identificate prin algoritmi de învățare automată, aceste fenotipuri combină date clinice, imagistice și biologice pentru a delimita subgrupuri specifice. Aceasta permite o stratificare mai avansată a insuficienței cardiace și oferă perspective promițătoare pentru individualizarea tratamentului [98,99].

Clasificarea fenotipică multiaxială – incluzând dimensiuni clinice, biologice și algoritmi de inteligență artificială – reflectă complexitatea reală a insuficienței cardiace cu FEVS păstrată și ușor redusă. Înlocuind abordările tradiționale centrate exclusiv pe parametri ecocardiografici, această abordare oferă o mai bună înțelegere a heterogenității bolii, o predicție mai precisă a evoluției și un fundament solid pentru medicina individualizată. Integrarea acestor modele în practica clinică reprezintă o etapă necesară pentru depășirea limitărilor terapeutice actuale [100].

Insuficiența cardiacă cronică reprezintă un sindrom complex, multifactorial, în continuă evoluție conceptuală. Deși clasificarea pe baza fracției de ejeție a ventriculului stâng rămâne piatra de temelie a diagnosticului și tratamentului, limitele sale devin evidente pe măsură ce înțelegerea fiziopatologică se aprofundează.

Abordările moderne, bazate pe profilul comorbidităților, fenotipurile clinice, biologice și modelele generate prin tehnici de inteligență artificială, oferă o perspectivă mult mai granulară asupra heterogenității insuficienței cardiace. Această stratificare avansată nu doar că optimizează evaluarea prognosticului, ci fundamentează tranziția spre o medicină individualizată, adaptată caracteristicilor fiecărui pacient. Integrarea acestor paradigme emergente în practica clinică

cotidiană este esențială pentru a depăși limitările tratamentelor actuale și pentru a îmbunătăți semnificativ rezultatele pe termen lung ale pacienților cu insuficiență cardiacă.

1.2. Profilul comorbid al pacientului cu insuficiență cardiacă cronică: comorbidități frecvente și caracteristici asociate

1.2.1. Povara comorbidităților cardiovasculare și non-cardiovasculare în insuficiența cardiacă cronică: prevalență și implicații prognostice

Pacienții cu IC prezintă multiple comorbidități, atât CV, cât non-CV, care accelerează progresia bolii, într-o măsură mai mare sau mai mică și agravează răspunsul la tratament [74]. Vârsta reprezintă factorul major ce determină existența multiplelor comorbidități (cresc heterogenitatea IC, făcând diagnosticul, tratamentul și managementul provocător, afectând medicina de precizie și crescând riscul de rezultate negative) ce arbitrar este definită ca două sau mai multe patologii cronice la un individ [85]. Numărul lor au tendința să crească până la 89 de ani, după care se determină un declin [101].

Conform informațiilor existente, prevalența comorbidităților este mai frecventă la pacienții cu IC, decât fără ea. M. N. Christiansen et al, în studiul lor au ajuns la concluzia că povara comorbidităților CV și non-CV este mai mare la pacienții cu IC [102]. Media comorbidităților prezente s-ar situa între 1.7-7.8 boli cronice per pacient [89]. În 20 de articole este indicat faptul că prevalența comorbidităților în eșantionul studiat au înregistrat cel puțin o comorbiditate cu o prevalență mai mare de 20%, iar în 15 din ele este indicat prezența multiplelor comorbidităților, CV, cât și non-CV, cu o prevalență mai mare de 20% [74, 103, 104, 105, 106]. În studiul efectuat de Gimeno-Miguel A et al, dar și în alte studii este menționat faptul că BAC și dereglările de ritm au prevalență mai mare la bărbați, în timp ce la doamne cea mai frecventă comorbiditate este HTA [89, 107].

Comorbiditățile CV în majoritatea cazurilor sunt responsabile de cazurile de deces, în timp ce cele non-CV (în special: BCR, DZ și anemia) de rata și durata de spitalizare [74, 108]. În ultimii 15 ani, riscul relativ de deces de cauză CV după diagnosticul de IC a scăzut cu 27%. Cu toate acestea, această îmbunătățire importantă a rezultatelor a fost distorsionată de o creștere cu 22% a ratelor de deces pe motiv non-CV [109]. Este cunoscut faptul că pacienții cu comorbidități non-CV și IC au un risc mai mare de mortalitate și durată de spitalizare mai lungă vs de cei ce nu prezintă comorbidități sau prezintă doar comorbidități CV [110]. Cu cât numărul de comorbidități este mai mare, cu atât este mai mare riscul de spitalizare [91].

Diferite studii au ajuns la concluzia că cele mai frecvente comorbidități non-CV prezente la pacienții cu IC sunt: anemia (prevalență aprox. 37%) [111], BCR (prevalență aprox. 55%) [111], deficitul de fier (prevalență 53-65%) [112], fiind responsabil în mai mult de 50% de cazuri de

dezvoltarea anemiei fierodeficitare [113, 114], depresia (prevalența până la 61%) [74], DZ (prevalența 23-47%) [115] și afecțiunile pulmonare (prevalența până la 63%) [116]. Următoarele comorbidități în ordinea descrescătoare au cel mai mare impact negativ asupra calității vieții legate de sănătate (HRQoL - health-related quality of life), indiferent de chestionarul utilizat: anemia și deficitul de fier, tulburările mentale și de comportament, DZ și afecțiunile pulmonare, în special bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) [103, 104]. Informația descrisă este ilustrată în figura 2. Deși mai puțin studiate, o asociere importantă statistic (impact negativ) a fost observată între BCR, disfuncția glandei tiroide, cancer, obezitate și HRQoL la pacienții cu IC [104, 108, 111].

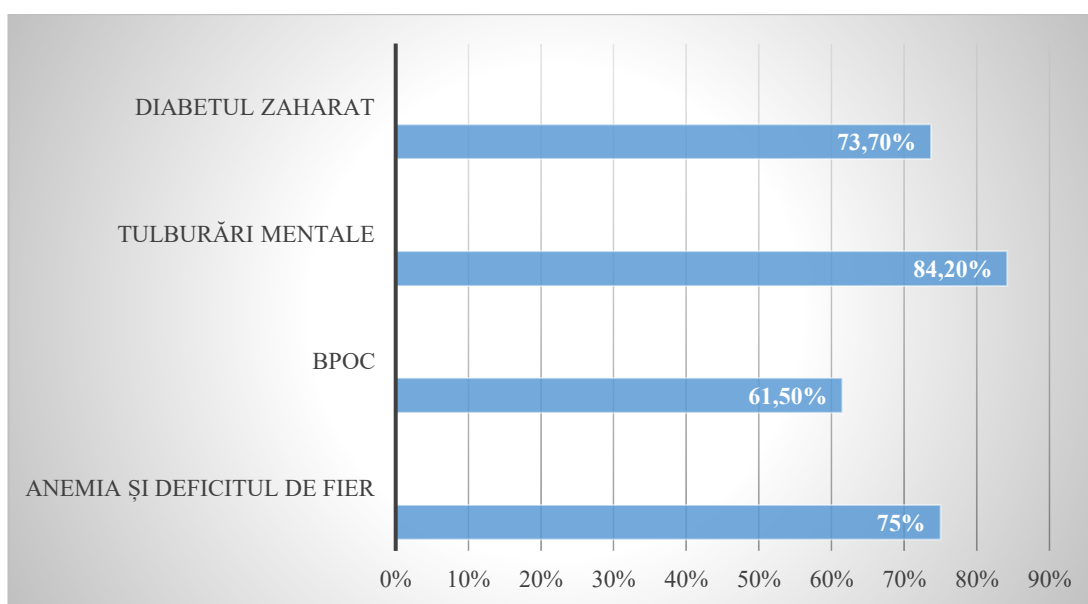


Figura 2. Analiza impactului negativ dintre comorbiditățile non-CV și HRQoL la persoanele cu insuficiență cardiacă

1.2.2. Analiza principalelor comorbidități asociate insuficienței cardiace cronice și influența acestora asupra manifestărilor clinice și a parcursului bolii

1.2.2.1. Interacțiunea clinică dintre insuficiența cardiacă cronică și fibrilația atrială

Insuficiența cardiacă și fibrilația atrială sunt patologii care frecvent coexistă, având factori de risc comuni precum vârsta înaintată, HTA, DZ sau obezitate [117,118]. Această asociere este bidirecțională: fiecare dintre ele poate reprezenta fie cauză, fie consecință pentru cealaltă, agravându-se reciproc printr-o serie de mecanisme [117, 119]. Proporția pacienților cu insuficiență cardiacă care dezvoltă fibrilație atrială crește progresiv odată cu vârsta și severitatea bolii. Atunci când fibrilația atrială reprezintă cauza principală a insuficienței cardiace (tahicardiomiopatie), evoluția clinică este în general mai favorabilă comparativ cu alte etiologii ale IC [120]. În schimb, apariția FiA pe parcursul IC este asociată cu un prognostic mai rezervat, caracterizat prin incidență crescută a accidentului vascular cerebral și mortalitate ridicată [1]. Studiile au ajuns la concluzia

că prezența FiA ca comorbiditate afectează mult rezultatul clinic, astfel încât, apariția ei pe parcursul bolii dublează riscul de deces, iar prezența sa la debut îl triplează [121].

IC favorizează dezvoltarea FiA printr-un ansamblu de mecanisme interconectate, ce includ creșterea presiunii în atriul stâng, dilatarea atrială, remodelarea electrică și structurală, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și inflamația sistemică [122, 123]. În special în IC-FEP, remodelarea atrială este influențată de inflamația cronică, disfuncția endotelială și infiltrarea miocardului și pericardului cu țesut adipos, a cărui acumulare este asociată cu incidență crescută de FiA, o evoluție clinică mai severă și apariția unei miopatii atriale comune atât în FiA, cât și în IC-FEP prin eliberarea de mediatori proinflamatori și profibrotici [118, 124]. În schimb, FiA poate agrava funcția cardiacă prin pierderea contribuției atriale la umplerea ventriculară, tahicardie persistentă, ritm cardiac neregulat și insuficiență mitrală funcțională, toate conducând la scăderea debitului cardiac și remodelare ventriculară [125].

Ambele entități sunt asociate cu îmbătrânirea celulară, stresul oxidativ, senescența miocardică și inflamația, factori care influențează atât remodelarea atriului stâng, cât și a ventriculului stâng [118]. Remodelarea atrială este mediată de mecanisme neurohormonale și inflamatorii, inclusiv prin activarea unor căi precum MAPK (mitogen-activated protein kinase), JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription), TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1), PDGFA (platelet-derived growth factor A) și NF- κ B (nuclear factor kappa B), toate influențate de presiunea atrială crescută și disfuncția ventriculară stângă [126]. Aceste modificări fiziopatologie comune justifică de ce în multe cazuri cele două patologii apar concomitent, dar și de ce tratamentele care influențează unul dintre mecanismele patogenice pot avea efecte favorabile și asupra celeilalte condiții [118].

Prevalența insuficienței cardiace este semnificativă în contextul FiA: aproximativ 33% în formele paroxistice și până la 56% în formele permanente. Deși AVC este cea mai discutată complicație a FiA, IC rămâne principala cauză de spitalizare și deces la acești pacienți [118]. Fibroza și remodelarea atrială creează un substrat favorabil formării trombilor. Conform unor studii recente, pacienții cu FiA și IC au un risc mai mare de 5 ori de a avea AVC decât populația generală [127]. Deși scorul CHA₂DS₂-VA(Sc) este utilizat pentru evaluarea riscului tromboembolic, utilitatea acestuia scade în cazul pacienților cu ambele afecțiuni, întrucât nu ține cont de subtipul sau severitatea IC [128]. Anticoagulatele orale directe (DOACs) sunt preferate în acest context, datorită eficacității și profilului mai bun de siguranță comparativ cu antagoniștii vitaminei K [118]. Din punct de vedere terapeutic, inhibitorii receptorilor de angiotensină-neprilizină (ARNI) s-au dovedit eficienți la pacienții cu IC-FER și au oferit efecte favorabile și în IC-FEP și IC-FEUR [129]. La pacienții care nu pot utiliza ARNI, inhibitorii enzimei de conversie

a angiotensinei (IECA) și sartanii rămân alternativă de primă linie. Studiile au arătat că IECA pot reduce incidența FiA de novo și severitatea episoadelor recurente [118].

Abordarea precoce de control al ritmului în FiA a câștigat teren în fața strategiei de control al frecvenței. Ablația prin cateter s-a dovedit superioară tratamentului medicamentos, mai ales la pacienții cu IC-FER, oferind beneficii legate de supraviețuire, reducerea spitalizărilor și îmbunătățirea fracției de ejeție [130]. De asemenea, date emergente susțin eficiența ablației prin cateter și în IC-FEP, cu ameliorarea capacității funcționale, scăderea presiunii capilare pulmonare și reducerea nivelurilor de NT-proBNP [131, 132].

În concluzie, interacțiunea complexă dintre FiA și IC necesită o abordare integrată, orientată spre identificarea precoce a remodelării atriale și ventriculare, controlul proceselor inflamatorii și metabolice și individualizarea managementului terapeutic în funcție de profilul pacientului și severitatea afectării miocardice. Progresele recente în fenotiparea bolii, utilizarea inteligenței artificiale pentru stratificarea riscului și monitorizarea continuă a ambelor afecțiuni deschid noi perspective pentru îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți [133].

1.2.2.2. Impactul infecției SARS-CoV-2 asupra pacienților cu insuficiență cardiacă

Patologiile infecțioase pot agrava simptomele IC și pot fi un factor precipitant pentru IC. Infecția cu SARS-CoV-2 influențează în mod direct și indirect evoluția insuficienței cardiace, exacerband formele cronice preexistente sau inducând IC de novo [134]. Riscul de apariție a IC rămâne crescut după faza acută a infecției. Studiile au indicat că pacienții vindecați de COVID-19 au un risc mai mare de a dezvolta IC în primele luni, în prezența comorbidităților, precum hipertensiunea arterială sau boala cardiovasculară preexistentă [135]. În plus, reinfectarea cu noi variante SARS-CoV-2 pare a fi asociată cu un risc suplimentar, mai ales în absența unei imunități consolidate [136].

Pacienții cu IC preexistentă prezentau un risc crescut de forme severe de COVID-19, necesitând mai frecvent internare în secții de terapie intensivă, ventilație mecanică și având o mortalitate spitalicească ridicată comparativ cu cei fără IC [137, 138]. Aceste constatări au fost confirmate și în cadrul studiilor observaționale multicentrice, inclusiv în registrele AHA (American Heart Association) și NACMI (North American COVID-19 Myocardial Infarction), unde prezența IC s-a asociat cu un risc de 4 ori mai mare de evenimente CV adverse [139, 140].

SARS-CoV-2 determină disfuncție miocardică prin multiple mecanisme fiziopatologice, inclusiv injurie virală directă asupra miocardului, răspuns inflamator excesiv cu creșterea nivelurilor de IL-6, TNF- α și proteinei C reactive – implicați în remodelarea miocardică –, activarea complementului, stres oxidativ, ischemie de cerere secundară hipoxemiei, disfuncție

endotelială și hipercoagulabilitate cu formare de microtrombi, toate contribuind la deteriorarea funcției ventriculare și apariția insuficienței cardiace acute sau cronice [134].

Studiile de tip RMN cardiac au evidențiat că până la 78% dintre pacienții aparent recuperați după COVID-19 prezentau semne de afectare cardiacă persistentă, iar 60% aveau inflamație activă miocardică, sugerând dezvoltarea unei forme postvirale de disfuncție cardiacă cronică [134].

Sindromul post-acut COVID-19 (Long COVID) reprezintă o altă dimensiune a acestei patologii. Simptomele persistente, precum fatigabilitatea, dispneea, palpitațiile sau scăderea toleranței la efort, se suprapun semnificativ cu tabloul clinic al IC, complicând diagnosticul diferențial [136, 141]. S-a observat că aceste manifestări pot apărea chiar și la pacienți care au avut forme ușoare de COVID-19 [141].

Pe de altă parte, pandemia a determinat un declin accentuat al internărilor pentru IC, atribuit atât temerii pacienților de a accesa sistemul medical, cât și a reorganizării priorităților din spitale. Astfel, pacienții cu IC au fost expuși riscului de agravare prin lipsa supravegherii medicale și a întreruperii tratamentului medicamentos [142]. În acest context, s-a remarcat creșterea utilizării telemedicinii și a serviciilor de telenursing, în încercarea de a menține continuitatea îngrijirilor medicale [143].

În concluzie, insuficiența cardiacă și COVID-19 formează un cerc vicios patologic, în care fiecare agravează evoluția celeilalte. Această interacțiune necesită o abordare multidisciplinară, evaluarea atentă a terapiei și monitorizarea pacientului pe termen lung. Respectarea tratamentului conform ghidurilor, continuarea terapiei în timpul internării și prevenția prin vaccinare rămân elemente esențiale pentru reducerea riscului de complicații cardiovasculare [134, 144].

1.2.2.3. Rolul altor comorbidități cardiovasculare și non-cardiovasculare în evoluția insuficienței cardiace cronice

BCR în majoritatea studiilor a fost identificată în toate cele 3 tipuri de IC, asociindu-se cu un risc mai mare de mortalitate și morbiditate [145]. Pacienții au mai mare șanse de a suferi de toxicitate medicamentoasă, ceea ce îi împiedică să beneficieze de tratament medical optim [146]. În timp ce BCR și agravarea funcției renale apar mai frecvent în IC-FEP în comparație IC-FEUR sau IC-FER, probabil datorită mecanismelor fiziopatologice comune, aceasta pare a fi mai puțin asociată cu o evoluție nefavorabilă în IC-FEP în comparație cu IC-FEUR sau IC-FER [147].

Incidența ICC la pacienții cu zone de infarct, este în continuă creștere, are un prognostic rezervat, reduce esențial din perspectiva supraviețuirii, afectează calitatea vieții și se asociază cu o morbiditate și invaliditate crescută [148]. IC în sine, predominant de etiologie ischemică, crește riscul de evenimente cardiovasculare (infarct miocardic, aritmii, accident vascular cerebral ischemic, deces CV). Aceste efecte nefavorabile asupra evoluției clinice au fost demonstrate la

subiecții asimptomatici fără BCV evidentă, la pacienții cu infarct miocardic acut sau în antecedente, la pacienții cu AVC acut sau în antecedente și la pacienții cu alte manifestări clinice ale BCV [149].

Prezența HVS este destul de frecventă la pacienții cu IC și cel mai probabil ea se datorează HTA, date ce sunt publicate în multiple registre, inclusiv și în studiu EPISERVE [1].

Prevalența hipotiroidismului la persoanele de peste 65 de ani este de aproximativ 3.1% la bărbați și 12.7% la doamne (date ce sunt în concordanță cu Euro Heart Failure Survey II) [89, 150].

Trăsăturile de personalitate par să aibă un impact mai mare asupra calității vieții și simptomelor de anxietate și depresie, decât gradul de afectare a FEVS [90]. Depresia are o prevalență de 2-3 ori mai mare la persoanele cu IC, decât în populația generală și în meta-analiza lui Rutledge et al, prevalența ei este de 21.5%, fiind asociată cu un prognostic mai prost, ceea ce ține de mortalitate, reinternare și statut funcțional. Ca factor de risc în dezvoltarea IC a fost demonstrată doar la femei și persoanele vârstnice cu HTA sistolică [89, 150, 107].

Fragilitatea este mai răspândită la pacienții cu IC decât în populația generală și poate apărea până la 45% dintre pacienți, conform unei meta-analize recente [151]. Pacienții cu IC au de șase ori mai multe șanse de a fi fragili, și persoanele fragile au un risc semnificativ crescut de a dezvolta IC [1]. Fragilitatea este asociată cu un risc mai mare de deces, spitalizări și declin funcțional, precum și cu o durată mai lungă de spitalizare [152]. În plus, fragilitatea este un predictor puternic al efectelor adverse post-implantare la pacienții supuși unui tratament cu CRT sau chirurgia cardiacă [153].

Comorbiditățile cardiovasculare și non-cardiovasculare asociate insuficienței cardiace cronice, precum boala cronică de rinichi, ischemia miocardică, hipertrofia ventriculară stângă, disfuncțiile endocrine, tulburările psihice și fragilitatea, etc, contribuie semnificativ la agravarea stării clinice și la limitarea eficienței terapeutice. Impactul lor asupra prognosticului este variabil, dar cumulativ, afectând mortalitatea, calitatea vieții, riscul de spitalizare și toleranța la tratament. Recunoașterea acestor condiții și integrarea lor în deciziile clinice sunt esențiale pentru optimizarea managementului pacientului cu insuficiență cardiacă cronică.

1.2.2.4. Distribuția comorbidităților în insuficiența cardiacă cronică: diferențe clinice între pacienții tineri și vârstnici cu insuficiență cardiacă

Având în vedere impactul major al comorbidităților asupra evoluției insuficienței cardiace, este important de subliniat că profilul clinic și etiologic al pacienților variază semnificativ în funcție de vârstă. Prin urmare, o analiză diferențiată pe grupe de vârstă aduce informații relevante pentru o mai bună înțelegere a evoluției bolii și adaptarea tratamentului la profilul pacientului.

Deși etiologia IC diferă între persoanele mai tinere versus mai în vârstă, studii care să investigheze impactul comorbidităților asupra evoluției clinice și a prognosticului IC între diferite grupe de vârstă sunt limitate, în special la persoanele între 20 și 60 de ani. Studiile recente notează faptul că incidența IC la persoanele mai tinere în ultimele decade este în continuă creștere, în timp ce la persoanele mai în vârstă tendința generală este în scădere [65].

Distribuția comorbidităților variază semnificativ odată cu vârsta. La persoanele sub 65 de ani se înregistrează o prevalență mai mică de: HTA, IM vechi, FiA, dislipidemie, BCR (cu excepția celor între vârsta 20-29 de ani), AVC, atac ischemic tranzitor (ATI), BAP și cancer. În schimb, în această grupă este mai frecventă prezența depresiei, astmului bronșic (în special sub 40 de ani), precum și comportamentele cu risc, cum ar fi consumul de alcool și fumatul. Prevalența comorbidităților non-CV este mai des întâlnită în grupele de vârstă adulți tineri (<50 de ani) și vârstă medie (50-69 ani), iar a celor CV în grupa de vârstă înaintată (>70 de ani) [65].

Cea mai frecventă cauză a IC în grupul adulților tineri se consideră cardiomiopatia dilatativă (CMPD), urmată de HTA și etiologie ischemică. Se observă o corelație directă între vârstă și etiologie: prevalența hipertensiunii arteriale crește de la 5% la 15–17% odată cu înaintarea în vârstă, iar cea a ischemiei de la 15–16% la 65–68%. În schimb, prevalența cardiomiopatiei dilatative scade de la 62% în grupa 20–39 ani la 9% la pacienții ≥ 70 ani ($p < 0.0001$). Alte cauze posibile, precum bolile cardiace congenitale sau miocarditele, au importanță în special în decada a treia de viață [65].

La pacienții vârstnici (>65 de ani), comorbiditățile non-cardiovasculare au un impact bine documentat asupra mortalității și prognosticului. Cu cât numărul acestora este mai mare, cu atât prognosticul devine mai rezervat, accentuând necesitatea unei evaluări globale a stării de sănătate și a vulnerabilității biologice [65, 102].

Diferențele de vârstă în profilul comorbidităților reflectă nu doar particularitățile fiziopatologice ale insuficienței cardiace, ci și provocările legate de prevenție, diagnostic și tratament. Înțelegerea acestor variații este esențială pentru individualizarea intervențiilor și optimizarea rezultatelor clinice în funcție de vârstă.

1.2.2.5. Interacțiuni fiziopatologice comune între insuficiența cardiacă cronică și comorbiditățile asociate: rolul dereglărilor metabolice și al inflamației sistemice

Înțelegerea mecanismelor patogenice subiacente și identificarea strategiilor terapeutice potențiale atât pentru insuficiența cardiacă, cât și pentru comorbiditățile asociate reprezintă un demers valoros. Metabolismul și inflamația joacă un rol esențial în fiziopatologia insuficienței cardiace și a comorbidităților acesteia, putând constitui legătură patogenică importantă dintre ele [154].

Insuficiența cardiacă este caracterizată de un dezechilibru profund al metabolismului energetic cardiac, fiind un proces complex care implică atât modificări metabolice, cât și fenomene inflamatorii sistemice. Remodelarea metabolică ce survine în trecerea de la o funcție cardiacă normală la una anormală este considerată atât un mecanism declanșator, cât și o consecință a progresiei IC [154].

Cordul necesită un aport continuu ridicat de adenosin trifosfat (ATP) pentru a-și menține funcția mecanică. În condiții fiziologice, energia este furnizată predominant prin oxidarea acizilor grași (60–90%) și, în proporții mai mici, prin metabolizarea glucozei și a lactatului [155]. Există un mecanism fin de echilibrare a utilizării substraturilor energetice, cunoscut sub denumirea de ciclul Randle, prin care oxidarea acizilor grași inhibă glicoliza și invers. Această flexibilitate metabolică este esențială pentru adaptarea rapidă a cordului la stresul acut [154, 155].

În insuficiența cardiacă, această balanță este perturbată: oxidarea acizilor grași scade, iar glicoliza crește, fenomen asemănător adaptării la ischemie [155, 156]. Pe termen lung, remodelarea metabolică devine maladaptativă, favorizând acumularea de metaboliți toxici (lipide intracelulare, specii reactive de oxigen), care agravează disfuncția cardiomiocitelor și progresia IC [155, 157]. Alterarea metabolismului aminoacizilor, în special a aminoacizilor cu lanț ramificat, joacă un rol important în aceste procese. Acumularea lor prin disfuncții de catabolism favorizează rezistența la insulină și stresul oxidativ, contribuind astfel la agravarea insuficienței cardiace [158]. Dezechilibrul homeostaziei ionilor de sodiu (Na^+) și calciu (Ca^{2+}) determină dereglări suplimentare ale metabolismului energetic cardiac, afectând direct producția de ATP și contractilitatea cardiomiocitelor [159, 160, 161, 162].

Inflamația cronică sistemică reprezintă un alt pilon major al fiziopatologiei IC. Niveluri crescute de citokine proinflamatorii, precum interleukina-1 beta ($\text{IL-1}\beta$), interleukina-6 (IL-6), factorul de necroză tumorală alfa ($\text{TNF-}\alpha$) și factorul nuclear kappa B ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), sunt frecvent detectate la pacienții cu IC. Inițial considerată o consecință și nu o cauză a bolii, inflamația a câștigat recunoaștere ca participant activ în progresia IC, mai ales după demonstrarea eficacității inhibiției $\text{IL-1}\beta$ cu canakinumab [154]. Activarea imunității înnăscute și adaptative prin mecanisme inflamatorii declanșate de receptori de recunoaștere a pattern-urilor (PRR, cum sunt receptorii de tip NOD și receptorii Toll-like) contribuie la hipertrofia, fibroza și remodelarea matricei extracelulare a cordului [163, 164, 165, 166]. Microinflamația vasculară stimulează secreția de factor de creștere și transformare beta ($\text{TGF-}\beta$), favorizând fibroza și rigidizarea ventriculară, modificări caracteristice ce apar în IC-FEP [167, 168].

Astfel, după cum arată cercetările recente, procesele metabolice și inflamatorii implicate în insuficiența cardiacă nu acționează izolat, ci sunt profund interconectate cu comorbiditățile asociate. Departe de a fi evenimente independente, insuficiența cardiacă și bolile cronice

coexistente, împărtășesc căi patogenetice comune, bazate pe disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ și activarea căilor inflamatorii sistemice [154].

Această suprapunere fiziopatologică este susținută de factori de risc comuni, cum ar fi vârsta înaintată, sedentarismul și disfuncția endotelială, și se reflectă clinic în fenotipuri distincte de insuficiență cardiacă, adaptate la profilul comorbidităților asociate. Activarea axei IL-1 β /NF- κ B, dereglarea receptorilor PPAR (receptori activați de proliferatorul peroxizomilor) și acumularea metaboliților toxici, inclusiv acizi grași neesterificați și BCKAs (acizi cetonici derivați din aminoacizi cu lanț ramificat), constituie fundamentele moleculare ale acestor interacțiuni patologice [169, 170].

Legătura dintre tipurile IC și comorbidități reflectă aceste baze comune: pacienții cu IC-FEP sunt adesea caracterizați prin sindrom metabolic, hipertensiune arterială și vârstă înaintată, în timp ce cei cu IC-FER prezintă frecvent profil ischemic, disfuncție renală și inflamație sistemică. Remodelarea metabolică și inflamația acționează astfel ca punți fiziopatologice între patologii cardiovasculare și cele sistemice [154].

În concluzie, insuficiența cardiacă trebuie înțeleasă ca rezultatul interacțiunii complexe dintre dereglările metabolice și inflamația cronică sistemică, procese care, în același timp, favorizează și sunt amplificate de comorbiditățile asociate. Această perspectivă integrativă justifică adoptarea unor strategii terapeutice ținute asupra mecanismelor fundamentale ale bolii, susținând dezvoltarea medicinei individualizate.

Profilul comorbid al pacientului cu insuficiență cardiacă cronică reflectă complexitatea sindromului, evidențiind o suprapunere fiziopatologică între insuficiența cardiacă și numeroase afecțiuni cronice, atât cardiovasculare cât și non-cardiovasculare. Interacțiunea dintre comorbidități și insuficiența cardiacă este bidirecțională, contribuind la agravarea reciprocă și la dificultăți suplimentare în managementul bolii. În acest context, abordarea pacientului cu IC trebuie să fie integrativă, axată pe medicina individualizată, având în vedere nu doar FEVS, ci și profilul complet de comorbidități, pentru a permite stratificarea riscului și optimizarea tratamentului.

1.3. Ecocardiografia convențională și avansată în insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă este epifenomenul a diferitor boli cardiovasculare, recunoașterea precoce a diagnosticului și selecția adecvată a strategiei terapeutice sunt esențiale pentru îmbunătățirea evoluției clinico-prognostice a pacienților cu IC. Deși examinarea clinică reprezintă un element important, aceasta poate fi neconcludentă în prezența simptomelor ambigue sau a comorbidităților, fiind necesar să fie completată prin metode instrumentale pentru o precizare corectă a diagnosticului și o caracterizare precisă a profilului hemodinamic al IC.

Ecocardiografia, datorită contribuției sale informative și al aplicabilității extinse în populația generală, s-a impus ca o metodă crucială pentru evaluarea diagnostică și stratificarea prognostică a pacienților cu IC. Pe lângă parametrii convenționali și larg validați în practica clinică („parametrii vechi”), datorită progreselor tehnologice recente, ecocardiografia, oferă informații noi care, în perspectivă, pot rafina evaluarea funcției cardiace și pot deschide noi direcții în identificarea pre-clinică și optimizarea strategiilor terapeutice pentru pacienții cu IC [171].

1.3.1. Parametrii ecocardiografici convenționali în insuficiența cardiacă

Ecocardiografia este esențială pentru identificarea patologiilor cardiace sau a altor condiții la pacienții cu IC manifestată clinic. În plus, ecocardiografia poate detecta afecțiuni cardiace încă din faza asimptomatică, permițând aplicarea precoce a măsurilor terapeutice, limitând apariția sau progresia IC către stadii clinice avansate[171].

În Tabelul 5 sunt prezentate indicii morfo-funcționali convenționali, validați prin utilizarea clinică la pacienții cu IC, împreună cu limitările și precauțiile interpretative aferente. În esență, parametrii ecocardiografiei convenționale sunt orientați spre evaluarea funcției de pompă, a profilului de umplere al ventriculului stâng (VS) și a hemodinamicii ventriculului drept (VD).

Fracția de ejeție (FE) a VS este cel mai relevant parametru pentru încadrarea fiziopatologică și stratificarea prognostică a IC. Conform ghidurilor, precum a fost descris în capitolele anterioare, valorile FE sunt utilizate pentru a defini tipurile de IC. Totuși, capacitatea de diferențiere a FE și concluziile obținute din studiile clinice asupra IC se bazează predominant pe tehnici bidimensionale (2D), care pot fi influențate de geometria cavității ventriculare și acuratețea delimitării endocardului. În consecință, clasificarea IC este fiabilă în cazul valorilor extreme ale fracției de ejeție, fie reduse, fie normale, însă acuratețea acestora poate fi afectată în zona valorilor intermediare, din cauza variabilității și reproductibilității limitate a măsurătorilor obținute prin ecocardiografia 2D [172, 173].

Un instrument esențial pentru caracterizarea și stratificarea riscului pacienților cu IC prin intermediul ecocardiografiei este studierea disfuncției diastolice ale VS. Modelul de relaxare deficitară se caracterizează printr-un raport mitral E/A $\leq 0,75$, un timp de decelerație al unde E (EDT) prelungit și un timp de relaxare izovolumetric (IVRT) de obicei > 100 ms. Anomaliile de relaxare pot afecta umplerea VS la vârstnici, chiar în prezența unor presiuni de umplere normale, manifestându-se printr-o viteză redusă a unde E, creșterea vitezei unde A, raport E/A $\leq 0,75$ și EDT prelungit. IVRT se prelungește odată cu vârsta, pe măsură ce relaxarea VS încetinește [174].

Pacienții cu IC-FEP nu prezintă neapărat același grad de disfuncție diastolică ca cei cu IC-FER, deoarece la primii funcția sistolică miocardică nu este sever afectată, însă cavitatea ventriculară tinde să fie rigidă, iar presiunile de umplere crescute; acestea fiind motivul pentru care

aritmii atriale sunt observate mai frecvent la acești pacienți. De asemenea, disincronia nu este o caracteristică frecvent întâlnită la pacienții cu IC-FEP, spre deosebire de cei cu IC-FER. Aceste constatări ar trebui să ghideze alegerea celei mai adecvate strategii terapeutice, odată ce natura și amploarea disfuncției fiziologice au fost clar identificate și corelate cu simptomele pacientului [175].

Tabelul 5. Parametrii ecocardiografici convenționali utilizați în insuficiența cardiacă

		Valori normale sau intervale	Avantaje	Dezavantaje
Funcția sistolică	FE VS	52–72% la ♂ 54–74% la ♀	✓ Simplitate și bună corelație cu prognosticul pacientului. ✓ Instrument convenabil în practica clinică zilnică.	✓ Dependent de presarcină. ✓ Lipsa corelației cu semnele și simptomele pacientului. ✓ Dependență de geometria VS și de detecția marginilor endocardice.
	VTI TEVS și IVB	VTI TEVS ≥ 15 cm IVB ≥ 30 mL/m ²	✓ Parametru cantitativ de încredere care reflectă cu adevărat starea circulatorie și perfuzia globală și de organ.	✓ Estimare indirectă a IVB real. ✓ Dependent de evaluarea diametrului TEVS.
	FAC VD 2D	FAC VD 2D $\geq 35\%$	✓ Estimează funcția sistolică globală a VD, reflectând atât componentele longitudinale cât și cele radiale.	✓ Reproducibilitate interobservator moderată.
	TAPSE	TAPSE ≥ 17 mm	✓ Valoare prognostică.	✓ Oferă o informație parțială despre funcția globală a VD.
	TDI S'	S' ≥ 9.5 cm/s	✓ Foarte reproductibil. ✓ Bună corelație cu alte măsuri ale funcției sistolice a VD.	✓ Reprezintă parțial funcția globală a VD.
Funcția diastolică	LAVi	LAVi < 34 mL/m ²	✓ Potrivit pentru estimarea efectelor cronice ale presiunilor de umplere crescute.	✓ Presupuneri geometrice despre forma AS. ✓ Sensibilitate scăzută în detectarea creșterilor precoce ale presiunilor de umplere ale VS.
	E/A	E/A ≤ 0.75	✓ Ușor de utilizat pentru estimarea funcției relative a AS și a presiunilor de umplere ale VS.	✓ Dependent de vârstă. ✓ Sensibilitate scăzută.
	E/e'	E/e' < 15	✓ Cel mai utilizat instrument neinvaziv pentru estimarea presiunii în artera pulmonară.	✓ Sensibilitate scăzută. ✓ Distorsionat de inele protetice, valve artificiale, calcificări mitrale și regurgitare.

E/A: raportul dintre viteza undei E și a undei A mitrale; E/e': raportul dintre unda E și viteza medie timpurie miocardică obținută prin imagistica Doppler tisulară; LAVi: indicele volumului atrului stâng; VS: ventriculul stâng; LVAD: dispozitiv de asistare a ventriculului stâng; FE VS: fracția de ejeție a ventriculului stâng; VTI TEVS: integrală timp-viteză în tractul de ejeție al ventriculului stâng; VD: ventriculul drept; VD 2D FAC: schimbarea fracțională a ariei ventriculului drept în două dimensiuni; IVB: indicele volumului bătaie; TAPSE: excursia sistolică a planului inelului tricuspidian; TDI S': unda S obținută prin imagistica Doppler tisulară.

O serie de evaluări ecocardiografice au fost sugerate în recomandările recente pentru estimarea non-invazivă a presiunilor de umplere ale VS (PUVS). Informații diagnostice

suplimentare, dincolo de cele oferite de înregistrările vitezei fluxului mitral, pot fi obținute din studiul vitezelor fluxului venos pulmonar (PVF), imagistica Doppler tisulară (TDI), analiza combinată a fluxului mitral și TDI și estimarea presiunilor în artera pulmonară [176].

La pacienții cu IC-FEP un model de relaxare anormală poate fi asociat cu creșterea PUVS, în special în prezența unui atriu stâng (AS) mărit ($\text{volum} > 34 \text{ mL/m}^2$), a unui raport E/medie a vitezei miocardice precoce ($\text{medie } E/e' > 14$), a unei diferențe crescute între durata PVF și viteza fluxului mitral în timpul contracției atriale ($> 30 \text{ ms}$), și a presiunilor pulmonare sistolice și/sau diastolice crescute. Raportul E/e' este mai puțin dependent de vârstă decât undele mitrale E și A, iar o medie $E/e' > 14$ are o specificitate ridicată pentru creșterea PUVS.

Totuși, mulți pacienți prezintă un raport E/e' între 8 și 14, ceea ce reflectă sensibilitatea scăzută a metodei. Astfel, în această zonă „gri”, sunt necesare investigații suplimentare.

Raportul E/e' poate fi distorsionat de inele chirurgicale, proteze valvulare, calcificări mitrale și regurgitare, iar acuratețea sa este incertă la pacienții cu IC avansată, debit cardiac (DC) foarte scăzut și volume mari ale VS.

Ameliorarea funcției diastolice ca urmare a terapiei optimizate poate, de asemenea, îmbunătăți DC și indicele cardiac, așa cum s-a demonstrat recent la pacienți cu ICA sau cronică, indiferent de FE a VS.

Deși parametrii ecocardiografici din Doppler pulsat mitral, PVF, TDI și presiunile estimate în artera pulmonară sunt metode non-invasive de evaluare a PUVS, acuratețea și reproductibilitatea lor sunt limitate de impactul frecvenței cardiace asupra duratei fazelor ciclului cardiac, de aritmiile frecvent întâlnite și de faptul că nu pot fi generalizate la toți pacienții, indiferent de FE a VS.

Aceste limitări evidențiază nevoia utilizării unei abordări multiparametrice, în special la pacienții cu IC-FEP sau IC-FEUR. Pentru a depăși limitările menționate ale ecocardiografiei Doppler în repaus, pot fi utilizate tehnici ecografice cardiace alternative pentru detectarea PUVS, atât la pacienții cu IC-FER, cât și la cei cu IC-FEP. Pentru a obține informații clinice relevante, este important să se coreleze datele despre fluxul diastolic cu constatările clinice și cu evaluarea peptidelor natriuretice circulante [177].

Funcția AS este strâns legată de funcția VS, deoarece AS reprezintă unul dintre principalii determinanți ai umplerii VS, contribuind la menținerea volum bătaie (VB) și la reducerea presiunii de umplere. Dovezile tot mai numeroase și progresele în imagistica cardiovasculară oferă o înțelegere mai bună a funcției atriale, evidențiind rolul important pe care aceasta îl joacă în IC, indiferent de fracția de ejeție (atât în IC-FER, cât și în IC-FEP/IC-FEUR) [178]. Estimarea 2D a volumului AS se realizează la sfârșitul sistolei VS, utilizând tehnica sumării discurilor în două planuri. Volumul AS este indexat la suprafața corporală (LAVi), iar limita superioară a valorii

normale prin ecocardiografie 2D este definită ca fiind 34 mL/m². Volumul AS poate fi, de asemenea, cuantificat prin ecocardiografie transtoracică 3D, care s-a demonstrat că este mai precisă în comparație cu rezonanța magnetică cardiovasculară (RMN) și are o valoare prognostică superioară. Dilatarea AS este un predictor independent de mortalitate, IC și FiA. De asemenea, reprezintă un marker al cronicității disfuncției diastolice a VS. LAVi este adecvat pentru estimarea efectului cronic al presiunilor de umplere crescute, însă are o sensibilitate scăzută în detectarea creșterilor precoce ale acestor presiuni. Prin urmare, trebuie întotdeauna interpretat în combinație cu alți parametri ecocardiografici. Vitezele de umplere ale VS măsurate prin Doppler cu undă pulsată pot fi utilizate cu ușurință pentru estimarea funcției relative a AS și a presiunilor de umplere ale VS. Raportul E/A al VS estimează contribuția relativă a funcției de pompă atrială: un raport $E/A \leq 0,75$ este asociat cu presiuni atriale normale, iar un raport $E/A \geq 2,0$ sugerează presiuni atriale crescute [179].

Semnele și simptomele IC pot rezulta, de asemenea, din disfuncția VD, determinată de anomalii structurale și/sau funcționale. În cele mai multe cazuri apare ca urmare a unei supraîncărcări de presiune (cum ar fi în embolia pulmonară acută sau hipertensiunea pulmonară cronică), a unei suprasarcini de volum (de exemplu, regurgitări tricuspidiene sau pulmonare) sau a unei contractilități diminuate a VD din cauza afecțiunilor pericardice, miocardice, coronariene și/sau valvulare. VD are o geometrie tridimensională complexă, iar funcția sa sistolică este complicată, implicând nu doar deplasarea longitudinală a inelului tricuspidian spre apex, ci și mișcarea spre interior a peretelui liber și a apexului, precum și a porțiunii din tractul infundibular. În acest caz, ecocardiografia a devenit esențială în evaluarea volumului și funcției VD. În primul rând, evaluarea include fracția de scurtare a ariei VD (FAC), care oferă o estimare a funcției sistolice globale a VD (norma $\geq 35\%$), excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE), care măsoară funcția longitudinală a VD (norma ≥ 17 mm), și viteza sistolică a planului lateral tricuspidian măsurată prin TDI (S'), corelată cu alte măsurători ale funcției sistolice globale a VD (valori normale $\geq 9,5$ cm/s) [179].

Într-un studiu realizat de Ansari și colaboratori, care a inclus un lot de 625 de pacienți cu IC de novo, s-a constatat că aproximativ o treime dintre aceștia prezentau disfuncție a VD, definită printr-o valoare TAPSE sub 17 mm. În contextul uptitrării progresive a terapiei medicamentoase ghidate de recomandările actuale, s-a observat o recuperare a funcției VD la 49% dintre pacienți, fenomen care s-a corelat semnificativ cu o evoluție clinică favorabilă.

La pacienții cu IC-FER și regurgitare mitrală secundară (RMS), intervenția percutanată de reparare a valvei mitrale a condus la o îmbunătățire a funcției VD la aproximativ 40% dintre cazuri. Această ameliorare funcțională s-a asociat cu o supraviețuire pe termen lung semnificativ mai

bună, fără necesitatea transplantului cardiac, precum și cu o reducere a riscului de spitalizare recurentă pentru decompensare cardiacă [180].

Monitorizarea ecografică a stării de congestie pe durata spitalizării pentru IC a devenit o practică uzuală, utilizând parametri precum diametrul venei cave inferioare (VCI), raportul de distensibilitate jugulară sau numărul de linii B pulmonare detectabile. Evaluarea ecocardiografică a congestiei subclinice reziduale înainte de externare este recomandată, întrucât aceasta poate avea un important rol prognostic și poate ghida în mod eficient deciziile terapeutice post-spitalizare [181].

1.3.2. Metode ecocardiografice avansate în insuficiența cardiacă

FE, deși constituie un parametru cu relevanță clinică majoră în evaluarea funcției cardiace, nu reflectă fidel contractilitatea miocardică în mod izolat. Aceasta este influențată semnificativ de condițiile de încărcare ale VS – presarcina și postsarcina – chiar și în prezența unei contractilități neschimbate [182].

Tabelul 6. Parametrii avansați ecocardiografici în insuficiența cardiacă

Funcția	Parametru	Valori normale / intervale	Avantaje / Dezavantaje
Funcția sistolică	GLS VS	GLS VS $\leq$ -20%	Avantaje: - Instrument valoros și mai sensibil pentru evaluarea funcției sistolice a VS Dezavantaje: - Variabilitate în măsurători și dependență de calitatea imaginii și achiziției
Funcția sistolică	Muncă miocardică globală (GMW)	GCW 1582–2881 mmHg% GWW 226 $\pm$ 28 mmHg%	Avantaje: - Metodă neinvazivă de evaluare a muncii miocardice Dezavantaje: - Dependent de calitatea imaginii - Lipsa studiilor multicentrice de validare
Funcția sistolică	VD FWLS	VD FWLS $\leq$ -20%	Avantaje: - Cel mai fiabil indice al contractilității VD - Bun predictor al disfuncției VD după implantarea LVAD Dezavantaje: - Dependent de calitatea imaginii și corectitudinea achiziției
Funcția diastolică	PALS	PALS 38–41%	Avantaje: - Prezice mai bine presiunile de umplere crescute ale VS decât LAVi - PALS < 15% are sensibilitate și specificitate bună pentru a prezice o presiune $\geq$ 18 mmHg Dezavantaje: - Dependență de calitatea imaginii, ritm și achiziție corectă

Distribuția tridimensională a fibrelor miocardice generează o funcție contractilă complexă, cuprinzând trei componente principale: scurtarea longitudinală, contracția circumferențială și îngroșarea radială. În modelul clasic al funcției de pompă cardiacă, FE reflectă în principal contribuția contracției circumferențiale, fiind mai puțin sensibilă la modificările componentelor longitudinale și radiale. Astfel, valori normale ale FE pot coexista cu o afectare semnificativă a funcției longitudinale sau radiale, fenomen definit drept disociere funcțională a contractilității miocardice [183].

Progresele recente în imagistica cardiacă, în special prin utilizarea tehnicilor de evaluare a deformării miocardice (strain) și a tehnologiei speckle tracking (STE) (Tabelul 6), au permis o caracterizare mai precisă a funcției sistolice ale VS.

Acești indici permit identificarea precoce a disfuncției contractile, chiar în stadii subclinice și în contextul unei FE păstrate, cum este în cazul pacienților cu insuficiență mitrală sau în alte situații cu funcție circumferențială conservată, dar cu alterări subtile ale altor componente contractile.

Deși limitată de o rezoluție spațio-temporală relativ modestă, tehnologia 3D oferă avantaje semnificative în depășirea constrângerilor metodologice asociate evaluării indicilor de deformare prin tehnicile 2D, de exemplu dependența de unghiul de incidență. În vederea reducerii limitărilor impuse de procesarea offline, adesea laborioasă și consumatoare de timp, au fost dezvoltate și implementate sisteme automatizate pentru analiza în timp real a indicilor de deformare, facilitând astfel integrarea acestor metode avansate în conduita pacienților cu IC. Utilizarea sistemelor automate are avantajul important de a furniza măsurători ale DC fără a mai fi necesară determinarea suprafeței tractului de ejeție al VS (TEVS), aspect potențial limitativ în prezența unei geometrii complexe, chiar și în cazul abordării 3D convenționale. Determinarea fluxului sangvin sistolic poate avea un impact clinic semnificativ pentru definirea profilului hemodinamic al pacienților cu IC și pentru a explica frecventele inconsistențe paradoxale dintre starea clinică și valorile FE. Aplicarea rapidă a sistemelor automate de măsurare a dimensiunilor inimii deschide noi perspective pentru extinderea cunoștințelor în domeniul IC [184].

Strain este un indice adimensional bazat pe tehnica STE, care descrie procentual modificarea lungimii unui segment miocardic în raport cu lungimea sa inițială. Rata deformării miocardice (strain rate) reprezintă viteza cu care are loc deformarea miocardului și este exprimată în s^{-1} . Deși atât strainul, cât și rata strainului sunt influențate de condițiile de încărcare (presarcina și postsarcina), ele reflectă comportamentul contractil intrinsec al miocardului și contribuie la o caracterizare funcțională mai sensibilă decât metodele convenționale [185].

Strainul longitudinal global (GLS), determinat prin tehnica ecocardiografică STE, s-a dovedit a fi un marker mai sensibil al funcției sistolice a VS comparativ cu FE, având totodată o

valoare predictivă superioară pentru prognosticul clinic al pacienților cu IC tratați medicamentos optim, indiferent de valoarea FE [186]. GLS s-a arătat a fi cel mai important predictor de moarte de cauză cardiovasculară, fiind un puternic predictor al disfuncției sistolice și reprezintă un marker precoce al disfuncției contractile subendocardiale. Indiferent de FE, dereglarea contracției longitudinale poate apărea precoce în IC-FEP. Mai mult, harta polară strain poate oferi indicii vizuali despre posibila etiologie a bolii [187].

Unul dintre motivele pentru care reducerea GLS (valoarea normală GLS – 18-25%) al VS precede adesea scăderea FE este localizarea predominantă a fibrelor miocardice responsabile de scurtarea longitudinală în zona subendocardică. În plus, pacienții cu masă VS crescută prezintă frecvent o reducere a valorii GLS, chiar în condițiile menținerii unei FE în limite normale [186]. Asocierea GLS VS cu profilurile ecocardiografice hemodinamice, bazate pe măsurători precum indicele volumului-bătaie (IVB), presiunile de umplere ale VS și funcția VD, îmbunătățește suplimentar stratificarea prognostică a pacienților cu IC-FER, în special în rândul celor aflați într-o stare hemodinamică stabilă. Mai mult, evaluarea GLS al VS are un rol important în detectarea precoce a modificărilor subclinice ale funcției miocardice [188].

Studiile recente bazate pe STE vin cu o clasificare nouă, în 4 subgrupuri – IC cu disfuncție predominant longitudinală, cu disfuncție transmurală (longitudinală, radială și circumferențială) și cu disfuncție circumferențială [189].

1. **IC cu disfuncția miocardului prevalent longitudinală** – disfuncția stratului subendocardial care duce la alterarea funcției longitudinale cu FE normală datorită efectului compensator de hipertrofie parietală și rezervă contractilă epicardială. Chiar dacă identificarea indicilor de umplere crescuți intracavitar, cu FE normală, vor duce spre disfuncție diastolică, IC-FEP de fapt presupune reducerea deformării longitudinale și reducerea funcției de relaxare ca și epifenomen pentru alterarea primară a funcției sistolice.

2. **IC cu disfuncție transmurală** – include toate straturile miocardului, poate fi consecința anormalităților de la subendocard până la epicard cu o reducere proporțională a funcției de pompă datorită lipsei compensării de către fibrele circumferențiale, ce favorizează evoluția spre IC-FER.

3. **IC cu disfuncție prevalent circumferențială** – include bolile cardiace ce afectează pericardul, și tind să implice stratul subepicardial. Aceasta duce la alterarea funcției circumferențiale, menținând totodată funcția de pompă normală, datorită compensării prin funcția longitudinală derivată din fibrele subendocardiale.

4. **IC cu disfuncție izolată atrială** – presupune fracția de ejeție păstrată fără afectarea presiunilor de umplere.

Dintre indicii de deformare, GLS a căpătat o aplicabilitate clinică tot mai mare pentru identificarea disfuncției contractile în prezența unor valori păstrate ale FE, demonstrând o corelație mai strânsă cu mortalitatea decât FE [190]. În special, evaluarea distribuției regionale a gradului de afectare a strain-ului poate contribui la recunoașterea patologieilor miocardice cu fenocopii de tip hipertrofic, cum este cardiomiopatia amiloidotică, caracterizată printr-o reducere importantă a strain-ului la nivelul segmentelor medio-bazale, cu păstrarea celor apicale („apical sparing”). Alte informații utile pentru caracterizarea funcției contractile cardiace includ indicii de rotație, torsiune și „twist”, care pot fi obținuți prin tehnici 3D STE. La subiecții cu boli cardiace se observă o accentuare a gradientului bază–apex al rotației, cu valori mari ale twist-ului, aspect potențial util pentru clasificarea fiziopatologică și identificarea, în faza preclinică, a condițiilor genetice sau dobândite care pot evolua către forme clinic manifeste de IC, cu sau fără afectarea FE [171, 190].

Ecocardiografia STE joacă un rol esențial nu doar în evaluarea funcției miocardice, ci și în stratificarea riscului, prin analiza deformării AS. La pacienții cu IC, creșterea presiunilor de umplere a VS (PUVS) determină dilatarea progresivă a AS, proces care, odată cu atingerea unui prag critic, se asociază cu remodelarea structurală și disfuncția sa funcțională. Această disfuncție atrială coincide frecvent cu apariția simptomelor clinice și contribuie la dezvoltarea HTP, marcând tranziția spre decompensarea biventriculară. În plus, utilizarea tehnicilor 3D se dovedește extrem de utilă în măsurarea volumului AS, depășind limitele tehnicilor 2D legate de complexitatea geometriei camerei.

Strain-ul AS reflectă modificările legate de reducerea complianței și de mecanismele de deformare ale atriului, care nu sunt detectate prin măsurarea volumului AS. Creșterea presiunii PUVS duce la scăderea complianței atriale, iar aceste schimbări sunt detectate prin strain, dar nu prin evaluarea volumului atrial. Mai mult decât atât, strain-ul AS este capabil să evalueze capacitatea AS de a se adapta la presiuni crescute, chiar și în absența unor modificări ale volumului. Acesta adaugă o valoare suplimentară în clasificarea funcției diastolice, în special în diagnosticul IC-FEP. De exemplu, un rezervor strain mai mic de 18% sugerează prezența unor PUVS crescute, contribuind astfel la un diagnostic mai precoce și mai precis al patologiei [175].

Strainul atrial longitudinal de vârf (PALS – peak atrial longitudinal strain), măsurat la sfârșitul fazei de rezervor a AS, reprezintă un indice sensibil al PUVS. Valoarea sa are o corelație puternică cu presiunile capilare pulmonare crescute, atât în formele de IC – FEP, cât și în cele cu IC-FER [179]. PALS este un indice valoros pentru estimarea presiunilor de umplere ale VS, având potențialul de a completa lacunele existente în algoritmi tradiționali de evaluare a disfuncției diastolice și a PUVS în cazul pacienților cu IC [177].

Un studiu axat pe rolul AS în funcția cardiacă, în special la pacienții cu IC-FEP, a analizat utilitatea potențială a strain-ului longitudinal al AS ca marker pentru evaluarea funcției

diastolice a VS. Scopul cercetării a fost de a determina corelația dintre strain-ul AS și severitatea disfuncției diastolice a VS. Rezultatele au arătat că strain-ul AS poate detecta stadiile incipiente ale disfuncției diastolice care pot fi omise la evaluarea prin parametrii tradiționali. De asemenea, s-a constatat că mulți pacienți cu LAVi normal prezentau un strain atrial stâng anormal. Prezintă interes faptul că, în grupul cu IC-FER, strain-ul atrial anormal s-a corelat cu un GLS redus al VS, corelație care nu a fost observată în rândul pacienților cu IC-FEP. Acest fapt sugerează că, în IC-FEP, disfuncția diastolică a VS este independentă de valorile GLS [191].

Societatea Europeană de Imagistică Cardiovasculară a investigat parametrii funcționali ai AS, concentrându-se în special pe strain-ul în faza de rezervor (LARS – *Left Atrial Reservoir Strain*), un indicator care demonstrează corelația semnificativă cu măsurătorile invazive ale PUVS. LARS reprezintă o alternativă promițătoare la metodele tradiționale de evaluare a funcției diastolice și poate fi utilizat în stadializarea acesteia. Astfel, un LARS >35% este considerat normal, valorile între 25–35% sugerează disfuncție diastolică de gradul 1, iar valorile <25% indică disfuncție de gradul 2. Comparativ cu LAVi, LARS s-a dovedit a fi superior în identificarea disfuncției diastolice, în special în cazurile neconcludente. Înlocuirea LAVi cu un prag LARS <25% a condus la o reducere cu 75% a numărului de cazuri neelucidate. În plus, LARS a demonstrat o corelație mai strânsă cu presiunea capilară pulmonară decât parametrii standard, precum raportul E/e' și LAVi, evidențiind potențialul său clinic semnificativ în evaluarea non-invazivă a presiunilor de umplere [186].

Ecocardiografia a devenit esențială în evaluarea volumului și funcției VD, odată cu dezvoltarea unor tehnici noi, precum GLS și ecocardiografia 3DE. În plus, GLS al VD reprezintă un parametru util pentru analiza deformației miocardice și este calculat ca procentul de scurtare sistolică a peretelui liber al VD de la bază. GLS al peretelui liber al VD (FWLS) fiind un bun predictor al disfuncției VD după implantarea dispozitivului de asistare ventriculară stângă (LVAD) și cel mai fiabil indice al contractilității VD, având în vedere fiziologia acestuia (în care peretele liber contribuie cu aproximativ 80% la debitul total al VD), precum și independența față de septul interventricular și de mișcările paradoxale ale acestuia la pacienții cu HTP. Într-un studiu ce a inclus 117 pacienți cu IC în stadiu terminal, un GLS al peretelui liber al VD preoperator < -9,6% a prezis insuficiența VD postoperatorie după implantarea LVAD cu o specificitate de 76% și o sensibilitate de 68%. De asemenea, FWLS are valoare prognostică în infarctul miocardic acut și în HTP. În final, 3DE s-a impus ca o metodă eficientă pentru cuantificarea volumelor și FE ale VD, demonstrându-se superioară parametrilor convenționali în predicția insuficienței VD la candidații pentru implantare LVAD [192].

În ultimii ani, ecocardiografia bazată pe analiza STE s-a dovedit capabilă să identifice disfuncția contractilă a miocardului încă din faza preclinică, chiar și în prezența unei FE aparent

normale. În contextul actual, în care IC-FEP are o prevalență în creștere, limitările prognostice ale FE au devenit tot mai evidente. Astfel, s-a creat un cadru favorabil pentru valorizarea unor parametri ecocardiografici mai sensibili, capabili să reflecte mai fidel comportamentul contractil al miocardului. Acești parametri au contribuit nu doar la o mai bună caracterizare funcțională, ci și la redefinirea fenotipurilor IC, influențând totodată strategiile terapeutice actuale.

Ecocardiografia, cu toate modalitățile sale — de la tehnicile convenționale la cele avansate — reprezintă un instrument indispensabil în evaluarea și monitorizarea pacienților cu IC, de la stadiile incipiente până la cele avansate. Această metodă imagistică permite estimarea precisă a presiunilor de umplere ventriculare, oferă informații prognostice esențiale privind recuperarea funcțională a cavităților cardiace și ajută la anticiparea evoluției clinice. Integrarea coerentă a tuturor tehnicilor ecocardiografice disponibile contribuie semnificativ la optimizarea stratificării riscului și la individualizarea strategiilor terapeutice, facilitând selecția adecvată a pacienților pentru intervenții farmacologice sau procedurale.

1.4. Recomandările actuale, bazate pe dovezi, în tratamentul insuficienței cardiace.

Lipsa de aderență și lacune în abordarea insuficienței cardiace în practica medicală

1.4.1. Recomandări actuale în modificarea stilului de viață și farmacoterapia la pacienții cu IC.

Conform ghidului ESC 2021 și actualizării din 2023, managementul IC necesită o abordare complexă, care să integreze modificări ale stilului de viață, tratamente farmacologice, și terapii bazate pe dispozitive, în funcție de indicații, pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților cu IC [1, 58].

Modificările stilului de viață reprezintă o componentă a tratamentului complex adesea subestimată de către pacienți, dar totuși semnificativă în managementul IC [193]. S-a demonstrat că antrenamentul fizic, în special cel de mare intensitate, îmbunătățește capacitatea de efort, calitatea vieții și reduce ratele de spitalizare [194]. Un alt review sistematic a evidențiat că antrenamentul de mare intensitate a fost cel mai eficient în îmbunătățirea distanței parcurse în testul mers plat de 6 minute și a fracției de ejeție a ventriculului stâng [195]. Programele de reabilitare cardiacă, care includ exerciții fizice, educație pentru pacienți cardiaci și sprijin psihosocial, sunt recomandate tuturor pacienților cu IC. Modificările regimului dietetic, cum ar fi restricția alimentară de sodiu și păstrarea greutateii corporale în limitele recomandate, simultan cu renunțarea la viciile dăunătoare precum fumatul sau consumul de alcool și gestionarea stresului, contribuie în mod semnificativ, în timp, la ameliorarea stării pacientului [196].

Farmacoterapia rămâne esențială în tratamentul IC. Terapia medicală bazată pe ghiduri pentru IC-FER include mulți agenți farmacologici, cei mai frecvent menționați și mai pe larg

prescriși fiind inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), inhibitorii ai receptorului angiotensinei-neprilizină (ARNI), beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (ARM) și inhibitorii cotransportatorului sodiu-glucoză 2 (iSGLT2) [197]. Toate preparatele farmacologice recomandate de ghidurile ESC și AHA sunt bazate pe dovezi privind reducerea semnificativă statistic a mortalității sau a ratelor de spitalizare, comparativ cu alte preparate cu efect demonstrat sau cu placebo [1, 58, 198].

IECA au fost și rămân esențiali în gestionarea IC, indiferent de FEVS. Ghidul ESC din 2021 recomandă IECA ca terapie de primă linie pentru pacienții cu IC-FER, cu efect demonstrat asupra morbidității și mortalității în acest grup de pacienți, cu excepția cazului în care sunt contraindicate sau nu sunt tolerate. În mod similar, ghidul din 2022 al AHA/ ACC/ HFSA susține utilizarea IECA pentru pacienții cu IC-FER cu efect documentat asupra riscului de deces și numărului de spitalizări cu IC [1]. Mai multe studii clinice au demonstrat eficacitatea IECA, cum ar fi studiul CONSENSUS care a arătat că enalaprilul a redus mortalitatea la șase luni cu 40% la pacienții cu IC congestivă severă (NYHA IV), și studiul SOLVD a constatat că enalaprilul a redus semnificativ mortalitatea și numărul de spitalizări la pacienții cu IC-FER [199, 200].

Ghidurile ESC din 2021 și AHA/ ACC/ HFSA din 2022 recomandă BRA, ca opțiune terapeutică, în gestionarea IC-FER, în special la pacienții cu contraindicații sau intoleranță la IECA [1, 198]. Eficacitatea BRA în tratamentul IC este susținută de multiple studii clinice. De exemplu, studiul CHARM-Alternative a demonstrat că candesartanul a redus riscul de deces cardiovascular sau de internare pentru IC la pacienții care erau intoleranți la IECA, iar studiul VAL-HeFT a argumentat că valsartanul reduce mortalitatea și morbiditatea și ameliorează simptomele la pacienții cu IC [201, 202].

Beta-blocantele sunt o altă clasă de preparate farmacologice frecvent folosite în tratamentul IC, oferind beneficii semnificative statistic în reducerea mortalității și a spitalizărilor.

Ghidurile ESC din 2021, și actualizarea acestora din 2023 recomandă beta-blocantele pentru toți pacienții cu IC-FER, pentru a reduce riscul de spitalizare și deces, cu excepția cazului în care sunt contraindicate sau nu sunt tolerate. Conform ghidurilor actuale, preparatele din acest grup trebuie inițiate la doze mici și titrate până la doza maximă tolerată [1, 58].

Ghidul din 2022 al AHA/ ACC/ HFSA, la fel recomandă utilizarea beta-blocantelor cu nivel înalt de certitudine, cu efect bazat pe dovezi semnificativ statistic asupra reducerii mortalității și spitalizărilor [198].

Studiul COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) demonstrează că carvedilolul a redus semnificativ riscul de deces și de spitalizare pentru cauze cardiovasculare la pacienții cu IC severă [203].

Un alt studiu publicat în Jurnalul Asociației Medicale Americane a constatat că utilizarea beta-blocantelor a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității (HR: 0,89; CI 95%: 0,82–0,97; P = .005) și a riscului combinat de mortalitate sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă (HR: 0,89; CI 95%: 0,84–0,95; P = .001) [204].

Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM), cum ar fi spironolactona și eplerenona, sunt frecvent utilizați în tratamentul IC-FER [205]. Atât Ghidurile ESC cât și AHA/ ACC/ HFSA recomandă folosirea ARM la pacienții cu IC-FER simptomatică (clasa II-IV NYHA) pentru a reduce rata mortalității și frecvența internărilor cauzate de IC, cu condiția ca funcția renală și kaliemia să se încadreze în limitele acceptabile [206, 198].

Studiul RALES a demonstrat că spironolactona a redus mortalitatea de orice cauză cu 30% la pacienții cu IC-FER [207]. Studiul EMPHASIS-HF a arătat că eplerenona a redus semnificativ riscul de deces și reinternare la pacienții cu IC-FER. Aceste rezultate susțin eficacitatea și pledează pentru folosirea preparatelor ARM pentru îmbunătățirea prognosticului la pacienții cu IC-FER [208].

Inhibitorii receptorului de angiotensină-neprilizină (ARNI), și anume preparatul combinat sacubitril/valsartan, fiind unicul medicament la moment disponibil din această grupă, reprezintă o parte integră în abordarea complexă farmacologică a IC-FER [209]. Ghidul ESC din 2021 recomandă ARNI pentru pacienții cu IC-FER simptomatici pentru a reduce mortalitatea și reinternările asociate IC. Ghidul AHA/ ACC/ HFSA din 2022 tot pledează pentru ARNI la pacienții cu IC-FER clasa II-III NYHA, subliniind rolul lor în reducerea morbidității și mortalității [198].

Studiul PARADIGM-HF a arătat că Sacubitril/Valsartan a redus riscul de deces cardiovascular cu 20% și de spitalizare din motivul insuficienței cardiace cu 21%, comparativ cu enalaprilul la pacienții cu IC-FER [210]. Un alt studiu argumentează că pacienții tratați cu sacubitril/valsartan au experimentat o îmbunătățire a calității vieții, măsurată de chestionarul de cardiomiopatie din Kansas City [211].

Rezultatele studiului PIONEER-HF confirmă aceste date, arătând că sacubitril/valsartan a redus mai eficient nivelurile de NT-proBNP comparativ cu enalaprilul la pacienții internați pentru ICA decompensată. Totodată, profilul de siguranță al sacubitril/valsartan a fost comparabil cu cel al enalaprilului, fără diferențe semnificative în ceea ce privește evenimentele adverse [212].

Inhibitorii cotransportului sodiu-glucoză de tip 2 (iSGLT2), ca exemplu fiind dapagliflozina și empagliflozina, și-au demonstrat eficacitatea ca terapii esențiale pentru IC [213]. Ghidul ESC din 2021 îi atribuie o recomandare de clasa I, preparatelor din grupa iSGLT2 pentru pacienții cu IC-FER, indiferent de prezența diabetului, pentru reducerea mortalității cardiovasculare și a spitalizărilor cu IC, iar actualizarea ghidului din 2023, extinde această recomandare (clasa de

indicație I) și în abordarea IC-FEUR și IC-FEP, indiferent de prezența diabetului. Ghidul din 2022 al AHA/ ACC/ HFSA susține utilizarea iSGLT2 ca o componentă de bază a terapiei medicale pentru IC-FER cu o clasă de indicație de I, iar pentru IC-FEUR cu o clasă de indicație de IIa [198].

Studiul DAPA-HF a demonstrat că dapagliflozina a redus semnificativ riscul de agravare a IC sau de deces cardiovascular cu 26% comparativ cu placebo la pacienții cu IC-FER [214]. În mod similar, studiul EMPEROR-Reduced, a constatat că empagliflozina a condus la o reducere cu 25% a riscului combinat de deces cardiovascular sau spitalizare cauzată de IC [198, 215].

Diureticele sunt o grupă de preparate farmacologice frecvent folosite în gestionarea IC, în special pentru a ameliora simptomele supraîncărcării cu lichide, cum ar fi edemul pulmonar și cel periferic. Ghidurile ESC 2021 și AHA/ ACC/ HFSA 2022 recomandă utilizarea diureticelor pentru ameliorarea simptomaticei la pacienții cu IC cu semne de congestie, subliniind rolul acestora în controlul simptomelor și îmbunătățirea calității vieții [198].

Deși diureticele au efect demonstrat asupra calității vieții, unele studii argumentează că utilizarea cronică poate fi asociată cu o mortalitate crescută pe termen lung și cu spitalizări mai frecvente la pacienții cu IC, în special atunci când sunt utilizate fără alte terapii medicale ghidate [216]. Studiul TRANSFORM-HF a comparat torasemidul și furosemidul, cele mai frecvent utilizate diuretice de ansă, și nu a găsit nicio diferență semnificativă în ratele de mortalitate sau de spitalizare între cele două, sugerând că alegerea diureticului de ansă se bazează pe răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului [217].

Conform ghidului ESC din 2021, Ivabradina, un inhibitor al canalului I_f , este recomandată pentru a fi luată în considerare în tratamentul IC la pacienții simptomatici cu FEVS $\leq 35\%$, în ritm sinusal și cu o frecvență cardiacă de repaos ≥ 70 bpm, primind deja dozele recomandate de betablocant (sau în caz că betablocantele nu sunt tolerate sau sunt contraindicate), ARM și IECA/ ARNI cu scopul de a reduce rata de spitalizărilor și deceselor de cauză cardiovasculară [218].

Studiul SHIFT a demonstrat că Ivabradina a redus semnificativ rata mortalității pacienților de cauză cardiovasculară, numărul internărilor în secții de profil din motivul agravării IC cu 18% și rata efectelor adverse serioase comparativ cu placebo, la pacienții cu IC-FER stabilă [219, 220]. Alt studiu argumentează că Ivabradina a fost asociată cu îmbunătățiri ale FEVS și ale calității vieții [221].

Terapia combinată cu hidralazină și dinitrat de izosorbid este recomandată pentru reducerea riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă și deces, în special la pacienții de culoare, cu IC-FER simptomatică (IC III-IV NYHA), deja fiind pe tratament optim [69]. Suplimentar, ghidul ESC din 2021 recomandă luarea în considerare a hidralazinei și dinitrat de izosorbidului la toți pacienții cu intoleranță sau contraindicație la IECA, BRA sau ARNI. În mod similar, ghidul AHA/ ACC/ HFSA din 2022 recomandă luarea în considerare a terapiei combinate cu hidralazină și

dinitrat de izosorbid pentru toți pacienții cu IC-FER simptomatică, la momentul actual sau în antecedente, la care IECA, BRA sau ARNI nu pot fi folosite din motivul intoleranței sau insuficienței renale, pentru a scădea rata morbidității și mortalității [198, 222].

Studiul African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) a demonstrat că adăugarea acestei terapii la tratamentul standard al pacienților de culoare cu IC-FER, în formă avansată, a dus la o reducere cu 43% a mortalității și o scădere cu 33% a spitalizărilor pentru IC [223].

În abordarea IC, digoxina este un preparat controversat, cu un profil terapeutic îngust, risc de toxicitate în special la pacienții vârstnici sau cei cu insuficiență renală, efecte de sevraj cunoscute și studii cu rezultate contradictorii referitor la mortalitate, morbiditate și rata spitalizărilor în termen lung. Totuși, conform ghidurilor recente, digoxina rămâne o opțiune terapeutică ce poate fi luată în calcul, în anumite circumstanțe [224].

Conform ghidului AHA/ ACC/ HFSA din 2022, este recomandată considerarea digoxinei în gestionarea IC-FER, pentru pacienții care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicamentoase optime sau care nu tolerează tratamentele standard, pentru a reduce spitalizările, recunoscând impactul limitat asupra mortalității [198]. Ghidul ESC din 2021 recomandă digoxină pentru a reduce spitalizările de orice cauză la pacienții cu IC-FER în ritm sinusal care continuă să prezinte simptome fiind deja pe doze optime tolerate de IECA sau ARNI, betablocant și ARM. Deasemenea la pacienții cu IC și fibrilație atrială, digoxina trebuie luată în considerare pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu tahicardie, atunci când sunt administrate dozele maxime de betablocante, sau acestea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate. Tot conform ghidului ESC se recomandă digoxina ca alternativă a digoxinei în special la pacienții cu insuficiență renală.

Studiul Digitalis Investigation Group a demonstrat că, deși digoxina nu a redus mortalitatea globală, aceasta a scăzut semnificativ riscul de spitalizări din cauza agravării IC [225].

Conform ghidurilor actuale privind IC, pe lângă terapia medicamentoasă de bază, anumiți agenți farmacologici pot fi luați în considerare, în special la pacienții cu comorbidități sau cei intoleranți la terapiile convenționale [1, 58, 198].

Blocantele ale canalelor de calciu (BCC) non-dihidropiridinice, precum verapamil și diltiazem, sunt în general contraindicate în IC-FER datorită efectului lor inotrop negativ, care pot exacerba disfuncția cardiacă. Conform ghidului din 2022 al AHA/ ACC/ HFSA și din 2024 al ESC pentru fibrilație atrială, BCC non-dihidropiridinice pot fi utilizate pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială și IC-FER sau IC-FEP, în special atunci când betablocantele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate [198].

BCC dihidropiridinice, cum ar fi amlodipina, sunt recomandate ca preparate de prima linie pentru controlul hipertensiunii arteriale conform ghidului ESC din 2024, și cel din 2022 al AHA/

ACC [198]. De asemenea conform ghidului din 2024 pentru manajarea sindroamelor coronariene cronice (SCC), BCC dihidropiridinice sunt indicate ca terapie antianginoasă de prima linie, după betablocante. Conform ghidului ESC din 2021 în IC asociată cu HTA sau SCC, BCC sunt recomandate în IC-FEP, IC-FEUR, dar și în IC-FER cu condiția că nu sunt semne de supraîncărcare volemică (ghidul managementului IC conform AHA/ ACC/ HFSA din 2022 nu recomandă utilizarea BCC dihidropiridinic în IC-FER) [198].

Amiodarona este eficientă în controlul aritmiilor ventriculare conform ghidului ESC 2021, însă nu a demonstrat un impact semnificativ asupra reducerii incidenței morții subite sau a mortalității generale în IC. Deși nu este recomandată ca terapie de primă linie pentru controlul ritmului în fibrilația atrială la pacienții cu IC, Amiodarona poate fi utilizată ca tratament de a treia linie, după beta-blocante și digoxină. Totuși, Amiodarona reprezintă o opțiune de primă linie pentru cardioversia medicamentoasă și menținerea ritmului sinusal la pacienții cu IC-FER. Utilizarea amiodaronei trebuie să fie atent monitorizată din cauza riscului de efecte adverse multiple [1].

Blocantele alfa-1, precum prazosin și terazosin, sunt utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și hiperplaziei benigne de prostată, în special în hipertensiune arterială rezistentă, când nu se obține un control adecvat cu doze maxime din alte grupe farmaceutice de prima și a doua linie [226]. La pacienți cu IC, alfa-blocantele nu au efect asupra supraviețuirii, iar la cei cu IC-FER, pot provoca retenție de lichide și sunt, în general evitați, cu excepția cazului în care este necesar pentru afecțiunile comorbide menționate mai sus [1].

Agoniștii centrali alfa-2, cum ar fi moxonidina, reduc tonusul simpatic, dar studiile recente au arătat o mortalitate crescută la pacienții cu IC tratați cu acest preparat, ceea ce a dus la contraindicația acestuia la pacienții cu IC conform ultimelor ghiduri [1, 227].

Inhibitorii de fosfodiesterază-5 sunt benefice la pacienții cu IC și hipertensiune pulmonară prin îmbunătățirea hemodinamicii pulmonare și a capacității de efort. O meta-analiză a demonstrat că terapia cu sildenafil a fost asociată cu o îmbunătățire marcată a parametrilor hemodinamici la pacienții cu IC-FER [228]. Folosirea acestei grupe de preparate se permite și la pacienții cu IC și disfuncție erectilă, atât timp cât IC este compesantă. Ghidul ESC pentru IC din 2021 nu recomandă combinarea acestei grupe, cu preparatele din grupa nitrăților, și nu recomandă administrarea inhibitorilor de fosfodiesterază-5 la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.

Liganzii de potasiu ajută la gestionarea hiperkaliemiei, permițând continuarea administrării IECA, BRA sau ARM la pacienții cu IC [229].

S-a dovedit că terapia intravenoasă cu fier, în special cu carboximaltoză ferică, ameliorează tabloul clinic, capacitatea de efort și calitatea vieții la pacienții cu IC și deficit de fier. Deficiența de fier este frecventă în IC și contribuie la reducerea capacității funcționale și calității vieții [230].

Vericiguat este un stimulator solubil de guanilat ciclază, care a fost aprobat pentru pacienții cu IC-FER cu decompensare recentă. Studiul VICTORIA a demonstrat că vericiguatul reduce riscul de deces cardiovascular sau spitalizare IC la pacienții cu risc înalt [231].

În concluzie, aceste opțiuni farmacologice suplimentare oferă abordări individualizate pentru gestionarea IC, abordând nevoile și comorbiditățile specifice ale pacienților. Utilizarea lor trebuie individualizată, luând în considerare profilul clinic al pacientului și în conformitate cu ghidurile actuale.

1.4.2. Intervențiile bazate pe dispozitive la pacienții cu insuficiența cardiacă cronică

Pentru pacienții cu IC avansată sau cei care nu răspund satisfăcător la terapia medicamentoasă, pot fi luate în considerare intervenții bazate pe dispozitive.

ICD sunt o metodă de bază în prevenirea morții subite cardiace în rândul pacienților cu IC-FER. Ghidul ESC din 2021 recomandă implantarea ICD pentru pacienții cu IC-FER care rămân simptomatici în ciuda a cel puțin trei luni de terapie medicamentoasă optimizată și au o supraviețuire estimată de mai mult de un an. În mod similar, ghidul AHA/ ACC/ HFSA din 2022 pledează pentru utilizarea ICD la pacienții cu FEVS $\leq 35\%$, cel puțin 40 de zile post-infarct miocardic și clasa II sau III NYHA, pe fundal de terapie medicamentoasă optimă [1, 198, 232]. ICD-urile sunt indicate pentru prevenirea primară a morții subite cardiace la pacienții cu IC-FER și antecedente de aritmii ventriculare maligne [233].

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea ICD-urilor în reducerea mortalității. O analiză a demonstrat o reducere statistic semnificativă de 15% a mortalității de toate cauzele cu terapia ICD [234]. Mai mult, studiul EU-CERT-ICD, își propune să rafineze selecția pacienților pentru terapia ICD prin identificarea celor care obțin cele mai multe beneficii, subliniind importanța stratificării individualizate a riscurilor [235].

CRT este o intervenție recomandată pentru toți pacienții eligibili cu IC-FER care prezintă asincronie electrică. Ghidul ESC din 2021 recomandă CRT pentru pacienții simptomatici în ritm sinus al cu FEVS $\leq 35\%$, durata QRS ≥ 150 ms și cu bloc de ramură stângă a fascicolului His. Pentru pacienții cu durate QRS între 130–149 ms și bloc de ramură stângă a fascicolului His, CRT ar trebui luată în considerare. CRT este deosebit de benefică pentru pacienții cu IC-FER, durată prelungită a QRS la ECG și simptome persistente, în ciuda terapiei optime [1,198].

Recomandări similare oferă și ghidul AHA/ ACC/ HFSA din 2022, care indică CRT pentru pacienții cu FEVS $\leq 35\%$, ritm sinus al, bloc de ramură stângă a fascicolului His cu durată QRS ≥ 150 ms și clasificare NYHA clasa II-IV în pofida terapiei medicale optime [198].

Studiile clinice, cum ar fi COMPANION au demonstrat eficacitatea CRT în reducerea morbidității și mortalității, prin faptul că au argumentat că CRT combinată cu un cardioverter-

defibrilator implantabil au redus semnificativ riscul de deces și spitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. În plus, datele din studiul EU-CERT-ICD au confirmat beneficiile CRT pentru diverse populații de pacienți cu IC-FER [236].

În gestionarea IC cu disfuncție renală concomitentă, terapia de substituție renală (RRT) devine o intervenție critică atunci când abordările farmacologice optime nu reușesc să controleze supraîncărcarea de lichide și dezechilibrele electrolitice. Ghidul ESC din 2021 sugerează luarea în considerare a RRT la pacienții cu ICA decompensată și insuficiență renală concomitentă atunci când diureticele sunt ineficiente [1].

Dializa peritoneală este preferată față de hemodializa datorită efectului mai ușor de suportat asupra hemodinamicii [237]. Unele studii indică faptul că dializa peritoneală este asociată cu o mai bună conservare a funcției renale și cu o stabilitate hemodinamică îmbunătățită la pacienții cu IC [238].

În plus, ghidul AHA/ ACC/ HFSA din 2022 subliniază importanța planurilor de tratament individualizate pentru pacienții cu IC cu disfuncție renală, care pot include RRT atunci când terapiile convenționale sunt insuficiente [198].

Sistemele circulatorii mecanice (SCM) reprezintă o intervenție salvatoare de viață pentru pacienții cu IC cu simptome refractare, în ciuda terapiei medicamentoase optime. Ghidul ESC din 2021 și AHA/ ACC/ HFSA din 2022 recomandă SCM pentru pacienții cu IC avansată, în special cei aflați în șoc cardiogen sau care așteaptă un transplant de inimă, subliniind rolul său în îmbunătățirea hemodinamicii și în perioada de pregătire pentru transplantul de inimă [198].

Studii precum REMATCH au demonstrat eficacitatea dispozitivelor de asistență ventriculară stângă în îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu IC în stadiu terminal [239]. În plus, actualizarea din 2023 a ghidului ESC pentru IC subliniază importanța selecției individualizate a pacienților pentru SCM, luând în considerare factori precum tipul dispozitivului, starea pacientului și potențialul de recuperare [58].

Transplantul cardiac rămâne standardul de aur pentru tratarea IC avansate la pacienții care sunt refractari la terapiile medicale și dispozitive [84]. Ghidul ESC din 2021 și AHA/ ACC/ HFSA din 2022 recomandă transplantul cardiac pentru pacienții cu IC avansată care nu au alte opțiuni terapeutice, cum ar fi un dispozitiv de asistență ventriculară stângă și nu prezintă contraindicații pentru transplant, menționând rolul său în îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții atunci când alte tratamente sunt inadecvate [198].

Un studiu publicat în European Heart Journal a constatat că transplantul cardiac a îmbunătățit semnificativ ratele de supraviețuire și starea funcțională la pacienții cu IC în stadiu terminal [240].

1.4.3. Aderența la tratament

IC este o afecțiune cronică progresivă care afectează milioane de persoane la nivel mondial și necesită o gestionare riguroasă, pe termen lung [241]. Recomandările de tratament pentru IC pot include terapii farmacologice complexe, restricții dietetice, modificări ale stilului de viață, inclusiv cu creșterea frecvenței de activități fizice, monitorizarea simptomelor și interacțiuni frecvente cu personalul medical. În ciuda progreselor semnificative în terapia IC, neaderența, sau aderența parțială la tratament rămâne o problemă critică care subminează rezultatele clinice, contribuie la reinternări în spital și crește mortalitatea [242].

Aderența la tratament în rândul pacienților cu IC variază semnificativ în funcție de particularitățile lotului selectat. De exemplu, un studiu care a analizat datele de aderență la tratament la un an, la 2 ani și la 5 ani în Norvegia a determinat scăderea în această perioadă a aderenței la betablocante la 83%, 58 % și 38%, la IECA și BRA la 81%, 57% și 31%, la ARM la 84%, 31% și 15%. În același termen aderența la dubla terapie a scăzut la 42%, și la tripla terapie la 5% după un an [243]. În Etiopia, 56% dintre pacienții cu IC au obținut o aderență optimă la medicație, în timp ce 44% au demonstrat o aderență slabă, cu consecințe clinice statistic semnificative [244]. Hood et al. au constatat că o creștere cu 10% a aderenței la medicație a fost asociată cu o reducere cu 11% a vizitelor de urgență, o scădere cu 6% a spitalizărilor din motivul IC și o scădere cu 9% a mortalității [245]. În mod similar, Fontana et. al. au demonstrat că pacienții aderenți în termen de 7 ani au supraviețuit în medie cu 10 luni mai mult, comparativ cu lotul neaderent [246].

Depresia se considera a fi unul dintre factorii de bază care contribuie la neaderență. Poletti et al. au confirmat că simptomele depresive afectează în mod semnificativ respectarea medicației și înrăutățesc rezultatele clinice [247]. Singurătatea la fel scade aderența, cercetările demonstrând că doar 7% dintre persoanele izolate social aderă la toate modificările recomandate ale stilului de viață. Carrillo et al. au subliniat în continuare rolul pozitiv al legăturilor interpersonale cu sursă de sprijin social, cu efect demonstrat în creșterea aderenței la recomandările în legătură cu stilul de viață la pacienții cu IC și depresie [248].

Alfabetizarea scăzută în domeniul sănătății diminuează capacitatea unui pacient de a înțelege și reduce probabilitatea acestuia de a urma regimurile de tratament indicate. Nural & Kayhan au identificat faptul că pacienții simt mai multe impedimente ce țin de medicație și automonitorizarea decât în ceea ce privește respectarea recomandărilor de dietă, subliniind necesitatea educației suplimentare, ușor-disponibile care să încurajeze autoîngrijirea [249]. Deasemenea s-a demonstrat că în cazul creșterii încrederii pacienților în capacitatea lor de a-și gestiona boala, se observă și o îmbunătățire statistic semnificativă la aderența și la calitatea vieții [250].

Nivelul de educație al pacientului, statutul profesional și eficiența percepută a sistemului de asigurări în sănătate joacă un rol important în aderență. Lotul de pacienți cu un nivel mai scăzut de educație și fără sistem de asigurare în sănătate eficient au mai puține șanse să urmeze în mod constant recomandările de tratament prescrise [251, 252, 253].

Prezența comorbidităților duce la necesitatea de a administra mai multe terapii medicamentoase permanente în paralel, ceea ce sporește complexitatea schemelor de tratament și face mai dificilă respectarea acestora. La fel crește probabilitatea interacțiunilor medicamentoase, a efectelor adverse și aparițiilor erorilor de administrare (uitare, doze incorecte) odată cu numărul de medicamente, ceea ce provoacă, pe lângă ineficiența terapiilor medicamentoase indicate, posibilitate ridicată de abandon al tratamentului de către pacient [254, 255, 256, 257].

Data fiind natura multifactorială a lipsei de aderență, intervențiile trebuie să fie la fel de multidimensionale. Programele educaționale adaptate nevoilor individuale ale pacienților sunt una din metodele propuse pentru îmbunătățirea înțelegerii și gestionării IC, ceea ce la rând va crește și aderența. Kristinawati et al. au argumentat că interviul tele-motivațional a îmbunătățit semnificativ aderența, de la 22,8% la 62,5% în lotul de pacienți intervievați regulat timp de 2 luni obținând o aderență ridicată la finalul studiului [258].

Aplicațiile posibile ale tehnologiilor noi, cu apariția IA la scară largă, și accesul la telefoane sau calculatoare personale la internet, oferă posibilități și deja și soluții noi promițătoare, inclusiv pentru îmbunătățirea aderenței la tratament a pacienților cu IC. Sistemele noi de monitorizare, aplicațiile mobile de sănătate și notițele digitale pot ajuta pacienții să respecte cu un grad mai înalt de precizie recomandările medicamentoase și de stil de viață. Fadhil A. a propus utilizarea IA conversaționale pentru a încuraja aderența la medicație prin implicarea interactivă, în timp real [259]. Iurchenko A. a sugerat dezvoltarea de soluții în comun cu pacienții, cum ar fi în formă de jocuri, și dezvoltarea altor variante de design bazate pe nevoile adevărate ale pacienților, pentru a crește adoptarea lor în rândul acestora [260].

Regimurile simplificate de medicamente, cum ar fi combinațiile cu doză fixă sau administrarea o dată pe zi, pot reduce semnificativ povara administrării de multiple medicamente la pacienții cu IC formă avansată, sau cu multiple comorbidități. De exemplu Sheririll et al. a demonstrat o îmbunătățire cu 23% la aderență la pacienții ce administrează preparate combinate comparativ cu administrarea la aceleași substanțe active în formă separată [261].

Chen et al. au propus utilizarea sistemelor inteligente bazate pe raționamentul abductiv pentru a identifica posibile devieri de la recomandările ghidurilor în vigoare și pentru a sugera acțiuni corective conform acestor ghiduri, sprijinind astfel luarea deciziilor clinice [262]. În cadrul studiului Strong-HF a fost constatat că titrarea rapidă a până la doza maximă sau optimă a terapiei medicale stabilite pe baza ghidurilor actuale a redus mortalitatea din toate cauzele sau reinternări

din motivul IC la 180 de zile, cu 8,1% în comparație cu îngrijirea standard, demonstrând potențialul intervențiilor bazate pe protocol [263].

Îmbunătățirea aderenței la pacienții cu IC necesită o abordare cuprinzătoare, individualizată, care abordează barierele psihologice, educaționale, sociale și sistemice pentru stabilirea și urmarea unui tratament consecvent. Prin valorificarea educației, a sprijinului emoțional, a tehnologiei și a îmbunătățirii sistemului de asistență medicală, specialiștii medicali pot spori semnificativ aderența și ca rezultat al acesteia și pronosticul și calitatea vieții la pacienți. Pe măsură ce cercetarea continuă să descopere noi perspective și instrumente, începând de la tele-sănătate la intervenții bazate pe inteligența artificială, viitorul gestionării IC promite o îngrijire mai individualizată, eficientă și echitabilă.

1.5. Abordarea modernă a insuficienței cardiace cronice prin integrarea inteligenței artificiale

1.5.1. Algoritmi de învățare automată în managementul insuficienței cardiace.

Progresele în puterea de procesare și programare au îmbunătățit semnificativ accesibilitatea și aplicarea inteligenței artificiale (IA) în medicină, în special în analiza bazelor de date masive, cu multipli parametri investigați, care sunt specifice și pacienților cu IC [264]. Aceasta permite stratificarea rapidă a pacienților în subgrupuri specifice, pe baza caracteristicilor clinice, comorbidităților și factorilor prognostici. Analiza rapidă ulterioară facilitează integrarea imediată a rezultatelor validate în practica clinică, permițând furnizorilor de servicii de sănătate să stratifice prompt pacienții și să adapteze strategiile de tratament [265].

Înțelegerea aplicării IA în abordarea pacienților cu IC necesită familiarizarea cu modelele de IA utilizate frecvent în medicină și domeniile lor de aplicare.

A.Învățarea automată (Machine Learning - ML)

ML se bazează pe dezvoltarea de algoritmi care pot analiza și interpreta date pentru a face predicții sau a lua decizii autonome. Acest proces implică antrenarea modelelor pe seturi de date extinse, permițându-le să îmbunătățească performanța pe măsură ce sunt expuse la mai multe informații. În IC, modelele ML sunt antrenate pe seturi de date diverse, precum înregistrări clinice, imagistică medicală și biomarkeri, pentru a prezice debutul bolii, progresia și rezultatele pacienților. Aceste modele pot clasifica pacienții în funcție de severitatea bolii, pot prezice readmisii în spital și pot identifica indivizi cu risc înalt pentru evenimente adverse. Aplicabilitatea ML în IC provine din capacitatea sa de a gestiona seturi mari și complexe de date și de a descoperi relații complexe în cadrul acestora [266, 267, 268].

B.Învățarea profundă (Deep Learning - DL)

DL este o ramură a ML care utilizează rețele neuronale cu multiple straturi pentru a extrage progresiv caracteristici de nivel superior din datele de intrare și pentru a modela tipare complexe. Aceasta fiind complexă, necesită o bază de date mai extinsă și timp pentru a se antrena, pentru a lucra eficient comparativ cu ML, dar odată elaborat algoritmul, intervenția umană este minimă și concluziile tind să fie mai precise. Un exemplu teoretic al aplicării DL în IC ar putea implica dezvoltarea unui model de rețea neuronală convoluțională capabil să analizeze imagini ecocardiografice pentru a evalua automat funcția ventriculară stângă. Acest model ar învăța să identifice și să măsoare parametri precum fracția de ejeție și volumul final diastolic, oferind o evaluare rapidă și precisă a severității IC [269].

C.Învățarea prin recompensă (Reinforcement Learning - RL)

RL reprezintă un domeniu al ML în care un program învață să ia decizii prin interacțiunea cu un mediu, primind feedback sub formă de recompense sau penalizări și ajustându-și acțiunile pentru a maximiza recompensele cumulative. În contextul IC a fost dezvoltat un algoritm bazat pe RL pentru a prezice evenimentele de IC, cu scopul de a îmbunătăți strategiile de intervenție timpurie [270]. De asemenea, RL a fost aplicată pentru a individualiza recomandările de tratament, adaptând terapiile la nevoile individuale ale pacienților [271]. RL prin aplicarea sa în evaluarea și gestionarea pacienților cu IC arată potențial în individualizarea planurilor de tratament și îmbunătățirea rezultatelor clinice.

D.Analiza predictivă (Predictive analytics – PA)

PA este o metodă care utilizează date istorice și actuale pentru a prezice evenimente sau tendințe viitoare. Prin analizarea modelelor din date, aceasta ajută la anticiparea a ceea ce s-ar putea întâmpla, permițând luarea deciziilor proactive. În cazul IC, PA poate fi aplicată pentru a grupa pacienții în funcție de simptomele și caracteristicile lor. De exemplu, un studiu a realizat o analiză de clustering a pacienților cu IC, identificând grupuri distincte pe baza profilurilor lor de simptome. Studiul a utilizat ulterior PA pentru a determina factorii care influențează apartenența la aceste grupuri, ceea ce poate ajuta la individualizarea intervențiilor pentru subgrupuri specifice de pacienți [272].

E.Procesarea limbajului natural (Natural Language Processing – NLP)

NLP utilizează IA pentru a interpreta și analiza limbajul uman. În domeniul medical, NLP este aplicată textelor clinice nestructurate, precum notițele medicilor, rezumatele de externare și dosarele electronice de sănătate (EHR), pentru a extrage informații relevante. În cazul IC, NLP poate identifica mențiuni ale simptomelor, diagnosticelor, medicamentelor și altor date relevante din narațiunile clinice, facilitând evaluări cuprinzătoare ale pacienților. Relevanța NLP în IC rezidă în cantitatea vastă de date nestructurate prezente în mediile clinice. Extracția manuală a informațiilor din aceste texte este consumatoare de timp și predispusă la erori. NLP automatizează

acest proces, permițând o analiză eficientă a datelor și susținând luarea deciziilor clinice [273, 274].

1.5.2. Aplicarea algoritmilor de IA pentru evaluarea și clusterizarea pacienților cu IC.

Clusterizarea pacienților cu IC în grupuri fenotipice distincte este esențial pentru înțelegerea heterogenității acestei afecțiuni și pentru ajustarea strategiilor de tratament.

Tabelul 7. Studii ce au efectuat clusterizarea utilizând diferiți algoritmi de IA

Denumirea studiului, autorii, anul publicării	Numărul de pacienți implicați în studiu	Rezultat	Algoritm de IA utilizat
Cluster analysis of heart failure patients based on their psychological and physical symptoms and predictive analysis of cluster membership Giulia Locatelli et al. 2024 [272]	510	Cluster 1: Suferință mixtă – Simptomatologie psihologică ridicată și fiziologică scăzută. Cluster 2: Suferință înaltă – Simptomatologie psihologică și fiziologică ridicată. Cluster 3: Suferință joasă – Simptomatologie psihologică și fiziologică scăzută. Cluster 4: Suferință moderată – Simptomatologie psihologică și fiziologică moderată.	PA
Unsupervised cluster analysis reveals different phenotypes in patients after transcatheter aortic valve replacement Kenya K. et al. 2023 [275]	1365 pacienți cu stenoză aortică severă, care au efectuat TAVI	Cluster 1: Pacienți în vârstă, cu gradient ridicat al valvei aortice și hipertrofie ventriculară stângă. Cluster 2: Pacienți cu fracție de ejeție a ventriculului stâng păstrată, arie valvulară aortică mai mare și tensiune arterială ridicată. Cluster 3: Pacienți cu tahicardie și stenoză aortică cu flux scăzut/gradienț scăzut.	ML
Identifying subgroups in heart failure patients with multimorbidity by clustering and network analysis Martins C. et al. 2024 [276]	3745	Clusterul 1: Bărbați vârstnici cu multiple comorbidități, caracterizat prin prevalență crescută a anemiei, bolii cronice de rinichi și hipertensiunii arteriale, precum și prin cele mai mari valori ale NT-proBNP. Clusterul 2: Femei vârstnice cu prevalență ridicată a hipertensiunii arteriale, fibrilației atriale și obezității, prezentând cele mai scăzute valori ale NT-proBNP. Clusterul 3: Cel mai numeros cluster, cu predominanță masculină și prevalență aproape universală a anemiei, asociată unui număr relativ redus de alte comorbidități. Clusterul 4: Cel mai tânăr cluster, cu predominanță feminină, caracterizat prin cea mai redusă povară de comorbidități.	ML
Discovering Distinct Phenotypical Clusters in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: a Systematic Review Meijs C. et al. 2023 [277]	34 de studii au fost incluse variind de la 103 pacienți la 318,384 pacienți	Dintre cele 165 de fenotipuri descrise, 149 au putut fi atribuite unui cadru calitativ propus de nouă fenotipuri: 1) fenotipul tânăr cu povară mică de comorbidități 2) fenotipul metabolic 3) fenotipul cardio-renal 4) fenotipul fibrilației atriale 5) fenotipul femeii vârstnice cu FiA 6) fenotipul hipertensiv cu comorbidități 7) fenotipul ischemic 8) fenotipul bolii valvulare 9) fenotip cu dispozitive.	ML (utilizată în unele din cele 34 de lucrări studiate)

Studiile revizuite subliniază capacitatea IA de a distinge clustere de pacienți cu progresie diferită a bolii, comorbidități și răspunsuri la tratament, oferind astfel predicții prognostice mai precise și intervenții mai bine direcționate. Mai mult, aplicarea IA în clusterizarea și evaluarea pacienților cu IC poate duce la o înțelegere mai aprofundată a heterogenității bolii și la o utilizare mai eficientă a resurselor de sănătate.

1.5.3. Aplicarea algoritmilor de IA pentru stabilirea prognosticului și stratificarea riscului.

IA continuă să transforme modul și eficiența algoritmilor de determinare a prognosticului în IC, prin oferirea rezultatelor mai precise, individualizate și rapide. Prin capacitatea de analiză a volumelor vaste de informație și capacitatea de a fi integrată cu EHR, deja apar studii ce demonstrează superioritatea acestora, față de metodele statistice folosite anterior. De exemplu în cadrul studiului TRisk au fost analizate EHR la peste 400,000 de pacienți din Marea Britanie, ajungând la un index de concordanță de 0.845 (95% CI: 0.841- 0.849) pentru prezicerea mortalității la o perioadă de 36 de luni, devansând semnificativ modelele existente cum ar fi MAGGIC-EHR (0.728, 95% interval de încredere: 0.723- 0.733) [279].

Park J. et al., cu un model de ML bazat pe un algoritm de regresie Cox amplificat, fiind validat într-o cohortă de testare independentă de 1608 pacienți pe o durată mediană de urmărire de 32 de luni, a demonstrat o arie sub curba caracteristicii de funcționare a receptorului (AUROC) pentru mortalitatea de toate cauzele la 3 ani, de 0.760 (95% CI: 0.752- 0.768). Astfel performanțele acestui model au depășit scorurile de risc preexistente cum ar fi BIOSTAT-CHF (0.714, 95% CI: 0.706- 0.722) și AHEAD (0.681, 95% CI: 0.672- 0.689) [280].

Luo, C. et al. [281] au dezvoltat modelul de ML în condiții de terapie intensivă XGBoost, pentru determinarea mortalității intraspitalicești, care în cadrul validării externe a demonstrat o AUROC de 0.809 (95% CI: 0.805-0.814) Moreno-Sánchez P.A., a explorat utilizarea IA pentru a prezice supraviețuirea pacienților cu IC, cu scopul de a îmbunătăți atât precizia, cât și interpretabilitatea modelelor predictive. Utilizând conducta SCI-XAI, a fost oferită și o perspectivă clară asupra factorilor care influențează aceste predicții, pe lângă prognozarea supraviețuirii. Astfel acest studiu a identificat 5 caracteristici de interes: timpul de urmărire, nivelurile serice de creatinină, fracția de ejeție, sexul și prezența diabetului [282].

Hajishah, H. et al., într-o meta-analiză ce include 64 de studii și 943.941 de pacienți, evidențiază rețelele neuronale și algoritmi gradient boosting, ca algoritmi cu o valoare predictivă superioare pentru mortalitate și probabilitatea reinternării. Scorurile de risc tradiționale precum GRACE și TIMI fiind depășite de aceste modele [283].

Gao Z. et al. 2024, introduce un model multimodal de DL, care integrează și datele clinice la internare, procesate prin NLP, pentru a îmbunătăți evaluarea prognostică a pacienților cu IC [284]. Studiul a inclus 9989 pacienți în lotul de învățare, 2497 pacienți în lotul de validare internă, 1896 pacienți în lotul de validare prospectivă și 7432 pacienți în lotul de validare externă. Modelul a obținut scoruri AUROC de 0,838 pentru validarea internă, 0,849 pentru validarea prospectivă și 0,767 pentru cohortele de validare externă. Încorporarea atât a textului nestructurat (acuzele principale, istoricul bolii actuale, anamnestical), cât și a variabilelor clinice structurate a permis o evaluare cuprinzătoare a stării pacientului. Această abordare subliniază potențialul de combinare a surselor de date diverse prin tehnici avansate de învățare automată pentru a îmbunătăți stratificarea riscului individualizat și pentru a influența în timp util luarea deciziilor clinice în gestionarea IC.

1.5.4. Aplicarea algoritmilor de IA în individualizarea tratamentului.

Ram G. et al. explorează aplicarea inteligenței artificiale în gestionarea rezistenței la diuretice în rândul pacienților cu IC [285]. Studiul a utilizat o platformă bazată pe inteligență artificială care a individualizat dozarea diureticelor prin introducerea variabilității în dozare și în timpul de administrare în cadrul unor intervale predefinite. Această abordare a urmărit să contracareze mecanismele compensatorii care diminuează adesea eficacitatea diureticelor. Pe parcursul unei perioade de zece săptămâni, regimul ghidat de IA a condus la îmbunătățiri clinice notabile: 90% dintre pacienți au raportat o calitate îmbunătățită a vieții conform Chestionarului de cardiomiopatie Kansas City, toți participanții au arătat o performanță mai bună în testul mers plat de 6 minute, 70% au prezentat niveluri reduse de NT-proBNP și 60% au avut o funcție renală îmbunătățită. Suplimentar, a existat o reducere semnificativă a vizitelor la camera de urgență și a spitalizărilor legate de IC.

Odigwe et al. investighează utilizarea tehnicilor de ML pentru a îmbunătăți selecția pacienților pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT) în gestionarea IC [286]. Argumentarea acestui studiu a fost faptul că 30-50% dintre pacienții cu IC care beneficiază de CRT nu prezintă îmbunătățiri semnificative. Astfel scopul a fost de a dezvolta modele predictive pentru a identifica pacienții cu cele mai mari șanse de a beneficia de această terapie. Utilizând un set de date cuprinzând 830 de pacienți cu IC - 418 cu răspuns pozitiv la CRT și 412 fără răspuns la CRT - studiul a folosit algoritmi de IA pentru analiza a 56 de parametri clinici, funcționali și biomarkeri colectați înainte și după CRT. Modelele ML au obținut o acuratețe de peste 95% în clasificarea pacienților în funcție de răspunsul lor la CRT. Această cercetare subliniază potențialul ML în individualizarea tratamentului IC prin predicția mai precisă a perspectivelor utilizării CRT. Prin

identificarea pacienților care este puțin probabil să beneficieze de CRT, medicii pot evita procedurile inutile, pot reduce costurile asistenței medicale și pot explora terapii alternative.

Lansat în iunie 2023, Proiectul AI4HF (Artificial Intelligence for Heart Failure) este o inițiativă cu durată de patru ani, coordonată de Netherlands Heart Institute [287]. Scopul acestui proiect este de a dezvolta un algoritm AI de încredere pentru evaluarea și gestionarea individualizată a riscului de IC [288]. Prin valorificarea celei mai mari baze de date ai pacienților cu insuficiență cardiacă, AI4HF integrează date cardiovasculare din mai multe surse: imagistică cardiacă, biomarkeri, electrocardiografie și rapoarte clinice. Folosind aceste date se vor crea profiluri de risc individualizate. Se pune accent pe asigurarea confidențialității datelor prin faptul că datele pacienților rămân la centrele locale, în timp ce modelele AI sunt instruite în mai multe locații. De asemenea, proiectul pune accentul pe transparență, corectitudine și validare în lumea reală în diverse contexte clinice din Europa, Africa și America de Sud [289]. Prin proiectarea algoritmilor AI împreună cu pacienții și clinicienii, AI4HF își propune să sporească încrederea utilizatorilor și să faciliteze integrarea AI în practica clinică de rutină. Întrucât prevalența insuficienței cardiace continuă să crească la nivel mondial, inițiative ca AI4HF, reprezintă un pas esențial către strategii de îngrijire mai eficiente și individualizate [290].

1.5.5. Integrarea algoritmilor de IA în dispozitive portabile pentru monitorizarea la distanță

Hanad B. et al. studiază monitorizarea la distanță (RM), căruia i se conferă un potențial enorm în gestionarea IC, datorită capacității sale de a fi folosit în practică pentru a îmbunătăți rezultatele clinice [291]. Studiul se focusează asupra metodelor RM care utilizează senzori neinvazivi datorită aplicabilității lor mai largi, riscurilor și costurilor reduse comparativ cu metodele invazive, deasemenea fiind o abordare promițătoare pentru monitorizarea parametrilor fiziologici în vederea identificării preventive a modificărilor negative înainte ca pacienții cu IC să se decompenseze. Deși deja sunt studii ce confirmă că dispozitivele RM invazive reduc reinternările în spital pentru anumite subseturi de pacienți, eficacitatea tehnologiilor RM neinvazive nu este încă studiată destul pentru a face astfel de presupuneri. IA și ML pot ajuta la filtrarea datelor venite de la senzorii neinvazivi, sortarea acestora în markeri de deteriorare. Implementarea acestor tehnologii poate indica evoluarea abordării pacienților cu IC într-o direcție care minimizează nevoia de consultații frecvente în persoană.

Gautam et al. oferă o analiză cuprinzătoare a modului în care inteligența artificială și tehnologiile portabile transformă abordarea IC [292]. Acesta subliniază rolul IA, în special al algoritmilor de ML și de DL, în analiza datelor de la dispozitivele portabile pentru a prezice deteriorarea pacientului. Integrarea inteligenței artificiale cu dispozitivele portabile facilitează

monitorizarea continuă, în timp real, a parametrilor fiziologici, permițând detectarea precoce a exacerbărilor IC și intervenții de tratament individualizate.

Cakmak et al. 2021, au dezvoltat și validat un algoritm de ML care utilizează date colectate pasiv de la smartphone-uri (mișcarea, interacțiunile sociale și datele de locație), combinate cu rezultatele raportate de pacienți săptămânal pentru a prezice evenimentele de decompensare în IC [293]. Studiul „AI-Based Monitoring System for Chronic Heart Failure With Advanced Wearable and Mini-Invasive Devices”, care la moment este în desfășurare până în 2027, explorează integrarea IA cu tehnologii portabile și minim invazive pentru a îmbunătăți gestionarea IC. Prin colectarea continuă a datelor fiziologice (ritmul cardiac, frecvența respiratorie și nivelurile de activitate), aceste dispozitive permit monitorizarea în timp real a stării cardiace a pacienților. Algoritmii IA vor analiza aceste date pentru a detecta semne timpurii de decompensare, permițând intervenții timpurii [294].

1.5.6. Provocări și considerații etice

Integrarea IA în abordarea IC reprezintă metodă actuală și oferă un potențial de dezvoltare semnificativ pentru îmbunătățirea îngrijirii pacienților prin creșterea preciziei diagnosticelor, a planurilor de tratament individualizate și a monitorizării eficiente. Cu toate acestea, acest progres este însoțit de o serie de provocări și considerații etice care trebuie abordate pentru a asigura o aplicare sigură și echitabilă.

Sistemele IA se bazează pe seturi mari de date pentru învățare și testare. Dacă aceste seturi de date sunt lipsite de diversitate, algoritmii rezultați pot perpetua disparitățile existente în domeniul asistenței medicale [295]. De exemplu, Obermeyer et al. au constatat că un algoritm utilizat pentru a prezice nevoile de asistență medicală a subestimat gravitatea bolii la pacienții de culoare din cauza unei erori de echitabilitate în cadrul învățării sistemului de ML [296]. Astfel de prejudecăți în cadrul rezultatului algoritmului de IA pot duce la recomandări de tratament și rezultate inegale, și uneori dăunătoare. Asigurarea unor seturi de date diverse și reprezentative este esențială pentru dezvoltarea unor instrumente de inteligență artificială echitabile [292].

Mai multe modele de IA funcționează pe baza unor principii și mecanisme complexe, în special ce țin de algoritmii de DL, ceea ce face dificil pentru medici să înțeleagă modul în care sunt obținute rezultatele finale oferite de către acesta. Lipsa de instruire a specialiștilor medicali înainte de folosirea acestor modele în practica cotidiană și lipsa de transparență poate împiedica încrederea și acceptarea acestor algoritmi pe scară largă. Explainable Artificial Intelligence este denumirea generală ale unor sisteme ce au ca scop explicarea, la necesitatea specialistului medical, procesul decizional prin care a fost obținut rezultatul generat de către modelele de abordare a IC [297].

Utilizarea IA în sistemul public medical oferă dileme legate de consimțământul în cunoștință de cauză, în special atunci când pacienții nu sunt conștienți de modul în care datele lor sunt utilizate sau de modul în care IA le influențează abordarea IC. Un studiu realizat de BMC Medical Informatics and Decision Making a accentuat faptul că, cel mai des, pacienții nu dispun de informații suficiente cu privire la instrumentele IA, ceea ce le poate compromite capacitatea de a face o decizie informată [298]. Stabilirea unui protocol universal și răspicat de informare a pacienților cu privire la rolul IA în deciziile de tratament este esențială pentru respectarea drepturilor și a încrederii pacienților.

Determinarea responsabilității în contextul utilizării algoritmilor de IA în deciziile clinice este o provocare complexă, care implică multiple dimensiuni: etică, juridică și tehnologică [299]. În cazul în care un instrument de IA furnizează o recomandare care devine un factor cauzal asociat cu vătămarea pacientului, nu este clar dacă răspunderea revine clinicianului, instituției sau dezvoltatorilor IA. Pentru a evita astfel de dileme etice și legale, ar fi necesar de stabilit anumite orientări clare și modificări legislative pentru a aborda răspunderea în asistența medicală asistată de IA.

Integrarea instrumentelor IA în fluxurile de lucru clinice existente prezintă provocări practice. Clinicienii pot ezita să adopte IA din cauza preocupărilor legate de fiabilitate, perturbarea fluxului de lucru și potențialul de dependență excesivă de sistemele automatizate. Formarea profesioniștilor din domeniul sănătății pentru a utiliza în mod eficient instrumentele IA și înțelegerea limitelor acestora este esențială pentru o integrare de succes.

2. METODE GENERALE ȘI SPECIALE DE EXAMINARE A PACIENȚILOR DIN LOTURILE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Cercetarea a fost realizată în cadrul Institutului de Cardiologie, secția Cardiologie generală, baza clinică a Disciplinei Cardiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”. Studiul a fost desfășurat în conformitate cu principiile etice internaționale privind cercetarea biomedicală, protocolul fiind aprobat de Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (Aviz nr. 25/1 din 13.05.2025).

Perioada de desfășurare a cercetării a cuprins intervalul 2019–2025, incluzând atât etapa de înrolare a pacienților, cât și monitorizarea acestora în dinamică, cu evaluări realizate la momentul inițial, precum și la 12 luni și/sau 60 de luni. Această abordare longitudinală a permis aprecierea evoluției clinice, a modificărilor profilului de risc și a impactului strategiilor terapeutice asupra prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă.

Cercetarea a fost structurată în mai multe etape metodologice succesive. Prima etapă a inclus analize de tip transversal (cross-sectional), orientate spre caracterizarea multidimensională a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică din perspectiva parametrilor clinici, biologici, imagistici și terapeutici. Ulterior, a fost realizat un studiu observațional de cohortă, cu evaluarea evoluției clinice la 12 și 60 de luni, prin analiza mortalității, a spitalizărilor și a modificărilor profilului terapeutic. În continuare, au fost aplicate metode de fenotipare și clustering nesupravegheat, completate prin modele de inteligență artificială pentru stratificarea riscului și identificarea factorilor asociați prognosticului. Integrarea acestor etape a permis elaborarea unei matrice individualizate de evaluare și management al pacienților cu insuficiență cardiacă.

Lotul de studiu a fost constituit din pacienți cu insuficiență cardiacă, investigați sistematic conform unui protocol standardizat. Datele au fost colectate utilizând un chestionar propriu de studiu, validat și aprobat de Comitetul de Etică, și ulterior introduse în baze de date codificate, ceea ce a permis o analiză riguroasă și reproductibilă.

Instrumentele utilizate în cadrul cercetării au fost multidimensionale și au inclus evaluarea clinică, paraclinică și imagistică detaliată. Chestionarul de studiu a cuprins informații referitoare la datele personale și socio-demografice, factorii de risc cardiovascular (modificabili și nemodificabili), comorbiditățile cardiovasculare și non-cardiovasculare, tratamentul cronic (cardiovascular și non-cardiovascular), precum și aderența terapeutică.

Evaluarea clinică a inclus determinarea parametrilor antropometrici și funcționali, precum indicele de masă corporală, saturația periferică a oxigenului, frecvența cardiacă, tensiunea arterială și testul mers plat de 6 minute. Investigațiile paraclinice au inclus electrocardiograma, ecocardiografie convențională și avansată, cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng

și clasificarea insuficienței cardiace în funcție de aceasta (ICFER, ICFEUR, ICFEP), analiza funcției diastolice (E/A, e' lateral și septal, E/e'), evaluarea volumului atriului stâng indexat și a funcției ventriculului drept. De asemenea, au fost utilizate ultrasonografia pulmonară și, la necesitate, investigații imagistice suplimentare.

Analiza de laborator a inclus determinarea biomarkerilor specifici insuficienței cardiace, în special NT-proBNP, precum și evaluarea profilului lipidic, a funcției renale, a parametrilor metabolici și inflamatori. Datele obținute au fost analizate prin metode statistice convenționale și multivariate, fiind ulterior integrate în modele avansate de analiză.

Un element distinctiv al cercetării îl constituie utilizarea tehnologiilor de inteligență artificială, incluzând algoritmi de machine learning, tehnici de reducere a dimensionalității (PCA) și metode de clusterizare, care au permis identificarea fenotipurilor clinice și dezvoltarea unor modele de stratificare a riscului. Integrarea acestor metode cu datele clinice, imagistice și biologice a stat la baza elaborării unei matrice digitale de evaluare individualizată a pacienților cu insuficiență cardiacă.

Prin această abordare complexă, etapizată și multidimensională, cercetarea a permis o caracterizare aprofundată a pacienților cu insuficiență cardiacă și a oferit suport științific pentru dezvoltarea unor strategii moderne de evaluare și management individualizat.

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării, calcularea eșantionului reprezentativ s-a efectuat prin aplicarea formulei lui Cochran:

$$n = d[\tilde{\pi}(1-\tilde{\pi})] * (z\alpha/w)^2$$

d - design-efect = 5

$\tilde{\pi} = 0.02$ [Prevalența insuficienței cardiace cornice, RM]

$z\alpha = 1.96$

w – lucrarea a fost efectuată în baza evaluării frecvențelor și aranjarea lor după valorile relative, avem nevoie de intervalul de încredere de 95.0%, ES = 0.05.

$n = 2 * [0.02 * 0.98] * (1.96 / 0.05)^2 = 151$, ajustarea eșantionului cu rata de 10.0% de non-răspuns, pentru cercetare sunt necesare 166 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică.

În studiu au fost incluși pacienți cu insuficiență cardiacă cronică internați în Institutul de Cardiologie, cu respectarea criteriilor de includere și excludere, care s-au adresat după asistență medicală în perioada anilor 2019–2025.

Rezultatele examinărilor clinice, paraclinice și instrumentale, realizate în cadrul unui studiu observațional, transversal, au permis autodivizarea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică în funcție de fracția de ejeție în trei loturi: cu fracția de ejeție păstrată, cu fracția de ejeție ușor redusă și cu fracția de ejeție redusă.

Pentru a demonstra impactul comorbidităților asupra prognosticului clinic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, dimensiunea eșantionului a fost calculată în programul EpiInfo 7.2.2.6, compartimentul „StatCalc – Sample Size and Power”, în baza următorilor parametri: interval de încredere de 95%, putere statistică de 80%, prognosticul favorabil la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu FEVS <50% comparativ cu cei cu FEVS $\geq$ 50% fiind redus în medie cu 15%, risc relativ estimat RR=2 și raport între loturi de 1:1. Conform calculului, valoarea estimată a fost de 268 pacienți, iar după ajustarea pentru o rată de non-răspuns estimată la 10%, dimensiunea finală a eșantionului a fost de 295 pacienți.

Lotul selectat a fost evaluat conform protocolului de cercetare, prezentat schematic în designul studiului (Figura 3), utilizând metode generale și speciale de investigare.

Ulterior, pentru a demonstra impactul parametrilor clinici, imagistici și al comorbidităților asupra prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, dimensiunea eșantionului a fost recalculată utilizând programul EpiInfo 7.2.2.6 (modulul StatCalc – Sample Size and Power), pe baza formulei Freedman (1982) pentru studiile de supraviețuire. Parametrii introduși în calcul au inclus: nivel de încredere de 95% ($\alpha = 0,05$, bilateral), putere statistică de 80%, hazard ratio estimat de 1,6, raport între grupuri de 1:1 și o incidență cumulată a evenimentelor cardiovasculare majore de 32,4% la 5 ani în grupul de referință.

Conform rezultatului obținut, numărul minim necesar de evenimente pentru atingerea puterii statistice a fost de 142, ceea ce a corespuns unei dimensiuni totale a eșantionului de 400 pacienți, după ajustarea pentru o rată anticipată a pierderilor la urmărire de 10%.

Această dimensiune a eșantionului a asigurat puterea necesară pentru detectarea unei diferențe semnificative între subgrupurile de pacienți cu insuficiență cardiacă, în funcție de profilul clinic și de prezența comorbidităților, permițând totodată evaluarea robustă a valorii prognostice a parametrilor ecocardiografici avansați în contextul unui studiu de cohortă cu urmărire longitudinală pe o perioadă de 5 ani.

Criterii de includere

- diagnostic de insuficiență cardiacă cronică;
- acordul pacientului;
- vârsta peste 18 ani.

Criterii de excludere

- sindroame coronariene acute;
- status post-transplant renal, cardiac, pulmonar;
- nefropatii/uropatii obstructive acute sau cronice;
- sindroame mielodisplastice; tumori;

- refuzul consimțământului informat.

Anchetarea s-a efectuat conform unui protocol standardizat, bazat pe un chestionar propriu de studiu, aprobat de Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (Aviz nr. 25/1 din 13.05.2025), care a consemnat date generale despre pacienți (inclusiv vârsta la vizită și la debut), durata manifestărilor, antecedentele heredocolaterale și comorbiditățile, factorii de risc cardiovascular (modificabili și nemodificabili), precum și elemente de stil de viață și mediu și aderența la tratament.

Au fost colectate date demografice (vârstă, sex, profesie, mediu de trai, stare civilă), clinice (semne/simptome, IMC, SpO₂, FCC, TA, puls, testul mers plat 6 minute) și paraclinice: funcționale (ecocardiografie convențională și avansată), Doppler artere extracerebrale, USG abdominal, USG pulmonară, ECG, Holter-monitoring ECG + MATA 24 h, la necesitate test ECG de efort; laborator (creatinină, uree, K, Na, Cl, glicemie bazală, HbA1c, insulină, HOMA, lipidogramă – LDL, HDL, TG, IP, INR, NT-proBNP, fibrinogen, acid uric); imagistic (radiografie toracică). Pacienții au fost interogați privind tratamentul la domiciliu (CV și non-CV), comorbidități CV și non-CV, efectuarea CAG/CABG și implantarea unui dispozitiv cardiac. A fost colectată o anamneză detaliată privind deprinderile nocive.

Pacienții au fost monitorizați pe 12 luni și 60 luni după externare, pentru a stabili evoluția și prognosticul IC. După 12 luni, pacienții au fost chemați la un examen clinico-paraclinic care a inclus anchetarea simptomelor, determinarea indicilor clinico-hemodinamici (SpO₂, FCC, TA, test de mers 6 minute) și investigații paraclinice (AGS; creatinină; ionogramă – Na, K; glucoză; LDL-C; INR; NT-proBNP; ECG; ecocardiografie). La sfârșitul monitorizării s-au evaluat spitalizările, zilele de spitalizare, mortalitatea generală și cardiovasculară, precum și modelele de tranziție în funcție de FEVS.

Algoritmul de inteligență artificială a fost selectat astfel încât să țină cont de natura variabilelor și obiectivele cercetării, grupând pacienții pe baza caracteristicilor comune. Numărul optim de clustere a fost generat de program. Când numărul de pacienți a variat considerabil între grupe, s-au aplicat indicatori de corecție. În clusterelor formate au fost apreciate caracteristicile demografice și clinico-paraclinice.

În timpul spitalizării, tratamentul a inclus medicație antitrombotică (AVK, ACOD, heparine, HMMM), antiaritmică (controlul frecvenței și ritmului farmacologic sau ablație) și antiinflamatoare (AINS). La externare, s-au notat diagnosticele asociate (AVC, embolii sistemice, hemoragii), evenimentele tromboembolice, zilele de spitalizare și cauza decesului, dacă a fost cazul. Follow-up-ul a avut loc la 12 luni și a inclus evaluarea parametrilor clinico-hemodinamici și biologici (NT-proBNP, ECG, FEVS), a statusului fizico-psihologic (ADL, funcție respiratorie, funcție cognitivă, depresie, funcții senzoriale, clasa NYHA), a comorbidităților noi, a spitalizărilor

și a mortalității generale și cardiovasculare. Analiza datelor s-a realizat cu software statistic (SPSS, R), aplicând teste de corelație, regresie logistică și comparația grupurilor prin teste t-Student și ANOVA.

În plus, s-a examinat tratamentul administrat pe parcursul spitalizării, incluzând utilizarea diureticelor, vasopresorilor, inotropelor, antibioticelor, antiviralelor, corticoterapiei și imunoterapiei. S-a evaluat și utilizarea anticoagulantelor, atât în scop profilactic, cât și terapeutic, precum și suspendarea sau continuarea terapiei cronice cu IECA și BRA.

Cea de-a doua etapă a studiului a presupus monitorizarea pacienților la momentul inițial și la 12 luni și 60 luni. Pe durata acestui interval au fost analizați parametri clinico-hemodinamici și biologici (NT-proBNP, fracția de ejeție a VS) și comorbiditățile asociate. S-a urmărit rata de spitalizare și numărul zilelor de spitalizare, pentru a evalua riscul de reinternare și progresia IC. Mortalitatea generală și cea cardiovasculară au fost, de asemenea, analizate pentru a determina evoluția pe termen lung a pacienților cu IC. Un alt obiectiv a fost identificarea modelelor de tranziție a fracției de ejeție a VS în timp.

În cadrul studiului au fost evaluate puncte finale clinice majore, precum mortalitatea totală și reinternarea pentru insuficiență cardiacă la 1 an și la 5 ani, precum și puncte finale surogat, reprezentate de parametri imagistici, biologici și funcționali. De asemenea, a fost utilizat un punct final compozit, definit ca apariția oricărui eveniment major (mortalitate și/sau reinternare) la 1 an și la 5 ani, pentru a reflecta impactul global al bolii asupra evoluției pacienților și pentru a crește puterea statistică a analizei.

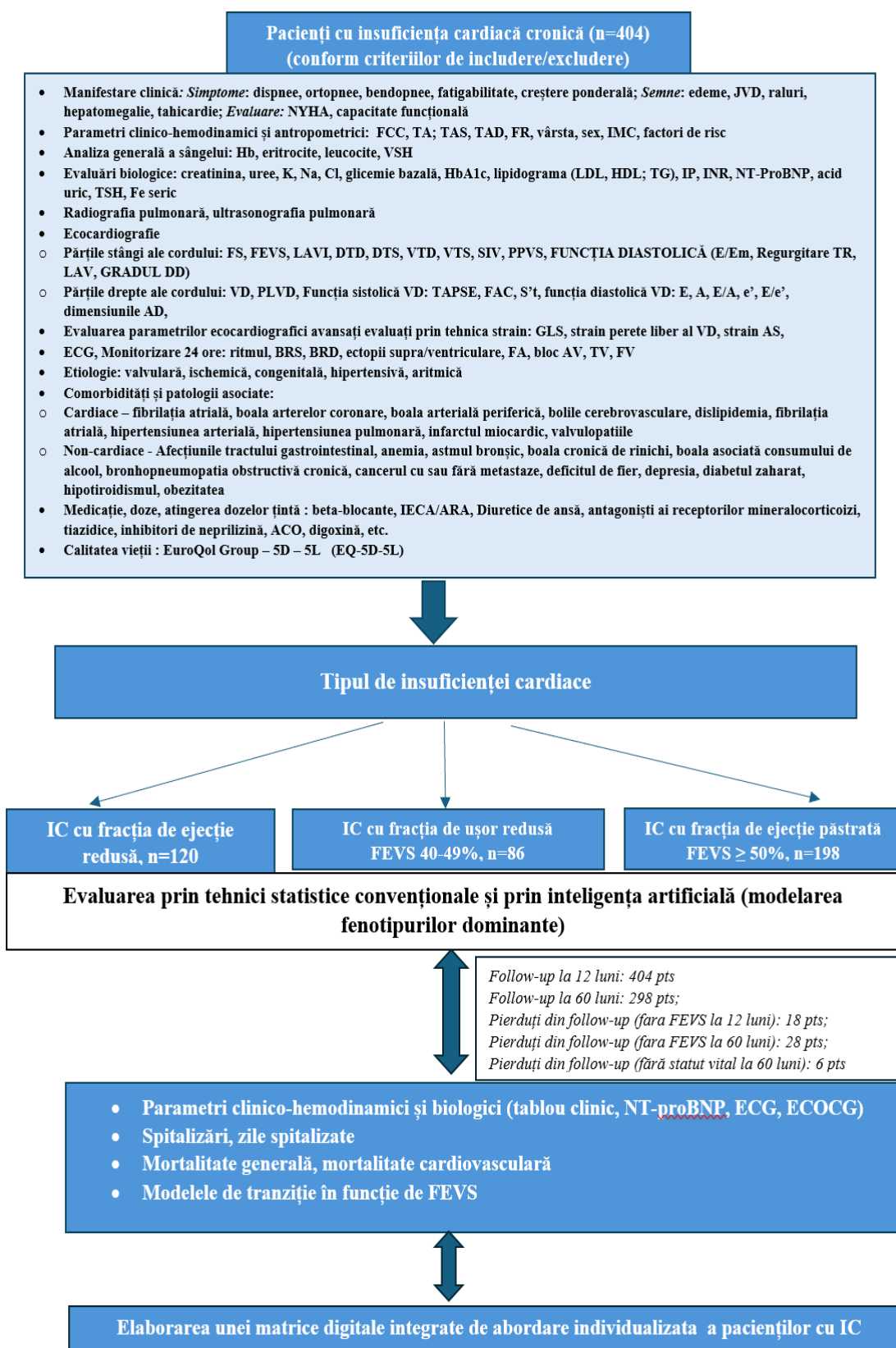


Figura 3. Conceptul logic al cercetării

2.2. Metode de cercetare

Pacienții incluși în studiu au fost cercetați complex prin examene clinice, instrumentale și de laborator, precum și prin determinarea factorilor de risc, sociali și de stres, și aprecierea calității vieții. Datele obținute au fost incluse în tabele codificate, conform unui chestionar special. Evaluările au presupus cercetări generale (anchetă, examen clinic, antropometrie, IMC, analize paraclinice – glicemie, analize generale și biochimice ale sângelui, analiza urinei) și cercetări speciale cardiace, renale și psihosociale.

Anchetarea a fost efectuată conform unui protocol special elaborat, care a inclus date generale despre pacient, prezența factorilor de risc cardiovascular (modificabili și nemodificabili), anamneza și comorbiditățile, stilul de viață, regimul alimentar, antecedentele ereditare, statutul socioeconomic și aderența la tratament. Ancheta a mai inclus: date demografice; tratamentul administrat la domiciliu (CV și non-CV), cu determinarea prescrierii și aderenței la tratamentul optim în IC; intervenții cardiologice, dispozitive (ECS, ablație, ICD, terapie de resincronizare, transplant de cord); medicație, doze și atingerea dozelor țintă (beta-blocante, IECA/ARA, diuretice de ansă, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, tiazidice, inhibitori de neprilizină, iSGLT2, anticoagulante orale, digoxină).

Examenul clinic a fost efectuat standard pe sisteme de organe, cu accent pe sistemele cardiovascular și renal: FCC, TAS, TAD, prezența suflurilor, determinarea pulsului periferic, semnele de decompensare (raluri subcrepitante, turgescența jugularelor, edeme periferice, hepatomegalie, ritm de galop). Severitatea anginei pectorale a fost apreciată conform clasificării Societății Canadiene (clase funcționale I–IV). Clasificarea IC s-a efectuat utilizând recomandările NYHA și cele ale AHA/ACC.

Antropometria a vizat înălțimea, greutatea, circumferința taliei, plicometria, IMC (Quetelet) și determinarea gradului de obezitate ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$; grad I $30\text{--}34,99 \text{ kg/m}^2$; grad II $35\text{--}39,99 \text{ kg/m}^2$; grad III $\geq 40 \text{ kg/m}^2$).

Conform Ghidurilor ESC 2021, actualizate în 2023, comorbiditățile la pacienții cu IC au fost definite ca afecțiuni clinice coexistente care au putut influența negativ evoluția, răspunsul la tratament și calitatea vieții. Acestea au fost cardiovasculare sau non-cardiovasculare și au necesitat o abordare integrată. Criteriile de definire au fost sumarizate în tabelele 8a și 8b. Probele de sânge au fost recoltate a jeun; parametrii au fost evaluați la ambele vizite.

Pentru hemoleucogramă s-a utilizat analizatorul Sysmex XN1000 (citometrie în flux de fluorescență și impedanță hidrodinamică). VSH a fost determinată prin metoda Westergren (valori de referință: femei 2–10 mm, bărbați 2–15 mm). Analiza generală a urinei, cu focus pe proteinurie și leucociturie, a fost testată turbidimetric; proteinuria nictimală a fost determinată

imunoturbidimetric (normă până la 100–150 mg/24 h). Proteina C reactivă a fost evaluată prin latex-imunoturbidimetrie (0–6 mg/L).

Tabelul 8a. Criteriile de definire a comorbidităților cardiovasculare

Comorbiditate	Criterii
Comorbidități cardiovasculare	
Aritmiile cardiace	Istoric documentat Modificări ECG sau Holter-monitoring ECG
Boala arterelor coronare	Istoric documentat de BAC Modificări ECG sau Holter-monitoring ECG Istoric de revascularizare
Boala arterială periferică	Istoric documentat de BAP Istoric de revascularizare periferică
Bolile cerebrovasculare	Definit ca accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor documentat de către medicul specialist
Dislipidemia	Istoric documentat de alterare a profilului lipidic Utilizarea valorilor conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie (SEC) și Protocolului clinic național
Fibrilația atrială	Istoric documentat de FiA Modificări ECG sau Holter-monitoring ECG
Hipertensiunea arterială	Istoric documentat de HTA Administrarea tratamentului antihipertensiv
Hipertensiunea pulmonară	Aprecieră HTP conform metodologiei recomandate de către ghidul pe HTP a SEC
Infarctul miocardic	Istoric documentat de IM Prezența undei Q pe ECG Modificări de cinetică la EcoCG
Valvulopatiile	Istoric documentat de VP Modificări depistate la EcoCG

Lipidograma: colesterolul total (referințe: < 5,0 mmol/L) și HDL-C (referințe: > 1,0 mmol/L la bărbați și > 1,2 mmol/L la femei) au fost determinate prin metoda enzimatică fotometrică; trigliceridele – colorimetric (referințe: < 1,7 mmol/L); LDL-C a fost calculat după formula Friedewald (referințe: < 1,4 mmol/L pentru pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt, < 1,8 mmol/L pentru risc înalt, < 2,6 mmol/L pentru risc moderat și < 3,0 mmol/L pentru risc scăzut). Dislipidemia a fost stabilită conform ESC 2019.

Anemia a fost gradată conform OMS: grad I (ușoară) – Hb 11–12,9 g/dL la bărbați; 11–11,9 g/dL la femei; grad II – Hb 8–10,9 g/dL; grad III – Hb <8 g/dL.

Creatinina serică a fost determinată prin metoda cinetică (enzimatic colorimetrică) pe Siemens Dimension EXL 200 (referințe: bărbați <1,2 mg/dl; femei <1,0 mg/dl). RFG a fost calculată conform BCR-EPI, cu clasificare KDIGO 2012 (G1–G5). NT-proBNP a fost determinat prin ECLIA (cut-off 125 pg/mL în prezentări non-acute). Fibrinogenul a fost determinat coagulometric (2–4 g/L). Indicele protrombinic a fost determinat spectrofotometric (80–105%). Glicemia a fost testată prin glucooxidare, a jeun și postprandial (3,3–5,5 mmol/L la non-diabetici). Acidul uric a fost determinat spectrofotometric (bărbați 208–428 μmol/L; femei 155–357 μmol/L).

Cistatina-C a fost determinată nefelometric (≤ 50 ani: 0,55–1,15 mg/L; > 50 ani: 0,63–1,44 mg/L). TSH a fost determinat prin CLIA (0,4–4,0 mIU/L). Fierul seric a fost determinat spectrofotometric (bărbați 60–180 $\mu\text{g/dL}$; femei 50–170 $\mu\text{g/dL}$).

Tabelul 8b. Criteriile de definire a comorbidităților non-cardiovasculare

Categorie	Comorbiditate	Criterii de definire
Comorbidități renale	Boala cronică de rinichi	Istoric documentat de BCR; RGF _e $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ estimată prin ecuația CKD-EPI 2021; efectuarea dializei.
Comorbidități metabolice și endocrine	Diabet zaharat	Istoric documentat de DZ; administrarea tratamentului antidiabetic; criterii ADA: HbA _{1c} $\geq 6,5\%$, glicemie à jeun $\geq 7,0 \text{ mmol/L}$, glicemie la 2 ore $\geq 11,1 \text{ mmol/L}$ sau glicemie aleatorie $\geq 11,1 \text{ mmol/L}$ asociată simptomelor.
	Obezitate	IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, calculat conform formulei greutate/talie ² .
	Hipotiroidism	Istoric documentat de hipotiroidism; administrarea tratamentului cu levotiroxină timp de cel puțin 3 luni.
Comorbidități hematologice și nutriționale	Anemie	Istoric documentat de anemie; tratament antianemic; criterii OMS: Hb $< 130 \text{ g/L}$ la bărbați și $< 120 \text{ g/L}$ la femei neînsărcinate ($< 110 \text{ g/L}$ la gravide).
	Deficit de fier	Feritină serică $< 100 \text{ ng/mL}$ sau feritină 100–299 ng/mL asociată cu saturația transferinei $< 20\%$.
Comorbidități respiratorii	Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)	Diagnostic confirmat de medicul specialist și tratament specific administrat timp de cel puțin 3 luni.
	Astm bronșic	Diagnostic confirmat de medicul specialist și tratament specific administrat timp de cel puțin 3 luni.
Comorbidități gastroenterologice și hepatice	Afecțiuni ale tractului gastrointestinal	Istoric documentat de patologie gastrointestinală și/sau administrarea tratamentului specific.
Comorbidități oncologice	Cancer cu sau fără metastaze	Diagnostic confirmat de medicul specialist.
Comorbidități neuropsihiatrice și comportamentale	Depresie	Istoric documentat de depresie; tratament antidepresiv timp de cel puțin 3 luni; evaluare prin Inventarul Beck.
	Consum de alcool	Identificată prin chestionarul AUDIT și/sau documentată în istoricul medical.
Alte comorbidități	Altele	Totalitatea comorbidităților identificate care nu au fost incluse în categoriile definite anterior.

Examinările instrumentale au inclus ECG, ecocardiografie convențională și avansată, ultrasonografie abdominală și pulmonară, Doppler al vaselor magistrale extracerebrale, monitorizare ambulatorie ECG + MATA 24 h; în cazuri selectivă a fost efectuat test ECG de efort și coronaroangiografie. ECG-ul a fost înregistrat în 12 derivații standard (Cardimax FX-326U, Fukuda Denshi).

Monitorizarea ambulatorie a TA și ECG (Holter-monitoring ECG + MATA) s-a realizat cu Meditech Card(X)Plore, cu prelucrare automatizată și analiză manuală. MATA s-a efectuat cu intervale de 30 minute ziua și 60 minute noaptea, pentru ≥ 24 h; dispozitivul a fost montat pe brațul non-dominant; pacienții au fost instruiți; s-a completat jurnal zilnic. Parametrii urmăriți au fost media TA pe 24 h, TA diurnă și TA nocturnă (formula de calcul menționată).

Ecocardiografia transtoracică a fost efectuată pe Vivid S5 (GE), cu transductor sectorial de 3,5 MHz, evaluări 2D, M-mode, Doppler spectral și color. Evaluarea completă a presupus examinarea morfologiei și funcției cavităților cardiace, valvelor și marilor vase din multiple secțiuni. În raportul ecocardiografic au fost incluse: volumele telediastolic/telesistolic (2D), diametrele telediastolic/telesistolic (M-mode/ghidate 2D), grosimea SIV și PPVS, FEVS (Simpson biplan), anomaliiile de cinetică, atriul stâng (diametru AP, arie, volum, LAVI), VD (dimensiune bazală, S' prin TDI), AD (dimensiuni), aorta ascendentă (diametru maxim AP) și VCI (diametre inspir/expir).

Variabile Doppler: funcția diastolică a VS (normală sau gradele I–III), undele E și A, timpul de decelerare al undei E, TDI la inelul mitral (e', a'), patologia valvulară, gradientul sistolic maxim VD–AD pentru estimarea presiunii sistolice în AP. DTD și DTS ale VS au fost determinate parasternal ax lung 2D; SIV și PPVS au fost măsurate parasternal ax lung/scurt la nivelul cordajelor în telediastolă. Masa VS, IMVS și grosimea parietală relativă (GPR) au fost calculate conform recomandărilor EACVI/ASE: $MVS (ASE) = 0,8 \cdot 1,04 \cdot [(DTD + SIV + PPVS]^3 - [DTD]^3) + 0,6$ g; $IMVS = MVS/S \text{ corp}$ (referințe: 43–95 g/m² femei, 49–115 g/m² bărbați; patologic >95 și >115); $GPR = 2 \times PPVS / DTDVS$ (N: 0,22–0,42 femei; 0,24–0,42 bărbați). Conform IMVS și GPR a fost apreciat tipul de remodelare (geometrie normală, concentrică, excentrică). Volumele VS au fost calculate apical 2C/4C (discuri biplan), FEVS a fost calculată (Simpson biplan). Diametrul AP al AS a fost măsurat parasternal ax lung; volumul AS și LAVI au fost măsurate apical 2C/4C. Influxul în VS a fost înregistrat cu Doppler pulsatil (E, A). TDI mitral a fost măsurat lateral și septal (e', a'), cu media ulterioară și calcul E/e'; în funcție de disfuncția diastolică pacienții au fost clasificați în 4 grupe (normal, gr. I–III).

Ecocardiografia avansată a permis evaluarea detaliată a celor patru compartimente, măsurând deformarea miocardică în timp real și identificând disfuncția precoce. Parametrii analizați au inclus GLS al VS (normal $\leq -18\%$; $< -16\%$ a indicat disfuncție), strain circumferențial ($\sim -22\%$) și radial ($\geq +40\%$), strain longitudinal al VD (normal $< -20\%$; $< -17\%$ a indicat disfuncție), precum și strain atrial stâng ($>35\%$; $<25\%$ – disfuncție severă) și drept ($>38\%$; $<30\%$ – asociat cu HTP/ICD).

USG abdominală a fost efectuată cu GE Vivid S5, utilă pentru evaluarea organelor parenchimatoase și a vaselor intraabdominale. Ultrasonografia pulmonară (USP) a fost utilizată

pentru evaluarea plămânilor și spațiului pleural; examinarea s-a realizat în poziții diferite, cu aplicarea sondei pe torace în multiple zone. Semnele principale au fost liniile B (comete), consolidările pulmonare și efuziunile pleurale.

Calitatea vieții a fost evaluată cu chestionarul EQ-5D-5L; pacienții au fost intervievați la internare, la 12 și 60 luni.

Inteligența artificială a fost utilizată pentru a identifica variabilele cruciale în predicția prognosticului pacienților cu IC, conectând variabilele într-o matrice individualizată de conduită. Colectarea datelor a fost extensivă; datele au fost curățate/standardizate și integrate. Modelele (rețele neuronale, SVM, arbori de decizie) au fost validate riguros; performanța a fost evaluată în cohorte diferite. IA a fost folosită pentru stratificarea riscului și individualizarea tratamentului, cu respectarea principiilor etice și de protecție a datelor.

2.3. Prelucrarea matematico-statistică a datelor și dezvoltarea instrumentului de modelare prin IA

Analiza statistică a inclus metode descriptive și inferențiale și modele predictive IA. Comparațiile între grupuri s-au realizat cu t-Student sau Mann–Whitney U (după caz); pentru mai multe grupuri s-a utilizat ANOVA. Pentru variabile categorice s-au aplicat χ^2 și testul exact Fisher. Analiza supraviețuirii a inclus curbe Kaplan–Meier și test log-rank; factorii de risc au fost evaluați prin regresie Cox. Pentru factorii predictivi s-au utilizat regresii liniară multiplă (variabile continue) și logistică multivariată (categorice), iar performanța s-a apreciat prin ROC. Modelele IA (Random Forest, XGBoost, ANN) au fost folosite pentru clasificare și predicție (de exemplu, modificarea FEVS în timp); clusteringul (K-means, DBSCAN) a identificat subgrupuri cu evoluții similare. Pentru analize longitudinale s-au aplicat modele de tranziție Markov și analize de serii temporale (NT-proBNP, parametri ecocardiografici). Datele au fost analizate cu SPSS, R și Python; modelele IA au fost dezvoltate în TensorFlow și scikit-learn.

Puterea statistică a fost considerată un parametru esențial în proiectarea studiului, reprezentând probabilitatea de a detecta o asociere reală între variabilele analizate. În cadrul acestui studiu, dimensiunea eșantionului a fost estimată pentru a asigura o putere statistică adecvată ($\geq 80\%$), reducând riscul de eroare de tip II și permițând identificarea diferențelor relevante clinic.

Analiza statistică a fost realizată utilizând teste adecvate tipului de variabile, iar semnificația statistică a fost stabilită pentru valori $p < 0,05$. Valoarea p a fost utilizată pentru a evalua probabilitatea ca diferențele observate să fie datorate hazardului, în timp ce puterea statistică a fost considerată un parametru esențial pentru aprecierea capacității studiului de a detecta efecte reale.

În acest context, interpretarea rezultatelor a fost realizată integrat, ținând cont atât de valoarea p, cât și de dimensiunea efectului și relevanța clinică.

În vederea evaluării impactului instrumentelor de inteligență artificială în fenotiparea și stratificarea riscului la pacienții cu IC, am construit un pipeline IA care integrează variabile clinico-biologice, comorbidități și status terapeutic (GDMT) într-un model nesupravegheat de clusterizare, cu ordonare clinică a clusterelor și explicabilitate printr-un model supravegheat auxiliar. Abordarea noastră urmărește trei rezultate principale: (1) identificarea fenotipurilor de risc dincolo de granițele setate de fracția de ejeție, (2) măsurarea gradientului biologic și terapeutic între grupuri și (3) verificarea stabilității temporale a distribuției de risc (2019–2020 vs 2025) în condițiile schimbărilor de practică și acces la terapii.

Am utilizat un set extins de variabile candidate (vârsta, TA, FCC, IMC, FE, NT-proBNP/BNP, creatinină/RFG, sodiu, potasiu, hemoglobină), comorbidități majore (diabet, HTA, FiA, BRC, BPOC, dislipidemie, obezitate, anemie, fumat) și indicatori de implementare GDMT (IECA/BRA/ARNI, beta-blocant, ARM, iSGLT2, „numărul de piloni” la pacient). Preprocesarea a inclus: standardizare a nomenclaturii, detecție și tratare outlieri, imputare pe mediană pentru lipsuri, standardizare Z-score a numericelor; variabilele binare au fost codificate 0/1. Clusterizarea s-a realizat cu K-means ($n_init \geq 10$, random_state fix), evaluând $K=2\dots 6$ cu indicele silhouette drept criteriu primar; am verificat robustețea pe sub-eșantionări și normalizare robustă (mediana+MAD) ca analiză de sensibilitate. Clusterelor au fost ordonate clinic după un indice compozit ($NT\text{-}proBNP \uparrow$, $FE \downarrow$, $RFG \downarrow$ /creatinină $\uparrow$, $Na \downarrow$, $Hb \downarrow$, vârstă $\uparrow$, $TAS \downarrow$), rezultând niveluri de risc înalt / intermediar / scăzut. Pentru explicabilitate, am antrenat un model supravegheat auxiliar (de tip gradient-boosting sau logică ordinală, în funcție de distribuție) pe etichetele de risc, raportând importanța variabilelor (permutational/SHAP) și performanțe interne (AUC micro/macro, acuratețe ordonată, calibrare). Pentru analiza temporală, am reasamblat distribuția de risc pe perioade (2019–2020 vs 2025) și am comparat penetranța GDMT pe aceleași intervale, ca proxie a impactului implementării terapiei asupra structurii de risc.

Calitatea segmentării a susținut o soluție parsimonioasă (K optim), cu silhouette în interval adecvat pentru date clinice eterogene; proiecția PCA a arătat separare coerentă a grupurilor. Ordinea clinică a clusterelor a evidențiat un gradient fenotipic: grupul de risc înalt a prezentat NT-proBNP ridicat, FE scăzută, funcție renală alterată, frecvent hiponatremie și anemie, precum și povară comorbiditară mai mare (diabet, BRC, FiA); la polul opus, grupul de risc scăzut a agregat pacienți cu profil hemodinamic stabil și biomarkeri favorabili. Critic pentru obiectiv, statusul GDMT a variat sistematic între grupuri: pacienții din risc scăzut au avut rate mai mari de beta-blocant, ARM și iSGLT2, în timp ce rata ARNI a fost scăzută în toate grupele, sugerând o limitare structurală de acces. Analiza „înainte vs după externare” la nivel de cohortă a confirmat

optimizarea terapeutică imediată (cel mai proeminent pe ARM și iSGLT2, creștere semnificativă statistic; ARNI cu creștere modestă, dar semnificativă; IECA/BRA practic neselectiv modificate; beta-blocant cu tendință nesemnificativă). În plus, distribuția combinațiilor „ ≥ 3 piloni” s-a ameliorat după externare, dar a rămas sub pragurile dorite clinic, iar „toți 4 pilonii” au rămas excepționali — o confirmare indirectă că subutilizarea ARNI frânează atingerea quadruplei la externare. La nivel temporal, ponderea clusterului de risc înalt scade în 2025 comparativ cu 2019–2020, iar grupele intermediar/scăzut cresc proporțional; concomitent, penetrarea iSGLT2 și ARM crește în 2025, în timp ce ARNI rămâne foarte jos pe tot intervalul. În modelul explicabil, variabilele cu contribuție majoră la separarea nivelurilor de risc au fost NT-proBNP, FE, RFG/creatinină, Na și Hb, cu aport relevant al vârstei și TAS; GDMT (în special prezența iSGLT2/ARM și numărul de piloni) a avut rol de diferențiere mai ales între intermediar și scăzut, indicând risc rezidual ameliorabil prin optimizare terapeutică

3. PROFILUL MANIFESTĂRILOR INSUFICIENȚEI CARDIACE, EVALUAT PRIN INSTRUMENTE CLINICE, IMAGISTICE ȘI BIOMARKERI

3.1. Caracteristica generală a lotului de cercetare

În acest capitol, pe baza investigațiilor clinice, paraclinice și imagistice efectuate în cadrul studiului observațional, analitic, de cohortă asupra pacienților cu insuficiență cardiacă, au fost analizate datele demografice, clinico-hemodinamice, paraclinice și rezultatele evaluării instrumentale standardizate. Evaluarea s-a realizat la momentul includerii în studiu și în urmărire la 12 luni și/sau 60 de luni.

Pacienții selectați și incluși în lot au fost cercetați complex; datele obținute au fost introduse în tabele codificate pe baza unui protocol standardizat și a unui chestionar propriu de studiu, aprobate de Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (Aviz nr. 25/1 din 13.05.2025).

Chestionarul a consemnat date personale și socio-demografice, factorii de risc cardiovascular (modificabili și nemodificabili), comorbiditățile CV și non-CV, tratamentul cronic (CV și non-CV) și aderența, precum și parametri clinici (IMC, SpO₂, FCC, TA, testul mers plat de 6 minute), ECG, ecocardiografie convențională și avansată (FEVS, clasificarea după fracția de ejeție – ICFER, ICFEUR, ICFEP; funcția diastolică, E/A, e' lateral/septal, E/e', LAVI, funcția VD), ultrasonografie pulmonară, investigații imagistice suplimentare la necesitate și markeri de laborator (inclusiv NT-proBNP, profil lipidic, funcție renală, parametri metabolici și inflamatori).

Lotul de studiu a inclus 404 pacienți cu insuficiență cardiacă, dintre care 215 bărbați (53,1%, Î 95%: 48,2–57,9) și 190 femei (46,9%, Î 95%: 42,1–51,8). Vârsta s-a încadrat între 27–94 ani, cu o mediană de 66,0 ani (AIQ = 12,0) (Anexa 1).

Din punct de vedere antropometric, IMC a prezentat o mediană de 29,0 kg/m² (AIQ = 6,5; interval 19,4–54,5 kg/m²). Distribuția pe categorii a fost: normoponderal – 69 pacienți (17,0%, Î 95%: 13,4–20,7), supraponderal – 163 (40,2%, Î 95%: 35,5–45,0), obezitate gr. I – 115 (28,4%, Î 95%: 24,0–32,8), obezitate gr. II – 42 (10,4%, Î 95%: 7,4–13,3), obezitate gr. III – 12 (3,0%, Î 95%: 1,3–4,6).

În ceea ce privește contextul social, majoritatea pacienților locuiau cu familia (82,4%, Î 95%: 78,7–86,1), iar 17,6% (Î 95%: 13,9–21,3) locuiau singuri; cazurile instituționalizate/alte situații au fost rare.

La capitolul statut ocupațional, pensionarii au predominat (57,8%, Î 95%: 53,0–62,6), urmați de angajați/studenti (24,1%, Î 95%: 19,9–28,2), șomeri (12,4%, Î 95%: 9,2–15,6) și persoane cu dizabilitate care împiedică munca (5,7%, Î 95%: 3,4–8,0).

Referitor la istoricul de insuficiență cardiacă, IC cunoscută a fost prezentă la 96,0% dintre pacienți (Î 95%: 94,1–97,9), în timp ce IC de novo a reprezentat 4,0% (Î 95%: 2,1–5,9). Pentru

cazurile cu istoric disponibil, durata IC a fost >12 luni la 73,5%, 6–12 luni la 14,7% și <6 luni la 11,8%.

Analiza etiologiei insuficienței cardiace în cohorta studiată a evidențiat o distribuție heterogenă, cu predominanța clară a patologiei ischemice. Cea mai frecventă cauză a fost boala arterială coronariană nedocumentată angiografic, identificată la 132 pacienți (32,7%), urmată de boala coronariană documentată la 98 pacienți (24,3%). În ansamblu, etiologia ischemică a reprezentat peste jumătate din cazuri, confirmând rolul major al acesteia în determinismul insuficienței cardiace. Hipertensiunea arterială a constituit a treia cauză ca frecvență, fiind prezentă la 73 pacienți (18,1%), iar patologia valvulară semnificativă a fost identificată la 70 pacienți (17,3%), subliniind contribuția importantă a acestor mecanisme în dezvoltarea și progresia bolii. Celelalte etiologii au avut o pondere semnificativ mai redusă. Cardiomiopatia dilatativă idiopatică a fost diagnosticată la 19 pacienți (4,7%), iar cardiomiopatia indusă de tahicardie la 10 pacienți (2,5%). Hipertensiunea pulmonară și categoria „alte cauze” au fost fiecare identificate la câte 9 pacienți (2,2%). Etiologiile rare au inclus cardiomiopatia infecțioasă (7 cazuri; 1,7%), cea genetică (5 cazuri; 1,2%) și cardiomiopatia alcoolică (2 cazuri; 0,5%).

Motivul principal al spitalizării/vizitei a fost cel mai frecvent legat de ischemie miocardică (41,6%, Î 95%: 36,8–46,4) și dispnee (38,4%, Î 95%: 33,6–43,1), urmate de fibrilație atrială (12,4%, Î 95%: 9,2–15,6) și HTA necontrolată (5,4%, Î 95%: 3,2–7,7).

În rândul pacienților cu FE disponibilă la internare, distribuția pe tipuri a fost: ICFEP 194 (52,2%), ICFER 94 (25,3%) și ICEUR 84 (22,6%). La analiza pacienților conform fracției de ejeție obținute pe parcursul spitalizării, s-a evidențiat predominanța ICFEP – 198 pacienți (49,3%), urmată de ICFER – 120 pacienți (29,4%) și ICEUR – 86 pacienți (21,4%).

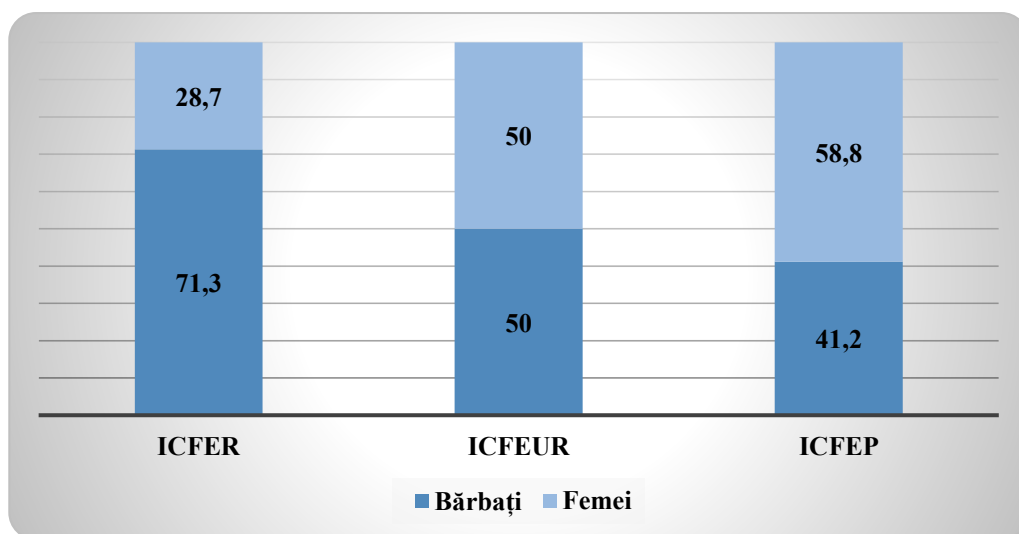


Figura 4. Profilul de distribuție a sexelor în cadrul tipurilor insuficienței cardiace, (%)

Structura pe sexe a diferit între subgrupuri: în ICFER au predominat bărbații – 67/94 (71,3%, Î 95%: 62,1–80,4) față de 27/94 femei (28,7%, 19,6–37,9); în ICEUR distribuția a fost echilibrată

(42/84 bărbați și 42/84 femei, ambele 50,0%, 39,3–60,7), iar în ICFER s-a observat o pondere feminină mai mare – 114/194 (58,8%, 51,8–65,7) vs 80/194 bărbați (41,2%, 34,3–48,2) (Figura 4).

Vârstele au avut mediane apropiate, cu intervale largi: 63,0 ani (35–87; AIQ 13,0) în ICFER, 67,0 ani (40–89; AIQ 12,0) în ICEUR și 66,0 ani (39–94; AIQ 12,0) în ICFEP (Figura 5).

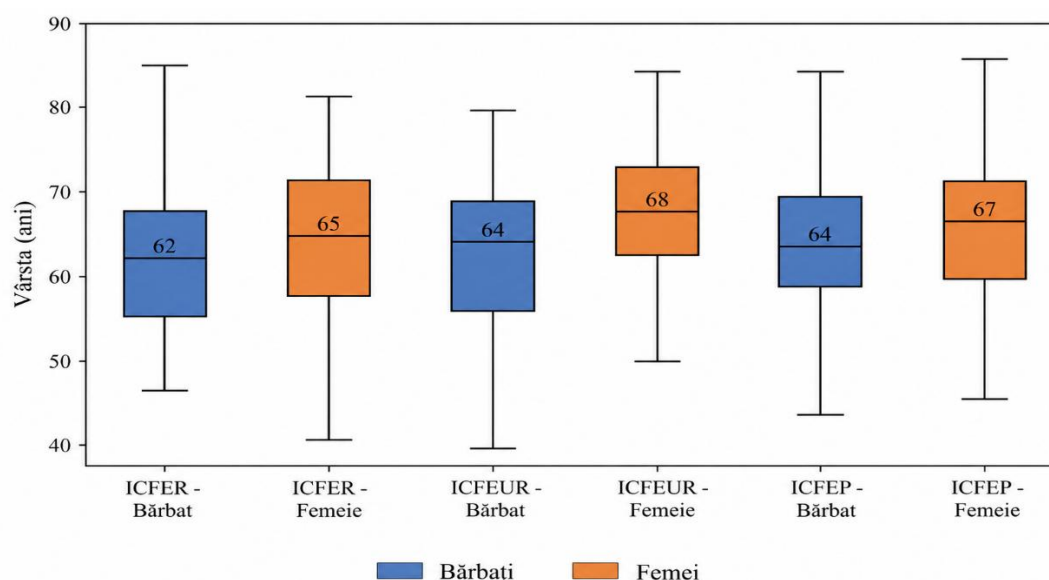


Figura 5. Distribuția comparativă a vârstei, în funcție de tipul insuficienței cardiace și sex

Din punct de vedere antropometric, toate subgrupurile au prezentat un profil ponderal crescut. Indicele de masă corporală median a fost de 28,4 kg/m² (AIQ 5,5; 19,8–39,6) în grupul ICFER, 28,7 kg/m² (AIQ 6,7; 21,7–46,3) în grupul ICEUR și 29,3 kg/m² (AIQ 6,4; 19,4–54,5) în grupul ICFEP. Distribuția pacienților pe categoriile de IMC a confirmat frecvența ridicată a supraponderalității și obezității în toate grupurile. Astfel, în ICFER, 17,0% dintre pacienți au fost normoponderali, 44,7% supraponderali, 27,7% cu obezitate gradul I, 8,5% cu obezitate gradul II și 0,0% cu obezitate gradul III. În ICEUR, distribuția a fost de 19,0% normoponderali, 41,7% supraponderali, 22,6% cu obezitate gradul I, 9,5% cu obezitate gradul II și 6,0% cu obezitate gradul III. În ICFEP, proporțiile au fost de 16,0% normoponderali, 39,7% supraponderali, 30,9% cu obezitate gradul I, 9,8% cu obezitate gradul II și 3,1% cu obezitate gradul III.

Contextul social a fost similar între grupuri. Majoritatea pacienților locuiau împreună cu familia, proporția fiind de 87,1% în ICFER, 81,0% în ICEUR și 80,9% în ICFEP. Locuirea solitară a fost raportată de 12,9% dintre pacienții cu ICFER, 19,0% dintre cei cu ICEUR și 19,1% dintre pacienții cu ICFEP. La capitolul statut ocupațional, pensionarii au predominat în ICEUR (60,7%) și ICFEP (60,8%), în timp ce ICFER a avut o pondere relativ mai mică de pensionari (46,2%) și mai mulți angajați/studenți (29,0%); șomajul și dizabilitatea au variat moderat (ICFER 12,9% și 11,8%; ICEUR 19,0% și 2,4%; ICFEP 10,8% și 5,2%). Istoricul de insuficiență cardiacă a fost

predominant cunoscut în întreaga cohortă și a prezentat o creștere progresivă de la ICFER la ICFEP. Astfel, un diagnostic anterior de insuficiență cardiacă a fost prezent la 69,9% dintre pacienții cu ICFER (ÎI 95%: 60,6–79,2), la 75,9% dintre cei cu ICEUR (66,7–85,1) și la 85,8% dintre pacienții cu ICFEP (80,7–90,9). În consecință, proporția cazurilor de insuficiență cardiacă de novo a scăzut corespunzător, fiind de 30,1% în ICFER, 24,1% în ICEUR și 14,2% în ICFEP (ÎI 95%: 20,8–39,4; 14,9–33,3; 9,1–19,3, respectiv). Durata intermediară a bolii, de 6–12 luni, a fost raportată la 19,4% dintre pacienții cu ICFER, la 13,3% în ICEUR și la 13,1% în ICFEP, în timp ce o evoluție scurtă, de sub 6 luni, a fost întâlnită la 16,1%, 12,0% și, respectiv, 9,8% dintre pacienți.

În subgrupurile în care durata bolii a putut fi documentată, evoluția de peste 12 luni a fost cea mai frecventă în toate grupurile și a crescut progresiv de la ICFER la ICFEP, fiind raportată la 64,5% dintre pacienții cu ICFER, 74,7% în ICEUR și 77,0% în ICFEP.

Profilul etiologic a diferențiat clar subgrupurile: IMA și BAC documentată a fost cea mai frecventă în ICFER (40,4%) și înaltă în ICEUR (36,9%), dar mai puțin dominantă în ICFEP (28,4%); hipertensiunea arterială a avut pondere similară în ICEUR (33,3%) și ICFEP (33,0%), mai mică în ICFER (22,3%); boala valvulară a fost net mai reprezentată în ICFEP (18,0%) față de ICEUR (9,5%) și ICFER (5,3%). Cazurile de BAC nedocumentată au fost notabile în ICFER (12,8%) și rare în ICFEP (0,5%), iar CMD idiopatică a rămas rară peste tot (ICFER 0,0%, ICEUR 1,2%, ICFEP 2,1%) (Figura 6).

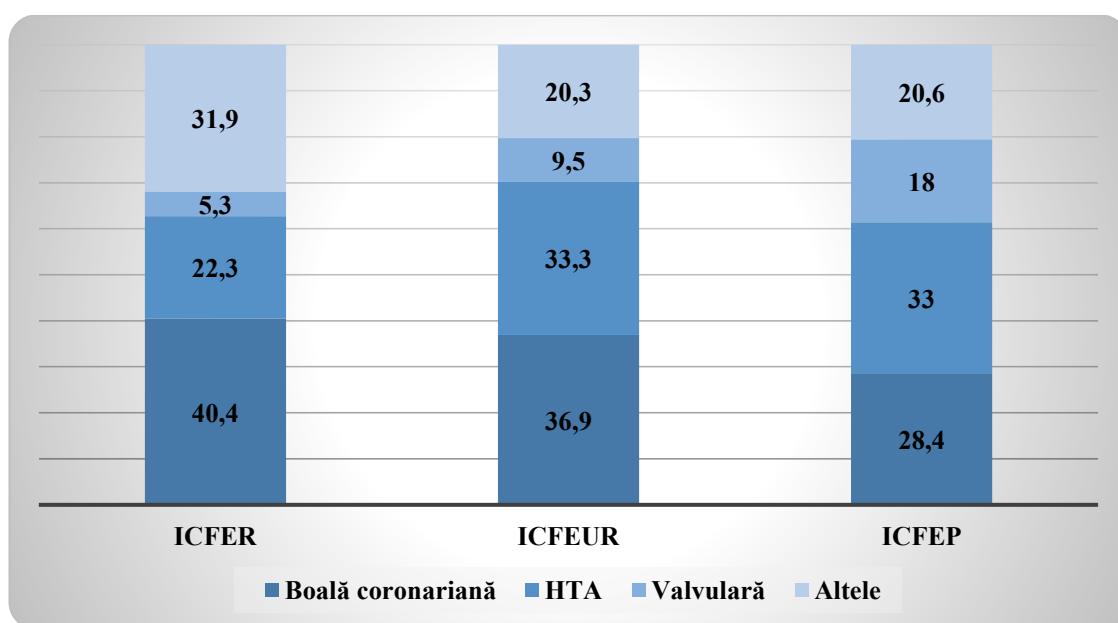


Figura 6. Profilul etiologic încadrul tipurilor IC, (%)

Motivele de prezentare au urmat același tipar: ischemia a dominat în ICFER (48,9%) și a rămas frecventă în ICEUR (41,7%), în timp ce în ICFEP a devenit secundară (33,5%), pe fondul unei dispnei/decompensări mai proeminente (42,8%) (Figura 7).

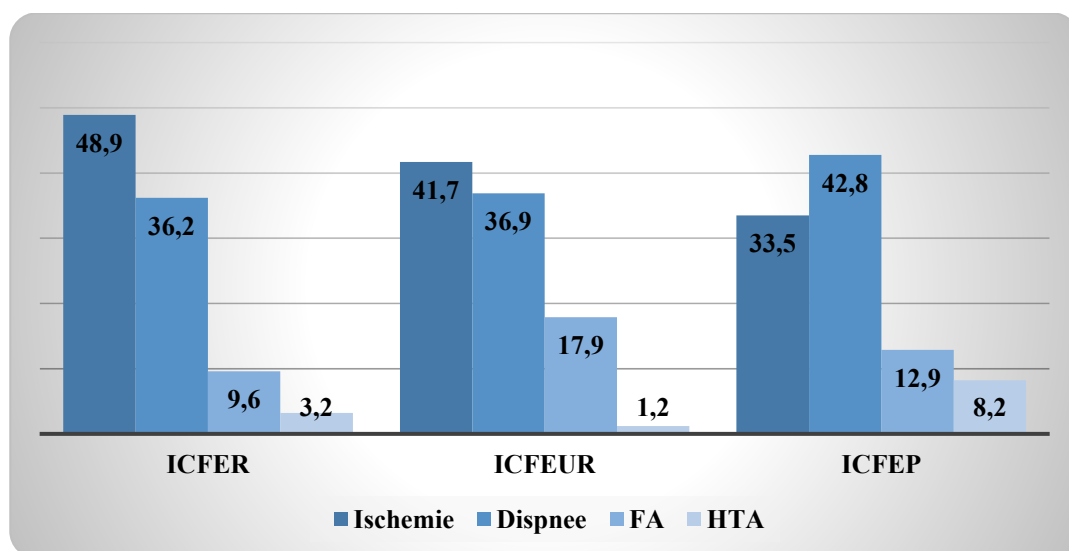


Figura 7. Motivul prezentării în funcție de tipul IC, (%)

Fibrilația atrială a fost mai frecventă în ICEUR (17,9%) și ICFEP (12,9%) decât în ICFER (9,6%), iar HTA necontrolată s-a evidențiat mai mult în ICFEP (8,2%) comparativ cu ICEUR (1,2%) și ICFER (3,2%).

3.2. Parametri clinici, paraclinici și de laborator a lotului de cercetare

Severitatea simptomatică (NYHA) la internare a fost disponibilă la 404 pacienți: clasa II – 48 (11,9%), clasa III – 353 (87,4%), clasa IV – 3 (0,7%). Distribuția „profilului clinic” a fost disponibilă la 403 pacienți: profil 1 – 142 (35,2%), profil 2 – 161 (39,9%), profil 3 – 59 (14,6%), profil 4 – 41 (10,2%) (Figura 8).

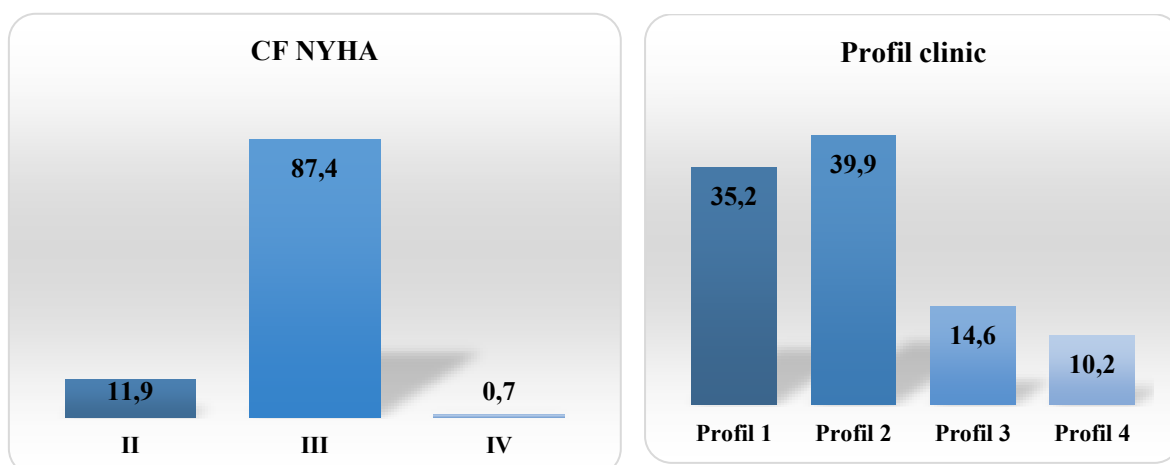


Figura 8. Caracterizarea clinică a lotului studiat: distribuția claselor funcționale NYHA și a profilurilor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă

Tensiunea arterială sistolică a avut o mediană de 120 mmHg (AIQ = 10; interval 90–240 mmHg). Tensiunea diastolică a avut o mediană de 80 mmHg (AIQ = 0; interval 50–120 mmHg). Frecvența cardiacă a prezentat o mediană de 73 b/min (AIQ = 15; interval 42–150) (Figura 9).

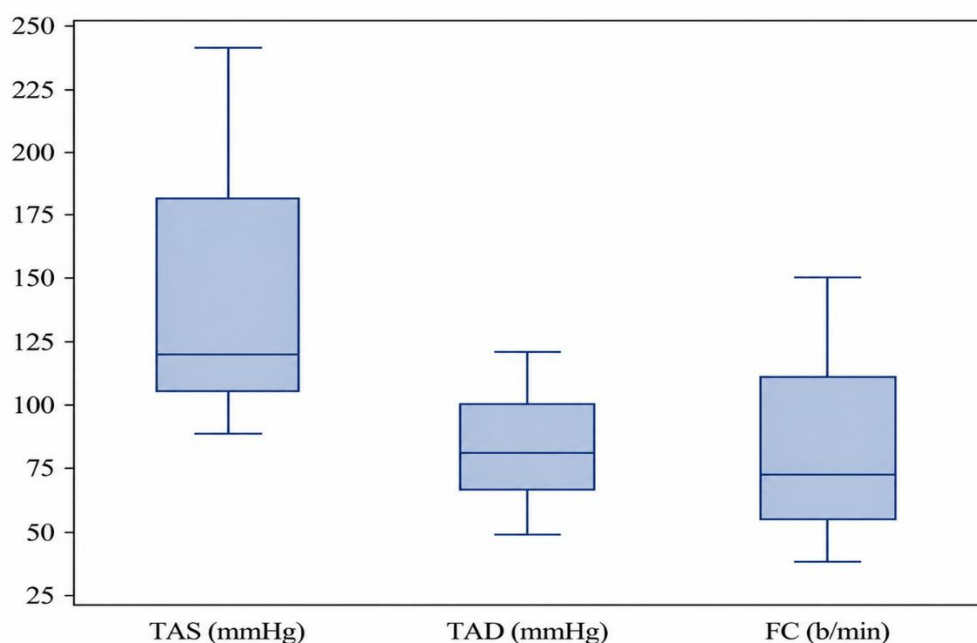


Figura 9. Profilul hemodinamic al pacienților la internare, ilustrat prin distribuția tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace

La examinare/istoric, frecvențele semnelor/simptomelor au fost: edem periferic – 214/404 (53,0%), dispnee în repaos – 174/404 (43,1%), ortopnee – 99/404 (24,5%), raluri pulmonare – 74/404 (18,3%), puls venos jugular – 26/402 (6,5%).

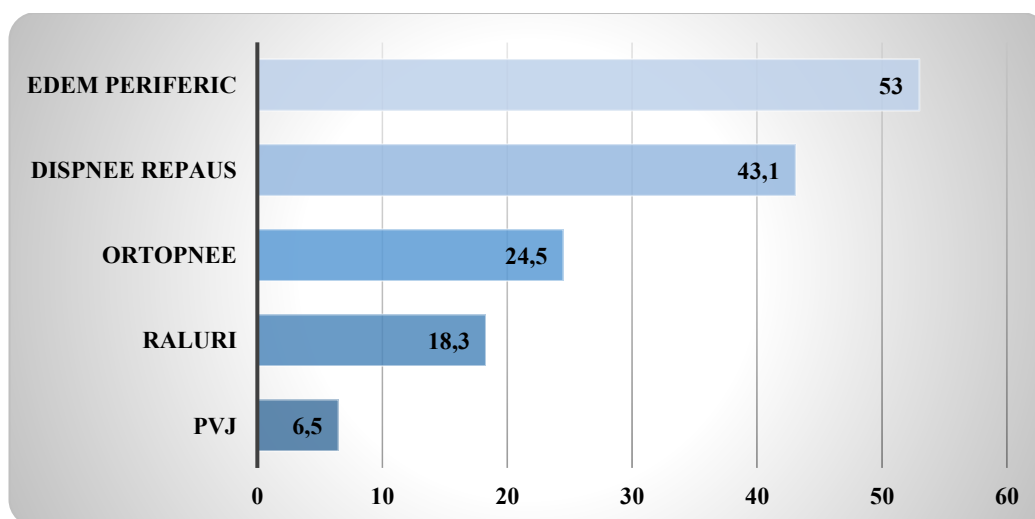


Figura 10. Profilul simptomatic al pacienților cu insuficiență cardiacă la momentul internării, (%)

Profilele de laborator au fost consistente cu un sindrom de decompensare la un subgrup relevant: hemoglobina – mediană 132,0 g/L (AIQ 21,0; 69,0–203,0), leucocitele – mediană 6,9 G/L (AIQ 2,5; 2,22–25,50), creatinina – mediană 96,5 μ mol/L (AIQ 40,0; 39,9–725,0), ureea – mediană 7,3 mmol/L (AIQ 4,7; 1,4–64,0), sodiul – mediană 138,0 mmol/L (AIQ 4,0; 118,0–156,0), potasiul – mediană 4,3 mmol/L (AIQ 0,8; 2,0–7,2), NT-proBNP – mediană 3.361,0 pg/ml

(AIQ 7.598,0; 28,0–54.230,0), troponina cantitativă – mediană 4,0 ng/L (AIQ 7,0; 2,0–81.222,0), proteina C reactivă – mediană 6,0 mg/L (AIQ 6,0; 0,1–153,0) (Figura 11).

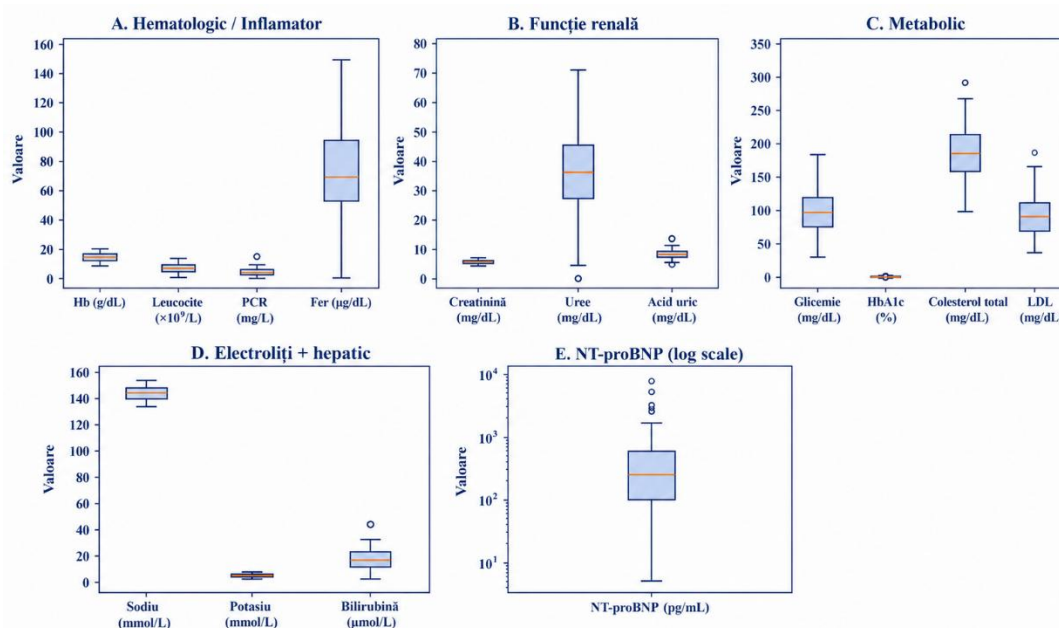


Figura 11. Profilul global al parametrilor de laborator în populația studiată, ilustrat prin boxploturi (mediană și interval intercuartilic)

Parametrii metabolici și biochimici: glicemia – mediană 5,9 mmol/L (AIQ 1,7; 3,6–26,8), colesterolul total – mediană 4,7 mmol/L (AIQ 1,6; 1,9–11,6), LDL-colesterolul – mediană 2,7 mmol/L (AIQ 1,4; 0,8–8,1), albumina – mediană 3,6 g/dL (AIQ 0,6; 2,1–5,2), fierul seric – mediană 10,6 $\mu mol/L$ (AIQ 7,8; 1,8–39,7), acidul uric – mediană 7,2 mg/dL (AIQ 2,5; 2,0–15,9), bilirubina totală – mediană 15,0 mmol/L (AIQ 8,2; 0,8–97,0) (Figura 11).

În ansamblu, anemia a fost prezentă la 83/400 (20,8%); dintre aceștia, 12,0% au avut Hb <110 g/L și 4,5% Hb <100 g/L. Hipokaliemia ($K^+ < 3,5$ mmol/L) a fost rară: 3/400 (0,8%); în schimb, hiperkaliemia a fost frecventă: >5,0 mmol/L la 57/400 (14,2%), dintre care $\geq 5,5$ mmol/L la 16/400 (4,0%) — aspect relevant pentru titrarea ARM/SRAAi.

Dislipidemia (definită ca colesterol total $\geq 5,0$ mmol/L sau LDL $\geq 3,0$ mmol/L) a fost prezentă la 228/400 (57,0%). Raportat la țintele ESC pentru risc foarte înalt, LDL >1,8 mmol/L la 355/400 (88,8%) și LDL >1,4 mmol/L la 385/400 (96,2%), ceea ce sugerează spațiu larg de optimizare a terapiei hipolipemiante. Sideropenia a fost identificată la 55/358 (15,4%), dar lipsesc markeri ideali (ferritină, TSAT), deci cifra aceasta e probabil o subestimare a deficitului funcțional de fier.

Pentru caracterizarea statusului clinic al pacienților cu insuficiență cardiacă, aceștia au fost clasificați în profiluri clinico-hemodinamice pe baza combinației dintre statusul perfuziei tisulare („cald” vs. „rece”) și prezența sau absența congestiei („umed” vs. „uscat”). Această abordare permite delimitarea a patru profiluri distincte, cu relevanță prognostică și terapeutică:

profil 1 – cald/uscat, profil 2 – cald/umed, profil 3 – rece/uscat și profil 4 – rece/umed.

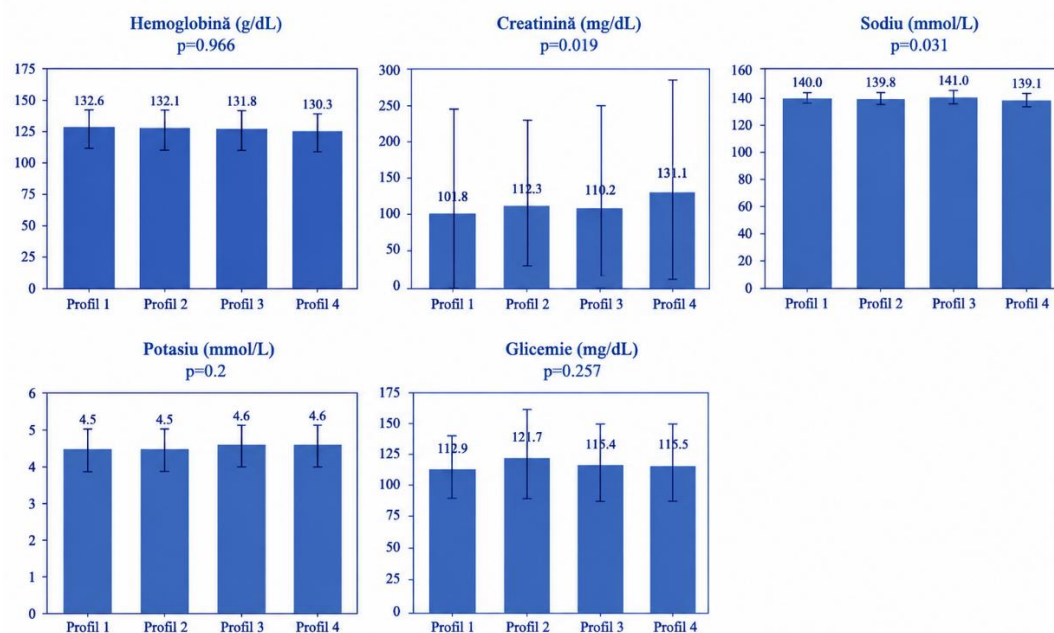


Figura 12. Distribuția parametrilor biologici în funcție de profilurile clinice ale insuficienței cardiace

Analiza parametrilor biologici bazali a evidențiat diferențe limitate între aceste profiluri. Hemoglobina bazală a avut o valoare medie totală de $132,1 \pm 18,9$ g/L, cu cea mai mică valoare medie în profilul 1 – cald/uscă (129,7 ± 19,6 g/L) și cea mai mare în profilul 3 – rece/uscă (136,9 ± 16,4 g/L), fără diferențe semnificative statistice între profiluri ($p = 0,068$). Intervalele largi ale hemoglobinei au fost comparabile între grupuri, sugerând o distribuție relativ uniformă a anemiei în cohortă (Figura 12).

În schimb, creatinina bazală a prezentat diferențe semnificative între profiluri. Media totală a fost de $111,3 \pm 97,3$ μmol/L, cea mai mică valoare fiind observată în profilul 1 – cald/uscă ($101,9 \pm 84,3$ μmol/L), iar cea mai mare în profilul 4 – rece/umed ($137,8 \pm 137,7$ μmol/L). Diferența globală a fost semnificativă statistic ($p = 0,030$), indicând o afectare renală mai accentuată la pacienții cu profil rece/umed, caracterizat prin hipoperfuzie și congestie concomitentă (Anexa 3).

Sodiul bazal a avut o valoare medie totală de $140,0 \pm 3,3$ mmol/L, cu valori foarte apropiate între profiluri (interval aproximativ 139,1–141,0 mmol/L). Deși diferența globală a atins semnificația statistică în tabel ($p = 0,031$), variațiile absolute au fost mici și fără relevanță clinică evidentă. Potasiul bazal a avut o valoare medie totală de $4,5 \pm 0,5$ mmol/L, cea mai mică valoare fiind observată în profilul 1 – cald/uscă ($4,4 \pm 0,5$ mmol/L), iar cea mai mare în profilul 4 – rece/umed ($4,6 \pm 0,6$ mmol/L), diferențele fiind la limită, dar nesemnificative statistic ($p = 0,056$ – $0,200$, în funcție de analiză).

În ceea ce privește glicemia bazală, media totală a fost de 116,3–117,2 mg/dL, cu cea mai mică valoare medie în profilul 1 – cald/uscă (112,9–114,7 mg/dL) și cea mai mare în profilul 3 –

rece/uscă (122,3 mg/dL). Diferențele între profiluri nu au fost semnificative statistic ($p = 0,161 - 0,257$), iar intervalele largi reflectă heterogenitatea metabolică a populației studiate.

În ansamblu, singurul parametru biologic care a diferențiat semnificativ profilurile clinico-hemodinamice a fost creatinina, cu valori maxime în profilul rece/umed, sugerând o disfuncție renală mai severă în acest subgrup.

Ceilalți parametri de laborator analizați — hemoglobina, sodiul, potasiul și glicemia — au avut distribuții comparabile între profiluri, indicând că diferențierea acestora este determinată în principal de statusul hemodinamic și perfuzional, mai degrabă decât de modificări biochimice izolate. Anexa 2).

3.3. Analiza lotului de cercetare în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng

Pentru descrierea clară a diferențelor dintre ICFER (<40%), ICEUR (40–49%) și ICFEP ($\geq 50\%$), (media $\pm$ SD; a fost folosită formula Kruskal–Wallis pentru comparația globală și post-hoc Dunn cu corecție Bonferroni atunci când $P < 0,05$) (Figura 13).

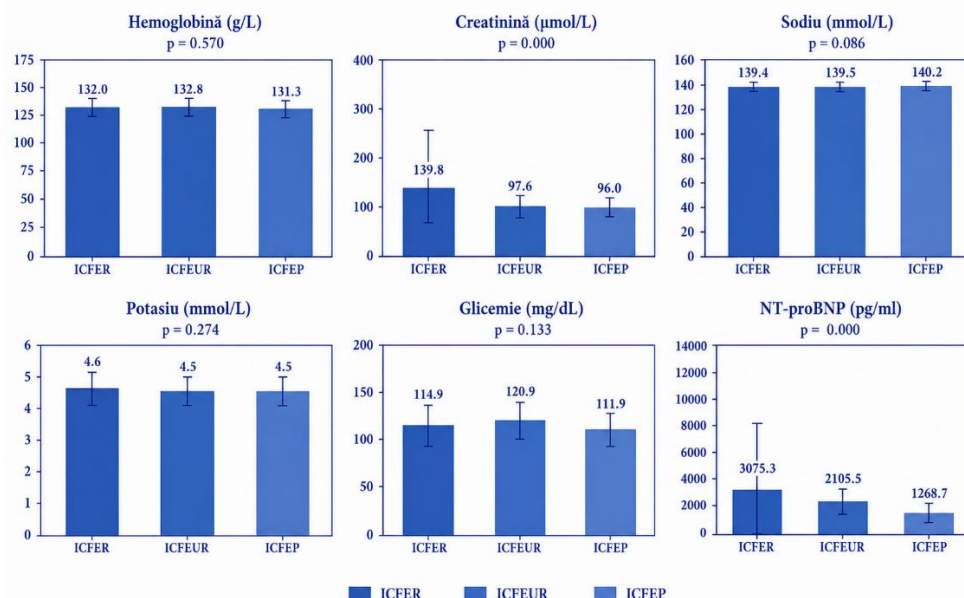


Figura 13. Compararea parametrilor de laborator în funcție de tipul IC

Astefel că, pentru hemoglobina (g/L), mediile au fost: ICFER $132,0 \pm 21,1$, ICEUR $133,1 \pm 18,3$, ICFEP $131,2 \pm 18,5$ (total $132,1 \pm 18,9$). Kruskal–Wallis $P = 0,640$ — fără diferențe semnificative între grupuri. Pentru creatinina (μmol/L), mediile au fost: ICFER $121,8 \pm 108,9$, ICEUR $109,4 \pm 78,0$, ICFEP $102,9 \pm 83,5$ (total $111,3 \pm 97,3$). Kruskal–Wallis $P = 0,027$ → diferență globală semnificativă; în post-hoc (Dunn, corecție Bonferroni) perechile semnificative sunt: ICFER vs ICFEP. (Celelalte perechi nu rămân semnificative după corecție.) Pentru sodiul (mmol/L), mediile au fost: ICFER $140,0 \pm 3,4$, ICEUR $139,7 \pm 3,0$, ICFEP $140,2 \pm 3,3$ (total $140,0 \pm 3,3$). Kruskal–Wallis $P = 0,515$ — fără diferențe semnificative. Pentru potasiul (mmol/L),

mediile au fost: ICFER $4,5 \pm 0,5$, ICEUR $4,5 \pm 0,5$, ICFEP $4,4 \pm 0,5$ (total $4,5 \pm 0,5$). Kruskal–Wallis $P = 0,089$ — tendință, dar nesemnificativ (Figura 14).

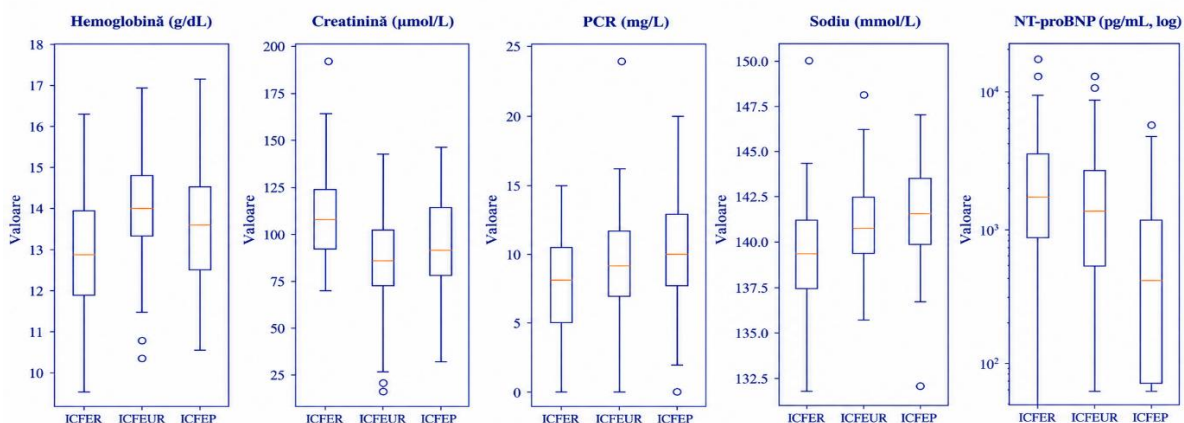


Figura 14. Distribuția comparativă a parametrilor de laborator în funcție de tipurile insuficienței cardiace, ilustrată prin boxploturi codificate cromatic (ICFER, ICEUR, ICFEP)

Pentru glicemie (mg/dL), mediile au fost: ICFER $118,8 \pm 45,3$, ICEUR $118,0 \pm 42,7$, ICFEP $115,3 \pm 38,6$ (total $117,2 \pm 41,7$). Kruskal–Wallis $P = 0,557$ — fără diferențe semnificative. Pentru NT-proBNP (pg/ml) (dacă disponibil la toți): rezultatele nu au indicat o diferență globală semnificativă ($P \geq 0,05$) între cele trei categorii FE în acest set.

Din datele analizate, singura diferență robustă pe statusul FE se observă pentru creatinină, cu valori mai mari la ICFER față de ICFEP, sugerând disfuncție renală mai accentuată în ICFER. Restul parametrilor (hemoglobină, sodiu, potasiu, glicemie și NT-proBNP) nu diferă semnificativ între ICFER, ICEUR și ICFEP în acest lot (Figura 15).

În lotul general, ECG a fost disponibil pentru marea majoritate a pacienților. Frecvența cardiacă ventriculară a fost $74,0 \pm 14,4$ bpm (43–150; $n=366$), durata QRS $93,1 \pm 20,0$ ms (65–174; $n=364$), QT $387,5 \pm 33,8$ ms (189–557; $n=367$), iar QTc (Bazett) $431,2 \pm 52,2$ ms (119–534; $n=80$). După ritm, ritmul sinus al a predominat (54,1%), urmat de fibrilația atrială (31,6%), restul fiind flutter/pacing/alte ritmuri.

La markerii binari, BRS a fost prezent la 7,3% (IC95% 5,0–10,4), HVS la 9,5% (IC95% 6,9–12,9) și unda Q patologică la 13,5% (IC95% 10,4–17,4). Pe subgrupe de insuficiență cardiacă definite după FE, QTc nu a diferit semnificativ între ICFER ($434,2 \pm 40,8$ ms), ICEUR ($446,6 \pm 34,7$ ms) și ICFEP ($420,8 \pm 78,0$ ms), $P=0,546$. BRS (10,5% vs 7,7% vs 3,9%; $P=0,106$) și HVS (12,8% vs 10,3% vs 6,1%; $P=0,174$) au arătat doar tendințe, fără semnificație statistică. Undele Q patologice au fost semnificativ mai frecvente în ICFER (23,3%) decât în ICEUR (14,1%) și ICFEP (7,3%), $P=0,001$, sugerând o povară ischemică/necrotică mai mare la pacienții cu FE redusă. Distribuțiile pe categorii au diferit între grupuri pentru ritmul supraventricular ($P=0,001$) și ritmul ventricular ($P=0,032$).

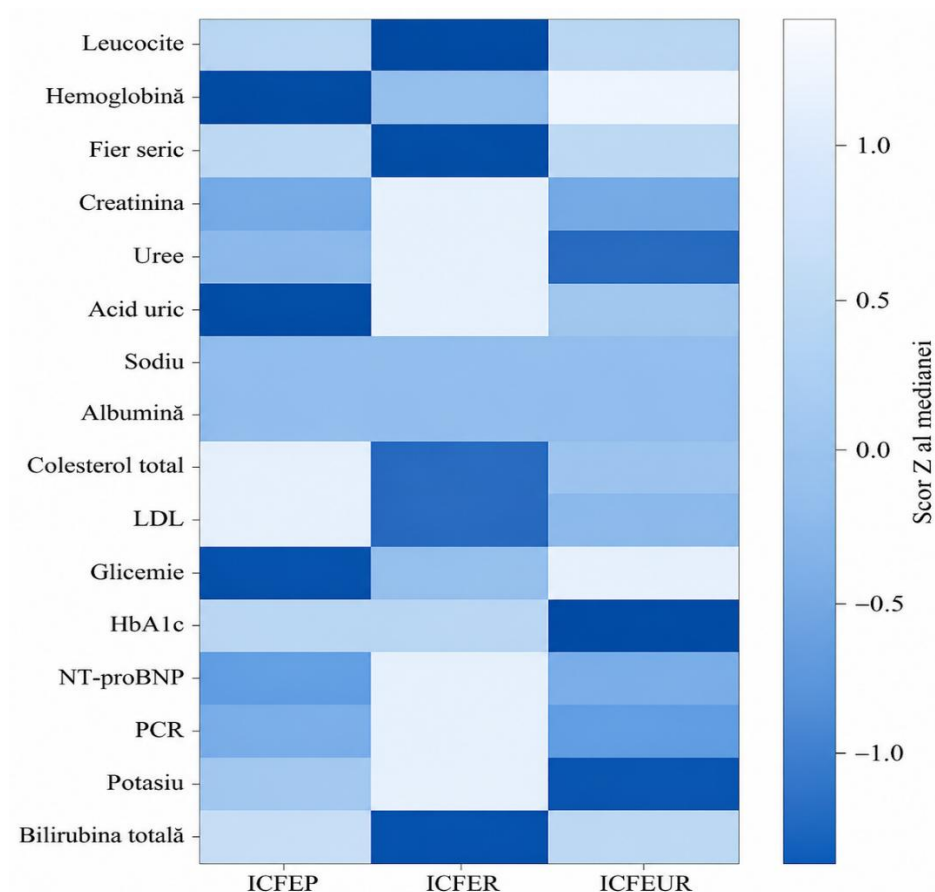


Figura 15. Reprezentare tip heatmap a profilului biologic în funcție de tipurile insuficienței cardiace, evidențiind variațiile relative ale parametrilor de laborator (scor Z)

Aproximativ jumătate dintre pacienți au prezentat anomalii radiografice la examinarea prin radiografie toracică, cu o prevalență totală de 50,4% (IC95% 44,1–56,7). Comparativ între tipurile de IC, prevalența anomaliilor Rx a fost 60,3% în ICFER, 50,0% în ICEUR și 49,1% în ICFEP, fără diferențe semnificative ($P=0,38$). În paralel, scorul de congestie (0–8) la nivel clinic a fost global $1,2 \pm 1,9$ (0–8; $n=403$) și a arătat o încărcătură congestivă mai mare la ICFER ($1,8 \pm 2,5$) față de ICEUR ($0,9 \pm 1,5$) și ICFEP ($0,5 \pm 1,1$), cu diferență semnificativă ($P=0,002$).

Evaluarea prin ultrasonografie pulmonară (LUS) a evidențiat o valoare medie a scorului 0–24 de $9,2 \pm 7,3$ (0–24; $n=153$), iar gradarea LUS (0–3) a indicat predominanța gradelor 1–2 (ușor–moderat), cu proporție mai mică pentru gradul 3 (sever); gradul 0 a fost rar consemnat, ceea ce sugerează că LUS a fost efectuat preponderent la pacienți simptomatici/suspectați de congestie.

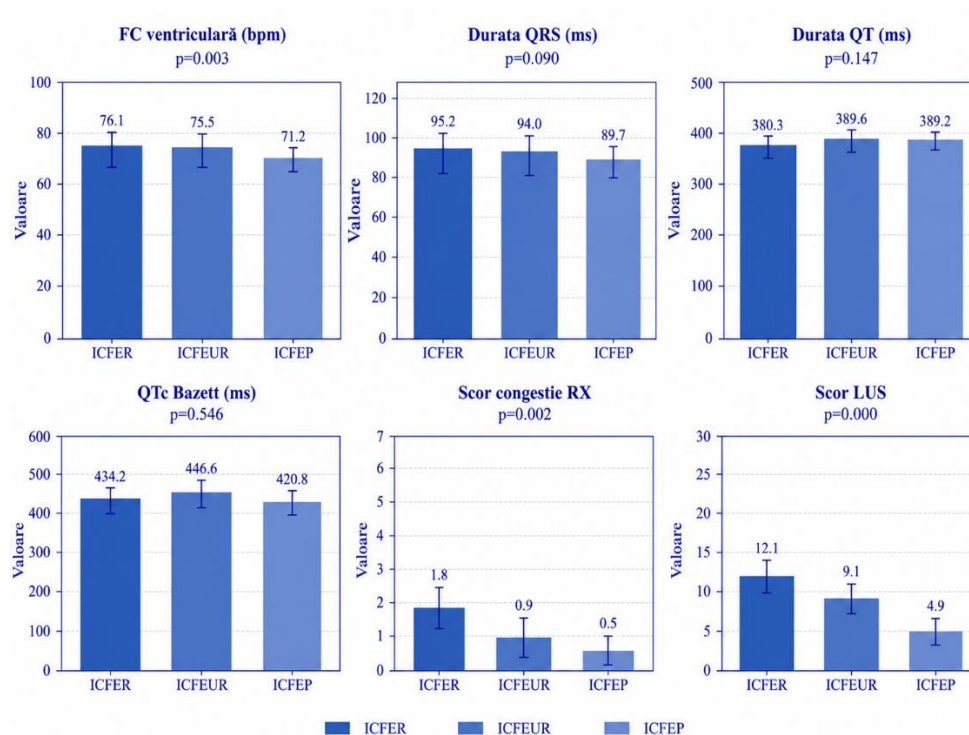


Figura 16. Compararea parametrilor electrocardiografici și imagistici în funcție de tipurile insuficienței cardiace

Pe subgrupe, scorul LUS a fost semnificativ mai mare în ICFER ($12,1 \pm 8,5$) decât în ICEUR ($9,1 \pm 6,0$) și ICPEP ($4,9 \pm 5,4$), $P < 0,001$, indicând o congestie pulmonară interstițială mai pronunțată asociată fracției de ejeție reduse. Aceste constatări din LUS sunt concordante cu diferențele din scorul clinic de congestie și susțin profilul hemodinamic mai încărcat al pacienților cu ICFER față de ICEUR/ICPEP (figura 16).

Pe ansamblul lotului, semnele clinice de congestie au arătat relații robuste atât cu imagistica pulmonară, cât și cu funcția VS. Prezența ralurilor pulmonare s-a asociat strâns cu anomalii radiografice ($\rho \approx 0,41$; $P < 0,001$), confirmând concordanța clinic–radiologică a congestiei. La ultrasonografia pulmonară, gradul LUS (0–3) s-a corelat invers cu FEVS ($\rho \approx -0,38$; $P < 0,001$), iar scorul LUS (0–24) a prezentat aceeași tendință ($\rho \approx -0,34$; $P < 0,001$), ceea ce sugerează că acumularea de linii B și severitatea interstițială cresc pe măsură ce fracția de ejeție scade. Dintre semnele clinice, edemul periferic, ortopneea și turgescența jugulară (PVJ) au fost toate asociate cu FEVS mai mică ($|\rho| \approx 0,19-0,29$; $P \leq 0,001$), în concordanță cu un status hemodinamic mai precar.

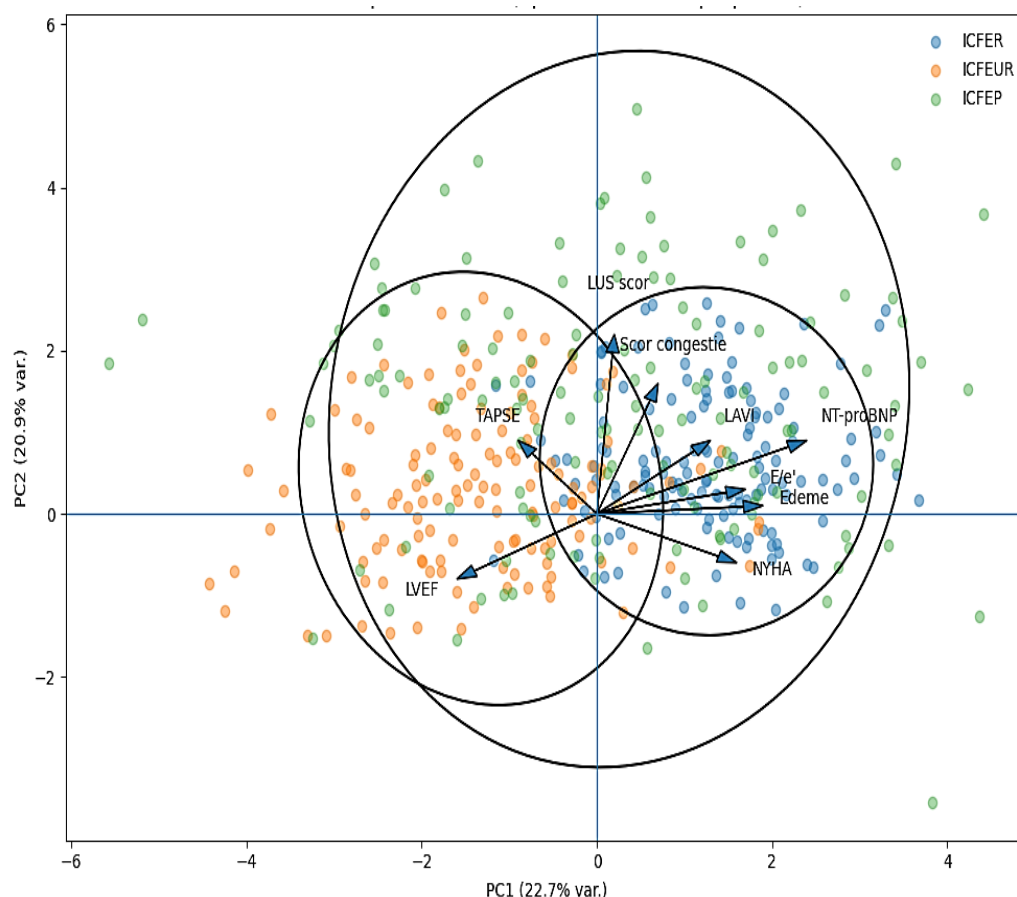


Figura 17. Analiză multiparametrică (PCA) pe variabilele clinice, imagistice (diagramă complexă (biplot PC1–PC2))

Punctele sunt pacienții proiectați pe PC1 și PC2; am marcat cu „X” centroizii pentru ICFER/ICEUR/ICFEP (derivați din FEVS). Elipsele sunt intervale de încredere 95% pentru distribuția bidimensională a scorurilor fiecărui subgrup (estimate din covarianțe și scalate cu cuantila χ^2 pentru 2 df). Săgețile pornesc din origine și indică direcția și ponderea fiecărei variabile în planul PC1–PC2 (încărcări). Vector mai lung $\Rightarrow$ contribuție mai mare; unghiuri apropiate $\Rightarrow$ variabile corelate pozitiv. PC1 ($\approx 22,7\%$ din varianță) separă predominant după funcția VS vs. congestie:– FEVS (%) încarcă în direcție opusă față de Scor/Grad LUS, Scor de congestie, Anomalii Rx și semnele clinice (edem, ortopnee, PVJ, dispnee, raluri). – Practic, PC1 captează axul “congestie crescută $\leftrightarrow$ FEVS scăzută”. PC2 ($\approx 20,9\%$ din varianță) discriminează mai ales după profilul simptomatic/severitate: contribuții notabile din NYHA și profilul clinic, împreună cu unele semne clinice. Centroizii arată că ICFER se proiectează mai mult spre zona cu încărcare de congestie/LUS mare și FEVS mică, în timp ce ICFEP se proiectează mai aproape de regiunea opusă (FEVS mai bună, markeri de congestie mai mici). ICEUR e intermediar.

La nivel de profil global, clasa NYHA s-a corelat semnificativ cu profilul clinic hemodinamic ($\rho = 0,27$; $P < 0,001$), pacienții cu simptomatologie mai severă fiind predominant încadrați în profiluri hemodinamice de tip „umed” și/sau „rece”. De asemenea, clasa NYHA s-a asociat cu scorul clinic de congestie și cu scorul LUS (ρ cuprins între 0,19 și 0,48; $P \leq 0,02$), iar profilul clinic s-a corelat atât cu clasa NYHA, cât și cu fracția de ejeție a ventriculului stâng ($\rho = -0,24$; $P < 0,001$), sugerând că formele hemodinamice mai severe sunt asociate cu o simptomatologie mai accentuată și cu o disfuncție sistolică mai pronunțată.

În sfera corelațiilor clinico-imagistice, s-au evidențiat relații de intensitate moderată: edemul periferic s-a corelat cu prezența anomaliilor radiologice ($\rho = 0,28$; $P < 0,001$) și cu gradul LUS ($\rho = 0,19$; $P = 0,02$), pulsul venos jugular cu scorul LUS ($\rho = -0,19$; $P = 0,019$), iar dispneea în repaus cu scorul LUS ($\rho = -0,17$; $P = 0,035$). Aceste rezultate susțin în mod consecvent faptul că un grad mai înalt de congestie, evaluat atât clinic, cât și imagistic, se asociază cu profiluri hemodinamice mai „umede” și cu valori mai reduse ale FEVS (figura 17).

În analiza comparativă a parametrilor la internare versus externare, s-a constatat o ameliorare clinică semnificativă. Greutatea corporală s-a redus în medie cu 1,18 kg (IC95%: $-1,64 - -0,71$; $P < 0,001$), de la $86,09 \pm 14,45$ kg la $84,78 \pm 13,90$ kg ($n = 105$) (Figura 18).

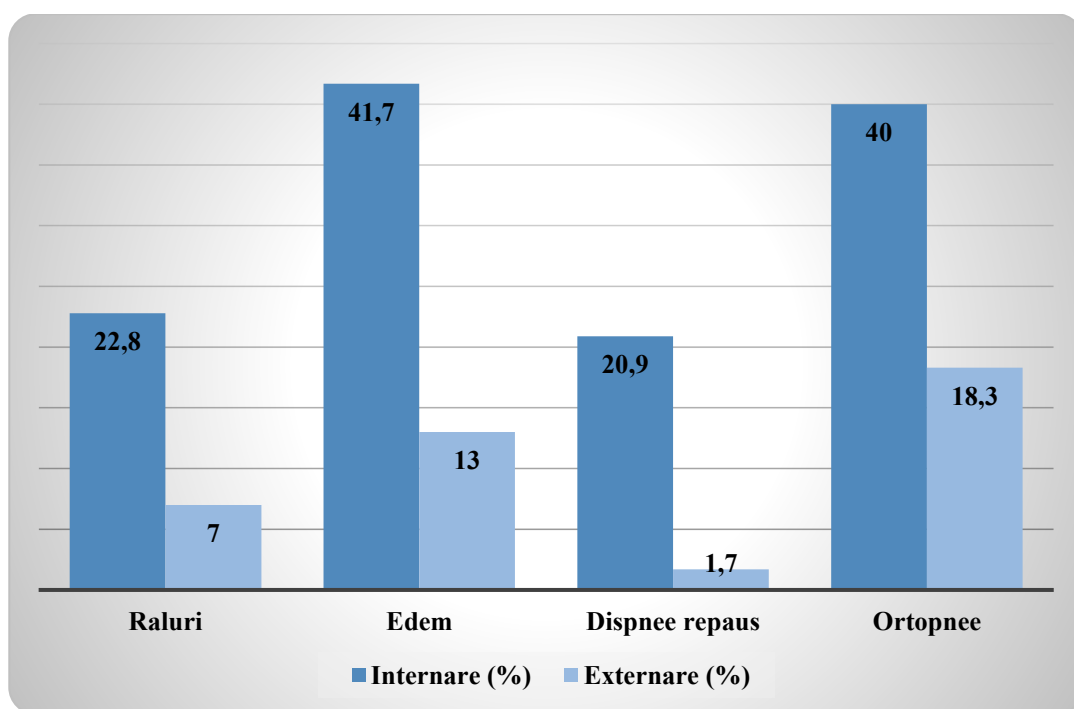


Figura 18. Evoluția parametrilor clinici pre și post externare

Semnele obiective de congestie s-au diminuat semnificativ: ralurile pulmonare de la 22,8% la 7,0% ($P < 0,001$; $n = 114$), edemul periferic de la 41,7% la 13,0% ($P < 0,001$; $n = 115$), dispneea în repaus de la 20,9% la 1,7% ($P < 0,001$; $n = 115$) și ortopneea de la 40,0% la 18,3% ($P < 0,001$; $n = 115$).

Proporția pacienților cu radiografie toracică disponibilă a fost mai mare la externare (39,5% vs. 78,9%; $P < 0,001$, $n = 114$), ceea ce reflectă completarea investigațiilor pe parcursul spitalizării; totuși, în subgrupul cu perechi disponibile, proporția de anomalii Rx nu a diferit semnificativ (57,6% vs. 66,7%; $P = 0,628$, $n = 33$).

Tabelul 9. Comparația variabilelor clinice la internare vs externare în conformitate cu tipul IC

Variabilă	ICFER Pre	ICFER Post	Δ	P	ICFEUR Pre	ICFEUR Post	Δ	P	ICFEP Pre	ICFEP Post	Δ	P
Greutate (kg)	85,12 ± 12,39	± 11,91	-1,12	0,002	85,95 ± 16,13	85,05 ± 15,85	-0,89	<0,001	85,07 ± 15,65	83,50 ± 15,44	-1,57	<0,001
Dispnee în repaus (%)	10,3		-10,3	0,248	27,3	0,0	-27,3	0,041	21,9	3,1	-18,8	0,041
Edem periferic (%)	41,4		-27,6	0,013	50,0	9,1	-40,9	0,016	34,4	6,2	-28,2	0,016
Ortopnee (%)	44,8		-20,7	0,077	36,4	18,2	-18,2	0,134	42,4	6,1	-36,3	0,001
Anomalii radiografice (%)	34,5		+58,6	<0,001	36,4	77,3	+40,9	0,039	42,4	66,7	+24,3	0,080
Raluri pulmonare (%)	17,2		-3,4	1,000	23,8	9,5	-14,3	0,248	28,1	3,1	-25,0	0,013

Per ansamblu, aceste date confirmă o decongestie clinică evidentă și o îmbunătățire funcțională până la externare, cu scădere ponderală moderată și ameliorarea clasei NYHA (Tabelul 9).

3.4. Evoluția clinică la evaluare în dinamică a lotului de cercetare.

La 12 luni, parametrii centrali au fost: greutate 81,43 ± 13,69 kg, cu mediana 80,00 kg (AIQ 72,00–90,00), interval 52,00–126,00 (n=279); frecvența cardiacă 67,18 ± 6,78 bpm, mediana 68 bpm (AIQ 62–72), 50–92 (n=279); TA sistolică 118,21 ± 7,43 mmHg, mediana 120 mmHg (AIQ 113–123), 100–140 (n=280); TA diastolică 75,36 ± 5,81 mmHg, mediana 75 mmHg (AIQ 71–79), 60–95 (n=280) (Figura 19).

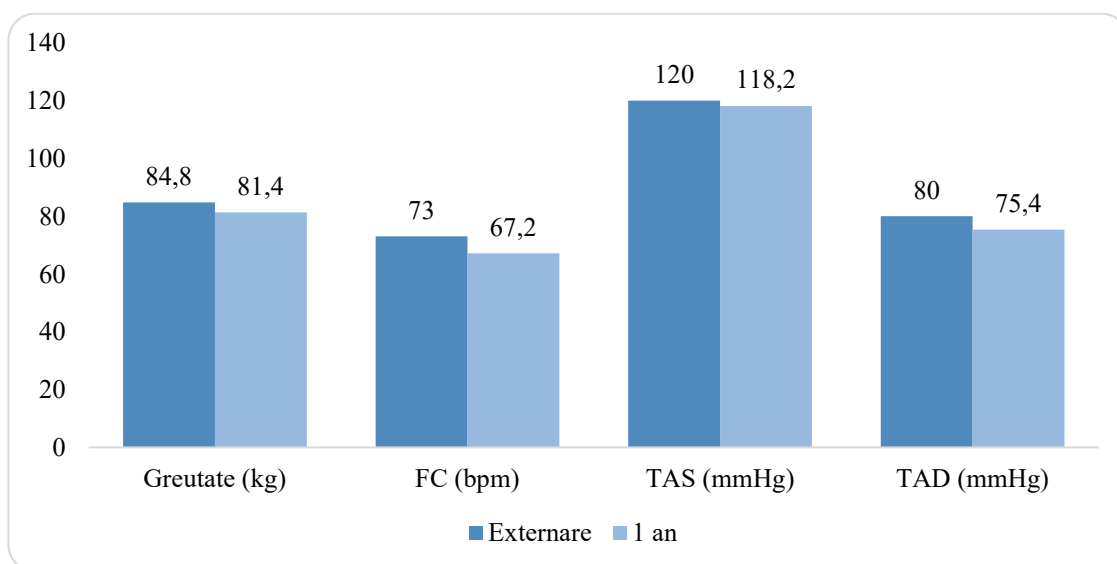


Figura 19. Modificarea absolută a parametrilor clinici la 1 an (Δ față de externare)

Din punct de vedere funcțional, distribuția claselor NYHA este net favorabilă: NYHA II predomină (255 pacienți; 91,1%), în timp ce NYHA I este rară (6 pacienți; 2,1%) și NYHA III se

menține la un procent redus (19 pacienți; 6,8%). Acest tablou indică o stabilizare clinică cu limitare ușoară–moderată a efortului pentru marea majoritate a pacienților și este coerent cu o decongestie susținută după externare (Figura 20).

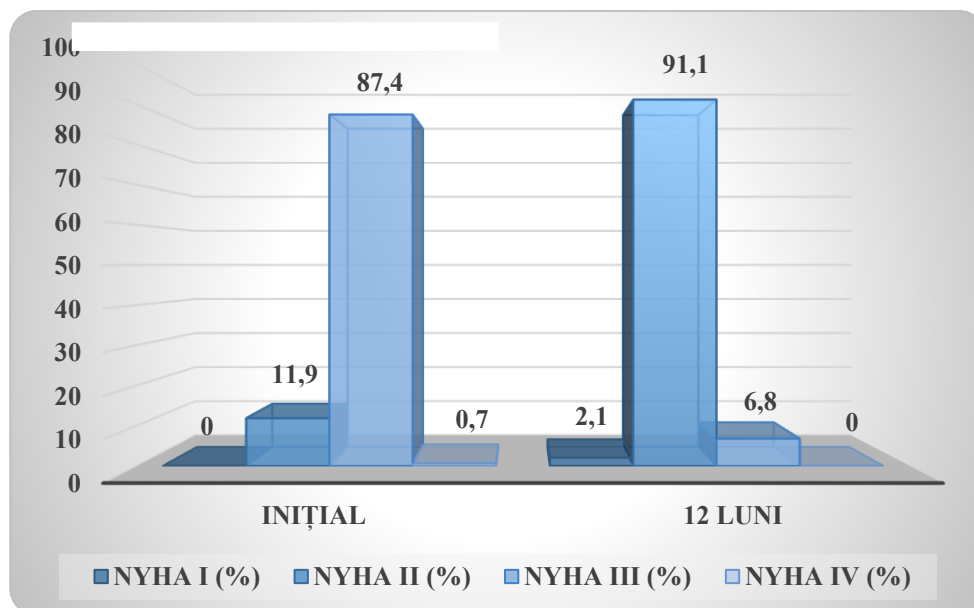


Figura 20. Clasa funcțională a insuficienței cardiace (NYHA) inițial versus 12 luni de la externare

Comparativ cu momentul inițial, tendința globală este de menținere a ameliorării: scăderea ponderală atinsă în episodul acut nu se pierde, iar funcțional pacienții rămân preponderent în clasa NYHA II, ceea ce implică un control adecvat al simptomelor și al semnelor de congestie în dinamică. În subselele unde variabilele au putut fi potrivite pereche între inițial și 1 an, direcția schimbărilor este concordantă cu ceea ce se observă clinic: status funcțional mai bun și markerii de congestie mai puțin frecvenți. La 12 luni, analizele biochimice ale sângelui au arătat demonstrat valori pentru potasiul seric de $4,47 \pm 0,44$ mmol/L (n=257), cu mediană 4,50 (AIQ 4,00–4,90), interval 3,50–5,80; creatinină $97,50 \pm 36,00$ μ mol/L (n=257), mediană 90,00 (AIQ 80,00–100,00), 65,00–400,00.

Încărcarea cu evenimente a fost modestă: numărul de spitalizări pentru IC $0,49 \pm 0,70$ (n=285), mediană 0 (AIQ 0–1), 0–3; iar numărul total de zile de spitalizare pentru toate spitalizările de IC $2,68 \pm 3,95$ zile (n=285), cu mediană 0 (AIQ 0–5), 0–20.

Calitatea vieții tip EQ-5D indică o funcționalitate bună: Mobilitate $1,45 \pm 0,67$ (n=148), cu distribuție nivel 1: 65,5%, nivel 2: 24,3%, nivel 3: 10,1%; Autoîngrijire $1,40 \pm 0,54$ (n=148), nivel 1: 62,8%, nivel 2: 34,5%, nivel 3: 2,7%; Activități uzuale $1,89 \pm 0,65$ (n=148), nivel 1: 26,4%, nivel 2: 58,8%, nivel 3: 14,2%, nivel 4: 0,7%; Durere/Disconfort $1,69 \pm 0,56$ (n=148), nivel 1: 35,8%, nivel 2: 59,5%, nivel 3: 4,7%; Anxietate/Depresie $1,42 \pm 0,58$ (n=148), nivel 1: 62,8%, nivel 2: 32,4%, nivel 3: 4,7%. Scala vizual-analogică a stării de sănătate (0–100) a fost $77,41 \pm 4,41$ (n=81), cu mediană 80 (AIQ 70–80), interval 70–80 (Figura 21).

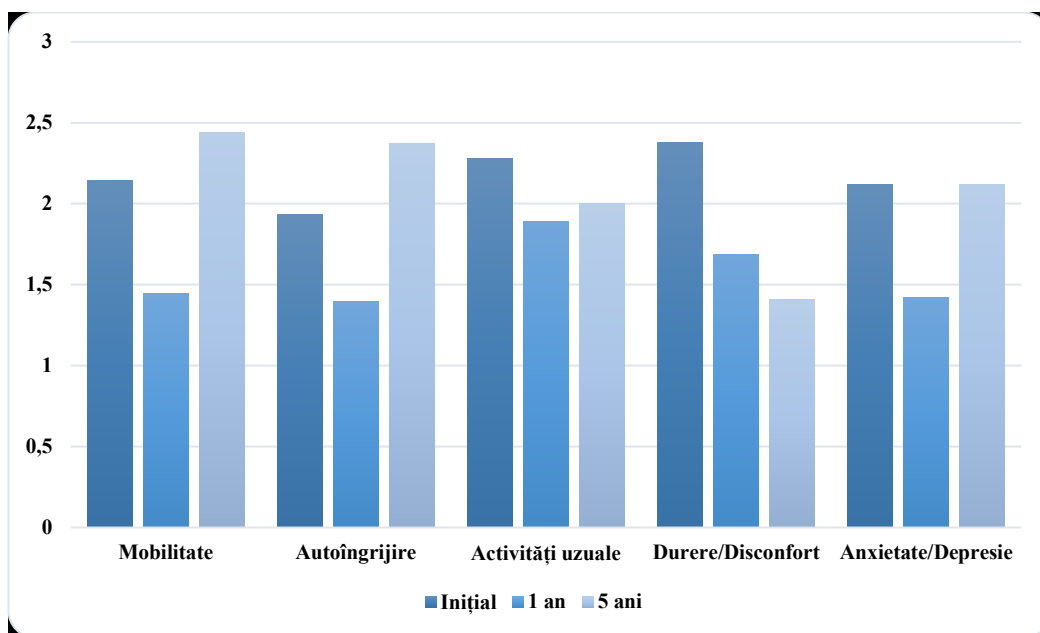


Figura 21. Profilul multidimensional al calității vieții (EQ-5D) la 12 luni și 5 ani, evidențiind predominanța limitărilor funcționale minime–moderate

În ceea ce privește accesul la servicii dedicate IC și reabilitarea, înainte de 1 an au raportat contact regulat cu echipa de management IC/asistent specializat 95,1% (n=286, IC95% 92,0–97,1), iar participarea la program de exerciții 37,1% (n=286, IC95% 31,7–42,8). După 1 an, contactul regulat a fost 96,9% (n=286, IC95% 94,1–98,3), iar programul de exerciții 37,8% (n=286, IC95% 32,3–43,5). Per ansamblu, aceste cifre sugerează menținerea conectării la îngrijirea specializată și o aderență constantă la programul de exerciții în cadrul coortei evaluate.

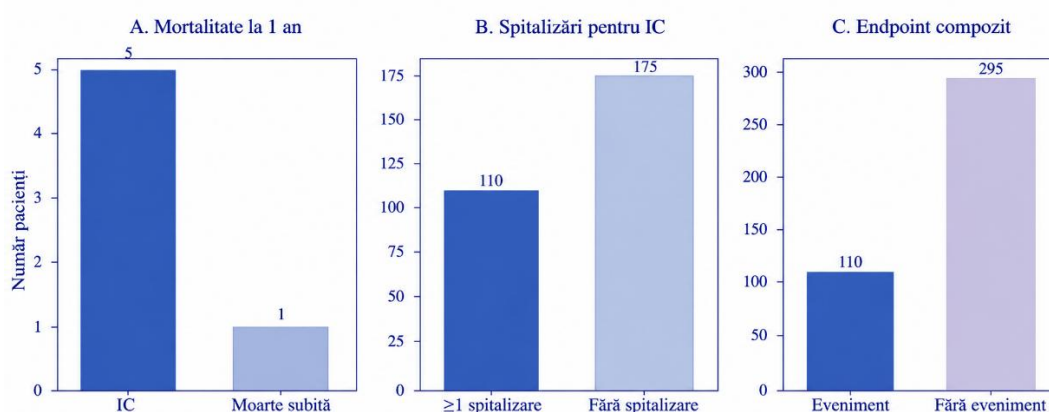


Figura 22. Evenimente clinice la 1 an în cohorta studiată: mortalitate, spitalizări și endpoint compozit

În intervalul de urmărire de 1 an, statusul vital a fost disponibil pentru 286 pacienți, dintre care s-au înregistrat 6 decese (2,10%; IC95%: 0,96–4,50). Dintre acestea, 5 decese (83,3%) au fost atribuite insuficienței cardiace, iar 1 deced (16,7%) a fost prin moarte subită. Raportate la întreaga

cohortă evaluată la 1 an, aceste cauze corespund unor proporții de 1,75% pentru decesul de cauză cardiacă și 0,35% pentru moartea subită.

În ceea ce privește spitalizările pentru insuficiență cardiacă (n=285 pacienți cu date disponibile), 109 pacienți (38,25%; IC95%: 32,80–44,01) au prezentat cel puțin o spitalizare în decursul perioadei de urmărire. Numărul mediu de spitalizări per pacient a fost de $0,49 \pm 0,70$, cu o mediană de 0 (AIQ: 0–1) și un interval cuprins între 0 și 3 episoade. Durata totală a spitalizărilor a fost de $2,68 \pm 3,95$ zile per pacient, cu o mediană de 0 zile (AIQ: 0–5) și un interval între 0 și 20 zile.

Analiza punctelor finale compozit, definită ca deces de orice cauză sau cel puțin o spitalizare pentru insuficiență cardiacă, a evidențiat o incidență de 39,7% (IC95%: 34,1–45,5) în rândul pacienților cu date complete. În mod corespunzător, supraviețuirea fără spitalizare (pacienți în viață și fără spitalizări pentru insuficiență cardiacă pe parcursul anului analizat) a fost de 61,8% (IC95%: 56,0–67,2) (Figura 22).

Tabelul 10. Evenimente clinice la 12 luni: mortalitate, spitalizări pentru insuficiență cardiacă și puncte finale compozit.

Indicator	n/N	% (IC95%)
Mortalitate la 12 luni (all-cause)	6/286	2,10% (0,96–4,50)
≥1 spitalizare pentru IC	109/285	38,25% (32,80–44,01)
Compozit (deces sau ≥1 spitalizare)	113/285	39,65% (34,10–45,50)
Supraviețuitor fără spitalizare (viu și 0 spitalizări)	176/285	61,75% (55,99–67,20)

În lotul inițial de cercetare, distribuția inițială pe tipuri de insuficiență cardiacă, definite după fracția de ejeție, a fost: ICFER 56 pacienți (20,9%), ICFEUR 62 pacienți (23,1%) și ICFEP 150 pacienți (56,0%). La 1 an, profilul s-a deplasat spre forme mai puțin severe: ICFER a scăzut la 38 pacienți (14,2%), ICFEUR a fost 65 (24,3%), iar ICFEP a crescut la 165 (61,6%). Această migrație globală reflectă o tendință de ameliorare a funcției ventriculare stângi în ansamblul cohortei (Figura 23).

Privind tranzițiile efective între categorii, din ICFER au urcat în ICFEUR 19 pacienți (7,1% din total; 33,9% dintre cei aflați inițial în ICFER), fără treceri directe în ICFEP; restul de 37 au rămas în ICFER. Din ICFEUR, 16 pacienți (6,0% din total; 25,8% dintre cei cu ICFEUR inițial) au progresat către ICFEP, 45 au rămas în aceeași categorie, iar 1 a coborât în ICFER. Din ICFEP, 149 au rămas stabili, 1 a coborât în ICFEUR și niciunul nu a coborât până la ICFER. În total, trecerea către o categorie de IC mai puțin severă s-a produs la 35 de pacienți (13,1%), în timp ce declinul de categorie a fost rar, consemnat la doar 2 pacienți (0,7%).

Dacă privim strict modificarea numerică a FEVS, aproape jumătate dintre pacienți au înregistrat o creștere: 130/268 (48,5%) au avut orice ameliorare, iar 38/268 (14,2%) au prezentat

o creștere semnificativă de ≥ 5 puncte procentuale. Stabilitatea (variații între -4 și 0 pp) a caracterizat 121/268 (45,1%) de pacienți, iar o scădere marcată (≥ 5 pp) s-a observat la 17/268 (6,3%).

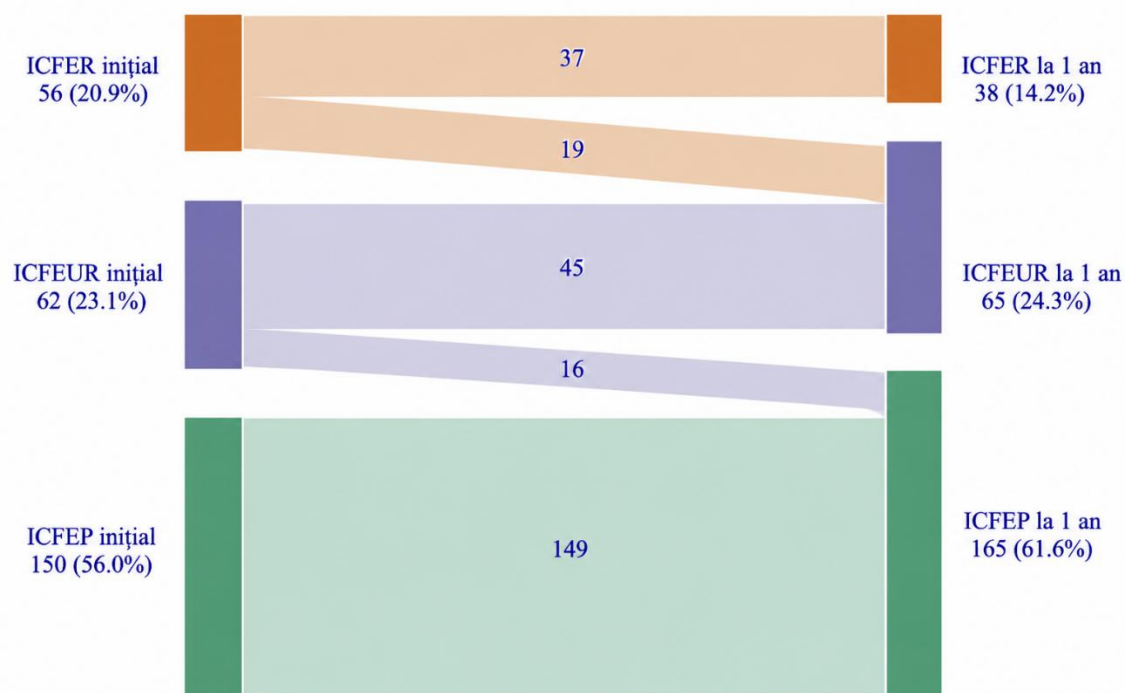


Figura 23. Migrația tipurilor insuficienței cardiace între momentul inițial și 1 an, în funcție de fracția de ejeție

În termeni clinici, lotul a fost dominat de stabilizare și recuperare: proporția ICFER s-a redus, ponderea ICFEP a crescut, iar unul din opt pacienți a trecut efectiv într-o categorie de IC mai favorabilă (Figura 23). La cinci ani de la înrolare, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost disponibilă la 174 pacienți, reprezentând subgrupul de pacienți supraviețuitori evaluați ecocardiografic.

În acest subgrup, funcția ventriculară stângă se menține relativ stabilă la nivel de grup, cu o valoare medie a FEVS de aproximativ 48,5% și o mediană de 52% (IQR 45–55; interval 20–70). Distribuția pe fenotipuri de insuficiență cardiacă evidențiază predominanța formelor cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP: 110 pacienți; 63,2%), urmate de cele cu fracție moderat redusă (ICFEUR: 38 pacienți; 21,8%) și, respectiv, redusă (ICFER: 26 pacienți; 14,9%).

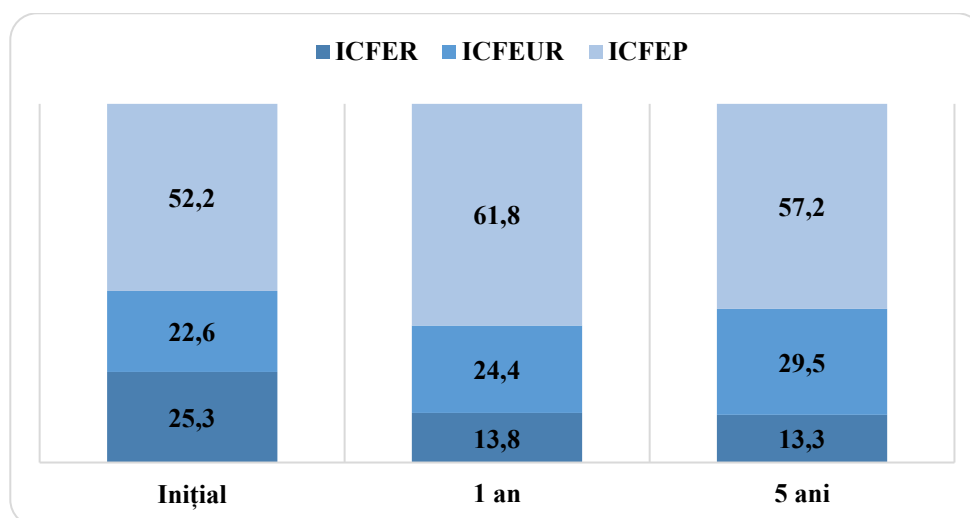


Figura 24. Evoluția distribuției tipurilor insuficienței cardiace definite prin fracția de ejeție (inițial, la 1 an și la 5 ani), (%).

Acest profil sugerează menținerea pe termen mediu a unei remodelări ventriculare favorabile, caracterizată prin predominanța fenotipurilor cu funcție sistolică conservată. Cu toate acestea, persistența unui subgrup de pacienți cu fracție de ejeție redusă reflectă existența unei populații vulnerabile, care necesită monitorizare continuă și optimizarea tratamentului. (Figura 24). Statutul simptomatic rămâne semnificativ: majoritatea pacienților sunt clasați în NYHA II (61,0%) sau III (35,5%), iar prezența dispneei este covârșitoare (95,2%), cu ortopnee la aproximativ un sfert (25,9%) și episoade de dispnee paroxistică nocturnă în jur de o cincime (17,2%). Reducerea toleranței la efort (89,0%), fatigabilitatea (87,2%) și edemele maleolare (89,7%) sunt frecvente, iar palpitațiile apar la circa două treimi dintre pacienți (68,3%), sugerând o povară aritmică relevantă. Calitatea vieții (EQ-5D) se conturează cu limitări ușor-moderate: mobilitatea și activitățile zilnice se plasează preponderent în zona 2–3 pe scală, durerea/disconfortul are un nivel mediu, iar anxietatea/depresia este în general scăzută spre moderată; percepția globală a stării proprii este modestă, cu o mediană ~58/100 (IQR ~49–60). Acest ansamblu descrie o populație predominant simptomatică prin congestie și intoleranță la efort, la care intervențiile de decongestie, reabilitare și optimizare a terapiei rămân esențiale.

În cohorta analizată, mortalitatea la 5 ani este semnificativă, reflectând severitatea populației cu insuficiență cardiacă. Conform datelor disponibile, s-au înregistrat 107 decese de orice cauză (36,9%), dintre care majoritatea au fost de etiologie cardiovasculară: 100 decese CV (34,5%), în timp ce mortalitatea non-cardiovasculară a fost redusă, cu 7 cazuri (2,4%).

Astfel, peste 93% dintre decese sunt de cauză cardiovasculară, ceea ce confirmă caracterul dominant al riscului CV în această populație și subliniază necesitatea optimizării continue a terapiei specifice insuficienței cardiace și a strategiilor de prevenție secundară.

În ceea ce privește spitalizările, distribuția reinternărilor este marcat heterogenă. Pentru reinternările din cauza insuficienței cardiace, majoritatea pacienților nu au prezentat episoade (mediana 0; IQR 0–1), însă există un subgrup important cu utilizare crescută a serviciilor medicale. Aproximativ 40–45% dintre pacienți au prezentat cel puțin o reinternare pentru IC, iar proporții mai mici au avut episoade repetate (≥ 2 , ≥ 3 sau ≥ 5 internări), indicând existența unui grup de pacienți cu evoluție instabilă și necesar crescut de resurse (Figura 25).

Un model similar se observă și pentru reinternările non-IC, unde, deși majoritatea pacienților nu necesită spitalizare, există un subgrup consistent cu internări repetate, sugerând o povară importantă a comorbidităților.

În ansamblu, datele evidențiază o distribuție bimodală: pe de o parte, o proporție semnificativă de pacienți stabiliizați clinic, fără reinternări, iar pe de altă parte, un nucleu de „utilizatori frecvenți” (≥ 3 –5 internări), care concentrează disproporționat povara clinică și consumul de resurse.

Acest subgrup reprezintă ținta principală pentru intervenții intensive, incluzând optimizarea terapiei diuretice și a tratamentului ghidat de recomandări (GDMT), utilizarea iSGLT2 atunci când este indicat, controlul ritmului și frecvenței cardiace, precum și programe de monitorizare activă și tranziții îmbunătățite la externare.

Ponderea foarte redusă a mortalității non-cardiovasculare confirmă faptul că riscul cardiovascular rămâne determinantul principal al prognosticului la 5 ani, iar strategiile terapeutice trebuie să rămână centrate pe controlul bolii cardiace.

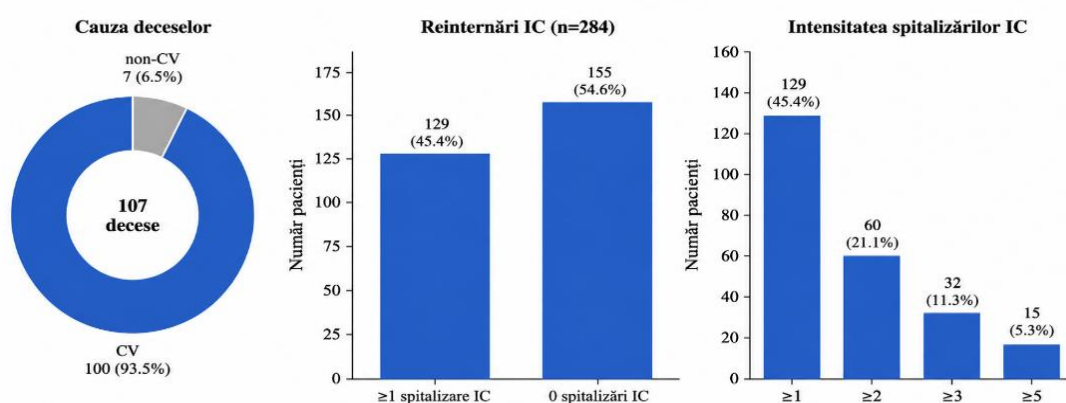


Figura 25. Evenimente la 5 ani: mortalitate și povara spitalizărilor în cohorta de insuficiență cardiacă.

La 5 ani de la înrolare, mortalitatea se distribuie într-un gradient influențat atât de tipul insuficienței cardiace definit prin FEVS, cât și de evoluția acesteia în primul an, sugerând că dinamica FEVS reprezintă un marker prognostic relevant pe termen mediu.

Pornind de la încadrarea pe clase la momentul inițial (N=288 cu FEVS disponibilă), mortalitatea de orice cauză a fost mai mare în rândul pacienților cu fracție de ejeție redusă sau moderat redusă comparativ cu cei cu fracție păstrată: ICFER 25/62 (41,0%), ICFEUR 25/64 (39,7%) și ICFEP 54/155 (35,5%). În concordanță cu structura bazei de date, decesele înregistrate sunt atribuite în totalitate cauzelor cardiovasculare, astfel încât distribuția mortalității cardiovasculare urmează aceeași tendință între fenotipuri.

La 1 an, persistența în categoria ICFER se asociază cu cel mai mare risc de mortalitate la 5 ani: 18/38 (47,4%). În comparație, pacienții încadrați în ICFEUR prezintă o mortalitate de 24/67 (35,8%), iar cei cu ICFEP 63/170 (38,2%). Aceste date sugerează că atingerea sau menținerea unui profil cu FEVS mai mare la 1 an se asociază cu un prognostic mai favorabil, în timp ce persistența disfuncției sistolice severe rămâne un marker de risc major.

Analiza stării la 5 ani, limitată la pacienții cu FEVS documentată (și deci supusă unui potențial bias de selecție prin includerea predominantă a supraviețuitorilor), confirmă această ierarhie de risc: ICFER 19/39 (48,7%), ICFEUR 27/75 (36,0%) și ICFEP 58/156 (38,2%). Aceste rezultate trebuie interpretate în contextul selecției datelor, însă susțin persistența unui risc rezidual crescut la pacienții cu FEVS redusă.

Din perspectiva dinamicii FEVS între momentul inițial și 1 an, deteriorarea semnificativă (≥ 5 puncte procentuale) se asociază cu cel mai nefavorabil profil prognostic: 8/17 (47,1%) decese. În schimb, îmbunătățirea moderată (1–4 pp) este asociată cu o mortalitate de 35/92 (38,5%), comparabilă sau ușor mai favorabilă decât stabilitatea (–4...0 pp), unde mortalitatea este 44/121 (37,3%). Creșterile importante ale FEVS (≥ 5 pp) nu se traduc uniform printr-un risc scăzut (16/38; 42,1%), probabil reflectând severitatea inițială mai mare a disfuncției ventriculare stângi (confounding by indication).

Calitativ, trecerea către o clasă de insuficiență cardiacă mai favorabilă între momentul inițial și 1 an se asociază cu un semnal modest de reducere a riscului (13/35; 38,2%) comparativ cu pacienții fără modificări (90/231; 39,5%), diferențele fiind limitate de dimensiunea grupurilor. Cu toate acestea, mesajul clinic rămâne clar: persistența în ICFER la 1 an identifică pacienții cu cel mai înalt risc pe termen mediu.

Analiza multivariată (logistică) susține faptul că nivelul absolut al FEVS la 1 an este cel mai relevant predictor prognostic. Într-un model stabil, fiecare creștere cu 5 puncte procentuale a FEVS la 1 an se asociază cu o reducere semnificativă a riscului de mortalitate la 5 ani (OR 0,45; IC95% 0,21–0,99; $p=0,046$), sugerând o reducere de aproximativ 55% a șanselor de deces. În schimb, modelul bazat pe variația FEVS ($\Delta 0 \rightarrow 1$ an) nu a fost semnificativ statistic (OR 3,39; IC95% 0,70–16,37; $p=0,129$), indicând că nivelul atins al FEVS este mai important decât magnitudinea

schimbării. Modelele categoriale pe clase au fost limitate de instabilitate statistică în anumite subgrupuri, în special ICFER (Figura 26).

În ansamblu, rezultatele susțin ideea că FEVS la 1 an reprezintă un marker integrator al evoluției bolii și un determinant major al prognosticului pe termen mediu.

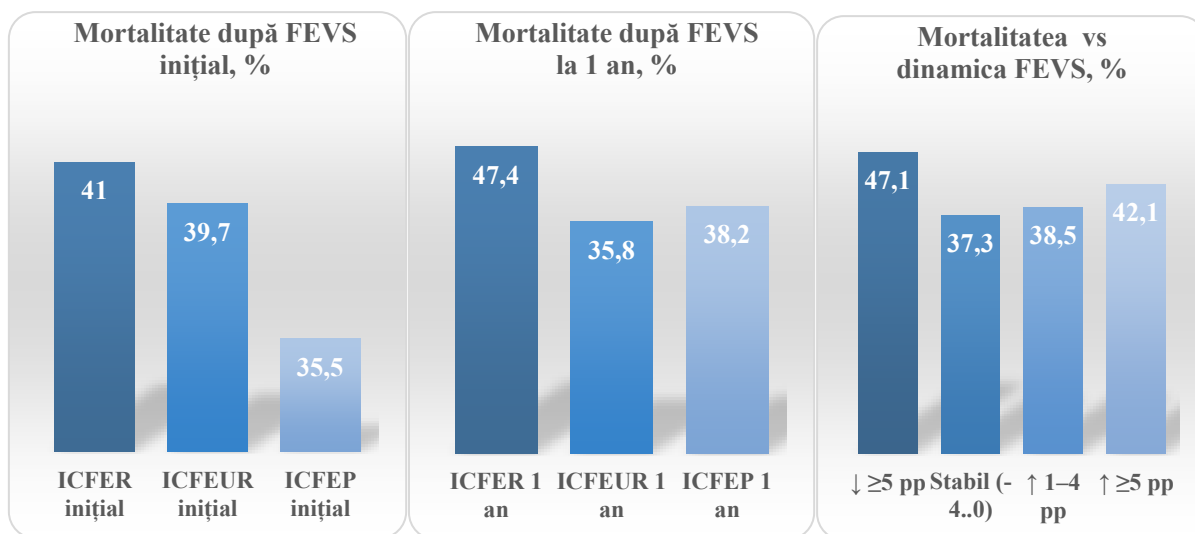


Figura 26. Mortalitatea la 5 ani în funcție de tipul insuficienței cardiace și dinamica fracției de ejeție a ventriculului stâng

La 1 an, pierderea la urmărire este de 13 din 288 de pacienți (4,5%) nu au FEVS consemnată (dacă raportăm la cohorta inițială N=290, ar însemna aproximativ 15/290 = 5,2% fără evaluare ecocardiografică la 1 an).

La 5 ani, statusul vital este cunoscut aproape pentru toți: doar 6 din 290 (2,1%) sunt pierduți la urmărirea privind mortalitatea — retenție foarte bună. Pentru evaluarea ecocardiografică la 5 ani, lipsesc FEVS la 20 din 290 (6,9%). Privind doar supraviețuitorii la 5 ani (n=177), 15 pacienți (8,5%) nu au FEVS, ceea ce sugerează un mic gol de follow-up clinic; la decedați (n=107) lipsa FEVS apare în 3 cazuri (2,8%).

Insuficiența cardiacă se conturează ca o afecțiune cu evoluție complexă și heterogenă, în care traiectoria clinică este determinată de interacțiunea dintre funcția ventriculară, statusul congestiv și răspunsul la terapie, impunând o evaluare longitudinală, centrată pe pacient. Evoluția clinică este heterogenă, un subgrup restrâns de pacienți concentrând o proporție semnificativă a spitalizărilor recurente, cu impact major asupra calității vieții și asupra utilizării resurselor medicale, ceea ce justifică necesitatea unor intervenții post-externare structurate și individualizate. Funcția ventriculară stângă la 1 an reprezintă un determinant esențial al prognosticului. Persistența insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă se asociază cu cea mai nefavorabilă evoluție, în timp ce tranziția către fracție de ejeție ameliorată sau păstrată se corelează cu rezultate superioare; o creștere cu 5 puncte procentuale a FEVS la 1 an reduce semnificativ riscul de deces. Dinamica fracției de ejeție în primul an are valoare prognostică distinctă, deteriorarea funcției ventriculare

asociindu-se cu risc maxim, iar îmbunătățirea moderată cu cel mai favorabil profil de supraviețuire, susținând necesitatea monitorizării active și a optimizării precoce a terapiei. Controlul congestiei este un pilon central al stabilizării clinice, decongestia ghidată, inclusiv prin ecografia pulmonară și evaluarea liniilor B, reprezentând o strategie practică și reproductibilă pentru reducerea recurențelor decompensative în perioada post-spitalizare. În ansamblu, insuficiența cardiacă se asociază cu un prognostic sever pe termen lung, reflectat printr-o mortalitate globală de 36,9% la 5 ani, predominant cardiovasculară, iar implementarea consecventă a terapiei ghidate de ghiduri, ținerea unei funcții ventriculare cât mai bune la 1 an și managementul activ al congestiei au potențialul de a reduce povara evenimentelor pe termen lung.

4. DESCRIEREA FENOTIPURILOR ÎN LOTUL PACIENTILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

4.1. Fenotiparea pacienților cu insuficiență cardiacă

Lotul de cercetare supus analizei include 404 pacienți cu IC. După curățare, și filtrare, am păstrat 253 variabile numerice relevante clinic, grupate în blocuri tematice:

- Funcția VS și diastola. Frația de ejeție a VS (FEVS/LVEF), inclusiv „ultima FEVS cunoscută”, precum și indicii diastolici atunci când au fost disponibili (E/e'), dimensiunea/încărcarea atriului stâng (AS). Aceste variabile separă natural pacienții cu fracție păstrată (ICFEP) de cei cu fracție redusă (ICFER) și surprind presiunile de umplere.
- Funcția VD și hipertensiunea pulmonară. TAPSE, estimările presiunilor pulmonare (PAP/RVSP), severitatea regurgitării tricuspide și aspectul VCI (acolo unde au fost consemnate). Ele conturează fenotipul cu afectare de ventricul drept/HTP.
- Biomarkeri și laborator. NT-proBNP/BNP (unde au fost documentate), creatinină, uree, RFG (dacă a fost derivat/înregistrat), sodiu (Na), potasiu (K), hemoglobină (Hb), parametri glicemici. Acești indicatori au greutate mare în delimitarea „umed/uscat” și a axei cardiorenale.
- Semne clinice/vitale și scoruri. Tensiunea arterială (TAS/TAD), frecvența cardiacă, Scorul de congestie (0–8) (sinteză de edeme, raluri, distensie venoasă jugulară etc.). Scorul de congestie s-a dovedit un diferențiator puternic între subgrupuri.
- Comorbidități, istoric și tratamente. HTA, diabet (DZ), fibrilație atrială (FiA), BPOC, boală coronariană/IMA, istoricul de IC, intervenții (by-pass aorto-coronarian, chirurgie valvulară), precum și expunerea la terapiile din ghid (IECA/BRA/ARNI, beta-blocant, ARM, iSGLT2, diuretice, amiodaronă, digitalice). Acest bloc ajută la nuanțarea fenotipurilor (post-ischemic, valvular/aritmic, cardiorenal).

4.1.1. Fenotiparea pacienților prin metode statistice convenționale

Toate variabilele incluse în analiză au fost supuse imputării valorilor lipsă prin utilizarea medianei fiecărei coloane, metodă robustă la prezența valorilor extreme (outlieri). Ulterior, datele au fost standardizate prin transformare în scoruri z, ceea ce a permis exprimarea „diferențelor standardizate” (Δz) într-o manieră comparabilă între toți indicatorii analizați.

În prima etapă a fost aplicată o procedură de fenotipare neasistată asupra întregului lot de pacienți, utilizând algoritmul K-Means cu $k=4$. Rezultatul a condus la o separare naturală în patru grupuri cu semnificație clinică distinctă. Distribuția numerică a clusterelor a fost următoarea: C0 – 65 pacienți, C1 – 135 pacienți, C2 – 88 pacienți și C3 – 116 pacienți. Analiza variabilelor dominante din fiecare grup a permis definirea fenotipurilor astfel:

- C1 – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP) cu profil metabolic-hipertensiv, reprezentând cel mai numeros cluster, caracterizat prin FEVS conservată, indice de masă corporală crescut, valori tensionale mai ridicate și frecvență crescută a fibrilației atriale, asociate cu un scor de congestie redus;

- C2 – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICFER) severă din punct de vedere sistolic, cu FEVS foarte scăzută, valori crescute ale NT-proBNP și congestie de intensitate medie la momentul evaluării;

- C3 – ICFER cu profil cardiorenal congestiv, caracterizat prin cel mai mare scor de congestie, niveluri maxime ale NT-proBNP și alterarea funcției renale (creatinină crescută, RFG scăzut);

- C0 – ICFER post-ischemic/anemic, cu posibilă componentă valvulară și/sau aritmică, prezentând FEVS moderat redusă (aproximativ 35–45%), hemoglobină mai scăzută, istoric de boală coronariană și revascularizare, cu congestie relativ modestă.

Procedura de clusterizare a fost realizată într-o manieră standardizată și transparentă. Analiza a pornit de la baza de date brută, fiind eliminate rândurile și coloanele complet lipsite de informație, precum și variabilele fără variație. Variabilele categoriale de tip „Da/Nu” au fost transformate în format numeric (1/0), iar toate valorile au fost convertite numeric, inclusiv cele exprimate cu separator zecimal. Pentru limitarea distorsiunilor, au fost excluse variabilele cu peste 60% valori lipsă, precum și indicatorii de tip identicator, caracterizați prin valori aproape exclusiv unice. Valorile lipsă rămase au fost imputate prin mediana coloanei, după care toate variabilele au fost standardizate în scoruri z (medie 0, deviație standard 1), asigurând comparabilitatea între grupuri.

Algoritmul K-Means a fost rulat pe matricea standardizată cu parametrii $k=4$, $n_init=20$ și $random_state=42$, pentru a obține o soluție stabilă prin multiple inițializări ale centroidelor. Alegerea numărului de clustere a fost fundamentată dublu: pe de o parte prin raționament clinic, anticipând existența a patru fenotipuri majore (ICFEP metabolic, ICFER congestiv cardiorenal, ICFER sever sistolic și un grup post-ischemic/valvular-aritmic), iar pe de altă parte prin criterii empirice, care au evidențiat separări coerente și interpretabile, fără apariția clusterelor rare sau a agregărilor artificiale. Analizele auxiliare de tip „elbow” și scorul de siluetă au indicat $k=4$ ca un compromis optim între omogenitatea internă și utilitatea clinică.

Pentru fiecare cluster au fost calculate mediile tuturor variabilelor și valorile Δz , reprezentând diferența față de media întregului eșantion, în vederea identificării semnăturii caracteristice fiecărui fenotip. Variabilele cu valori absolute mari ale Δz au fost considerate principalii factori determinanți ai clusterelor, precum FEVS și parametrii diastolici (E/e' , dimensiunea atrială stângă) pentru ICFEP, NT-proBNP, scorul de congestie și markerii funcției

renale pentru fenotipul cardiorenal congestiv, FEVS extrem de redusă pentru ICFER severă și hemoglobina scăzută asociată contextului coronarian pentru grupul post-ischemic/anemic. Acolo unde disponibilitatea datelor a permis, parametrii de funcție ventriculară dreaptă și hipertensiune pulmonară (TAPSE, PAP, RVSP) au susținut caracterizarea componentelor de ventricul drept și HTP.

Fenotipul „ICFEP metabolic-hipertensiv”, frecvent asociat cu fibrilația atrială (C1, N=135), este prezentat în Tabelul 11. Vârsta medie a pacienților este de 65,19 ani (IC95% 63,56–66,81), conturând un profil predominant de vârstă a treia, fără tendință spre extremele de vârstă. Intervalul de încredere relativ îngust sugerează o distribuție omogenă a vârstelor în cadrul acestui grup. Frația de ejeție ventriculară stângă este păstrată, cu o valoare medie de $56,01\% \pm 6,02$ (IC95% 54,98–57,04; n=131), iar limitele intervalului nu se apropie de pragurile disfuncției sistolice semnificative, susținând diagnosticul de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. Încărcarea metabolică este evidentă: IMC-ul mediu este de $29,71 \pm 4,81$ (IC95% 28,90–30,52), cu limita superioară peste pragul de obezitate, indicând faptul că o proporție importantă a pacienților se încadrează în categoria obezilor — un factor major implicat în disfuncția diastolică. Valorile NT-proBNP sunt moderate, cu o medie de 954,02 pg/mL (SD 769,85; IC95% 823,67–1084,37; n=134), compatibile cu o formă de ICFEP și cu absența unei congestii marcate la momentul evaluării. Funcția renală este relativ bine păstrată comparativ cu celelalte clustere, creatinina medie fiind de 92,64 $\mu\text{mol/L}$ (SD 55,83; IC95% 83,22–102,06), ceea ce sugerează o probabilitate mai redusă de sindrom cardiorenal asociat. Congestia clinică este minimă, cu un scor mediu de $0,09 \pm 0,29$ (IC95% 0,04–0,14), intervalul situându-se în zona de absență aproape completă a semnelor congestive, susținând caracterul de IC „uscată”. Profilul comorbidităților reflectă clar componenta metabolic-hipertensivă: hipertensiunea arterială este prezentă la 93,65% dintre pacienți (IC95% 89,39–97,91; n=126), iar diabetul zaharat la 25,19% (IC95% 17,86–32,51; n=135).

Astfel, acest cluster reprezintă un fenotip „clasic” de ICFEP, caracterizat prin valori crescute ale tensiunii arteriale și ale IMC-ului, frecvență relativ mare a fibrilației atriale, presiuni de umplere probabil crescute (inferență clinică), niveluri moderate ale biomarkerilor și congestie minimă. Managementul terapeutic se axează în principal pe controlul tensional și ponderal, utilizarea iSGLT2 atunci când este indicat, tratamentul fibrilației atriale și screeningul pentru apneea obstructivă de somn, alături de monitorizarea atentă a parametrilor de funcție diastolică.

Caracteristicile *fenotipului „ICFER cu fracție de ejeție marcat redusă (sistolic-dominant)”* (C2, N=88) sunt ilustrate în Tabelul 12. Vârsta medie a pacienților este de 65,31 ani (IC95% 63,30–67,31), comparabilă ca ordin de mărime cu cea observată în clusterul C1, însă asociată cu un profil funcțional profund diferit. Disfuncția sistolică este elementul central al acestui fenotip,

fracția de ejeție ventriculară stângă având o valoare medie de $38,03\% \pm 10,65$ (IC95% 35,78–40,29; n=86).

Tabelul 11. Caracteristicile fenotipului „ICFEP metabolic-hipertensiv”

Variabilă	ICFEP metabolic-hipertensiv	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	$65,2 \pm 9,6$	63,6 – 66,8	$64,7 \pm 9,8$	63,5 – 65,8	0,935
IMC (kg/m ²)	$29,7 \pm 4,8$	28,9 – 30,5	$29,6 \pm 5,1$	29,0 – 30,2	0,508
FEVS (%)	$56,0 \pm 6,0$	55,0 – 57,0	$41,4 \pm 10,7$	39,6 – 43,1	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	$954,0 \pm 767,0$	823,7 – 1084,4	$2628,2 \pm 4262,6$	2074,9 – 3181,5	<0,001
Creatinină (μmol/L)	$92,6 \pm 55,6$	83,2 – 102,1	$120,7 \pm 111,4$	107,3 – 134,2	<0,001
Scor de congestie (0–8)	$0,1 \pm 0,3$	0,0 – 0,1	$1,7 \pm 2,1$	1,5 – 2,0	<0,001
Fibrilație atrială (%)	17,6	11 – 24	35,3	27 – 43	0,002
Diabet zaharat (%)	30,0	—	40,0	—	0,359
BPOC (%)	50,0	30 – 70	48,3	30 – 66	1,000

Limita superioară a intervalului de încredere rămâne net sub pragul de 50%, indicând că întregul grup se încadrează ferm în zona fracției de ejeție reduse, fapt care explică toleranța scăzută la efort și riscul crescut de evenimente aritmice. Nivelurile NT-proBNP sunt semnificativ crescute, cu o medie de 1932,93 pg/mL (SD 3390,82; IC95% 1220,40–2645,46; n=87). Amplitudinea largă a intervalului sugerează o heterogenitate biologică importantă, reflectând coexistența unor pacienți în status stabil cu alții aflați într-o încărcare hemodinamică mai accentuată, însă valoarea medie ridicată este concordantă cu stresul parietal crescut caracteristic insuficienței cardiace sistolice. Profilul renal indică o afectare incipientă a axei cardiorenale, creatinina medie fiind de 117,76 μmol/L (SD 94,29; IC95% 98,06–137,47). Deși sunt prezente valori individuale apropiate de normal, media depășește clar nivelurile observate în fenotipul ICFEP, sugerând un impact sistemic mai pronunțat al disfuncției cardiace. Congestia clinică la momentul evaluării este redusă, cu un scor mediu de $0,05 \pm 0,21$ (IC95% 0,00–0,09; n=87), ceea ce indică faptul că mulți pacienți au fost examinați într-o fază relativ stabilă, frecvent în ambulatoriu. Este important de subliniat că absența semnelor congestive evidente nu diminuează riscul global, fracția de ejeție profund scăzută rămânând determinantul prognostic major. Comorbiditățile sunt frecvente și comparabile cu celelalte cluster, hipertensiunea arterială fiind prezentă la 93,51% dintre pacienți (IC95% 88,00–99,01; n=77), iar diabetul zaharat la 25,00% (IC95% 15,95–34,05; n=88). Evaluarea funcției ventriculare drepte, atunci când a fost disponibilă,

evidențiază o rezervă contractilă deja limitată, cu o valoare medie TAPSE de $14,85 \pm 2,77$ mm (IC95% 14,26–15,43; n=86).

Tabelul 12. Caracteristicile fenotipului „ICFER cu fracție de ejeție foarte scăzută („sistolic-dominant”)”

Variabilă	Fenotip ICFER sever	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	$65,3 \pm 9,5$	63,3 – 67,3	$64,7 \pm 9,8$	63,6 – 65,8	0,324
IMC (kg/m ²)	$29,7 \pm 5,3$	28,6 – 30,8	$29,6 \pm 4,9$	29,1 – 30,2	0,912
FEVS (%)	$38,0 \pm 10,6$	35,8 – 40,3	$52,7 \pm 8,6$	51,4 – 53,9	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	$1932,9 \pm 3371,3$	1220,4 – 2645,5	$2034,5 \pm 3554,6$	1614,4 – 2454,7	0,008
Creatinină (μmol/L)	$117,8 \pm 93,8$	98,1 – 137,5	$109,4 \pm 98,0$	98,5 – 120,3	0,073
Scor congestie (0–8)	$0,0 \pm 0,2$	0,0 – 0,1	$1,5 \pm 2,1$	1,3 – 1,7	<0,001
Fibrilație atrială (%)	21,3	12 – 31	29,1	23 – 36	0,259
Diabet zaharat (%)	≈30	—	≈30	—	0,597
BPOC (%)	56,5	36 – 77	43,3	26 – 61	0,500

Acest cluster reprezintă polul „sistolic-dominant” al insuficienței cardiace, caracterizat prin risc crescut de decompensare la factori precipitanți, chiar și în absența unei congestii clinice marcate. Abordarea terapeutică necesită implementarea completă a terapiei ghidate de dovezi (ARNI/IECA/BRA, beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și iSGLT2), cu titrare progresivă atentă și monitorizare clinică strânsă.

Fenotipul „ICFER cardiorenal congestiv (axa umedă)” (C3, N=116), prezentat în Tabelul 13, se caracterizează printr-un profil clinic dominat de supraîncărcarea volemică și disfuncția de organ asociată. Vârsta medie este de 66,81 ani (IC95% 65,03–68,58), ușor mai ridicată comparativ cu celelalte clustere, aspect care poate contribui la o fragilitate biologică crescută și la un răspuns adaptativ limitat. Congestia clinică reprezintă trăsătura definitorie a acestui grup, scorul mediu fiind de $3,78 \pm 1,76$ (IC95% 3,45–4,10), cu întregul interval de încredere situat în zona de valori marcat crescute. Acest cluster constituie astfel polul „umed” veritabil al populației studiate.

Nivelurile NT-proBNP sunt cele mai ridicate dintre toate grupurile, cu o valoare medie de 3031,27 pg/mL (SD 4226,50; IC95% 2087,23–3975,32; n=77), reflectând un stres parietal intens și o dilatare cavitară importantă. Deși intervalul de încredere este larg, sugerând o heterogenitate biologică considerabilă, întregul spectru se menține în zona valorilor înalte, confirmând severitatea hemodinamică a acestui fenotip. Afectarea renală este pronunțată, creatinina medie fiind de 131,02 μmol/L (SD 136,54; IC95% 105,73–156,31), compatibilă cu instalarea sindromului cardiorenal. Această asociere amplifică riscul de dezechilibre electrolitice, injurie renală indusă de terapia

diuretică și necesitatea unor ajustări terapeutice fine și individualizate. Absența consecvență a fracției de ejeție în numeroase fișe clinice din acest cluster nu invalidează definirea fenotipului. Combinația dintre congestia marcată, valorile foarte crescute ale NT-proBNP și deteriorarea funcției renale este suficient de specifică pentru a caracteriza acest tip clinic distinct.

Pacienții din acest cluster se prezintă tipic cu edeme periferice, raluri pulmonare și creștere rapidă în greutate, semne ale retenției hidrosaline semnificative. Managementul necesită strategii de decongestie atent dozate, inclusiv abordări secvențiale în cazurile cu rezistență la diuretice, asociate cu măsuri de protecție renală și control riguros al factorilor precipitanți. În subgrupurile în care parametrii ventriculului drept și presiunii pulmonare (TAPSE, PAP) sunt documentați, se observă frecvent suprapunerea disfuncției de ventricul drept și a hipertensiunii pulmonare, elemente care agravează suplimentar prognosticul.

Tabelul 13. Caracteristicile fenotipului „ICFER cardiorenal congestiv”

Variabilă	Fenotip cardiorenal congestiv	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	66,8 ± 9,6	65,0 – 68,6	64,1 ± 9,7	62,9 – 65,2	0,011
IMC (kg/m ²)	30,1 ± 5,6	29,0 – 31,1	29,5 ± 4,8	28,9 – 30,0	0,574
FEVS (%)	40,1 ± 5,6	—	48,2 ± 11,5	46,8 – 49,5	—
NT-proBNP (pg/mL)	3031,3 ± 2087,2 4199,0	— 3975,3	1735,3 ± 3248,0	1358,2 2112,4	0,009
Creatinină (μmol/L)	131,0 ± 135,9	105,7 – 156,3	103,6 ± 75,6	94,8 – 112,3	<0,001
Scor congestie (0–8)	3,8 ± 1,8	3,5 – 4,1	0,1 ± 0,3	0,1 – 0,2	<0,001
Fibrilație atrială (%)	—	—	26,9	22 – 32	—
Diabet zaharat (%)	—	—	30	~	—
BPOC (%)	—	—	49,1	36 – 63	—

Fenotipul „ICFER post-ischemic/anemic”, cu posibilă asociere valvulară și/sau aritmică (C0, N=65), este prezentat în Tabelul 14 și reprezintă un grup caracterizat prin instalarea mai precoce a disfuncției cardiace pe un fond etiologic predominant ischemic și hematologic. Vârsta medie este de 60,05 ani (IC95% 57,83–62,27), cea mai scăzută dintre toate clusterurile analizate, sugerând debut timpuriu al insuficienței cardiace în context de boală coronariană și/sau patologie valvulară. Frația de ejeție ventriculară stângă are o valoare medie de 45,83% ± 9,26 (IC95% 43,56–48,10; n=64), situându-se constant în zona fracției reduse, însă la un nivel mai puțin sever comparativ cu polul sistolic dominant reprezentat de clusterul C2. Această poziționare explică

limitarea funcțională semnificativă, dar cu o stabilitate hemodinamică relativ mai bună decât în formele cu disfuncție sistolică profundă.

Valorile NT-proBNP sunt crescute, cu o medie de 3081,31 pg/mL (SD 5224,07; IC95% 1811,29–4351,32; n=65), comparabile ca ordin de mărime cu cele observate în fenotipul congestiv-cardiorenal. Heterogenitatea marcată reflectă existența unor subgrupuri aflate în diverse stadii de remodelare ventriculară, inclusiv pacienți post-revascularizare sau cu patologie valvulară corectată parțial.

Funcția renală este moderat afectată, creatinina medie fiind de 107,07 μ mol/L (SD 80,89; IC95% 87,41–126,74), indicând un risc cardiorenal intermediar — mai redus decât în clusterul C3, dar mai pronunțat comparativ cu fenotipul ICFEP metabolic-hipertensiv. Congestia clinică este în general scăzută, cu un scor mediu de 0,32 $\pm$ 0,47 (IC95% 0,21–0,44), sugerând că majoritatea pacienților sunt evaluați într-un status relativ stabil. Decompensările apar preponderent în contextul unor factori intercurrenti, precum infecțiile, aritmiile sau agravarea anemiei. Prevalența comorbidităților este ridicată, hipertensiunea arterială fiind prezentă la 84,62% dintre pacienți (IC95% 75,84–93,39; n=65), iar diabetul zaharat la 35,38% (IC95% 23,76–47,01; n=65), conturând un profil aterometabolic mai pronunțat decât în clusterul C1.

Tabelul 14. Caracteristicile fenotipului „ICFER post-ischemic/anemic”

Variabilă	Fenotip C0	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	60,0 $\pm$ 9,1	57,8 – 62,3	65,8 $\pm$ 9,6	64,7 – 66,8	<0,001
IMC (kg/m ²)	28,6 $\pm$ 3,8	27,6 – 29,5	29,8 $\pm$ 5,2	29,3 – 30,4	0,098
FEVS (%)	45,8 $\pm$ 9,2	43,6 – 48,1	48,9 $\pm$ 12,0	47,3 – 50,5	0,004
NT-proBNP (pg/mL)	3081,3 $\pm$ 5183,7	1811,3 – 4351,3	1776,6 $\pm$ 2976,0	1438,1 – 2115,0	0,188
Creatinină (μ mol/L)	107,1 $\pm$ 80,3	87,4 – 126,7	112,1 $\pm$ 100,1	101,3 – 122,8	0,437
Scor congestie (0–8)	0,3 $\pm$ 0,5	0,2 – 0,4	1,3 $\pm$ 2,0	1,1 – 1,6	0,017
Fibrilație atrială (%)	51,6	39 – 64	19,0	14 – 24	<0,001
BPOC (%)	16,7	0 – 46	53,2	39 – 67	0,211
Diabet zaharat (%)	40	~	30	~	0,093

Acest fenotip reprezintă „componenta ischemică/anemică” a insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă. Anemia, cel mai frecvent feriprivă, alături de contextul coronarian și valvular, explică simptomatologia dominantă. Abordarea terapeutică trebuie să integreze terapia ghidată de

dovezi pentru ICFER cu corecția deficitului de fier (inclusiv administrare intravenoasă atunci când este indicată), măsuri de prevenție secundară a bolii coronariene, evaluare și tratament al patologiei valvulare și aritmice, precum și programe de reabilitare cardiacă. Congestia redusă permite frecvent optimizarea ambulatorie a tratamentului, însă riscul de decompensare la evenimente intercurrente rămâne semnificativ.

4.1.2. Fenotiparea pacienților prin tehnici de inteligență artificială

Analiza a pornit de la baza de date brută, care a fost supusă unui proces riguros de pregătire, astfel încât algoritmi utilizați ulterior să fie expuși exclusiv informației clinice relevante. Într-o primă etapă, tabelul a fost „curățat” prin eliminarea rândurilor și coloanelor complet goale, precum și a variabilelor fără variație, respectiv câmpuri care prezentau aceeași valoare pentru toți pacienții. Variabilele categorice binare de tip „Da/Nu” au fost recodificate numeric (1/0), iar câmpurile numerice introduse cu virgulă zecimală au fost convertite corect în format numeric.

Din analiză au fost excluși indicatorii de tip „ID-like”, precum cheile unice sau variabilele cu peste 90% valori distincte, care nu aduc informație clinică utilă pentru fenotipare. De asemenea, au fost eliminate variabilele cu un grad foarte ridicat de date lipsă; pragul de includere a fost stabilit la un maximum de 60% valori lipsă, pentru a păstra un echilibru între acoperirea setului de date și riscul de distorsionare prin imputare excesivă.

Pentru variabilele rămase a fost aplicată o metodă de imputare simplă, dar robustă: fiecare coloană numerică a fost completată cu valoarea medianei, și nu a mediei, tocmai pentru a reduce influența valorilor extreme. Ulterior, toate variabilele au fost standardizate sub forma scorurilor z, prin scăderea mediei și împărțirea la abaterea standard, astfel încât indicatori măsoarăți în unități diferite (de la mmHg la $\mu\text{mol/L}$) să contribuie comparabil la distanțele dintre pacienți. Această etapă de normalizare este esențială înaintea aplicării metodelor bazate pe distanțe sau a modelelor probabilistice.

Pentru reducerea zgomotului și a colinearităților dintre variabile, a fost utilizată Analiza Componentelor Principale (PCA) ca etapă de preprocesare. PCA proiectează variabilele inițiale într-un set redus de axe ortogonale (componente principale), care concentrează covariația dominantă din date. Au fost păstrate suficiente componente pentru a explica aproximativ 90% din varianța totală. Această comprimare dimensională a contribuit la stabilizarea procesului de învățare ulterioară, prin eliminarea redundanței dintre variabile strâns corelate (de exemplu, TAS/TAD sau creatinină/RFG) și prin orientarea fenotipării către structura comună a datelor, nu către zgomotul specific fiecărei coloane.

Fenotiparea propriu-zisă a fost realizată utilizând un model de tip Bayesian Gaussian Mixture cu prior de tip Dirichlet Process. Acest tip de model permite pornirea de la o capacitate maximă predefinită (în acest caz, până la 10 componente), însă penalizează complexitatea inutilă;

componentele care nu aduc un câștig real de verosimilitate sunt automat estompate, greutatea lor fiind redusă până aproape de zero. În acest mod, numărul final de clustere este determinat de date, și nu impus arbitrar. Modelul a fost antrenat pe reprezentarea PCA standardizată, utilizând covarianțe de tip „full”, inițializare k-means, un număr suficient de iterații pentru convergență și o sămânță fixă pentru asigurarea reproductibilității.

După antrenare, fiecărui pacient i-a fost asociat un vector de probabilități de apartenență la fiecare componentă. Pentru a evita formarea unor subgrupuri artificiale, alcătuite din foarte puțini pacienți, au fost păstrate doar componentele cu o greutate de cel puțin 5% din cohortă. Observațiile asociate componentelor rare au fost realocate către componenta validă cu probabilitatea maximă. Atribuirea finală a pacienților s-a realizat prin criteriul probabilității maxime (argmax). În paralel, distribuțiile de probabilitate au fost utilizate pentru evaluarea incertitudinii de clasificare; în situațiile în care probabilitatea maximă a fost modestă (de exemplu sub 0,6), cazurile respective au fost considerate ca având un profil de „tranziție” între fenotipuri.

Odată stabilite clusterelor, analiza a revenit din spațiul PCA la variabilele clinice inițiale pentru caracterizarea fiecărui fenotip. Pentru fiecare grup au fost calculate mediane sau medii și abateri standard pentru indicatorii cheie (FEVS, NT-proBNP, scorul de congestie, creatinină/RFG, IMC, tensiunea arterială), precum și prevalențe pentru comorbidități precum fibrilația atrială, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau BPOC. Intervalele de încredere de 95% au fost estimate atât pentru mediile variabilelor continue ($\text{medie} \pm 1,96 \times \text{eroarea standard}$), cât și pentru proporții (aproximare normală $p \pm 1,96 \times \sqrt{(p(1-p)/n)}$). Aceste sinteze au permis conturarea „semnăturii” clinico-biologice a fiecărui fenotip.

Ca verificare a coerenței clinice, profilurile obținute au fost comparate cu tiparele fiziopatologice așteptate. De exemplu, un fenotip caracterizat prin congestie accentuată a prezentat valori crescute ale scorului de congestie și NT-proBNP, frecvent asociate cu funcție renală mai deteriorată, în timp ce un fenotip cu fracție de ejeție păstrată a fost caracterizat prin FEVS conservată, scor de congestie redus, dar încărcare metabolică și hipertensivă mai pronunțată. Denumirile descriptive ale fenotipurilor au fost atribuite pe baza acestor profiluri rezultate, și nu impuse a priori.

Pentru a evalua robustețea soluției, au fost efectuate mai multe verificări tehnice: stabilitatea clusterelor la modificarea numărului maxim de componente permise (de exemplu 8 sau 12), stabilitatea la o reducere dimensională mai strictă (PCA la 85% din varianță) și evaluarea calității clusterelor prin indici simpli, precum silhouette-ul observațional și entropia distribuțiilor de probabilitate. În ansamblu, aceste analize au indicat că soluția obținută este stabilă din punct de vedere statistic și coerentă clinic.

Fenotipul „AI-0 — ICFER cardiorenal congestiv” („axa umedă”, N=115), prezentat în Tabelul 15, este caracterizat printr-un profil clinic dominat de supraîncărcarea volemică și disfuncția renală asociată. Vârsta medie de 66,81 ani (IC95% 65,01–68,60) plasează acest grup într-o categorie cu fragilitate biologică mai accentuată, susceptibilă la decompensări frecvente.

Congestia clinică este marcată, scorul mediu fiind de 3,77 (IC95% 3,45–4,10), valori care se situează net peste pragul definitoriu pentru statusul „umed” (scor >2), confirmând retenția hidrosalină semnificativă ca element central al acestui fenotip. Nivelurile NT-proBNP sunt foarte crescute, cu o medie de 3031,27 pg/mL (IC95% 2087,23–3975,32), reflectând presiuni de umplere ridicate și dilatare cavitară importantă, în concordanță cu severitatea hemodinamică a grupului. Funcția renală este clar afectată, creatinina medie fiind de 131,22 μmol/L (IC95% 105,70–156,73), definind prezența axei cardiorenale și explicând vulnerabilitatea crescută la dezechilibre hidroelectrolitice și injurie renală asociată terapiei decongestive.

Tabelul 15. Caracteristicile fenotipului „AI-0 — ICFER cardiorenal congestiv”

Variabilă	Fenotip AI-0	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	66,8 ± 9,7	65,0 – 68,6	64,1 ± 9,7	63,0 – 65,2	0,012
IMC (kg/m ²)	30,1 ± 5,6	29,1 – 31,1	29,5 ± 4,8	28,9 – 30,0	0,525
FEVS (%)	32,1 ± 5,6	26,1 – 37,1	48,2 ± 11,5	46,8 – 49,5	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	3031,3 ± 4199,0	2087,2 – 3975,3	1735,3 ± 3248,0	1358,2 – 2112,4	0,009
Creatinină (μmol/L)	131,2 ± 136,5	105,7 – 156,7	103,6 ± 75,4	94,9 – 112,3	<0,001
Scor congestie (0–8)	3,8 ± 1,8	3,4 – 4,1	0,1 ± 0,4	0,1 – 0,2	<0,001
Fibrilație atrială (%)	—	—	26,9	21,5 – 32,2	—
Hipertensiune arterială (%)	—	—	91,4	88,1 – 94,8	—
Diabet zaharat (%)	—	—	~30	~	—
BPOC (%)	—	—	49,1	35,6 – 62,5	—

Fracția de ejeție ventriculară stângă este documentată doar sporadic în acest cluster; totuși, asocierea constantă dintre congestia marcată, valorile foarte crescute ale NT-proBNP și deteriorarea funcției renale constituie o triadă cu specificitate înaltă pentru acest pol fenotipic distinct.

Acest fenotip corespunde formei congestive-cardiorenale a ICFER, caracterizată prin retenție volemică severă, stres hemodinamic major și afectare sistemică progresivă. Abordarea terapeutică necesită strategii de decongestie atent individualizate, monitorizare strictă a funcției renale și control riguros al factorilor precipitanți, cu scopul reducerii riscului de decompensare recurentă.

Fenotipul „AI-1 — ICFEP metabolic-hipertensiv” (stabil, N=68), prezentat în Tabelul 16, se caracterizează printr-un profil clinic relativ echilibrat, dominat de componenta tensional-metabolică și de absența congestiei semnificative. Vârsta medie a pacienților este de 66,00 ani (IC95% 63,77–68,23), situând acest grup într-o zonă similară de vârstă cu celelalte fenotipuri, însă cu o expresie hemodinamică mai favorabilă. Funcția sistolică ventriculară stângă se menține în limitele fracției de ejeție păstrate, cu o valoare medie a FEVS de 53,91% (IC95% 52,02–55,80), confirmând apartenența acestui cluster la spectrul ICFEP. Încărcarea metabolică este moderată, indicele de masă corporală având o valoare medie de 29,90 kg/m² (IC95% 28,70–31,10), situată la limita superioară a supraponderalității, cu o proporție relevantă de pacienți care se apropie de pragul obezității.

Statusul hemodinamic este compatibil cu euvoemia, reflectat atât de nivelurile moderate ale NT-proBNP (969,68 pg/mL; IC95% 840,89–1098,46), cât și de scorul de congestie extrem de redus, de 0,04 (IC95% –0,01–0,09), indicând absența semnelor clinice de retenție hidrosalină. Funcția renală este bine menținută, creatinina medie fiind de 94,26 μmol/L (IC95% 84,13–104,39), ceea ce sugerează un risc cardiorenal scăzut în acest grup. Profilul comorbidităților confirmă substratul hipertensiv și metabolic: hipertensiunea arterială este prezentă la 92,3% dintre pacienți (60/65; IC95% 85,8–98,8), fibrilația atrială la 16,9% (11/65; IC95% 7,8–26,0), iar diabetul zaharat la 14,7% (10/68; IC95% 6,3–23,1). Ansamblul acestor caracteristici definește un fenotip de ICFEP „uscat”, cu presiuni de umplere moderate, funcție renală stabilă și risc scăzut de decompensare congestivă. Prioritățile terapeutice vizează controlul riguros al tensiunii arteriale, optimizarea profilului metabolic și monitorizarea pe termen lung a parametrilor de funcție diastolică.

Fenotipul „AI-2 — ICFEP metabolic-hipertensiv (obez/DZ+)” (N=55), prezentat în Tabelul 17, este caracterizat printr-o încărcare metabolică accentuată și printr-un profil comorbid dominat de obezitate și diabet zaharat. Vârsta medie a pacienților este de 66,87 ani (IC95% 64,79–68,95), comparabilă cu celelalte subgrupe AI, însă asociată cu o expresie metabolică mai severă. Funcția sistolică ventriculară stângă se menține în spectrul fracției de ejeție păstrate, cu o valoare medie a FEVS de 51,58% (IC95% 49,03–54,12), situată însă aproape de limita inferioară a acestui interval, sugerând o rezervă sistolică mai redusă comparativ cu fenotipul AI-1.

Încărcarea metabolică este pronunțată, indicele de masă corporală atingând o valoare medie de 30,62 kg/m² (IC95% 29,19–32,05), corespunzătoare obezității. Nivelurile NT-proBNP sunt ușor crescute, cu o medie de 1086,57 pg/mL (IC95% 816,84–1356,31), valori compatibile cu presiuni de umplere mai ridicate în cadrul ICFEP comparativ cu subgrupa stabilă. Funcția renală este discret mai afectată față de celelalte subgrupe metabolice, creatinina medie fiind de 102,26 μmol/L (IC95% 83,14–121,37), indicând un risc cardiorenal ușor crescut.

Tabelul 16. Caracteristicile fenotipului „AI-1 — ICFEP metabolic-hipertensiv”

Variabilă	Fenotip AI-1 (N=68)	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	66,0 ± 9,3	63,8 – 68,2	64,6 ± 9,8	63,5 – 65,7	0,438
IMC (kg/m ²)	29,9 ± 5,0	28,7 – 31,1	29,6 ± 5,0	29,0 – 30,1	0,487
FEVS (%)	53,9 ± 7,8	52,0 – 55,8	46,4 ± 11,8	44,8 – 48,0	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	969,7 ± 537,8	840,9 – 1098,5	2250,0 ± 3847,3	1810,3 – 2689,8	0,014
Creatinină (μmol/L)	94,3 ± 42,3	84,1 – 104,4	114,7 ± 104,6	103,5 – 126,0	0,005
TAPSE (mm)	17,4 ± 2,5	16,8 – 18,0	16,5 ± 2,6	16,1 – 16,8	0,003
Scor congestie (0–8)	0,0 ± 0,2	0,0 – 0,1	1,4 ± 2,0	1,2 – 1,6	<0,001
Fibrilație atrială (%)	16,9	7,8 – 26,0	30,2	23,8 – 36,5	0,054
Hipertensiune arterială (%)	92,3	85,8 – 98,8	91,1	87,2 – 95,0	0,968
Diabet zaharat (%)	14,7	~	≈30–40	~	0,004
BPOC (%)	42,9	16,9 – 68,8	51,3	35,6 – 67,0	0,819

Statusul hemodinamic la momentul evaluării rămâne în general euvolemic, reflectat de scorul foarte redus de congestie, de 0,13 din 8 (IC95% –0,03–0,28), sugerând absența retenției hidrosaline semnificative. Profilul comorbidităților confirmă intensitatea substratului tensional-metabolic, hipertensiunea arterială fiind prezentă la 98,1% dintre pacienți, diabetul zaharat la 35,2%, iar fibrilația atrială la 13,7%.

Acest fenotip descrie o formă de ICFEP dominată de obezitate și diabet zaharat, asociată cu presiuni de umplere mai crescute și o rezervă funcțională mai limitată.

Prioritățile terapeutice includ controlul riguros al greutatei corporale, optimizarea metabolică și managementul agresiv al tensiunii arteriale, cu scopul reducerii progresiei disfuncției diastolice și a riscului decompensărilor viitoare.

Fenotipul „AI-3 — ICFER sever sistolic”, cu posibilă asociere de disfuncție a ventriculului drept (N=51), este prezentat în Tabelul 18 și se caracterizează printr-un grad avansat de afectare a funcției contractile. Vârsta medie a pacienților este de 62,94 ani (IC95% 59,99–65,89), ușor mai redusă comparativ cu fenotipurile congestive și metabolice, sugerând instalarea mai precoce a disfuncției sistolice severe.

Tabelul 17. Caracteristicile fenotipului „AI-2 — ICFEP metabolic-hipertensiv (obez/DZ+)”

Variabilă	Fenotip AI-2 (N=55)	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	66,9 ± 7,8	64,8 – 69,0	64,5 ± 10,0	63,5 – 65,6	0,100
IMC (kg/m ²)	30,6 ± 5,4	29,2 – 32,1	29,5 ± 4,9	28,9 – 30,0	0,117
FEVS (%)	51,6 ± 9,3	49,0 – 54,1	47,4 ± 11,8	45,9 – 48,9	0,025
NT-proBNP (pg/mL)	1086,6 ± 1001,9	816,8 – 1356,3	2171,6 ± 3759,9	1751,7 – 2591,5	0,007
Creatinină (μmol/L)	102,3 ± 71,7	83,1 – 121,4	112,7 ± 100,5	102,1 – 123,3	0,275
TAPSE (mm)	16,1 ± 2,8	15,3 – 16,9	16,8 ± 2,5	16,5 – 17,2	0,191
Scor congestie (0–8)	0,1 ± 0,6	–0,0 – 0,3	1,3 ± 2,0	1,1 – 1,6	<0,001
Fibrilație atrială (%)	13,7	4,3 – 23,2	30,0	23,9 – 36,2	0,029
Hipertensiune arterială (%)	98,1	94,5 – 100,0	89,8	85,7 – 93,8	0,095
Diabet zaharat (%)	35,2	~	~30	~	0,201
BPOC (%)	66,7	35,9 – 97,5	45,5	30,7 – 60,2	0,427

Fracția de ejeție ventriculară stângă are o valoare medie de 33,00% (IC95% 30,59–35,41), situând acest grup ferm în zona insuficienței cardiace cu deficit sistolic sever, cu implicații prognostice majore și toleranță funcțională marcat redusă. Nivelurile NT-proBNP sunt semnificativ crescute, cu o medie de 2287,82 pg/mL (IC95% 1081,35–3494,29), în concordanță cu stresul parietal intens și remodelarea ventriculară avansată caracteristică acestui fenotip. Funcția renală prezintă o afectare importantă în cadrul subgrupului, creatinina medie atingând 131,26 μmol/L (IC95% 98,11–164,41), sugerând prezența unei componente cardiorenale relevante, care poate complica managementul terapeutic. Congestia clinică la momentul evaluării este redusă, cu un scor mediu de 0,08 din 8 (IC95% 0,00–0,16), indicând faptul că majoritatea pacienților au fost examinați într-un status relativ stabil. Totuși, acest aspect nu diminuează riscul global crescut determinat de severitatea disfuncției sistolice. Profilul comorbidităților include fibrilația atrială la 25,0% dintre pacienți, hipertensiunea arterială la 90,2% și diabetul zaharat la 19,6%, reflectând un substrat cardiovascular complex.

Ansamblul acestor caracteristici definește un fenotip de ICFER cu deficit sistolic sever, asociat cu risc ridicat de decompensare și mortalitate, posibil agravat de implicarea ventriculului drept. Managementul necesită implementarea completă și titrarea atentă a terapiei ghidate de dovezi, monitorizare clinică strânsă și evaluare periodică a funcției ventriculare și renale, cu scopul optimizării prognosticului.

Tabelul 18. Caracteristicile fenotipului „AI-3 — ICFER sever sistolic (± VD)”

Variabilă	Fenotip AI-3 (N=51)	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	62,9 ± 10,6	60,0 – 65,9	65,1 ± 9,6	64,1 – 66,1	0,223
IMC (kg/m ²)	29,0 ± 4,9	27,6 – 30,4	29,7 ± 5,0	29,2 – 30,3	0,394
FEVS (%)	33,0 ± 8,6	30,6 – 35,4	51,5 ± 9,1	50,3 – 52,7	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	2287,8 ± 4308,8	1081,4 – 3494,3	1965,8 ± 3364,9	1592,5 – 2339,2	0,005
Creatinină (μmol/L)	131,3 ± 119,6	98,1 – 164,4	108,3 ± 93,1	98,6 – 118,1	0,114
TAPSE (mm)	14,4 ± 2,6	13,7 – 15,1	17,2 ± 2,3	16,9 – 17,5	<0,001
Scor congestie (0–8)	0,1 ± 0,3	0,0 – 0,2	1,3 ± 2,0	1,1 – 1,5	<0,001
Fibrilație atrială (%)	25,0	11,6 – 38,4	27,2	21,4 – 33,1	0,921
Hipertensiune arterială (%)	90,2	81,2 – 99,3	91,6	88,0 – 95,2	1,000
Diabet zaharat (%)	30,0	~	30,0	~	0,268
BPOC (%)	56,2	31,9 – 80,6	45,9	29,9 – 62,0	0,697

Fenotipul „AI-4 — ICFER mixt ischemic/aritmico-metabolic” (FiA-high, N=49), prezentat în Tabelul 19, se caracterizează printr-o combinație de disfuncție sistolică moderată, încărcătură metabolică semnificativă și prevalență foarte ridicată a fibrilației atriale. Vârsta medie a pacienților este de 61,98 ani (IC95% 58,94–65,02), sugerând un debut relativ precoce al insuficienței cardiace comparativ cu fenotipurile congestive. Frația de ejeție ventriculară stângă are o valoare medie de 47,54% (IC95% 44,94–50,14), indicând o reducere moderată a funcției sistolice, situată între formele cu deficit sever și cele cu fracție de ejeție păstrată. Nivelurile NT-proBNP sunt crescute, cu o medie de 1871,22 pg/mL (IC95% 950,16–2792,29), reflectând un grad intermediar de stres parietal și încărcare hemodinamică.

Funcția renală este moderat afectată, creatinina medie fiind de 107,68 μmol/L (IC95% 81,45–133,91), sugerând un risc cardiorenal intermediar. Statusul volemic la momentul evaluării este predominant euvolemic, scorul de congestie fiind de 0,33 din 8 (IC95% 0,19–0,46), ceea ce indică absența congestiei manifeste, însă cu o rezervă hemodinamică limitată. Profilul comorbidităților evidențiază particularitatea majoră a acestui fenotip: fibrilația atrială este prezentă la 68,1% dintre pacienți, pe fondul unei încărcături metabolice relevante, cu hipertensiune arterială la 95,8% și diabet zaharat la 46,9%.

Acest fenotip definește o formă de ICFER cu aritmie atrială dominantă și substrat ischemic-metabolic semnificativ. Managementul clinic trebuie să se concentreze pe controlul și strategia de tratament a fibrilației atriale, evaluarea riguroasă a ischemiei miocardice și a patologiei valvulare asociate, precum și optimizarea terapiei metabolice și antihipertensive, cu scopul reducerii riscului de decompensare și progresie a disfuncției cardiace.

Tabelul 19. Caracteristicile fenotipului „AI-4 — ICFER mixt ischemic/aritmic-metabolic”

	Fenotip AI-4 (N=49)	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	62,0 ± 10,7	58,9 – 65,0	65,2 ± 9,6	64,2 – 66,2	0,015
IMC (kg/m ²)	28,7 ± 4,8	27,4 – 30,1	29,8 ± 5,0	29,2 – 30,3	0,138
FEVS (%)	47,5 ± 9,1	44,9 – 50,1	48,3 ± 11,9	46,8 – 49,9	0,173
NT-proBNP (pg/mL)	1871 ± 3256	950 – 2792	2032 ± 3550	1639 – 2425	0,012
Creatinină (μmol/L)	107,7 ± 92,7	81,5 – 133,9	111,8 ± 97,7	101,5 – 122,0	0,607
TAPSE (mm)	17,4 ± 1,5	17,0 – 17,8	16,5 ± 2,7	16,2 – 16,9	0,157
Scor congestie (0–8)	0,3 ± 0,5	0,2 – 0,5	1,3 ± 2,0	1,1 – 1,5	0,047
Fibrilație atrială (%)	68,1	54,8 – 81,4	18,0	12,9 – 23,1	<0,001
Hipertensiune arterială (%)	95,8	90,2 – 100,0	90,5	86,6 – 94,3	0,357
Diabet zaharat (%)	46,9	~	20–30	~	<0,001
BPOC (%)	33,3	0 – 86,7	50,0	36,1 – 63,9	1,000

Fenotipul „AI-5 — ICFER biomarker-high” (ușor decompensabil, N=38), prezentat în Tabelul 20, se caracterizează printr-o disfuncție sistolică moderată asociată cu niveluri extrem de crescute ale biomarkerilor de stres cardiac, în absența unei congestii clinice manifeste. Vârsta medie a pacienților este de 61,53 ani (IC95% 58,45–64,60), sugerând un debut relativ precoce al insuficienței cardiace în acest subgrup. Frația de ejeție ventriculară stângă are o valoare medie de 46,79% (IC95% 43,95–49,62), indicând o reducere moderată a funcției sistolice, comparabilă cu fenotipurile mixte ischemic-aritmice. Nivelurile NT-proBNP sunt foarte crescute, cu o medie de 3562,08 pg/mL (IC95% 1701,09–5423,07), disproporționate față de expresia clinică a congestiei. Scorul de congestie rămâne scăzut, cu o valoare medie de 0,21 din 8 (IC95% 0,08–0,34), sugerând fie presiuni de umplere crescute fără semne periferice evidente, fie o decompensare recentă parțial compensată terapeutic. Funcția renală este relativ bine menținută în acest subgrup, creatinina medie fiind de 95,61 μmol/L (IC95% 88,74–102,49), ceea ce diferențiază acest fenotip de cel congestiv-cardiorenal sever. Profilul comorbidităților evidențiază o prevalență moderată a hipertensiunii arteriale (76,3%), diabetului zaharat (21,1%) și fibrilației atriale (28,9%), fără dominanța clară a unei singure componente etiologice.

Acest fenotip definește o formă de ICFER caracterizată prin valori foarte ridicate ale biomarkerilor de stres miocardic, asociate cu un status clinic aparent stabil, dar cu potențial crescut de decompensare rapidă. Managementul necesită monitorizare atentă, reevaluări frecvente ale

statusului hemodinamic și ajustări prompte ale terapiei ghidate de dovezi, pentru a preveni episoadele de agravare acută.

Tabelul 20. Caracteristicile fenotipului „AI-5 — ICFER biomarker-high”

Variabilă	Fenotip AI-5 (N=38)	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	61,5 ± 9,6	58,4 – 64,6	65,2 ± 9,7	64,2 – 66,2	0,044
IMC (kg/m ²)	28,0 ± 3,0	27,0 – 29,0	29,8 ± 5,2	29,3 – 30,3	0,037
FEVS (%)	46,8 ± 8,8	44,0 – 49,6	48,4 ± 11,8	46,9 – 49,9	0,127
NT-proBNP (pg/mL)	3562 ± 5776	1701 – 5423	1829 ± 3092	1492 – 2165	0,004
Creatinină (μmol/L)	95,6 ± 21,3	88,7 – 102,5	112,9 ± 101,7	102,4 – 123,4	0,982
TAPSE (mm)	17,1 ± 1,5	16,6 – 17,6	16,6 ± 2,7	16,3 – 17,0	0,950
Scor congestie (0–8)	0,2 ± 0,4	0,1 – 0,3	1,3 ± 2,0	1,1 – 1,5	0,005
Fibrilație atrială (%)	28,9	14,5 – 43,4	26,5	20,8 – 32,3	0,912
Hipertensiune arterială (%)	76,3	62,8 – 89,8	93,9	90,8 – 97,0	0,001
Diabet zaharat (%)	21,1	~	30–40	~	0,307
BPOC (%)	16,7	0 – 46,5	53,2	38,9 – 67,5	0,211

Fenotipul „AI-6 — ICFEP tensional fără fibrilație atrială” („stabil-robust”, N=28), prezentat în Tabelul 21, se caracterizează printr-un profil hemodinamic favorabil, dominat de componenta hipertensivă și de absența aritmiei atriale. Vârsta medie a pacienților este de 63,07 ani (IC95% 60,08–66,06), situată în intervalul median al populației studiate. Frația de ejeție ventriculară stângă se menține clar în spectrul ICFEP, cu o valoare medie de 58,93% (IC95% 57,44–60,41), indicând o funcție sistolică bine menținută comparativ cu celelalte subgrupe. Nivelurile NT-proBNP sunt moderate, cu o medie de 1119,85 pg/mL (IC95% 793,30–1446,40), sugerând presiuni de umplere ușor crescute, dar fără expresie clinică de congestie semnificativă. Funcția renală este cea mai bine reprezentată dintre toate fenotipurile AI, creatinina medie fiind de 82,16 μmol/L (IC95% 73,32–91,00), ceea ce indică un risc cardiorenal minim în acest subgrup. Încărcarea metabolică rămâne prezentă, indicele de masă corporală având o valoare medie de 30,11 kg/m² (IC95% 28,85–31,37), corespunzătoare obezității ușoare. Statusul volemic la evaluare este compatibil cu euvolemia, scorul de congestie fiind de 0,11 din 8 (IC95% –0,01–0,22), confirmând caracterul „uscat” al acestui fenotip. Un element distinctiv major îl reprezintă absența completă a fibrilației atriale, cu 0,0% cazuri documentate, în timp ce hipertensiunea arterială este prezentă la 91,3% dintre pacienți, iar diabetul zaharat la 32,1%, reflectând un substrat tensional-metabolic semnificativ, dar fără componentă aritmică.

Tabelul 21. Caracteristicile fenotipului „AI-6 — ICFEP tensional fără FiA”

Variabilă	AI-6 (fenotip)	IC 95%	Cohorta generală	IC 95%	p
Vârsta (ani)	63,1 ± 7,9	60,1 – 66,1	65,0 ± 9,9	64,0 – 66,0	0,425
IMC (kg/m ²)	30,1 ± 3,8	28,7 – 31,6	29,6 ± 5,1	29,1 – 30,1	0,244
TAS (mmHg)	114,5 ± 0,4	114,3 – 114,6	112,5 ± 0,5	112,5 – 114,6	0,737
TAD (mmHg)	75,5 ± 5,6	73,4 – 77,6	75,3 ± 5,8	74,6 – 76,1	0,923
FEVS (%)	58,9 ± 3,9	57,4 – 60,4	47,0 ± 11,4	45,6 – 48,5	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	1119,9 ± 674,8	860,5 – 1379,3	2081,7 ± 3635,7	1692,4 – 2471,1	0,570
Creatinină (μmol/L)	82,2 ± 20,1	74,6 – 89,8	113,4 ± 100,2	103,2 – 123,6	<0,001
TAPSE (mm)	18,6 ± 1,8	17,9 – 19,3	16,5 ± 2,6	16,2 – 16,8	<0,001
Scor congestie (0–8)	0,1 ± 0,3	0,0 – 0,2	1,3 ± 2,0	1,1 – 1,5	0,001
Fibrilație atrială (%)	0,0	0,0 – 0,0	29,5	23,7 – 35,2	0,005
Hipertensiune arterială (%)	91,3	79,8 – 100,0	91,4	87,9 – 94,9	1,000
BPOC (%)	60,0	17,1 – 100,0	47,9	33,8 – 62,0	0,965

Acest fenotip definește o formă de ICFEP predominant tensională, stabilă din punct de vedere hemodinamic, cu funcție renală favorabilă și fără implicare aritmică atrială. Prioritățile terapeutice vizează controlul riguros al tensiunii arteriale, optimizarea profilului metabolic și monitorizarea evolutivă a parametrilor diastolici, cu un risc redus de decompensare congestivă comparativ cu celelalte subgrupe.

4.2. Individualizarea tratamentului în funcție de fenotipurile identificate

Pe baza fenotipurilor identificate prin analiza integrată statistică și de inteligență artificială, am formulat recomandări de conduită terapeutică individualizată, adaptate particularităților clinice, ecocardiografice, etiologice și profilului de comorbidități ale pacienților incluși în studiu (Tabelul 22). Aceste strategii urmăresc atât optimizarea statusului hemodinamic, cât și reducerea riscului de decompensare și progresie a insuficienței cardiace, după cum urmează:

Pentru fenotipul AI-0 — ICFER cardiorenal congestiv („axa umedă”), obiectivul principal este obținerea unei decongestii eficiente și sigure. Se recomandă utilizarea diureticelor de ansă, iar în cazul unui răspuns insuficient, adoptarea unei strategii secvențiale, cu monitorizarea atentă a greutateii corporale, diurezei și ionogramei. În episoadele de decompensare acută, acetazolamida poate fi luată în considerare ca adjuvant al terapiei diuretice. După stabilizarea clinică, este indicată inițierea și intensificarea terapiei ghidate de dovezi pentru ICFER (ARNI/IECA/BRA, beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și iSGLT2), cu supravegherea atentă a

creatininei și potasiului seric și ajustări în funcție de tensiunea arterială și RFG. Corectarea deficitului de fier, preferabil intravenos atunci când este documentat, poate contribui la ameliorarea capacității funcționale.

Tabelul 22. Sinteza recomandărilor terapeutice propuse în funcție de fenotipul identificat în urma fenotipării pacienților, modificat după [1,58,198]

Fenotip (AI)	Priorități clinice	Terapie de bază	Opțiuni adjuvante	Monitorizare	Atenție la
AI-0 — ICFER cardiorenal congestiv	Decongestie completă; stabilizare hemodinamică; protecție renală	Diuretic de ansă; GDMT ICFER (ARNI/IECA/BR A, BB, ARM, iSGLT2) după stabilizare	Asociere tiazidic; acetazolamidă în acut; fier i.v. dacă deficit	Greutate, diureză, TA, Na ⁺ /K ⁺ /creatinină; NT-proBNP	Hipovolemie hiperkaliemie, scădere RFG
AI-1 — ICFEP metabolic-hipertensiv (stabil)	Reducerea presiunilor de umplere; control tensional/metabolic	iSGLT2; antihipertensive titrate pe 24 h	Gestionare FiA (anticoagulare, ritm/frecvență)	TA, RFG, NT-proBNP, semne retenție	Hipotensiune la supratitrare, interacțiuni
AI-2 — ICFEP „obez/DZ+”	Control metabolic și ponderal; control tensional	iSGLT2 la eligibili; antihipertensive; terapie DZ	Agonist GLP-1 la cazuri potrivite	Greutate, TA, RFG, NT-proBNP; indicii diastolici	Hipoglicemie (terapii DZ), intoleranță medicamente
AI-3 — ICFER sever sistolic (± VD)	GDMT completă și rapidă; prevenție moarte subită	ARNI/IECA/BR A, BB, ARM, iSGLT2; ± ivabradină	CRT la disincronie; ICD la FEVS ≤35%	TA, FCC, RFG, K ⁺ ; semne de VD/HTP	Hipotensiune, bradicardie, hiperK ⁺
AI-4 — ICFER mixt (FiA-high)	Control FiA; tratament ischemie/valvulopatii	GDMT ICFER; anticoagulare conform risc	Ablație FiA în cazuri selectate	TA, FCC, RFG, NT-proBNP; recurențe FiA	Risc sângerare (anticoagulare)
AI-5 — ICFER „biomarker-high”	Stabilitate volemică; prevenirea decompensărilor	GDMT ICFER completă	Plan de ajustare precoce a diurezelor; vizite scurte	Greutate zilnic, TA, simptome, NT-proBNP	Decompensare „subclinică”, aderență
AI-6 — ICFEP tensional fără FiA	Control tensional; menținerea funcției și a efortului	iSGLT2 la eligibili; antihipertensive	Agonist GLP-1 la obezitate eligibilă	TA, RFG, NT-proBNP; screening FiA	Hipotensiune, interacțiuni, supracorecție TA

Pentru fenotipul AI-1 — ICFEP metabolic-hipertensiv stabil, se recomandă utilizarea iSGLT2 la pacienții eligibili, controlul riguros al tensiunii arteriale (inclusiv pe parcursul nopții) și optimizarea profilului metabolic prin scădere ponderală progresivă și activitate fizică adaptată capacității de efort. În prezența fibrilației atriale, este necesară evaluarea riscului tromboembolic pentru inițierea anticoagulării și alegerea unei strategii de control al ritmului sau al frecvenței în funcție de simptomatologie. Monitorizarea periodică a NT-proBNP, a funcției renale și a semnelor de retenție hidrosalină este recomandată pentru detectarea precoce a instabilității hemodinamice.

În cazul fenotipului AI-2 — ICFEP metabolic-hipertensiv cu obezitate și diabet zaharat predominante, se aplică principiile terapeutice ale fenotipului AI-1, cu un accent suplimentar pe managementul metabolic intensiv. Inhibitorii SGLT2 sunt prioritari la pacienții eligibili, iar scăderea ponderală susținută reprezintă un obiectiv central. La pacienții selectați, utilizarea unui agonist GLP-1 poate fi avută în vedere pentru beneficii metabolice și funcționale. Controlul strict al hipertensiunii arteriale și al diabetului zaharat este esențial, cu reevaluarea periodică a statusului volemic și a parametrilor diastolici, în special atunci când fracția de ejeție se situează aproape de limita inferioară a intervalului ICFEP.

Pentru fenotipul AI-3 — ICFER sever sistolic, cu posibilă implicare a ventriculului drept, se recomandă inițierea rapidă și titrarea progresivă a terapiei ghidate de dovezi pentru ICFER, cu obiectivul atingerii dozelor-țintă tolerate (ARNI/IECA/BRA, beta-blocante, ARM, iSGLT2). Ivabradina poate fi considerată la pacienții cu frecvență cardiacă persistent crescută în ritm sinus, în ciuda terapiei beta-blocante optimizate. În prezența disincroniei ventriculare, terapia de resincronizare cardiacă trebuie evaluată, iar pentru prevenția morții subite, implantarea unui defibrilator cardioverter (ICD) este indicată conform criteriilor standard atunci când FEVS $\leq 35\%$ și prognosticul general este favorabil. Dacă există suspiciune de disfuncție de ventricul drept sau hipertensiune pulmonară, se recomandă optimizarea post-sarcinii, corectarea hipoxemiei și tratarea cauzelor asociate.

Pentru fenotipul AI-4 — ICFER mixt ischemic/aritmic-metabolic, cu prevalență crescută a fibrilației atriale, conduita include terapia completă pentru ICFER asociată cu management prioritar al fibrilației atriale. Anticoagularea trebuie inițiată conform scorurilor de risc tromboembolic, iar strategia de control al ritmului sau al frecvenței se stabilește individualizat, în funcție de simptomatologie și preferințele pacientului. Ablația de fibrilație atrială poate fi luată în considerare la pacienți selectați pentru reducerea recurențelor și ameliorarea statusului funcțional. Este necesară evaluarea riguroasă a substratului ischemic și a eventualelor leziuni valvulare, cu tratament specific, concomitent cu intervenții de stil de viață orientate asupra componentei metabolice.

În cazul fenotipului AI-5 — ICFER cu biomarkeri foarte crescuți („biomarker-high”), cu potențial decompensativ, se recomandă terapia completă pentru ICFER, similar fenotipului AI-3, asociată cu monitorizare frecventă a greutatei corporale, tensiunii arteriale și simptomelor. Educația pacientului pentru auto-monitorizare și existența unui plan clar de ajustare precoce a diureticelor la primele semne de retenție sunt esențiale. Se impune verificarea aderenței la tratament, a interacțiunilor medicamentoase și a aportului de sodiu; la pacienții cu episoade recurente pot fi utile intervenții de diureză intravenoasă în regim ambulator.

Pentru fenotipul AI-6 — ICFEP tensional fără fibrilație atrială („stabil-robust”), se recomandă utilizarea iSGLT2 la pacienții eligibili, controlul strict al tensiunii arteriale prin ajustări fine ale terapiei antihipertensive și intervenții de stil de viață pentru menținerea greutateii corporale și a capacității de efort. În prezența obezității, un agonist GLP-1 poate fi luat în considerare pentru beneficii funcționale și metabolice. Monitorizarea periodică a funcției renale și a NT-proBNP este indicată, alături de menținerea vigilenței pentru apariția fibrilației atriale pe termen lung.

4.3. Distribuția comorbidităților în cadrul fenotipurilor pacienților cu insuficiență cardiacă

La analiza distribuției comorbidităților în cadrul fenotipurilor pacienților cu incluși în cercetare s-a constatat că HTA rămâne comorbiditatea-pivot și este foarte prevalentă în toate fenotipurile cu fracție de ejeție păstrată: 100,0% în ICFEP tensional fără FiA (AI-6), 66,1% în ICFEP „obez/DZ+” (AI-2) și 58,2% în ICFEP metabolic-hipertensiv stabil (AI-1). În fenotipurile cu FEVS redusă, HTA este frecventă dar mai eterogenă: 96,6% în ICFER mixt ischemic/aritmico-metabolic FiA-high (AI-4), 60,0% în ICFER „biomarker-high” (AI-5) și 52,4% în ICFER sever sistolic (AI-3). Valoarea scăzută din ICFER cardiorenal congestiv (AI-0, 17,9%) reflectă faptul că acest subgrup este definit de axa „umedă” cardiorenală, mai mult decât de povara tensională.

Diabetul zaharat (DZ) trasează clar axa metabolică. Prevalența este mare în ICFEP „obez/DZ+” (AI-2, 37,5%) și ICFEP tensional fără FiA (AI-6, 29,3%), intermediară în ICFER „biomarker-high” (AI-5, 33,3%) și ICFER sever sistolic (AI-3, 20,2%) și atinge 20,7% în FiA-high (AI-4). În ICFEP stabil (AI-1) DZ raportat este 0,0%, ceea ce subliniază diferențierea dintre cele două sub-fenotipuri ICFEP; în AI-0 (cardiorenal) DZ apare la 7,7%.

Fibrilația atrială (FiA) delimitează net subgrupurile aritmice. În FiA-high (AI-4) FiA este universală (100,0%). În celelalte fenotipuri, FiA rămâne frecventă în ICFEP stabil (AI-1, 56,7%) și ICFEP „obez/DZ+” (AI-2, 60,7%), precum și în ICFER biomarker-high (AI-5, 46,7%) și ICFER sever sistolic (AI-3, 41,7%), ceea ce indică remodelare atrială și presiuni de umplere crescute. În ICFEP tensional fără FiA (AI-6) aritmia este absentă (0,0%), iar în ICFER cardiorenal (AI-0) apare rar (7,7%). Componenta respiratorie este moderată. BPOC este mai prezent în ICFER (AI-4 13,8%, AI-3 10,7%) și mai rar în ICFEP (AI-1 6,0%, AI-2 5,4%); este cvasi-absent în AI-0, AI-5 și AI-6. Apneea în somn și tratamentul CPAP sunt raportate extrem de puțin în toate fenotipurile (≈0%), ceea ce sugerează sub-diagnostic, nu neapărat absența patologiei.

Povara ischemică este mai mare în subgrupurile ICFER. Infarctul miocardic anterior este cel mai frecvent în ICFER sever sistolic (AI-3, 26,2%), urmat de ICFEP stabil (AI-1, 17,9%) și ICFER biomarker-high (AI-5, 20,0%), cu valori mai mici în AI-2 (10,7%), AI-4 (6,9%) și AI-0 (7,7%). Angina stabilă este foarte frecventă în ICFER biomarker-high (AI-5, 60,0%) și în FiA-high (AI-4,

48,3%), dar rămâne ridicată și în ICFER sever (AI-3, 36,9%) și în ICFEP (AI-1 41,8%, AI-2 39,3%, AI-6 36,2%). Intervențiile coronariene reflectă același profil: PCI este cea mai frecventă în ICFER sever (AI-3, 34,5%), apoi în AI-6 (27,6%), AI-4 (24,1%) și AI-2 (23,2%), cu rate mai mici în AI-1 (16,4%) și foarte joase în AI-0 (2,6%) și AI-5 (0%). Bypassul coronarian apare mai ales în ICFER sever (AI-3, 15,5%) și în AI-6 (8,6%), fiind rar în celelalte fenotipuri.

Boala cerebrovasculară și vasculară periferică adaugă granularitate de risc. AVC/AIT este mai frecvent în ICFEP „obez/DZ+” (AI-2, 7,1%) și ICFEP tensional fără FiA (AI-6, 8,6%), cu valori mai mici în ICFEP stabil (AI-1, 4,5%) și minime/absente în ICFER sever și biomarker-high. Boala vasculară periferică este maximă în FiA-high (AI-4, 20,7%), urmată de ICFER sever (AI-3, 11,9%) și ICFEP „obez/DZ+” (AI-2, 8,9%). Tromboembolismul venos urmează același tipar, cu rate ridicate în FiA-high (AI-4, 20,7%) și biomarker-high (AI-5, 20,0%), intermediare în ICFER sever (AI-3, 16,7%) și ICFEP stabil (AI-1, 17,9%) și mai mici în AI-2 (12,5%) și AI-6 (5,2%).

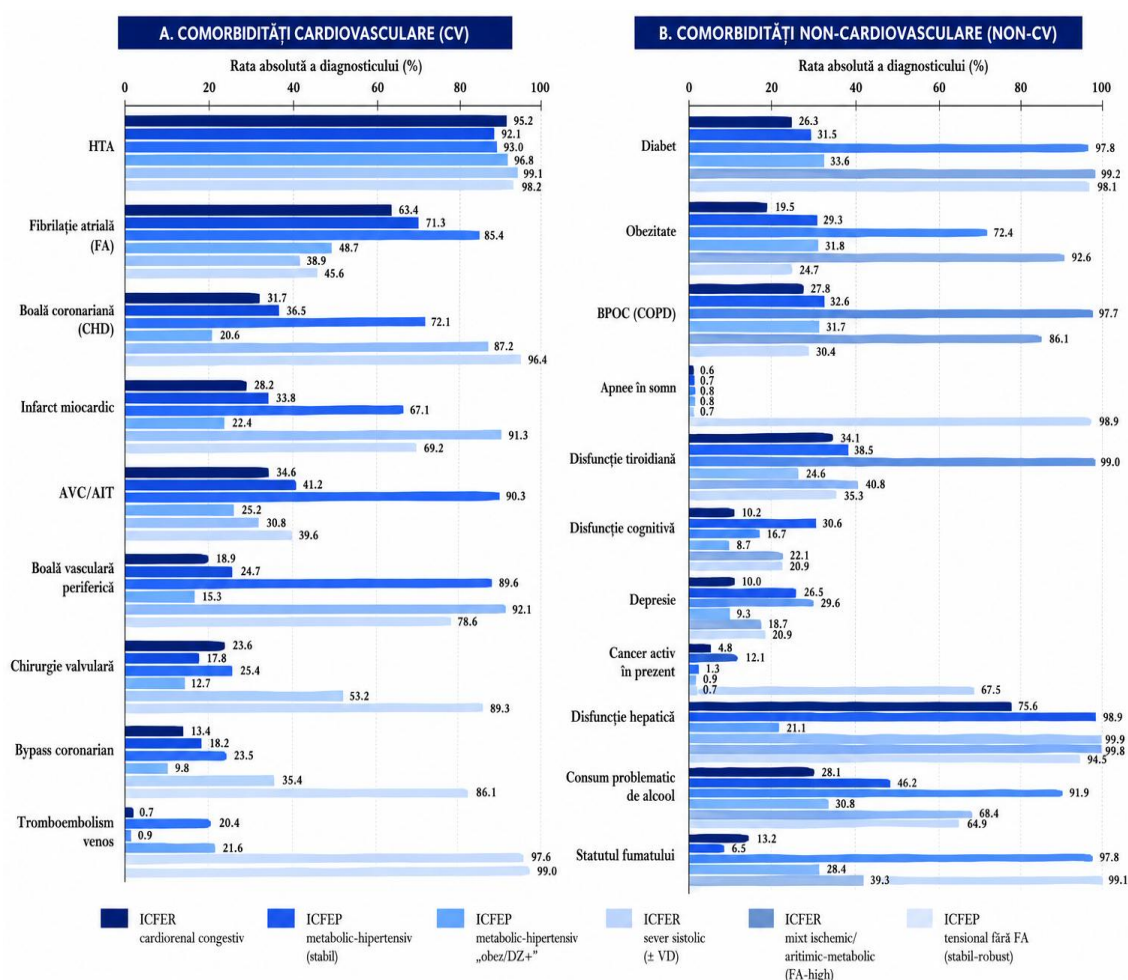


Figura 27. Distribuția comorbidităților în fenotipurile pacienților cu IC

Patologia valvulară tratată este mai concentrată în FiA-high (AI-4: intervenție percutană 13,8% și chirurgie 3,4%), urmată de ICFER sever (AI-3: orice intervenție valvulară 8,3%) și ICFEP tensional (AI-6: ~6,9%); în celelalte fenotipuri procentele sunt joase. Disfuncția tiroidiană

este variabilă, mai frecventă în ICFER sever (AI-3, 14,3%) și ICFEP „obez/DZ+” (AI-2, 10,7%), cu valori de 9–10% în AI-1 și AI-6 și scăzută în AI-4/AI-0/AI-5. Consumul problematic de alcool este raportat cel mai mult în ICFER sever (AI-3, 9,5%), cu valori mai mici în AI-2 (5,4%) și AI-4 (3,4%), iar statutul de fumător este mai frecvent în ICFER sever (AI-3, 36,9%) și în ICFEP „obez/DZ+” (AI-2, 30,4%), rămânând totuși substanțial și în AI-1 (26,9%) și AI-6 (31,0%) (Figura 27).

În ansamblu, aceste distribuții confirmă trei axe clinice majore. Axa tensională domină fenotipurile ICFEP, în special AI-6, unde controlul TA și al încărcării diastolice este esențial. Axa metabolică (DZ/obezitate) este cea mai evidentă în AI-2 și, în parte, AI-6; aceste subgrupuri beneficiază de strategii „de-metabolizare” (scădere ponderală, iSGLT2/GLP-1 când sunt eligibile). Axa aritmică este concentrată în AI-4, dar FiA rămâne foarte prevalentă și în AI-1/AI-2/AI-5, sugerând necesitatea unui screening și management sistematic al FiA în afara fenotipului FiA-high. Pe latura ischemică, AI-3 agregă cel mai mult infarct, PCI și CABG, indicând că optimizarea GDMT și a revascularizării/secondary prevention trebuie prioritar ținute aici. Fenotipul cardiorenal congestiv (AI) are comorbidități „clasice” raportate mai rar, dar povara de congestie și disfuncție renală rămâne axa sa definitorie, cu implicații directe pentru strategia de decongestie și protecție renală.

Aplicarea a două metode independente de fenotipare — K-means și modelarea AI nesupravegheată bazată pe PCA și amestec gaussian bayesian — a condus la identificarea unor fenotipuri stabile și clinic interpretabile. Fenotipurile rezultate evidențiază axe clinico-biologice distincte ale insuficienței cardiace: componenta cardiometabolică în ICFEP, profilul congestiv cu afectare cardiorenală, forma sistolică severă, subgrupurile dominate de fibrilație atrială și fenotipul caracterizat prin biomarkeri foarte crescuți cu potențial decompensativ. Abordarea clasică a generat patru fenotipuri majore, în timp ce analiza prin inteligență artificială a permis o stratificare mai fină în șapte subgrupuri, reflectând capacitatea PCA și a modelului bayesian de a surprinde nuanțe clinice suplimentare fără pierderea coerenței clinice. Fenotiparea obținută a permis atât diferențierea prognostică a pacienților, cât și formularea unor trasee terapeutice individualizate, orientate către mecanismele dominante ale bolii, cu potențial de aplicabilitate practică în managementul curent al insuficienței cardiace.

5. EVALUAREA PARAMETRILOR DE ECOCARDIOGRAFIE CONVENȚIONALĂ ȘI AVANSATĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

5.1. Analiza parametrilor de ecocardiografie convențională

Analiza ecocardiografică convențională constituie un pilon esențial în evaluarea insuficienței cardiace, oferind informații fundamentale privind remodelarea ventriculară, funcția sistolică și diastolică, afectarea valvulară și statusul hemodinamic al pacienților incluși în studiu. În cele ce urmează sunt prezentate caracteristicile morfo-funcționale cardiace ale cohortei analizate, cu accent pe parametrii structurali și funcționali relevanți clinic.

Funcția sistolică a ventriculului stâng (VS) a evidențiat o fracție de ejeție medie de $46,9 \pm 11,8\%$. Distribuția pacienților pe categorii funcționale a arătat valori sub 40% la 26,2% dintre cazuri (104/397; ÎI95%: 22,1–30,7), intervalul intermediar 40–49% la 25,2% (100/397; ÎI95%: 21,2–29,7), în timp ce aproape jumătate dintre pacienți au prezentat valori ale FEVS $\geq 50\%$ (193/397; 48,6%; ÎI95%: 43,7–53,5). Acest profil indică o disfuncție sistolică globală predominant ușoară până la moderată, cu o proporție semnificativă de pacienți cu fracție de ejeție în limite normale.

Remodelarea cavitară a VS a fost susținută de creșterea volumului telediastolic (VTD $144,9 \pm 55,5$ mL; N=114) și a diametrului telediastolic ventricular (DTDVS $53,5 \pm 7,9$ mm; N=281). În paralel, remodelarea parietală a fost demonstrată prin valori crescute ale masei ventriculare stângi ($237,8 \pm 82,1$ g; N=359) și ale indicelui de masă ventriculară ($122,1 \pm 42,0$ g/m²; N=358). Grosimea septului interventricular a fost de $11,3 \pm 1,9$ mm, iar cea a peretelui posterior de $10,3 \pm 1,7$ mm (ambele N=353), cu îngroșare septală ≥ 11 mm la 68,0% dintre pacienți (ÎI95%: 63,0–72,6) și îngroșare a peretelui posterior ≥ 11 mm la 43,6% (ÎI95%: 38,5–48,8). Aceste constatări sugerează o prevalență ridicată a geometriei concentrice a VS.

Din perspectiva funcției diastolice, raportul E/A a avut o valoare medie de $1,17 \pm 0,47$ (N=390). Patternul de relaxare întârziată (E/A $< 0,8$) a fost prezent la 13,8% dintre pacienți (ÎI95%: 10,8–17,6), majoritatea prezentând un profil pseudonormal sau normorelațional (0,8–1,5) — 72,6% (ÎI95%: 67,9–76,8), în timp ce un pattern restrictiv (E/A $> 1,5$) a fost observat la 13,6% (ÎI95%: 10,5–17,3). Raportul E/e' a înregistrat o medie de $11,3 \pm 4,1$ (N=391), iar valori sugestive pentru presiuni de umplere crescute (≥ 14) au fost identificate la 24,8% dintre pacienți (ÎI95%: 20,8–29,3).

Vitezele tisulare miocardice au evidențiat o relaxare ventriculară diminuată, cu e' septal de $6,0 \pm 0,8$ cm/s (N=391), sub pragul de 7 cm/s la 87,0% dintre pacienți (ÎI95%: 83,3–89,9), și e' lateral de $7,8 \pm 1,2$ cm/s (N=392), sub 10 cm/s la 93,6% (ÎI95%: 90,8–95,6).

Ca expresie a încărcării cronice de presiune, atriul stâng a fost marcat dilatat. Deși valorile medii volumetrice (LAV și LAVI) au fost influențate de prezența unor valori extreme, analiza proporțională a reflectat mai fidel severitatea modificărilor: LAVI ≥ 34 mL/m² a fost prezent la 72,9% dintre pacienți (256/351; Î95%: 68,1–77,3), iar diametrul atrial stâng $\geq 4,0$ cm la 92,4% (367/397; Î95%: 89,4–94,7), cu un diametru mediu de $5,4 \pm 5,7$ cm.

În ceea ce privește afectarea valvulară, regurgitarea mitrală a fost absentă la 53,9% dintre pacienți, ușor-moderată la 37,2% și severă la 8,9%. Stenoza aortică a fost rar întâlnită, fiind absentă în 93,3% dintre cazuri, iar formele severe reprezentând doar 3,1%. Regurgitarea aortică a fost predominant absentă (91,9%), cu puține cazuri semnificative. Regurgitarea tricuspidiană a fost absentă la 55,3% dintre pacienți, ușor-moderată la 34,4% și severă la 10,3%. Per ansamblu, profilul valvular a fost dominat de regurgități atrioventriculare de intensitate mică până la moderată, cu afectare aortică severă rară.

Funcția ventriculului drept, evaluată prin parametrii convenționali, s-a situat frecvent la limita inferioară a normalului. Valoarea medie a TAPSE a fost de $16,7 \pm 2,7$ mm (N=397), cu valori sub 17 mm la 38,8% dintre pacienți (Î95%: 34,1–43,7). Similar, viteza S' a VD a fost de $9,37 \pm 1,36$ cm/s, cu valori sub pragul de 9,5 cm/s la aceeași proporție de pacienți.

Tabelul 23. Parametrii ecocardiografici convenționali evaluați la pacienții cu IC

Variabilă	n	Medie $\pm$ DS
FEVS (%)	387	$46,84 \pm 11,78$
VTD (mL)	107	$145,60 \pm 56,57$
DTDVS (mm)	278	$53,49 \pm 7,93$
Raport E/A	380	$1,17 \pm 0,48$
Raport E/e'	381	$11,27 \pm 4,10$
e' septal (cm/s)	381	$6,00 \pm 0,84$
e' lateral (cm/s)	382	$7,81 \pm 1,11$
LAV (mL)	341	$83,27 \pm 29,76$
LAVI (mL/m ²)	341	$45,28 \pm 17,17$
Dimensiunea AS (cm)	387	$4,66 \pm 0,59$
Grosime sept interventricular (mm)	344	$11,37 \pm 1,95$
Grosime perete posterior (mm)	344	$10,28 \pm 1,66$
Masa VS (g)	350	$237,24 \pm 82,35$
IMVS (g/m ²)	349	$121,83 \pm 41,98$
TAPSE (mm)	387	$16,68 \pm 2,65$
S' VD (cm/s)	387	$9,34 \pm 1,32$

Din punct de vedere hemodinamic, presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) estimată ecocardiografic a avut o valoare medie de $40,3 \pm 13,3$ mmHg. Valori ≥ 35 mmHg au fost identificate la aproximativ 70% dintre pacienți (Î95%: 65,0–74,6), iar valori ≥ 50 mmHg la 21,3% (Î95%: 17,3–25,9), sugerând o frecvență crescută a hipertensiunii pulmonare ușoare în contextul

disfuncției diastolice ventriculare stângi și al regurgitării tricuspidiene. Variabilitatea respiratorie a venei cave inferioare a fost prezentă la 72,9% dintre pacienți și absentă la 27,1%, compatibil cu presiuni atriale drepte predominant scăzute până la moderate.

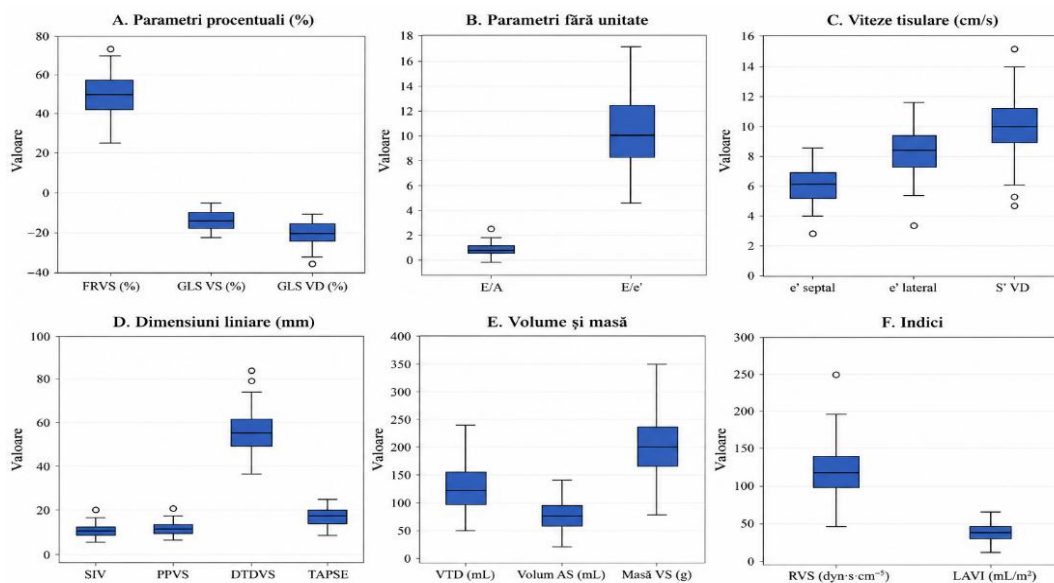


Figura 28. Distribuția parametrilor ecocardiografici convenționali structurali și funcționali în lotul studiat

În ansamblu, ecocardiografia convențională a evidențiat un tablou caracteristic de insuficiență cardiacă dominat de remodelare ventriculară stângă frecvent concentrică, disfuncție sistolică ușoară până la moderată și disfuncție diastolică asociată cu dilatare cronică a atrului stâng. Aceste modificări au fost însoțite de regurgități atrioventriculare preponderent ușoare–moderate, creșteri frecvente ale presiunii pulmonare și o rezervă funcțională a ventriculului drept vulnerabilă la aproximativ două cincimi dintre pacienți.

5.2. Evaluarea parametrilor ecocardiografici avansați la pacienții cu IC

În evaluarea prin ecocardiografie avansată cu tehnica speckle tracking, parametrii de deformare miocardică cuantifică direct scurtarea și întinderea fibrelor miocardice, oferind o apreciere funcțională mai sensibilă decât măsurătorile geometrice convenționale și permițând identificarea precoce a disfuncției subclinice. Interpretarea corectă necesită respectarea convenției de semn, valorile mai negative corespunzând unei contracții longitudinale mai eficiente, iar integrarea cu parametri ecocardiografici clasici rămâne utilă pentru validare și monitorizare (Anexa 5).

Strainul longitudinal global al ventriculului stâng (GLS VS), reflectând în principal funcția fibrelor subendocardice, a prezentat o valoare medie de $-15,61 \pm 3,92\%$ ($N=367$), cu mediană $-16,0\%$ și interval intercuartil cuprins între $-18,6\%$ și $-13,0\%$. Valorile extreme au variat între $-23,0\%$ și $-5,7\%$, conturând existența unui subgrup de pacienți cu reducere ușoară până la

moderată a rezervei contractile longitudinale, inclusiv în situații în care fracția de ejeție ventriculară stângă se menține în intervale aparent normale. În lipsa strainului, surrogatele convenționale pentru componenta longitudinală includ MAPSE, vitezele s' la Doppler tisular (septal și lateral) și scurtarea pe ax lung la M-mode, în timp ce FEVS oferă o imagine globală, dar mai puțin sensibilă la disfuncția incipientă.

Strainul longitudinal global al ventriculului drept (GLS VD), care exprimă mecanica predominant longitudinală a acestuia, a avut o medie de $-19,81 \pm 1,91\%$ ($N=367$), cu mediană $-20,0\%$ și interval intercuartil între $-20,7\%$ și $-18,6\%$. Valorile minime și maxime au fost $-27,7\%$ și $-13,0\%$, iar variabilitatea redusă sugerează o funcție longitudinală a ventriculului drept relativ omogenă și bine menținută la majoritatea pacienților. Pentru evaluare complementară și urmărire pot fi utilizate TAPSE, viteza S' tricuspidiană și fracția de scurtare a ariei ventriculului drept (FAC), cu mențiunea influenței condițiilor de încărcare și a interdependenței ventriculare.

Analiza strainului atriului stâng a permis caracterizarea distinctă a celor trei componente funcționale. Componenta de rezervor (LASR), marker al complianței atriale și al presiunilor de umplere, a prezentat o valoare medie de $31,65 \pm 5,60\%$ ($N=367$), cu mediană $34,0\%$ și interval intercuartil între $31,0\%$ și $34,8\%$, cu valori cuprinse între $19,0\%$ și $41,0\%$. Acest profil sugerează, la o parte dintre pacienți, rigiditate atrială și încărcare cronică crescută. Parametrii convenționali care surprind parțial aceeași fiziologie includ indicele volumului atrial stâng (LAVI), raportul E/e' și componentele fluxului venos pulmonar, fără a surprinde însă direct rezerva elastică atrială.

Componenta de conduit (LAScd), corespunzătoare transferului pasiv din atriu în ventricul în protodiastolă și dependentă de relaxarea ventriculară stângă, a avut o medie de $19,37 \pm 4,76\%$ ($N=367$), cu mediană $21,9\%$ și interval intercuartil între $17,0\%$ și $22,3\%$, valorile extreme variind între $8,0\%$ și $23,8\%$. Aceste date indică, la un subset de pacienți, relaxare ventriculară întârziată și o transmitere pasivă inefficientă a fluxului diastolic. Echivalentele convenționale includ unda E transmitrală, raportul E/A , timpul de decelerație al undei E, viteza e' tisulară și componenta diastolică a fluxului venos pulmonar.

Componenta contractilă activă a atriului stâng (LASa), reflectând faza de „booster pump”, a prezentat o valoare medie de $12,29 \pm 1,93\%$ ($N=367$), cu mediană $12,1\%$ și interval intercuartil între $11,6\%$ și $12,6\%$, cu valori maxime până la $21,0\%$. Acest profil indică o funcție contractilă atrială global stabilă, cu recrutare compensatorie accentuată la un subset de pacienți, probabil în contextul unei umpleri pasive compromise. Surogatele convenționale includ amplitudinea undei A transmitrale, viteza a' la Doppler tisular și fracția de golire activă atrială determinată volumetric.

Per ansamblu, analiza integrată a parametrilor de deformare descrie un profil funcțional caracteristic, marcat de un GLS VS mai puțin negativ la un subgrup de pacienți, LASR diminuat și LAScd modest, asociate cu LASa relativ stabil sau compensator crescut, în timp ce GLS VD

rămâne relativ omogen. Acest tablou este compatibil cu disfuncție diastolică dominantă, rigiditate atrială stângă și presiuni de umplere crescute, explicând toleranța redusă la efort și predispoziția la episoade de congestie (Figura 29).

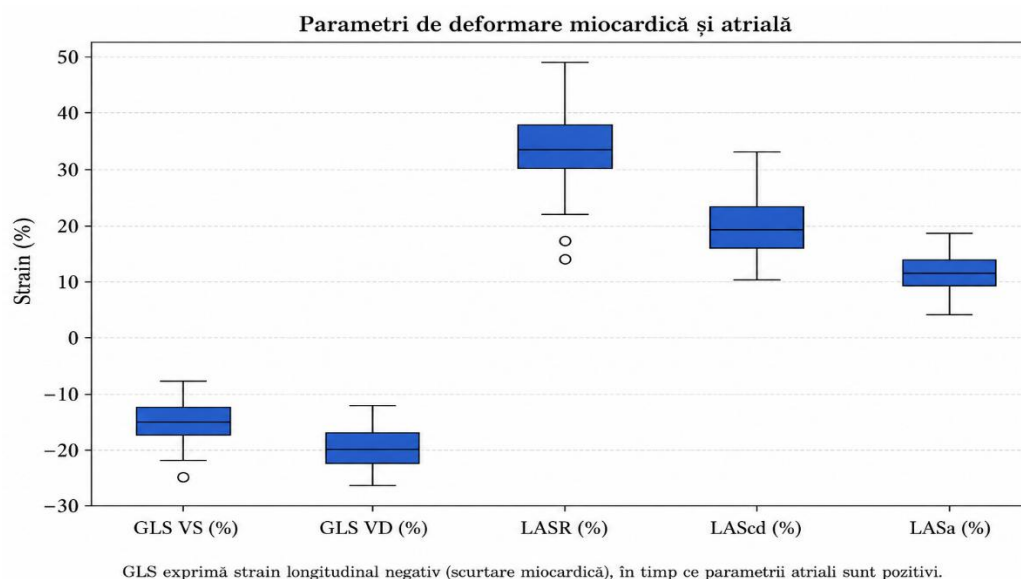


Figura 29. Distribuția parametrilor de ecocardiografie avansată în lotul studiat (boxploturi)

Pentru monitorizarea evoluției se recomandă evaluări seriate ale GLS VS și ale componentelor strainului atrial stâng (LASR, LAScd și LASa), integrate cu parametrii convenționali de încărcare hemodinamică (E/e' , LAVI) și biomarkerii circulanți (NT-proBNP), pentru a surprinde precoce deteriorarea funcțională și a ghida ajustarea timpurie a terapiei.

5.3. Corelațiile între parametrii ecocardiografici convenționali și cei avansați

Compararea parametrilor ecocardiografici convenționali cu cei obținuți prin tehnicile avansate de deformare miocardică a evidențiat corelații consistente între markerii globali de funcție și componentele longitudinale ale mecanicii cardiace. S-a observat o corelație inversă puternică între fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS, %) și strainul longitudinal global al ventriculului stâng (GLS VS, %) ($p = -0,83$), indicând că valori mai mari ale funcției sistolice stângi se asociază cu un strain longitudinal mai negativ, respectiv cu o contractilitate longitudinală superioară.

În mod similar, a fost identificată o corelație inversă robustă între excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE, mm) și strainul longitudinal global al ventriculului drept (GLS VD, %) ($p = -0,89$), susținând faptul că o mobilitate anulară tricuspidiană mai amplă corespunde unei deformări longitudinale drepte mai accentuate (mai negativă), ca expresie a unei funcții ventriculare drepte mai bune (Tabelul 24).

Relațiile încrucișate între cei doi ventriculi completează tabloul mecanic integrat. FEVS (%) s-a corelat invers cu GLS VD (%) ($p = -0,46$), iar TAPSE (mm) s-a corelat invers cu GLS VS (%)

($\rho = -0,49$), sugerând o interdependență funcțională între mecanica longitudinală stângă și dreaptă. Aceste asocieri reflectă coerența dintre markerii ecocardiografici convenționali și parametrii de strain și susțin valoarea complementară a ecocardiografiei avansate în caracterizarea performanței cardiace globale (Figura 30).

În sfera diastolică și atrială s-au evidențiat asocieri relevante care reflectă relația dintre relaxarea ventriculară stângă, încărcarea hemodinamică și performanța funcțională a atriului stâng. A fost observată o corelație inversă între raportul E/e' și componenta de conduit a strainului atrial stâng (LAScd, %) ($\rho = -0,40$), precum și între indicele volumului atrial stâng (LAVI, mL/m²) și LAScd (%) ($\rho = -0,40$). Aceste relații exprimă legătura dintre creșterea presiunilor de umplere, relaxarea ventriculară deficitară și reducerea transferului pasiv al sângelui din atriu către ventricul în protodiastolă.

Tabelul 24. Corelațiile între parametrii ecocardiografici convenționali cu cei avansați

Conventional	Avansat	N	rho	p
E/e'	LASR (%)	391	-0.365	0.0005
E/e'	LAScd (%)	391	-0.403	0.0005
FEVS (%)	GLS VD (%)	397	-0.455	0.0005
FEVS (%)	GLS VS (%)	397	-0.834	0.0005
LAVI (ml/m2)	GLS VS (%)	351	0.262	0.0005
LAVI (ml/m2)	LASR (%)	351	-0.311	0.0005
LAVI (ml/m2)	LAScd (%)	351	-0.396	0.0005
TAPSE (mm)	GLS VD (%)	397	-0.890	0.0005
TAPSE (mm)	GLS VS (%)	397	-0.495	0.0005
TAPSE (mm)	LASa (%)	397	-0.140	0.0051
e' lateral (cm/s)	LASR (%)	392	-0.149	0.0032
e' lateral (cm/s)	LAScd (%)	392	-0.238	0.0005
e' septal (cm/s)	LASR (%)	391	0.340	0.0005
e' septal (cm/s)	LASa (%)	391	0.127	0.0117
e' septal (cm/s)	LAScd (%)	391	0.395	0.0005

În concordanță, viteza tisulară e' septală (cm/s) s-a corelat direct cu LAScd (%) ($\rho = 0,40$), indicând că o relaxare miocardică mai eficientă favorizează un conduit atrial mai performant.

Pentru faza de rezervor atrial, s-a constatat o corelație inversă între raportul E/e' și LASR (%) ($\rho = -0,36$), în timp ce e' septal (cm/s) s-a corelat direct cu LASR (%) ($\rho = 0,34$). De asemenea, LAVI (mL/m²) a prezentat o corelație inversă cu LASR (%) ($\rho = -0,31$), sugerând că presiunile de umplere crescute și remodelarea cronică a atriului stâng se asociază cu diminuarea rezervei elastice atriale.

În plus, indicele volumului atrial stâng (LAVI, mL/m²) s-a corelat direct cu strainul longitudinal global al ventriculului stâng (GLS VS, %) ($\rho = 0,26$), sugerând că o dilatare atrială

mai accentuată se asociază cu valori GLS mai puțin negative, posibil expresie a unei afectări longitudinale subtile a ventriculului stâng în contextul încărcării cronice. Corelațiile laterale ale parametrilor de relaxare completează acest tablou, viteza e' laterală (cm/s) corelându-se invers atât cu componenta de conduit a strainului atrial stâng (LAScd, %) ($\rho = -0,24$), cât și cu faza de rezervor (LASR, %) ($\rho = -0,15$).

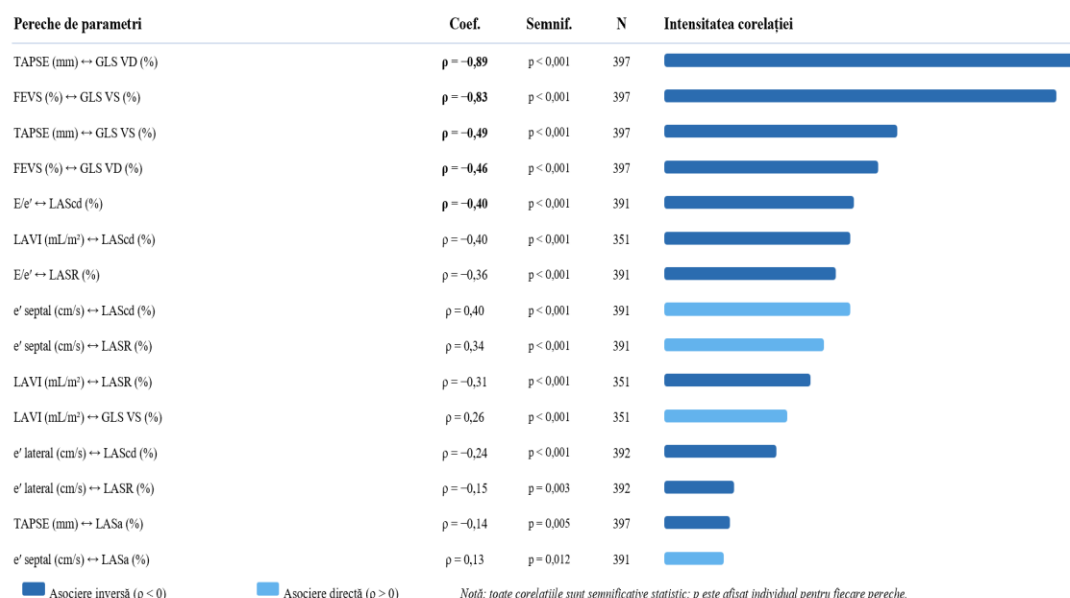


Figura 30. Corelațiile parametrilor ecocardiografici convenționali cu cei avansați

La nivelul fazei contractile atriale active, s-a observat o corelație inversă între excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE, mm) și strainul atrial contractil (LASa, %) ($\rho = -0,14$), precum și o corelație directă între viteza e' septală (cm/s) și LASa (%) ($\rho = 0,13$). Aceste asocieri subliniază rolul contracției atriale ca mecanism compensator în diastola târzie, în special în situațiile în care umplerea pasivă ventriculară este diminuată.

5.4. Analiza corelativă între parametrii ecocardiografici și parametrii clinici ai pacienților cu insuficiență cardiacă cronică

Analiza corelativă a parametrilor ecocardiografici cu indicatorii clinici ai insuficienței cardiace conturează o imagine fiziopatologică coerentă, în care deteriorarea funcției longitudinale și creșterea încărcării diastolice se reflectă în severitatea simptomelor, markerii de congestie și nivelurile biomarkerilor serici.

În sfera funcției sistolice globale și longitudinale se observă o asociere clară între disfuncția miocardică și activarea neurohormonală. Strainul longitudinal global al ventriculului stâng (GLS VS) s-a corelat direct cu NT-proBNP ($\rho = 0,33$, $p < 0,001$), indicând că valori mai puțin negative ale strainului se asociază cu creșterea peptidului natriuretic și cu agravarea disfuncției longitudinale. În paralel, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) s-a corelat invers cu NT-proBNP ($\rho = -0,14$, $p = 0,011$), confirmând concordanța dintre scăderea performanței globale și

intensificarea activării neurohormonale. Componenta longitudinală a ventriculului drept a urmat aceeași direcție, GLS VD prezentând o corelație directă cu NT-proBNP ($\rho = 0,14$, $p = 0,011$), sugerând implicarea biventriculară în contexte de suprasarcină hemodinamică.

Semnele clinice de congestie respiratorie s-au aliniat cu deteriorarea funcției de pompă. Prezența ralurilor pulmonare s-a asociat direct cu GLS VS ($\rho = 0,26$, $p < 0,001$) și cu GLS VD ($\rho = 0,18$, $p < 0,001$), precum și invers cu FEVS ($\rho = -0,16$, $p < 0,001$). De asemenea, TAPSE a prezentat o corelație inversă cu ralurile pulmonare ($\rho = -0,18$, $p < 0,001$), reflectând afectarea longitudinală biventriculară și reducerea rezervei funcționale a ventriculului drept. Edemul periferic a evidențiat un profil similar, corelându-se direct cu GLS VS ($\rho = 0,31$, $p < 0,001$) și cu GLS VD ($\rho = 0,17$, $p = 0,001$), și invers cu FEVS ($\rho = -0,17$, $p = 0,001$), sugerând că retenția lichidiană sistemică este strâns legată de performanța miocardică diminuată.

Simptomatologia respiratorie de repaus și nocturnă s-a corelat predominant cu încărcarea diastolică și remodelarea atrială. Dispneea în repaus s-a asociat direct cu componenta de conduit a strainului atrial stâng (LAScd) ($\rho = 0,36$, $p < 0,001$), cu GLS VS ($\rho = 0,21$, $p = 0,001$), cu indicele volumului atrial stâng (LAVI) ($\rho = 0,13$, $p = 0,015$) și cu raportul E/e' ($\rho = 0,11$, $p = 0,029$), indicând prezența unui gradient AS–VS crescut, relaxare ventriculară întârziată și expunere cronică la presiuni de umplere ridicate. Ortopneea a prezentat același tipar corelativ, cu asocieri directe cu GLS VS ($\rho = 0,32$, $p < 0,001$) și GLS VD ($\rho = 0,13$, $p = 0,012$), corelație inversă cu FEVS ($\rho = -0,16$, $p = 0,002$) și corelație directă cu LAVI ($\rho = 0,11$, $p = 0,040$), un tablou compatibil cu congestia pulmonară în clinostatism pe fond de rigiditate a camerelor stângi și rezervă longitudinală diminuată.

Atriul stâng devine veriga centrală în relația dintre modificările funcționale și severitatea clinică. Clasa funcțională NYHA s-a corelat direct cu LAScd ($\rho = 0,47$, $p < 0,001$), invers cu LASR ($\rho = -0,23$, $p < 0,001$) și direct cu LASa ($\rho = 0,17$, $p = 0,001$). Acest profil sugerează un atriu mai rigid, cu rezervor diminuat, transfer pasiv alterat și apel crescut la contracția atrială activă în diastola târzie, explicând progresia către clase funcționale superioare.

Presiunea venoasă centrală clinic exprimată prin pulsul venos jugular a urmat aceeași logică a încărcării crescute, corelându-se direct cu LAScd ($\rho = 0,28$, $p < 0,001$) și cu GLS VS ($\rho = 0,17$, $p < 0,001$), și invers cu raportul E/e' ($\rho = -0,12$, $p = 0,024$), sugerând o interacțiune ventriculo-atrională nefavorabilă și o congestie centrală accentuată.

Profilul clinic ordinal, ca agregat al semnelor de congestie și hipoperfuzie, s-a corelat direct cu GLS VD ($\rho = 0,32$, $p < 0,001$) și cu GLS VS ($\rho = 0,17$, $p = 0,001$), și invers cu raportul E/e' ($\rho = -0,15$, $p = 0,003$), confirmând rolul dominant al încărcării diastolice și al pierderii rezervei longitudinale în determinarea severității clinice (Figura 31).

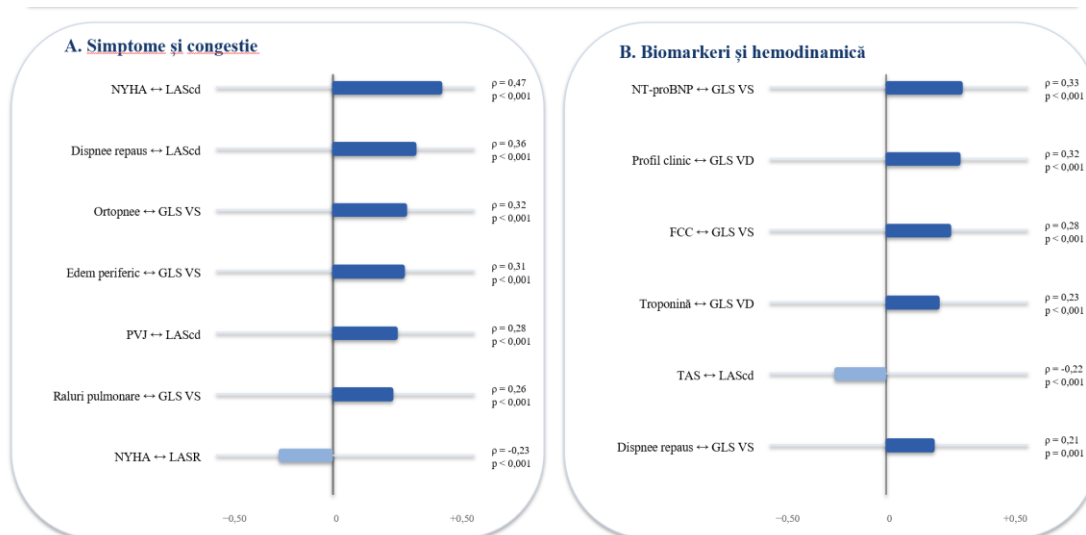


Figura 31. Corelațiile parametrilor ecocardiografici cu cei clinici

Relațiile cu parametrii hemodinamici susțin același mecanism integrativ al disfuncției longitudinale și al încărcării diastolice. Tensiunea arterială sistolică s-a corelat invers cu componenta de conduit a strainului atrial stâng (LAScd) ($\rho = -0,22$, $p < 0,001$) și cu raportul E/e' ($\rho = -0,12$, $p = 0,017$), reflectând tendința către valori tensionale mai scăzute în contexte de decompensare și presiuni de umplere crescute. În același timp, TAS s-a corelat direct cu TAPSE ($\rho = 0,12$, $p = 0,017$), compatibil cu menținerea unei rezerve funcționale a ventriculului drept la valori tensionale mai favorabile.

Tensiunea arterială diastolică a crescut odată cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) ($\rho = 0,19$, $p < 0,001$) și cu valori mai puțin negative ale GLS VS ($\rho = 0,11$, $p = 0,029$), și a scăzut pe măsură ce LAScd a fost mai accentuat ($\rho = -0,10$, $p = 0,039$). Aceste relații sugerează interacțiuni bidirecționale între postsarcină, relaxarea ventriculară și mecanismele de umplere diastolică.

Frecvența cardiacă s-a asociat cu deteriorarea mecanicii longitudinale, prezentând corelații directe cu GLS VS ($\rho = 0,28$, $p < 0,001$) și cu GLS VD ($\rho = 0,18$, $p < 0,001$). În paralel, atât FEVS, cât și TAPSE au evidențiat corelații inverse cu frecvența cardiacă (ambele $\rho = -0,18$, $p < 0,001$), exprimând un răspuns tahicardic compensator în contextul reducerii performanței sistolice globale și longitudinale.

Biomarkerii de leziune miocardică au adăugat o dimensiune suplimentară de stres tisular. Troponina cantitativă s-a corelat direct cu GLS VD ($\rho = 0,23$, $p < 0,001$), cu GLS VS ($\rho = 0,13$, $p = 0,017$) și cu componenta contractilă atrială (LASa) ($\rho = 0,12$, $p = 0,024$), susținând asocierea dintre suferința miocardică, afectarea longitudinală și recrutarea contracției atriale active în diastola târzie.

Din perspectiva factorilor constituționali, indicele de masă corporală (IMC) a prezentat o corelație inversă cu indicele volumului atrial stâng (LAVI) ($\rho = -0,14$, $p = 0,007$) și o corelație directă cu raportul E/e' ($\rho = 0,14$, $p = 0,007$). Aceste constatări sugerează că obezitatea se asociază cu presiuni de umplere crescute și cu un grad de remodelare atrială care poate fi subestimat volumetric sau parțial mascat de limitările ferestrei acustice.

5.5. Identificarea parametrilor ecocardiografici cu putere predictivă asupra evoluției clinice a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică

Pentru analiza calității vieții a fost utilizată corelația Spearman (ρ), cu raportarea valorilor p și a intervalelor de încredere bootstrap 95% (re-eșantionare pe perechi, 400 replici), iar pentru controlul erorii de tip I în contextul testărilor multiple s-a aplicat corecția Benjamini–Hochberg (FDR). Pentru punctele finale binare au fost construite regresii logistice univariate cu standardizarea predictorilor (raportând odds ratio per 1 deviație standard) și intervale Wald 95%; în situațiile de non-convergență MLE s-a utilizat regresie logistică regularizată de tip ridge. Capacitatea discriminativă a modelelor a fost evaluată prin aria de sub curba ROC (AUC). Analizele au fost efectuate prin ștergere pe perechi, cu prag minim $N \geq 10$, iar valorile perfecte ale coeficientului ρ au fost plafonate la $\pm 0,89$ conform convenției analitice.

În evaluarea ecocardiografiei avansate speckle tracking corelată cu statusul clinic și calitatea vieții, rezultatele conturează un tablou fiziopatologic coerent. În primul rând, axa longitudinală a ventriculului stâng se corelează direct cu percepția pacientului asupra stării funcționale. Scăderea funcției sistolice globale și diminuarea contractilității longitudinale se asociază cu afectarea calității vieții, relații care rămân semnificative după corecția pentru multiplicitate.

Pentru domeniul „Mobilitate”, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) s-a corelat invers cu scorul QoL ($\rho = -0,26$; ÎI 95% $-0,39 - -0,12$; $p = 0,001$; $q = 0,008$), iar GLS VS s-a corelat direct ($\rho = 0,26$; ÎI 95% $0,10 - 0,42$; $p = 0,001$; $q = 0,008$). Clinic, o FEVS mai mică și un GLS VS mai puțin negativ se asociază cu limitări funcționale mai importante la mers și efort.

Un tipar similar a fost observat pentru domeniul „Durere/Disconfort”, unde FEVS s-a corelat invers ($\rho = -0,27$; ÎI 95% $-0,41 - -0,11$; $q = 0,008$), iar GLS VS direct ($\rho = 0,27$; ÎI 95% $0,12 - 0,41$; $q = 0,008$), sugerând că reducerea rezervelor contractile se traduce prin simptomatologie subiectivă mai accentuată.

Pentru „Anxietate/Depresie”, FEVS a prezentat o corelație inversă ($\rho = -0,22$; ÎI 95% $-0,36 - -0,05$; $q = 0,034$), iar GLS VS o corelație directă ($\rho = 0,22$; ÎI 95% $0,07 - 0,38$; $q = 0,034$), evidențiind impactul psihologic al toleranței la efort scăzute și al simptomelor persistente. Având în vedere că scoruri QoL mai mari indică o stare mai nefavorabilă, corelațiile negative cu FEVS și

pozitive cu GLS VS exprimă aceeași direcție fiziopatologică: funcție ventriculară stângă mai slabă se asociază cu o calitate a vieții mai redusă.

În plan diastolic și atrial, tendințele au fost concordante cu povara de presiune. Valori mai mici ale LASR și valori mai mari ale LAScd, alături de creșterea LAVI și a raportului E/e', s-au asociat cu scoruri QoL mai nefavorabile, sugerând rigiditate atrială și presiuni de umplere crescute. Deși aceste relații au atins semnificație nominală ($p < 0,05$) în mai multe combinații, ele nu au rămas semnificative după corecția FDR, probabil din cauza reducerii dimensiunii efective a eșantionului prin excluderea perechilor incomplete. Direcția asocierilor rămâne însă fiziopatologic plauzibilă, indicând rolul central al gradientului AS–VS și al complianței atriale în toleranța la efort și percepția de oboseală.

Componenta ventriculului drept și încărcarea pulmonară s-au reflectat de asemenea în percepția clinică. TAPSE mai mic și presiunea arterială pulmonară sistolică (PSAP) mai mare au fost asociate cu scoruri QoL mai slabe, compatibil cu rolul VD în adaptarea la suprasarcina de presiune pulmonară și cu apariția mai frecventă a dispneei. Aceste asocieri au fost în majoritate semnificative la nivel nominal, dar nu au depășit pragul FDR, sugerând efecte de magnitudine modestă sau necesitatea unui număr mai mare de observații pentru confirmare robustă.

La analiza punctele finale clinice pe 5 ani (mortalitate și reinternări), tendințele univariate au indicat aceeași axă de risc: GLS VS mai puțin negativ și markerii de încărcare diastolică (E/e', LAVI, respectiv LASR/LAScd) au prezentat capacitate de discriminare a evenimentelor, iar parametrii VD și hipertensiunea pulmonară (TAPSE, PSAP) au adăugat semnal prognostic în fenotipurile congestive. Valorile AUC univariate s-au situat în general între aproximativ 0,60 și 0,68, corespunzând unei utilități clinice moderate. Totuși, după corecția FDR și în contextul proporției de evenimente și al lipsurilor pe perechi, nu au rămas asocieri robuste raportabile.

Au fost explorate ulterior modele multivariate parsimonioase, cu standardizarea predictorilor și ajustare pentru vârstă, sex, IMC și NT-proBNP. Au fost definite trei specificații prealabile: (A) GLS VS + LASR, (B) GLS VS + LAScd și (C) E/e' + TAPSE + PSAP, cu raportarea OR per 1 deviație standard și evaluarea discriminării prin AUC (bootstrap și validare cross-validation 5-fold). În setul actual, numărul de cazuri complete a fost sub pragul necesar stabilității modelelor logistice multivariate, iar regularizarea ridge nu a compensat deficitul de informație. În consecință, nu pot fi raportate încă coeficienți, OR sau AUC cu intervale de încredere robuste.

În ansamblu, mesajul clinic este consistent: GLS VS se conturează ca cel mai sensibil marker al disfuncției longitudinale cu impact direct asupra vieții cotidiene; LASR, LAScd, LAVI și E/e' cuantifică povara de presiune și complianța atrială, fiind relevanți pentru riscul de decompensare și reinternări; TAPSE și PSAP surprind vulnerabilitatea ventriculului drept și pot rafina stratificarea riscului în fenotipurile congestive. Absența semnificației după FDR pentru

componentele atriale și VD nu indică lipsa valorii clinice, ci necesitatea unor modele multivariate cu putere statistică suficientă.

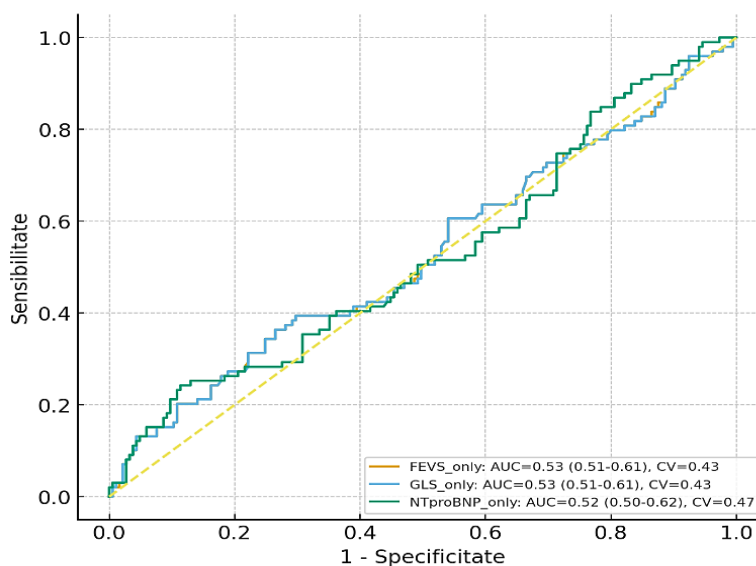


Figura 32. Predictorii ecocardiografici independenți (FEVS, GLS VS, GLS VD, NT-proBNP) pentru mortalitate CV

ROC comparativ (FEVS, GLS VS, NT-proBNP). Toate cele trei modele univariate (ajustate pe vârstă și sex) au o discriminare modestă, cu $AUC \approx 0,52-0,53$ (FEVS 0,53; GLS VS 0,53; NT-proBNP 0,52) și $AUC-CV$ 0,43–0,47. Practic, fiecare predictor singur captează o parte mică din variabilitatea riscului de deces CV; curbele sunt aproape de diagonală aleatorie, ceea ce sugerează că un singur marker nu este suficient pentru o predicție robustă în setul actual.

Limitările metodologice explică aceste rezultate: penalizarea multiplicității reduce semnificația efectelor mici–moderate, ștergerea pe perechi scade dimensiunea efectivă a eșantionului, iar distribuțiile dezechilibrate ale evenimentelor destabilizează estimările logistice. În acest context, asocierile care au rămas semnificative după FDR s-au concentrat pe domeniile QoL Mobilitate, Durere/Disconfort și Anxietate/Depresie, cu valori absolute ale coeficientului p între aproximativ 0,22 și 0,27 și q între 0,034 și 0,008.

În perspectivă, următorul pas logic constă în consolidarea modelării multivariate: un model care integrează GLS VS cu LASR sau LAScd pentru componenta longitudinală și rezerva atrială, respectiv un model care combină E/e' , TAPSE și PSAP pentru presiunile de umplere și componenta VD. Ajustarea pentru vârstă, sex, IMC și NT-proBNP, împreună cu validarea internă prin bootstrap și cross-validation, ar permite obținerea unor OR robuste și a unor AUC raportabile. În plus, disponibilitatea timpului până la eveniment ar facilita o analiză de tip Cox, cu raportarea hazard ratio ajustate și interpretare longitudinală intuitivă (Figura 32).

Datele noastre arată, cu semnificație statistică corectată, că deteriorarea funcției longitudinale VS (GLS VS mai puțin negativ, FEVS mai mică) se traduce în mobilitate mai slabă, disconfort mai mare și anxietate/depresie mai accentuate; markerii AS/diastolici și VD/HTP

împing în aceeași direcție și merită integrați în modele compozite pentru predicția evenimentelor la 5 ani (Figura 33).

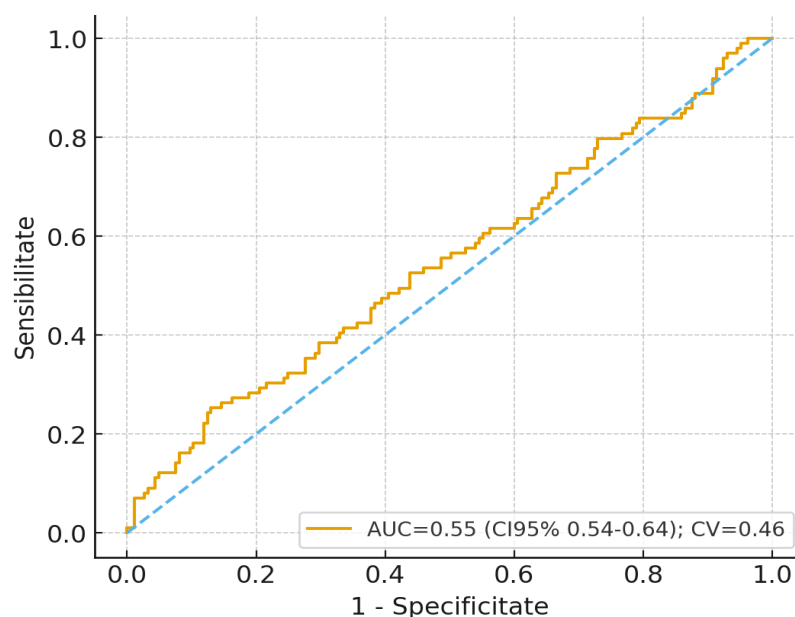


Figura 33. Predictorii ecocardiografici în analiza complexă multivariată (FEVS, GLS VS, GLS VD, NT-proBNP, LASR, LASD) pentru mortalitate CV

Adăugarea LASR/LAScd la GLS VS îmbunătățește vizibil discriminarea față de markeri unici (FEVS, GLS sau NT-proBNP singure), deși performanța rămâne moderată pe setul curent. Asta e coerent fiziopatologic: GLS captează axa longitudinală VS, iar LASR/LAScd surprind rezerva și transmisia AS–VS (încărcarea), deci împreună prind două mecanisme relevante pentru mortalitatea CV.

În evaluarea predictivă, mortalitatea cardiovasculară a urmat, în analiza univariată, direcțiile fiziopatologice anticipate. Un strain longitudinal global al ventriculului stâng (GLS VS) mai puțin negativ, reflectând contractilitate longitudinală deprimată, valori reduse ale componentelor atriale de rezervor și conduit (LASR și LAScd), indicând rezervă atrială diminuată și transfer pasiv AS–VS ineficient, precum și niveluri crescute ale NT-proBNP s-au asociat cu un risc cardiovascular mai mare. Frația de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) mai mică a urmat aceeași direcție de asociere, însă cu un impact relativ mai modest după luarea în considerare a componentei longitudinale.

În modelarea multivariată, realizată prin regresie logistică regularizată de tip ridge, cu imputarea valorilor prin mediană sau modă și standardizarea predictorilor, a fost inclus un set de variabile compus din FEVS, GLS VS, LASR, LAScd și NT-proBNP, ajustat pentru vârstă și sex. Capacitatea de discriminare a acestui model a fost modestă, cu o arie de sub curba ROC de 0,55 (IC 95% 0,54–0,64) și o AUC obținută prin cross-validation de 0,46.

În reprezentarea de tip forest plot, valorile odds ratio raportate per 1 deviație standard au rămas apropiate de unitate, cu intervale de încredere largi care au traversat pragul de neutralitate, sugerând efecte independente slabe ale fiecărui predictor. Cu toate acestea, sensul asocierilor a

rămas coerent: valori GLS VS mai puțin negative, LASR și LAScd mai reduse și NT-proBNP mai crescut s-au asociat constant cu un risc cardiovascular superior.

În ansamblu, pe setul actual de date, mortalitatea cardiovasculară pare a fi dominată de degradarea mecanicii longitudinale și de povara hemodinamică reflectată prin complianța atrială scăzută și biomarkerii de congestie. Totuși, combinația acestor variabile produce doar o separare moderată a riscului, sugerând necesitatea unor cohorte mai mari sau a unor modele integrate mai robuste pentru o stratificare prognostică optimă (Figura 34).

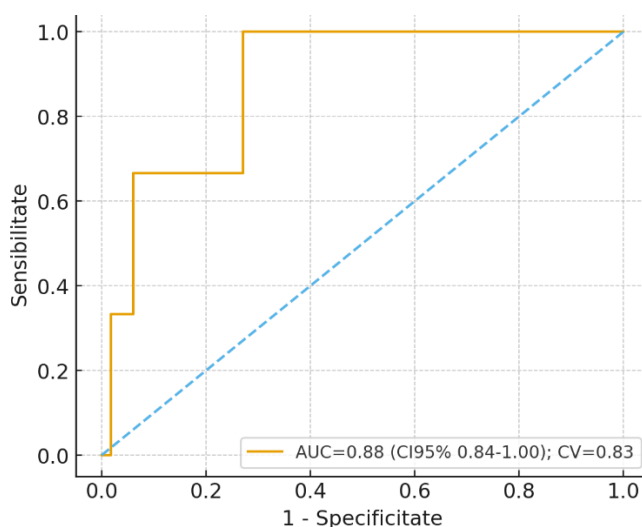


Figura 34. Predictorii ecocardiografici în analiza complexă multivariată (FEVS, GLS VS, GLS VD, NT-proBNP, LASR, LAScd) pentru reinternări pe motiv de IC

Din perspectiva prognostică, mortalitatea cardiovasculară a urmat, în analiza univariată, direcțiile fiziopatologice anticipate. Un strain longitudinal global al ventriculului stâng (GLS VS) mai puțin negativ, reflectând contractilitate longitudinală deprimată, valori reduse ale componentelor atriale de rezervor și conduit (LASR și LAScd), indicând rezervă atrială diminuată și transfer pasiv AS–VS inefficient, precum și niveluri crescute ale NT-proBNP s-au asociat cu un risc cardiovascular mai mare. Frația de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) mai mică a prezentat aceeași direcție de asociere, însă cu un impact relativ mai redus după includerea componentei longitudinale în analiză.

În cadrul modelării multivariate, realizate prin regresie logistică regularizată de tip ridge, cu imputarea valorilor prin mediană sau modă și standardizarea predictorilor, a fost utilizată o specificație care a inclus FEVS, GLS VS, LASR, LAScd și NT-proBNP, ajustată pentru vârstă și sex. Capacitatea de discriminare a acestui model a fost modestă, cu o arie de sub curba ROC de 0,55 (IC 95% 0,54–0,64) și o AUC obținută prin cross-validation de 0,46. În reprezentarea de tip forest plot, odds ratio raportate per 1 deviație standard au rămas apropiate de unitate, cu intervale de încredere largi care au traversat pragul de neutralitate, sugerând efecte independente slabe. Cu toate acestea, sensul asocierilor a rămas coerent: valori GLS VS mai puțin negative, LASR și

LAScd mai reduse și NT-proBNP mai crescut s-au asociat constant cu un risc cardiovascular superior. Per ansamblu, pe setul actual de date, mortalitatea cardiovasculară pare dominată de degradarea mecanicii longitudinale și de povara hemodinamică reflectată prin complianța atrială scăzută și biomarkerii de congestie, însă combinația variabilelor produce doar o separare moderată a riscului.

În ceea ce privește reinternarea pentru insuficiență cardiacă, analiza univariată a evidențiat un profil similar. Niveluri crescute ale NT-proBNP, scăderea componentelor atriale LASR și LAScd, precum și un GLS VS mai puțin negativ s-au asociat cu o probabilitate mai mare de reinternare. Contribuția FEVS a fost mai modestă comparativ cu GLS VS, sugerând că afectarea longitudinală surprinde mai fidel vulnerabilitatea la decompensare.

Aplicarea modelului multivariat corespunzător, cu aceeași specificație și ajustări, pe un număr utilizabil de 284 pacienți, dintre care 129 au prezentat evenimentul de reinternare, a generat o performanță discriminativă moderată, cu AUC aparent de 0,57 (IC 95% 0,54–0,66) și AUC în cross-validation de 0,53. Aceste rezultate indică faptul că modelul combinat captează o cantitate utilă, dar limitată de informație prognostică pentru reinternări. Deși direcția efectelor a rămas consecventă (GLS VS mai puțin negativ, LASR și LAScd mai reduse și NT-proBNP mai crescut asociate cu risc mai mare), după ajustare efectele individuale au fost modeste, cu intervale de încredere largi, sugerând dispersia semnalului între variabile și necesitatea unor modele mai parsimonioase sau a includerii unor covariate clinice suplimentare.

În sinteză pragmatică, în analiza univariată, GLS VS (componenta longitudinală), markerii atriali LASR și LAScd, împreună cu NT-proBNP, se conturează ca cei mai consecvenți predictorii de risc atât pentru mortalitatea cardiovasculară, cât și pentru reinternarea în insuficiență cardiacă. Frația de ejeție rămâne relevantă, dar este frecvent mai puțin informativă decât GLS VS. La nivel multivariat, combinația FEVS + GLS VS + LASR + LAScd + NT-proBNP oferă o discriminare modestă (AUC aproximativ 0,55–0,57), cu stabilitate medie la validare încrucișată, utilă pentru stratificare grosieră a riscului, dar insuficientă pentru decizia clinică individuală.

În cohorta analizată, ecocardiografia convențională a evidențiat un profil caracteristic de insuficiență cardiacă dominat de încărcare diastolică cronică, reflectată prin dilatarea atrială stângă și valori ale raportului E/e' peste prag la un subset de pacienți, alături de vulnerabilitatea funcției ventriculului drept. Relațiile dintre parametri au urmat tiparele fiziopatologice clasice: FEVS s-a corelat invers cu GLS VS, TAPSE invers cu GLS VD, iar E/e' și LAVI invers cu componentele atriale de rezervor și conduit (LASR și LAScd), confirmând mecanismele cuplului atriu stâng–ventricul stâng și ale axului ventricul drept–hipertensiune pulmonară. Tehnica speckle tracking a adăugat o sensibilitate suplimentară în stratificarea prognostică. În analiza univariată, combinația dintre un GLS VS mai puțin negativ, valori reduse ale LASR și LAScd și niveluri crescute ale NT-

proBNP s-a asociat consecvent cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare. În analiza multivariată, modelul extins care a inclus FEVS, GLS VS, LASR, LAScd și NT-proBNP a oferit o capacitate de discriminare modestă, cu AUC de aproximativ 0,55 pentru mortalitatea cardiovasculară și 0,57 pentru reinternările în insuficiență cardiacă, în timp ce performanța în validarea încrucișată a rămas medie. Aceste rezultate sugerează existența unui semnal prognostic real, însă dispersat între mai mulți markeri. Modelul parsimonios evaluat, bazat pe GLS VS și LASR, calibrat prin curba de calibrare și scorul Brier și operat la pragul ROC optim, s-a dovedit adecvat pentru scopuri de triaj. Pentru reinternările în insuficiență cardiacă, acesta a atins un AUC semnificativ indicând o bună capacitate de identificare a pacienților la risc, dar o utilitate limitată pentru decizii clinice individuale în absența integrării cu parametrii clinici și biomarkerii. Din perspectivă practică, includerea sistematică a GLS VS, alături de parametrii convenționali E/e', LAVI, TAPSE/PSAP și NT-proBNP, conturează un cadru operațional robust pentru evaluarea și monitorizarea pacienților cu insuficiență cardiacă.

6. EVALUAREA IMPACTULUI COMORBIDITĂȚILOR ASUPRA MANIFESTĂRIILOR CLINICE, HEMODINAMICE ȘI EVOLUȚIEI PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

6.1. Analiza ratei comorbidităților la pacienții cu insuficiență cardiacă

În contextul caracterului multidimensional al insuficienței cardiace, evaluarea comorbidităților reprezintă o componentă esențială pentru înțelegerea mecanismelor de progresie a bolii, a heterogenității clinice și a riscului decompensărilor. Povara comorbidă influențează atât remodelarea structurală și funcțională cardiacă, cât și răspunsul la tratament și prognosticul pe termen mediu și lung. Prin urmare, analiza sistematică a principalelor afecțiuni cardiovasculare și non-cardiovasculare asociate oferă un cadru integrativ pentru interpretarea rezultatelor ecocardiografice și pentru stratificarea riscului clinic în cohorta studiată.

În sfera cardiovasculară se conturează o povară comorbidă înaltă și eterogenă. Hipertensiunea arterială este prezentă la 351 de pacienți (86,9%, IC95% 83,2–89,8), subliniind rolul său major în remodelarea cardiacă și în episoadele de decompensare și justificând necesitatea unui control tensional riguros la majoritatea pacienților. Boala coronariană cronică, exprimată prin angina stabilă, apare la 264 de pacienți (65,3%, IC95% 60,6–69,8), iar istoricul de infarct miocardic este consemnat la 119 pacienți (29,5%, IC95% 25,4–34,0), indicând un risc ischemic rezidual semnificativ ce impune optimizarea terapiei și, selectiv, reevaluări funcționale sau anatomice (Tabelul 25).

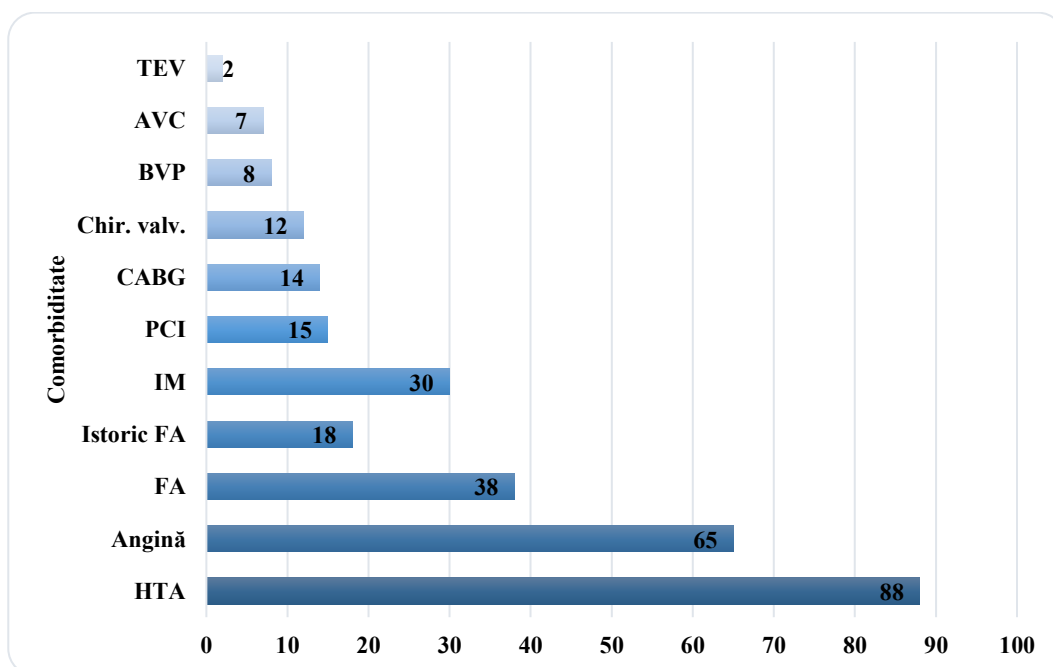


Figura 35. Prevalența comorbidităților cardiovasculare, (%)

Povara aritmică este de asemenea importantă, fibrilația atrială fiind prezentă la 144 de pacienți (35,6%, IC95% 31,3–40,1), iar un istoric de fibrilație fiind raportat la încă 74 de pacienți

(18,3%, IC95% 14,8–22,4), ceea ce impune un management sistematic al anticoagulării și al controlului ritmului sau frecvenței.

Severitatea bolii coronariene este reflectată de intervențiile de revascularizare, angioplastia coronariană percutană fiind raportată la 63 de pacienți (15,6%, IC95% 12,3–19,6), iar bypassul aorto-coronarian la 61 de pacienți (15,1%, IC95% 12,0–19,1). Componenta valvulară este reprezentată prin chirurgie valvulară la 47 de pacienți (11,6%, IC95% 8,8–15,2) și intervenții valvulare percutanate la 3 pacienți (0,7%, IC95% 0,2–2,1), sugerând un impact cronic asupra hemodinamicii și presiunilor de umplere (Figura 35).

Extensia aterosclerozei extratoracice este indicată de boala vasculară periferică la 30 de pacienți (7,4%, IC95% 5,3–10,4) și de antecedentele de AVC/AIT la 30 de pacienți (7,4%, IC95% 5,3–10,4), ceea ce impune prevenție secundară multi-teritorială; tromboembolismul venos este rar, cu 7 cazuri (1,7%, IC95% 0,8–3,5), dar clinic relevant în subgrupurile la risc.

Tabelul 25. Prevalența comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu IC (cu IC95% binomiale (Wilson))

Comorbiditate	Valori absolute, (n)	Procente, (%)	IC95%, (%)
Hipertensiune arterială	351	86,9	83,2–89,8
Angină pectorală stabilă	264	65,3	60,6–69,8
Fibrilație atrială	144	35,6	31,1–40,4
Istoric de fibrilație atrială	74	18,3	14,8–22,4
Infarct miocardic	119	29,5	25,2–34,1
Intervenție coronariană percutană	63	15,6	12,4–19,5
Bypass coronarian	61	15,1	11,9–18,9
Chirurgie valvulară	47	11,6	8,9–15,1
Intervenție valvulară percutană	3	0,7	0,3–2,2
Boală vasculară periferică	30	7,4	5,3–10,4
AVC/AIT	30	7,4	5,3–10,4
Tromboembolism venos	7	1,7	0,8–3,5

Comorbiditățile non-cardiovasculare adaugă complexitate și potențează riscul de decompensare. Diabetul este prezent la 92 de pacienți (22,8%, IC95% 19,0–27,2), iar alți 26 au istoric sau formă controlată (6,4%, IC95% 4,4–9,2), ceea ce susține utilizarea terapiilor cu beneficii cardiometabolice și o monitorizare metabolică strictă. BPOC este consemnată la 41 de pacienți (10,1%, IC95% 7,5–13,5), contribuind la dispnee și toleranță redusă la efort și necesitând diferențiere atentă față de congestie. Disfuncția hepatică este prezentă la 23 de pacienți (5,7%, IC95% 3,8–8,5) și poate reflecta congestie cronică sau patologie hepatică asociată, ceea ce influențează siguranța și dozele medicației. Dializa este raportată la 6 pacienți (1,5%, IC95% 0,7–3,4), iar cancerul activ la 4 pacienți (1,0%, IC95% 0,3–2,6), ambele subgrupuri necesitând management multidisciplinar (Tabelul 26).

Tabelul 26. Prevalența comorbidităților non-cardiovasculare și factorilor de stil de viață la pacienții cu IC (cu IC95% binomiale (Wilson))

Comorbiditate / Factor	Valori absolute, (n)	Procente, (%)	IC95%, (%)
Comorbidități non-CV			
Diabet zaharat	92	22,8	19,0–27,1
BPOC	41	10,1	7,6–13,5
Disfuncție tiroidiană	24	5,9	4,0–8,7
Disfuncție hepatică	23	5,7	3,8–8,4
Depresie	9	2,2	1,2–4,2
Apnee în somn	8	2,0	1,0–3,9
Dializă	6	1,5	0,7–3,2
Disfuncție cognitivă	5	1,2	0,5–2,9
Cancer activ	4	1,0	0,4–2,5
Artrită reumatoidă	3	0,7	0,3–2,2
Disfuncție tiroidiană – istoric	2	0,5	0,1–1,8
Factori de stil de viață			
Fost fumător	47	11,6	8,9–15,1
Fumător curent	29	7,2	5,0–10,1
Consum problematic de alcool (istoric)	25	6,2	4,2–9,0
Consum problematic de alcool (curent)	21	5,2	3,4–7,8
CPAP	1	0,2	0,0–1,4

În sfera neuropsihică, depresia este identificată la 9 pacienți (2,2%, IC95% 1,2–4,3), iar disfuncția cognitivă la 5 pacienți (1,2%, IC95% 0,5–2,8). Aceste afecțiuni pot influența negativ aderența la tratament și calitatea vieții, motiv pentru care se impune evaluarea lor sistematică și aplicarea unor intervenții specifice.

Apneea obstructivă în somn este raportată la 8 pacienți (2,0%, IC95% 1,0–4,0), însă utilizarea terapiei CPAP este documentată la un singur pacient (0,2%, IC95% 0,0–1,4). Această discrepanță sugerează un posibil subdiagnostic și subliniază necesitatea unui screening mai activ.

Disfuncția tiroidiană este prezentă la 24 de pacienți (5,9%, IC95% 4,0–8,7), cu două cazuri încadrate ca istoric sau forme controlate (0,5%, IC95% 0,1–1,8). Artrita reumatoidă apare la 3 pacienți (0,7%, IC95% 0,2–2,1). Aceste comorbidități pot contribui la inflamația sistemică, tulburările de ritm și modificarea toleranței la tratament (Figura 36).

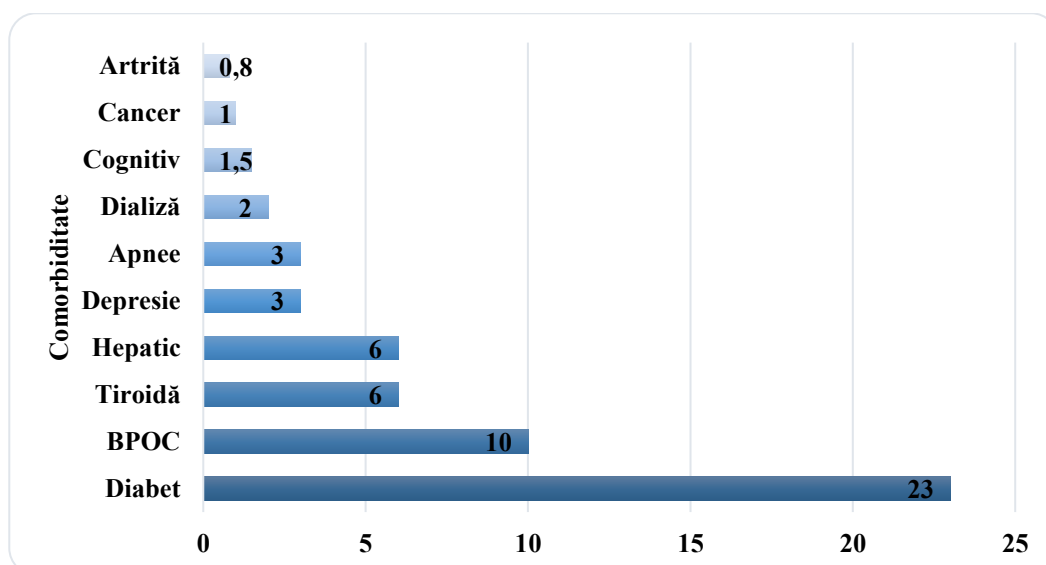


Figura 36. Prevalența comorbidităților non-cardiovasculare, (%)

Factorii de stil de viață rămân modificabili și oferă câștiguri rapide dacă sunt abordați consecvent. Fumatul activ este raportat de 29 de pacienți (7,2%, IC95% 5,1–10,1), iar 47 sunt foști fumători (11,6%, IC95% 8,8–15,2), ceea ce indică un spațiu real pentru intervenții de renunțare și menținere a abstenenței cu impact pe ischemie, aritmii și mortalitate.

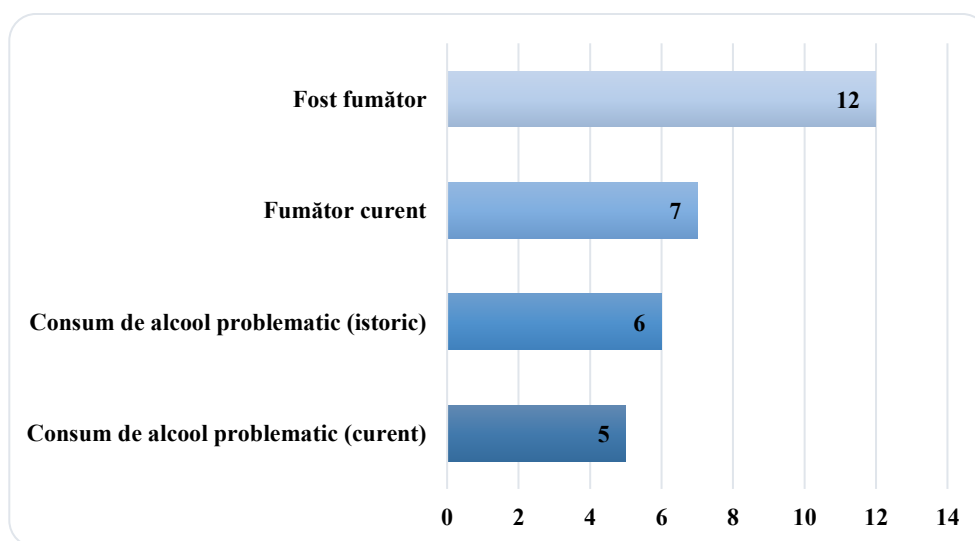


Figura 37. Prevalența factorilor de risc comportamentali, (%)

Consumul problematic de alcool este consemnat curent la 21 de pacienți (5,2%, IC95% 3,4–7,8) și ca istoric la 25 de pacienți (6,2%, IC95% 4,2–9,1), iar identificarea timpurie urmată de consiliere poate reduce episoadele de decompensare, mai ales la pacienții cu fibrilație atrială sau cardiomiopatie dilatativă (Figura 37).

În ansamblu, combinația dintre cardiopatia ischemică cronică, fibrilația atrială și hipertensiunea arterială, peste care se suprapun diabetul, BPOC și tulburările de somn sau de dispoziție, explică mare parte din riscul de decompensare și reinternare. Aceste prevalențe, calculate cu interpretarea absenței consemnării drept absență de boală și însoțite de IC95%

binomiale, susțin priorități terapeutice clare. Controlul tensiunii arteriale, prevenția secundară ischemică, managementul anticoagularii în fibrilația atrială, optimizarea controlului glicemic, renunțarea la fumat, screeningul activ pentru apneea în somn și depresie și ajustarea atentă a terapiei în prezența afectării hepatice sau renale sunt pilonii prin care putem reduce evenimentele și îmbunătăți calitatea vieții la nivel de cohortă.

6.2. Analiza repartizării comorbidităților în funcție de tipul insuficienței cardiace

Ne-am propus analiza comparativă a prezenței comorbidităților între fenotipurile de insuficiență cardiacă definite prin fracția de ejeție: ICFER (FEVS <40%), ICFEUR (40–49%) și ICFEP (≥50%). Dimensiunea subgrupurilor a fost: ICFER n=104, ICFEUR n=94, ICFEP n=206.

În ansamblu, comorbiditățile cardiovasculare au prezentat diferențe marcate acolo unde ne-am aștepta fiziopatologic. Infarctul miocardic a urmat un gradient descrescător de la mulajul ischemic spre fenotipul cu fracție păstrată, fiind prezent la 49,0% dintre pacienții cu ICFER (51/104, IC95% 39,6–58,5), la 31,9% în ICFEUR (30/94, IC95% 23,4–41,9) și la 18,4% în ICFEP (38/206, IC95% 13,7–24,3), cu diferență globală foarte semnificativă (χ^2 p<0,0001) (Tabelul 27). Fibrilația atrială a fost cea mai frecventă în zona intermediară și în cea cu fracție redusă, fiind prezentă la 54,8% în ICFER (57/104, IC95% 45,2–64,0), 67,0% în ICFEUR (63/94, IC95% 57,0–75,7) și 47,6% în ICFEP (98/206, IC95% 40,9–54,4), diferența între fenotipuri fiind semnificativă (χ^2 p=0,007). Hipertensiunea arterială a avut prevalență înaltă în toate grupurile, fără semnificație statistică strictă: 80,8% în ICFER (84/104, IC95% 72,2–87,2), 91,5% în ICFEUR (86/94, IC95% 84,1–95,6) și 87,9% în ICFEP (181/206, IC95% 82,7–91,6), p=0,069; datele sugerează o încărcare tensională omniprezentă, cu ușoare variații între fenotipuri. Pentru angina stabilă diferențele nu au atins semnificație: 67,3% în ICFER (70/104, IC95% 57,8–75,6), 71,3% în ICFEUR (67/94, IC95% 61,4–79,4) și 62,1% în ICFEP (128/206, IC95% 55,3–68,5), p=0,276. Intervențiile coronariene și bypassul au reflectat o povară revascularizată, fără diferențe ferme între fenotipuri: PCI 21,2% vs 16,0% vs 12,6% (p=0,147) și CABG 19,2% vs 18,1% vs 11,7% (p=0,139) (Tabelul 28). Boala vasculară periferică, AVC/AIT și TEV au avut prevalențe mici–moderate, fără separare clară între grupuri (toate p>0,05), ceea ce indică o povară aterotrombotică sistemică relativ uniformă pe fenotipuri (Figura 38).

Dintre comorbiditățile non-cardiovasculare, două patternuri merită subliniate. Disfuncția hepatică a fost mai frecventă în ICFER, compatibil cu congestia cronică la presiuni de umplere crescute: 10,6% în ICFER (11/104, IC95% 6,0–18,0), 4,3% în ICFEUR (4/94, IC95% 1,7–10,4) și 3,9% în ICFEP (8/206, IC95% 2,0–7,5), cu diferență globală semnificativă, p=0,044. Disfuncția tiroidiană a fost ușor mai rară în ICFER și mai prezentă în fenotipurile cu FEVS ≥40%: 5,3% în ICFER, 9,6% în ICFEUR și 9,2% în ICFEP (χ^2 p≈0,041), ceea ce poate sugera un screening și o

raportare mai active în zonele cu fracție păstrată sau o interacțiune etiologică diferită. În schimb, diabetul a fost frecvent în toate grupurile fără diferențe semnificative (30,8% vs 34,0% vs 26,2%, $p=0,354$), iar BPOC a arătat variații mici și nesemnificative clinic (12,5% vs 9,6% vs 9,2%, $p=0,651$) (Tabelul 29). Alte comorbidități non-CV (depresie, disfuncție cognitivă, apnee în somn, neoplazie activă) au rămas la niveluri scăzute și similare între fenotipuri (toate $p>0,05$) (Figura 38).

În termeni practici, aceste rezultate sugerează că componenta ischemică (prin prevalența infarctului și a revascularizărilor) diferențiază mai clar pacienții cu ICFER de cei cu ICFEP, în timp ce fibrilația atrială afectează în mod particular zona intermediară (ICFEUR) și FEVS redusă, ceea ce justifică strategii mai ferme de control al ritmului/frecvenței și anticoagulare în aceste subgrupuri. Semnul hepatic de congestie este mai pronunțat în ICFER, iar profilul tiroidian pare mai vizibil în ICFEUR/ICFEP, fapt ce merită confirmat prin audit al practicilor de screening. Hipertensiunea rămâne omniprezentă, ceea ce validează necesitatea unui control tensiional ambițios în toate fenotipurile, iar diabetul persistă ca determinant de risc transversal, independent de FEVS, sugerând focalizare constantă pe terapiile cardiometabolice cu beneficii asupra decompensărilor.

Tabelul 27. Prevalența comorbidităților între tipurile IC

Comorbiditate	ICFER %	ICFEUR %	ICFEP %	p	Cramér's V
Infarct miocardic	49,0	31,9	18,4	<0,001	0,279
BCR avansat, dializă	4,8	0,0	0,5	0,0048	0,163
Fibrilație atrială	54,8	67,0	47,6	0,0072	0,156
Disfuncție tiroidiană	1,9	5,3	9,2	0,0414	0,126
Disfuncție hepatică	10,6	4,3	3,9	0,0442	0,124

Într-o analiză statistică mai detaliată am identificat P-urile globale care provin din χ^2 pe tabelul 3×2 , iar dimensiunea efectului fiind redată prin Cramér's V; atunci când diferența globală a fost semnificativă, am folosit comparații perechi cu corecție Benjamini–Hochberg.

Tabelul 28. Comorbidități cardiovasculare fără diferențe semnificative între fenotipuri

Comorbiditate	ICFER %	ICFEUR %	ICFEP %	p
HTA	80,8	91,5	87,9	0,069
Angină pectorală stabilă	67,3	71,3	62,1	0,276
Bypass coronarian	19,2	18,1	11,7	0,139
PCI	21,2	16,0	12,6	0,147
BVP	10,6	7,4	5,8	0,321
AVC/AIT	5,8	6,4	8,7	0,583
TEV	2,9	1,1	1,5	0,563

În sfera cardiovasculară se evidențiază un gradient ischemic clar de la ICFER către ICPEP. Infarctul miocardic este cel mai frecvent în ICFER și scade progresiv spre ICPEP, cu o prevalență de 49,0% în ICFER (51/104, IC95% 39,6–58,5), 31,9% în ICPEUR (30/94, IC95% 23,4–41,9) și 18,4% în ICPEP (38/206, IC95% 13,7–24,3). Diferența globală este foarte semnificativă ($p < 0,0001$), iar mărimea efectului este moderată (Cramér's $V = 0,28$). Analiza post-hoc arată că ICFER diferă semnificativ atât de ICPEUR, cât și de ICPEP, iar ICPEUR diferă la rândul său de ICPEP, susținând contribuția majoră a substratului ischemic la fenotipul cu fracție de ejeție redusă.

Tabelul 29. Prevalența comorbidităților non-cardiovasculare în funcție de fenotipul insuficienței cardiace

Comorbiditate	ICFER %	ICPEUR %	ICPEP %	p
Diabet	30,8	34,0	26,2	0,354
BPOC	12,5	9,6	9,2	0,651
Apnee în somn	1,0	2,1	2,4	0,678
Depresie	2,9	2,1	1,9	0,866
Artrită reumatoidă	1,0	1,1	0,5	0,825

Fibrilația atrială rămâne prevalentă în toate grupurile, cu valori mai ridicate în ICPEUR și ICFER comparativ cu ICPEP. Diferența globală este semnificativă ($p = 0,007$), sugerând că povara aritmică afectează în special fenotipurile cu fracție redusă sau intermediară și justifică o abordare mai intensă a controlului ritmului sau frecvenței și a anticoagulării în aceste subgrupuri.

Hipertensiunea arterială are o prevalență înaltă în toate fenotipurile, fără semnificație statistică la testul global ($p = 0,07$), confirmând omniprezența încărcării tensionale în insuficiența cardiacă, indiferent de valoarea FEVS.

Angina stabilă și istoricul de revascularizare (intervenție coronariană percutană sau bypass aorto-coronarian) sunt frecvente și urmează direcția anticipată, însă fără diferențe ferme între grupuri. Acest aspect sugerează existența unui substrat coronarian cronic prezent pe întreg spectrul fracției de ejeție, dar insuficient pentru a diferenția statistic fenotipurile.

Boala vasculară periferică, antecedentele de AVC/AIT și evenimentele tromboembolice venoase prezintă prevalențe mici până la moderate și rămân relativ similare între grupuri, indicând o povară aterotrombotică sistemică comparabilă între fenotipuri.

În sfera non-cardiovasculară se evidențiază două semnale relevante. Disfuncția hepatică este mai frecventă în ICFER comparativ cu celelalte fenotipuri, diferența globală fiind semnificativă ($p = 0,044$), cu o mărime a efectului mică–spre-moderată (Cramér's $V = 0,12$).

Această constatare este concordantă cu prezența unei congestii cronice mai pronunțate la pacienții cu fracție de ejeție redusă.

Dializa are o prevalență global redusă, dar este concentrată în ICFER, iar comparațiile perechi corectate indică diferențe semnificative față de ICFEP. Deși numărul de cazuri este mic, semnalul clinic rămâne relevant, întrucât asocierea dintre disfuncția renală severă și fenotipul cu fracție redusă are implicații terapeutice importante.

Disfuncția tiroidiană este mai frecvent întâlnită în ICFEUR și ICFEP comparativ cu ICFER, cu un p global situat la limita semnificației și o mărime a efectului mică. Această distribuție poate reflecta atât diferențe de practică în screening, cât și particularități etiologice distincte între fenotipuri.

În schimb, diabetul zaharat rămâne frecvent în toate grupurile, fără diferențe semnificative între fenotipuri. BPOC și celelalte comorbidități non-cardiovasculare analizate prezintă variații minore, fără semnificație statistică, sugerând că acestea acționează ca determinanți transversali de risc, influențând simptomatologia, decompensările și răspunsul terapeutic independent de valoarea FEVS.

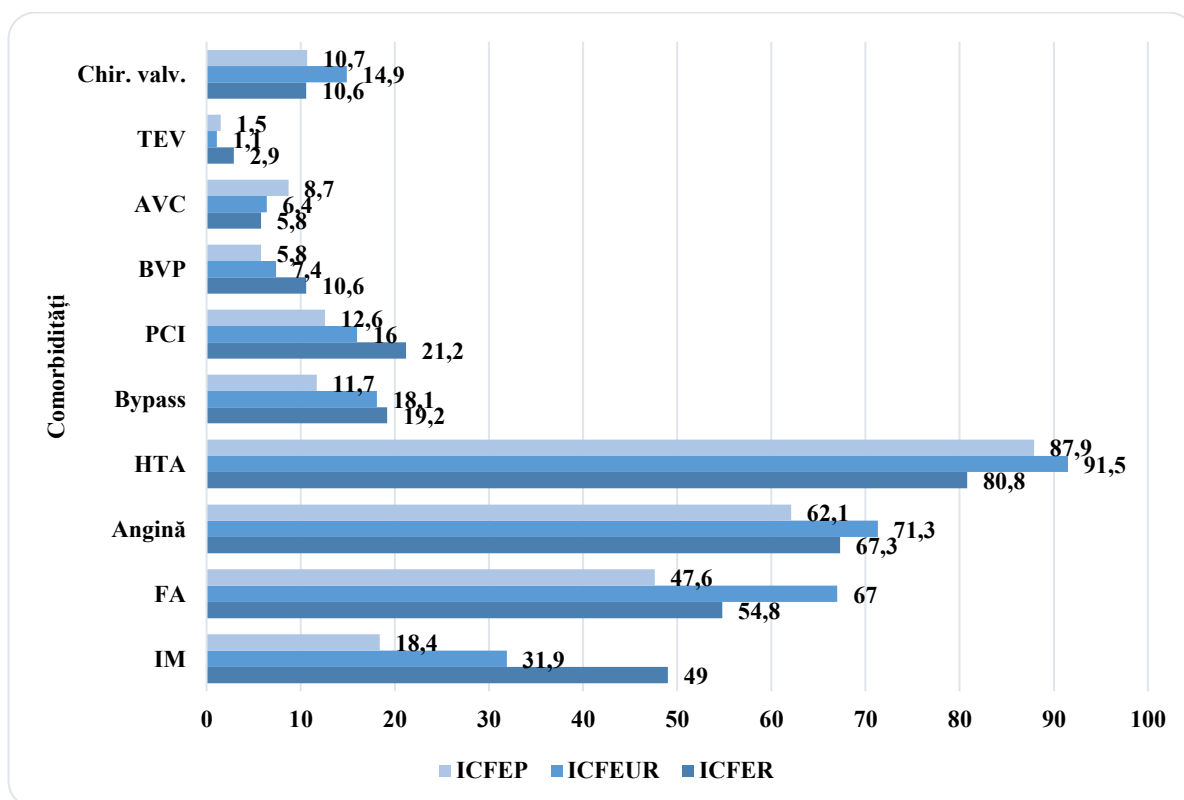


Figura 38. Distribuția prevalenței comorbidităților cardiovasculare în funcție de tipul insuficienței cardiace, (%)

Privind ansamblul, se conturează un model fenotipic diferențiat. ICFER concentrează povara ischemică, congestia hepatică și afectarea renală severă, cu efecte care ating semnificație statistică și mărimi cel puțin mici-moderate. ICFEUR se caracterizează printr-o sarcină aritmică importantă,

situându-se frecvent între ICFER și ICFEP. ICFEP, în schimb, păstrează o prevalență înaltă a hipertensiunii arteriale și a bolii coronariene cronice, dar cu infarct miocardic și markeri congestivi mai puțin pronunțați.

Pe această structură, managementul clinic ar trebui adaptat fenotipului dominant: control ischemic și al congestiei mai intens în ICFER; strategii ferme de control al ritmului și anticoagulare în ICFER și ICFEUR; iar în ICFEP, accent pe controlul tensional și pe comorbiditățile metabolice și respiratorii care pot modula decompensările. Ajustarea îngrijirii în funcție de profilul comorbid evidențiat este susținută de semnalele statistice globale și post-hoc și poate contribui la reducerea reinternărilor și la îmbunătățirea evoluției pe termen mediu.

ICFER se caracterizează printr-un profil ischemic și congestiv pronunțat. Infarctul miocardic este prezent la 49,0% dintre pacienți (IC95% 39,6–58,5), de peste două ori mai frecvent decât în ICFEP, diferența globală dintre fenotipuri fiind foarte semnificativă. Fibrilația atrială apare la 54,8% (IC95% 45,2–64,0), confirmând o povară aritmică importantă clinic. Hipertensiunea arterială rămâne frecventă (80,8%, IC95% 72,2–87,2), iar angina stabilă este prezentă la 67,3% (IC95% 57,8–75,6). Intervențiile de revascularizare sunt mai frecvente decât în ICFEP (angioplastie 21,2%, bypass 19,2%), sugerând un istoric coronarian complex și un necesar crescut de prevenție secundară. Disfuncția hepatică este mai frecventă decât în celelalte fenotipuri (10,6%, cu semnificație statistică globală), iar cazurile de dializă sunt concentrate tot aici, indicând o încărcare congestivă sistemică mai accentuată. Diabetul și BPOC rămân frecvente (aproximativ o treime, respectiv 12–13%), fără diferențe semnificative între grupuri

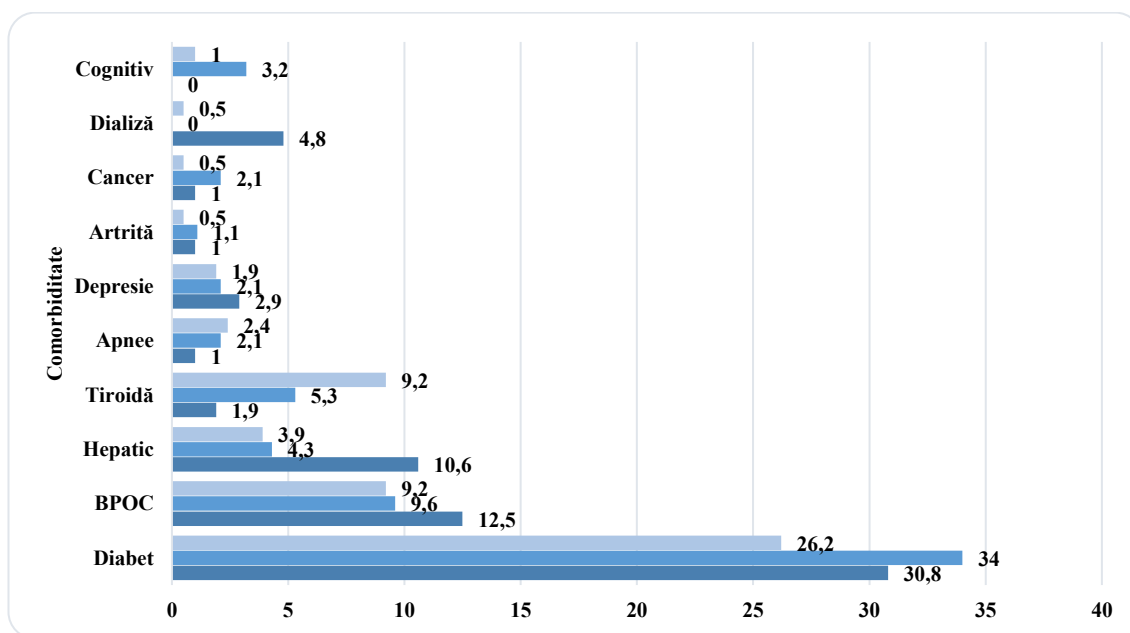


Figura 39. Distribuția prevalenței comorbidităților non-cardiovasculare în funcție de fenotipul insuficienței cardiace, (%)

. În ansamblu, ICFER reflectă un fenotip dominat de ischemie, revascularizare repetată și congestie sistemică, cu implicații directe asupra intensificării controlului ischemic și a strategiei de decongestie.

ICFEUR ocupă o poziție intermediară, dar se remarcă prin cea mai mare povară aritmică. Fibrilația atrială este prezentă la 67,0% (IC95% 57,0–75,7), semnificativ mai frecvent decât în ICFEP și chiar peste ICFER, ceea ce impune o atenție sporită pentru anticoagulare și controlul ritmului sau frecvenței. Hipertensiunea arterială este aproape omniprezentă (91,5%, IC95% 84,1–95,6), iar angina stabilă apare la 71,3% (IC95% 61,4–79,4). Infarctul miocardic are o prevalență intermediară (31,9%, IC95% 23,4–41,9), sugerând un amestec de mecanisme ischemice și de încărcare presională. Disfuncția tiroidiană este ușor mai frecventă decât în ICFER (aproximativ 9–10%), cu un efect statistic mic, iar diabetul și BPOC se mențin la prevalențe similare celorlalte fenotipuri. Disfuncția hepatică și dializa sunt mai rare decât în ICFER, sugerând o congestie sistemică mai puțin accentuată. Global, ICFEUR reprezintă un fenotip cu sarcină aritmică maximă și hipertensiune aproape constantă, necesitând management ținut al fibrilației atriale și optimizare tensională.

ICFEP nu este lipsit de comorbidități cardiovasculare, însă profilul său este dominat de mecanisme de încărcare presională și boală coronariană cronică mai degrabă decât de necroză miocardică. Hipertensiunea arterială este prezentă la 87,9% (IC95% 82,7–91,6), iar angina stabilă la 62,1% (IC95% 55,3–68,5). Infarctul miocardic este mai puțin frecvent (18,4%, IC95% 13,7–24,3), semnificativ sub nivelul din ICFER. Fibrilația atrială rămâne însă un determinant important (47,6%, IC95% 40,9–54,4). Revascularizările sunt mai rare decât în ICFER, dar nu neglijabile, indicând persistența unui substrat coronarian cronic la o parte din pacienți. Din punct de vedere non-cardiovascular, ICFEP prezintă o componentă metabolic-endocrină mai vizibilă, cu disfuncție tiroidiană în jur de 9% și diabet prezent la aproximativ un sfert–o treime dintre pacienți. BPOC se menține în jur de 9%, iar disfuncția hepatică este mai rară (aproximativ 3,9%), sugerând o congestie sistemică mai puțin pronunțată decât în ICFER. Per ansamblu, ICFEP reflectă un fenotip dominat de încărcare presională și disfuncție diastolică, în care controlul tensional și managementul comorbidităților metabolice sunt esențiale pentru prevenirea decompensărilor.

6.3. Analiza repartizării comorbidităților în grupurile de vârstă a pacienților cu insuficiență cardiacă

Am utilizat clasificarea pe trei grupe de vârstă (<65 ani, 65–74 ani și ≥75 ani) deoarece aceasta reflectă tranzițiile clinice și epidemiologice relevante în insuficiența cardiacă. Pragul de 65 de ani este consacrat în studiile populaționale pentru delimitarea adultului de vârstă mijlocie de populația vârstnică, la care cresc povara aterosclerozei și polimorbiditatea. Intervalul 65–74 ani

corespunde unei etape de „îmbătrânire timpurie”, încă activă terapeutic, caracterizată prin acumularea cardiopatiei ischemice, fibrilației atriale și diabetului. Segmentul ≥ 75 ani definește vârsta înaintată, asociată cu fragilitate crescută și rezervă fiziologică redusă, justificând analiza separată a acestei categorii (Anexa 7).

În analiza comorbidităților cardiovasculare, hipertensiunea arterială rămâne foarte frecventă în toate grupele de vârstă (89,6% la <65 ani, 93,8% la 65–74 ani și 91,9% la ≥ 75 ani), fără diferențe semnificative între acestea. Fibrilația atrială prezintă o prevalență ridicată și relativ stabilă, de la 51,9% la <65 ani la 56,5% atât în grupa 65–74 ani, cât și în cea ≥ 75 ani, sugerând o povară aritmică constantă pe întreg spectrul vârstei.

În schimb, angina stabilă crește progresiv odată cu vârsta, de la 60,1% la pacienții sub 65 ani la 73,6% în grupa 65–74 ani și la 85,5% la cei ≥ 75 ani, diferența dintre grupele extreme fiind semnificativă statistic ($p = 0,0006$). Istoricul de infarct miocardic are valori comparabile între grupele mai tinere, cu o ușoară creștere la pacienții ≥ 75 ani (35,5%). AVC/AIT și boala vasculară periferică prezintă de asemenea o creștere discretă la vârste înaintate (11,3% în grupa ≥ 75 ani), reflectând acumularea riscului aterotrombotic sistemic.

Intervențiile coronariene percutane au prevalențe similare între grupe (17,6% la <65 ani, 15,3% la 65–74 ani și 17,7% la ≥ 75 ani). În schimb, bypass-ul coronarian și chirurgia valvulară sunt semnificativ mai rare la pacienții ≥ 75 ani comparativ cu cei <65 ani (bypass 8,2% față de 21,1%, $p = 0,0263$; chirurgie valvulară 1,6% față de 17,9%, $p = 0,0013$), probabil printr-un efect combinat de selecție clinică și adaptare a strategiilor terapeutice la fragilitate. Tromboembolismul venos rămâne rar, în jur de 1–2%, în toate grupele de vârstă.

Analizele stratificate pe sex nu au evidențiat diferențe semnificative între bărbați și femei în interiorul niciunei grupe de vârstă pentru comorbiditățile analizate; detaliile sunt prezentate în tabelele corespunzătoare.

Fibrilația atrială prezintă o prevalență înaltă încă înaintea vârstei de 65 de ani și se menține relativ stabilă ulterior (51,9% la <65 ani, IC95% 44,7–59,0; 56,5% la 65–74 ani, IC95% 48,6–64,1; 56,5% la ≥ 75 ani, IC95% 44,1–68,1). Această distribuție subliniază necesitatea screeningului sistematic al tulburărilor de ritm și a unei strategii consecvente de anticoagulare ghidată de risc pe întreg parcursul îmbătrânirii.

Diabetul zaharat crește în intervalul 65–74 ani și se menține la valori ridicate la vârste înaintate (24,3% la <65 ani, IC95% 18,7–31,0; 35,1% la 65–74 ani, IC95% 28,0–42,9; 30,6% la ≥ 75 ani, IC95% 20,6–43,0). Acest tipar sugerează un impact metabolic cumulativ în deceniul al șaptelea de viață, cu implicații directe asupra progresiei aterosclerozei și a insuficienței cardiace.

Disfuncția tiroidiană rămâne relativ rară și stabilă pe toată plaja de vârstă (5,4% la <65 ani, IC95% 3,0–9,7; 7,8% la 65–74 ani, IC95% 4,5–13,1; 6,5% la ≥ 75 ani, IC95% 2,5–15,4), însă

relevanța sa clinică persistă prin interacțiunea cu funcția diastolică și cu controlul frecvenței cardiace.

Expunerea tabagică, curentă sau în antecedente, se situează între 15% și 21%, cu o ușoară scădere în grupa 65–74 ani, urmată de o revenire la ≥ 75 ani (21,1% la <65 ani, IC95% 15,8–27,5; 14,9% la 65–74 ani, IC95% 10,2–21,4; 21,0% la ≥ 75 ani, IC95% 12,7–32,6). Această evoluție reflectă atât particularitățile cohortelor istorice de fumat, cât și ratele diferențiate de renunțare odată cu înaintarea în vârstă.

Consumul problematic de alcool rămâne relativ constant, în jur de 11–12% (11,4% la <65 ani, IC95% 7,5–16,7; 11,7% la 65–74 ani, IC95% 7,5–17,7; 11,3% la ≥ 75 ani, IC95% 5,6–21,5), cu variații posibile legate de raportare și de severitatea comorbidităților asociate.

Istoricul de infarct miocardic prezintă prevalențe similare în primele două grupe de vârstă și o creștere moderată la ≥ 75 ani (30,6% la <65 ani, IC95% 24,2–37,9; 30,8% la 65–74 ani, IC95% 23,8–38,8; 35,5% la ≥ 75 ani, IC95% 24,7–47,9), tipar compatibil cu acumularea progresivă a încărcăturii aterosclerotice.

Angina stabilă urmează un gradient clar ascendent, de la 60,1% (IC95% 52,7–67,1) la <65 ani, la 73,6% (IC95% 65,9–80,1) în grupa 65–74 ani și la 85,5% (IC95% 74,7–92,2) la ≥ 75 ani, diferența dintre grupele extreme fiind semnificativă statistic ($p = 0,0006$). Acest profil reflectă persistența și acumularea ischemiei cronice odată cu vârsta și susține necesitatea optimizării terapiei antianginoase și a revascularizării selective.

AVC/AIT se menține la niveluri mici–moderate, cu o tendință de creștere la ≥ 75 ani (8,1% la <65 ani, IC95% 4,9–13,2; 6,2% la 65–74 ani, IC95% 3,3–11,5; 11,3% la ≥ 75 ani, IC95% 5,6–21,5), în concordanță cu prevalența crescută a fibrilației atriale și cu fragilitatea vasculară asociată vârstei înaintate. Hipertensiunea arterială este aproape universală în cohortă, cu prevalențe între 89,6% și 93,8% și intervale înguste de încredere, confirmând rolul său constant ca țintă terapeutică majoră indiferent de vârstă. Boala vasculară periferică are prevalențe modeste, dar ușor mai crescute la ≥ 75 ani (7,6% la <65 ani; 6,9% la 65–74 ani; 11,3% la ≥ 75 ani), ceea ce justifică evaluarea sistematică a simptomelor de claudicație și a leziunilor trofice la vârstnici.

Tromboembolismul venos rămâne rar în toate grupele (aproximativ 1–2%), însă impactul său clinic este major, în special în contextul imobilizării și al fragilității crescute.

Chirurgia valvulară în antecedente scade semnificativ odată cu vârsta (17,9% la <65 ani; 10,4% la 65–74 ani; 1,6% la ≥ 75 ani), diferența dintre grupele extreme fiind semnificativă ($p = 0,0013$). Această evoluție sugerează un efect combinat de selecție preprocedurală și orientare către opțiuni terapeutice mai puțin invazive la pacienții fragili.

Intervenția valvulară percutană rămâne rară în toate grupele, iar intervalele largi de încredere reflectă numărul redus de cazuri și incertitudinea estimărilor.

Intervenția coronariană percutană (PCI) prezintă prevalențe similare între grupe (17,6% la <65 ani; 15,3% la 65–74 ani; 17,7% la ≥75 ani), indicând aplicarea largă a strategiilor minim invazive pe întreg spectrul de vârstă.

Bypass-ul coronarian scade progresiv odată cu înaintarea în vârstă (21,1% la <65 ani; 13,9% la 65–74 ani; 8,2% la ≥75 ani), diferența dintre grupele extreme fiind semnificativă ($p = 0,0263$). Această tendință reflectă atât selecția atentă a candidaților pentru chirurgie, cât și adaptarea preferințelor terapeutice la riscul procedural crescut al pacienților vârstnici.

BPOC prezintă o prevalență moderată și relativ uniformă între grupele de vârstă (23,4% la <65 ani, IC95% 14,7–35,1; 25,4% la 65–74 ani, IC95% 16,5–36,9; 22,9% la ≥75 ani, IC95% 12,1–39,0), fără un gradient evident. Cu toate acestea, impactul său clinic rămâne semnificativ, în special prin agravarea dispneei și reducerea toleranței la efort, ceea ce impune o monitorizare atentă în contextul insuficienței cardiace (Figura 39).

Necesitatea dializei este rară în toate grupele de vârstă, cu prevalențe reduse și intervale largi de încredere (5,0% la <65 ani, IC95% 1,7–13,7; 4,5% la 65–74 ani, IC95% 1,5–12,4; 0,0% la ≥75 ani, IC95% 0,0–9,9), sugerând o selecție clinică a pacienților cu insuficiență renală cronică avansată.

Disfuncția hepatică apare mai frecvent în grupa de vârstă 65–74 ani (17,9%, IC95% 10,6–28,7) și se menține la valori comparabile la ≥75 ani (14,3%, IC95% 6,3–29,4), comparativ cu pacienții mai tineri (9,7%, IC95% 4,5–19,5). Acest tipar poate reflecta atât acumularea factorilor metabolici, cât și efectele cumulative ale tratamentelor medicamentoase.

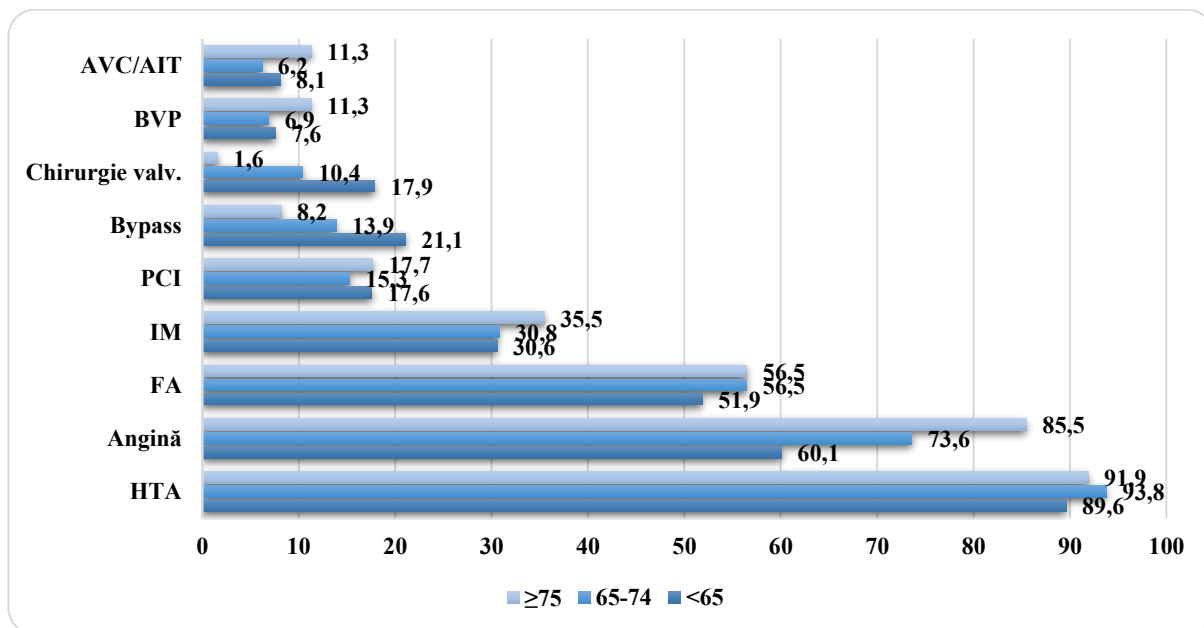


Figura 40. Prevalența comorbidităților cardiovasculare în funcție de grupele de vârstă la pacienții cu insuficiență cardiacă, (%)

Cancerul activ este rar în toate grupele de vârstă (1,6% la <65 ani, IC95% 0,3–8,7; 4,5% la 65–74 ani, IC95% 1,6–12,5; 0,0% la ≥75 ani, IC95% 0,0–9,9), iar estimările trebuie interpretate cu prudență din cauza numărului redus de cazuri.

Depresia este mai frecvent raportată la pacienții sub 65 de ani (8,1%, IC95% 3,5–17,5), comparativ cu grupele de vârstă mai înaintată (6,0% la 65–74 ani și 0,0% la ≥75 ani), însă intervalele largi de încredere sugerează variabilitate crescută. Aceste date subliniază importanța screeningului psihiatric precoce și a integrării componentelor psihosociale în managementul pacientului cu IC. Disfuncția cognitivă este observată predominant după vârsta de 65 de ani (0,0% la <65 ani, IC95% 0,0–5,9; 5,9% la 65–74 ani, IC95% 2,3–14,2; 2,9% la ≥75 ani, IC95% 0,5–14,5), în concordanță cu fragilitatea neurocognitivă caracteristică vârstelor avansate. Deși prevalențele nu sunt foarte ridicate, impactul clinic este important prin influența asupra aderenței terapeutice și a capacității de autogestiune. Artrita reumatoidă rămâne rară pe întreg parcursul îmbătrânirii (1,6% la <65 ani, IC95% 0,3–8,7; 1,5% la 65–74 ani, IC95% 0,3–8,1; 2,9% la ≥75 ani, IC95% 0,5–14,5), însă necesită atenție din perspectiva interacțiunilor medicamentoase și a statusului inflamator cronic.

Apneea în somn prezintă prevalențe joase până la moderate, fără un gradient clar în funcție de vârstă (6,5% la <65 ani, IC95% 2,5–15,4; 3,0% la 65–74 ani, IC95% 0,8–10,2; 5,7% la ≥75 ani, IC95% 1,6–18,6). Cu toate acestea, relevanța sa clinică este notabilă, având potențial de influență asupra controlului tensiional și asupra riscului aritmogen.

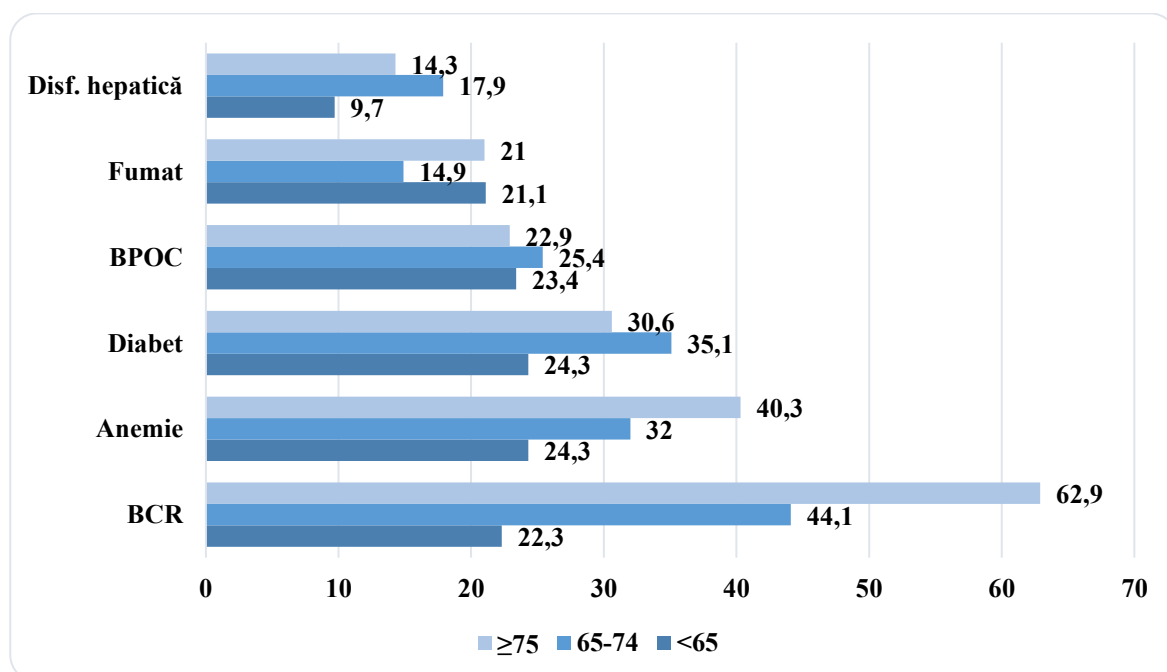


Figura 41. Prevalența comorbidităților non-cardiovasculare în funcție de grupele de vârstă la pacienții cu insuficiență cardiacă, % (p < 0,05)*

Utilizarea terapiei CPAP este redusă în grupele mai tinere (0,0% la <65 ani și 65–74 ani), cu intervale largi de încredere (IC95% 0,0–17,6 și 0,0–19,4), și ușor mai frecventă la ≥75 ani (8,3%,

IC95% 1,5–35,4). Variabilitatea mare a estimărilor impune o interpretare prudentă, dar sugerează în același timp posibilitatea unui subdiagnostic și a unei subutilizări a tratamentului (anexa 6).

Pe lângă comorbiditățile analizate, au fost evaluate anemia și boala cronică de rinichi (CKD), ca markeri ai încărcării biologice cumulative. Anemia a fost definită conform criteriilor OMS (hemoglobină <13,0 g/dL la bărbați și <12,0 g/dL la femei), iar funcția renală a fost estimată prin formula CKD-EPI 2021, CKD fiind definită ca RFG <60 ml/min/1,73 m². Anemia crește progresiv odată cu vârsta: de la 24,3% (IC95% 18,7–31,0) la <65 ani, la 32,0% (IC95% 25,2–39,8) în grupa 65–74 ani și până la 40,3% (IC95% 29,0–52,7) la ≥75 ani.

În paralel, valorile medii ale hemoglobinei scad ușor (13,5 ± 2,0 g/dL la <65 ani; 12,9 ± 2,2 g/dL la 65–74 ani; 12,9 ± 1,9 g/dL la ≥75 ani), diferența dintre grupele extreme fiind semnificativă statistic (p = 0,0156).

Funcția renală urmează un declin constant odată cu înaintarea în vârstă: RFG mediu scade de la 77 ± 23 ml/min/1,73 m² la <65 ani, la 65 ± 21 ml/min/1,73 m² la 65–74 ani și la 54 ± 20 ml/min/1,73 m² la ≥75 ani. În consecință, prevalența CKD crește semnificativ, de la 22,3% (IC95% 16,9–28,8) la <65 ani, la 44,1% (IC95% 36,4–52,0) în grupa 65–74 ani și până la 62,9% (IC95% 50,5–73,8) la ≥75 ani, diferența fiind puternic semnificativă statistic (p < 0,0001) (Figura 41).

Aceste rezultate conturează o imagine coerentă de acumulare progresivă a poverii biologice odată cu vârsta, caracterizată prin creșterea prevalenței anemiei și deteriorarea funcției renale. Implicațiile clinice sunt directe, influențând titrarea tratamentului, managementul volumic și stratificarea riscului la pacienții cu IC.

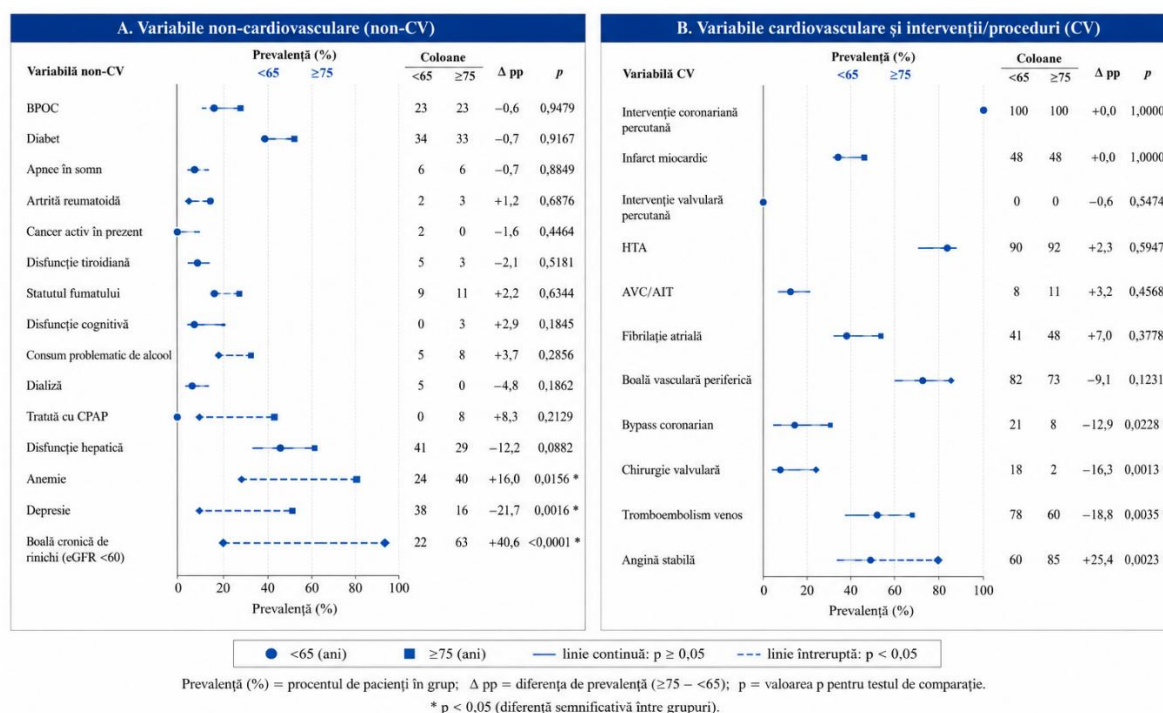


Figura 42. Prevalența comorbidităților în grupele de vârstă a pacienților cu IC

Am cuantificat povara multimorbidității folosind o definiție extinsă. În întregul lot cu vârsta cunoscută, proporția fără comorbidități este 0,2%, cu 1 comorbiditate 0,5%, iar multimorbiditatea (≥ 2) este 99,3%. Numărul mediu de comorbidități este $7,0 \pm 2,3$. Pe grupe de vârstă, distribuțiile rămân similare, cu o pondere aproape universală a multimorbidității; diferențele între <65 și ≥ 75 ani sunt minime la nivel de categorii (Tabelul 30).

Tabelul 30. Distribuția numărului de comorbidități, la pacienții din lotul de cercetare.

Grup	N total	0 (fără)	1	≥ 2	Mean $\pm$ SD (nr. comorb.)
Total (vârstă cunoscută)	402	1; 0,2% (IC95% 0,0–1,4%)	2; 0,5% (IC95% 0,1–1,8%)	399; 99,3% (IC95% 97,8–99,7%)	$7,0 \pm 2,3$ (N=402)
<65	186	0; 0,0% (IC95% 0,0–2,0%)	1; 0,5% (IC95% 0,1–3,0%)	185; 99,5% (IC95% 97,0–99,9%)	$6,9 \pm 2,3$ (N=186)
65–74	154	1; 0,6% (IC95% 0,1–3,6%)	0; 0,0% (IC95% 0,0–2,4%)	153; 99,4% (IC95% 96,4–99,9%)	$7,2 \pm 2,2$ (N=154)
≥ 75	62	0; 0,0% (IC95% 0,0–5,8%)	1; 1,6% (IC95% 0,3–8,6%)	61; 98,4% (IC95% 91,4–99,7%)	$7,0 \pm 2,6$ (N=62)
Femei	189	1; 0,5% (IC95% 0,1–2,9%)	0; 0,0% (IC95% 0,0–2,0%)	188; 99,5% (IC95% 97,1–99,9%)	$7,0 \pm 2,0$ (N=189)
Bărbați	213	0; 0,0% (IC95% 0,0–1,8%)	2; 0,9% (IC95% 0,3–3,4%)	211; 99,1% (IC95% 96,6–99,7%)	$7,0 \pm 2,5$ (N=213)

6.4. Analiza valorii prognostice a comorbidităților asupra evoluției pacienților cu IC

Analiza valorii prognostice a comorbidităților asupra evoluției la 5 ani în insuficiența cardiacă a fost realizată pe cohorta de pacienți cu FEVS disponibilă la momentul inițial. Au fost evaluate două puncte finale clinice majore: mortalitatea cardiovasculară și reinternarea sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă. Date complete au fost disponibile pentru 284 pacienți, dintre care s-au înregistrat 99 de evenimente de mortalitate cardiovasculară și 129 de reinternări, corespunzând unor rate brute de 34,86% și, respectiv, 31,93%.

În analizele neajustate, anumite comorbidități au prezentat asocieri semnificative cu riscul de reinternare. Astfel, BPOC s-a asociat cu un risc semnificativ mai mare de reinternare la 5 ani (34,15% vs 12,60%; RR = 2,71; diferență absolută +21,55 pp; $p = 0,0039$). Boala cronică de rinichi, definită prin RFG <60 ml/min/1,73 m², a fost de asemenea asociată cu un risc crescut (37,70% vs 27,54%; $p = 0,0325$). În schimb, diabetul zaharat s-a asociat paradoxal cu un risc mai mic de reinternare (23,73% fără DZ vs 35,44% cu DZ; RR = 0,67; diferență absolută –11,71 pp;

$p = 0,0256$). Pentru celelalte comorbidități analizate — anemie, fibrilație atrială, hipertensiune arterială, AVC/AIT, obezitate și boală coronariană — diferențele au fost reduse și fără semnificație statistică. Analiza agregată pe grupuri de comorbidități a evidențiat un rezultat interesant: prezența a cel puțin unei comorbidități non-cardiovasculare (dintre diabet, boală cronică de rinichi, BPOC, anemie și obezitate) s-a asociat cu un risc mai mic de reinternare la 5 ani (29,79% vs 43,08%; RR = 0,69; diferență absolută -13,28 pp; $p = 0,042$). În contrast, prezența comorbidităților cardiovasculare (fibrilație atrială, hipertensiune arterială, boală coronariană, AVC/AIT) nu a influențat semnificativ riscul de reinternare ($p = 0,464$).

În ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară la 5 ani, nu s-au identificat asocieri robuste nici pentru comorbiditățile individuale, nici pentru grupările acestora. Valorile p au fost nesemnificative, iar intervalele de încredere largi și suprapuse, inclusiv pentru grupurile cardiovasculare ($p = 0,279$) și non-cardiovasculare ($p = 0,348$). Aceste rezultate sugerează că, în această cohortă, comorbiditățile analizate au avut un impact limitat asupra mortalității cardiovasculare, în contextul unei rate globale relativ ridicate de evenimente.

Pentru a integra simultan factorii clinici și biologici am rulat modele ajustate pentru vârstă, sex, FEVS și log NT-proBNP împreună cu toate comorbiditățile, iar direcțiile efectelor pentru reinternare la 5 ani s-au menținut după ajustare, cu efect advers pentru BPOC, DZ și BCR, în timp ce pentru mortalitatea cardiovasculară efectele comorbidităților au rămas în general apropiate de neutralitate fără semnale consistente; datorită structurii datelor și distribuției evenimentelor nu au putut fi raportate în mod stabil IC95% și valori p pentru toate OR-urile ajustate, interpretarea rezultatelor ajustate fiind de aceea orientativă și în concordanță cu analizele neajustate.

În ansamblu, la 5 ani BPOC se conturează ca marker clinic pentru risc crescut de reinternare în insuficiența cardiacă, în timp ce DZ și BCR se asociază cu risc mai mic de reinternare, rezultate plauzibile dar care pot reflecta diferențe de selecție și de management și care necesită confirmare suplimentară, iar pentru mortalitatea cardiovasculară datele disponibile nu susțin o influență clară a comorbidităților în această cohortă (Anexa 9).

Analiza valorii prognostice a comorbidităților asupra prognosticului la 5 ani în insuficiența cardiacă a fost realizată pe cohorta $N=404$ cu FEVS disponibil la bază, evaluând două puncte finale majore: mortalitatea cardiovasculară la 5 ani (MCV5; N analizabil=284, evenimente=99, rată 34,86%) și reinternarea sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă la 5 ani (IC5; $N=404$, evenimente=129, rată 31,93%) (Figura 43).

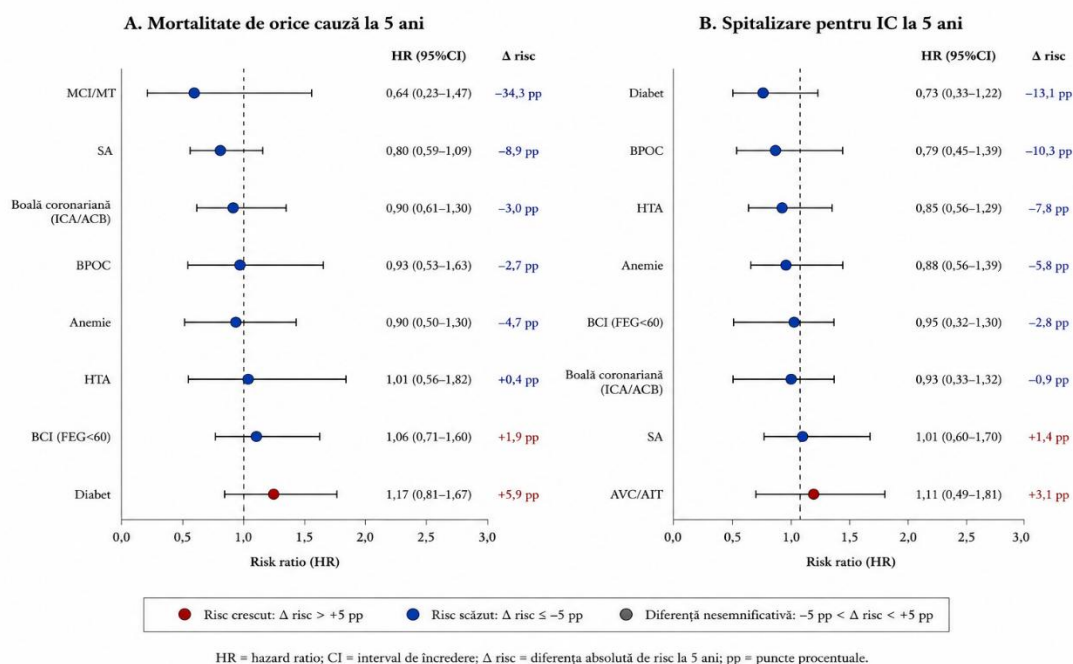


Figura 43. Asocierea comorbidităților cu mortalitatea și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă la 5 ani: analiză bazată pe riscul relativ (RR) și diferența absolută de risc

Comorbiditățile au fost grupate în cardiovasculare (CV: FiA, HTA, BAC, AVC/AIT) și non-cardiovasculare (non-CV: DZ, BCR, BPOC, anemie, obezitate), iar comparațiile au fost efectuate între prezența a ≥ 1 comorbiditate din grup versus absența comorbidităților din acel grup (Figura 44).

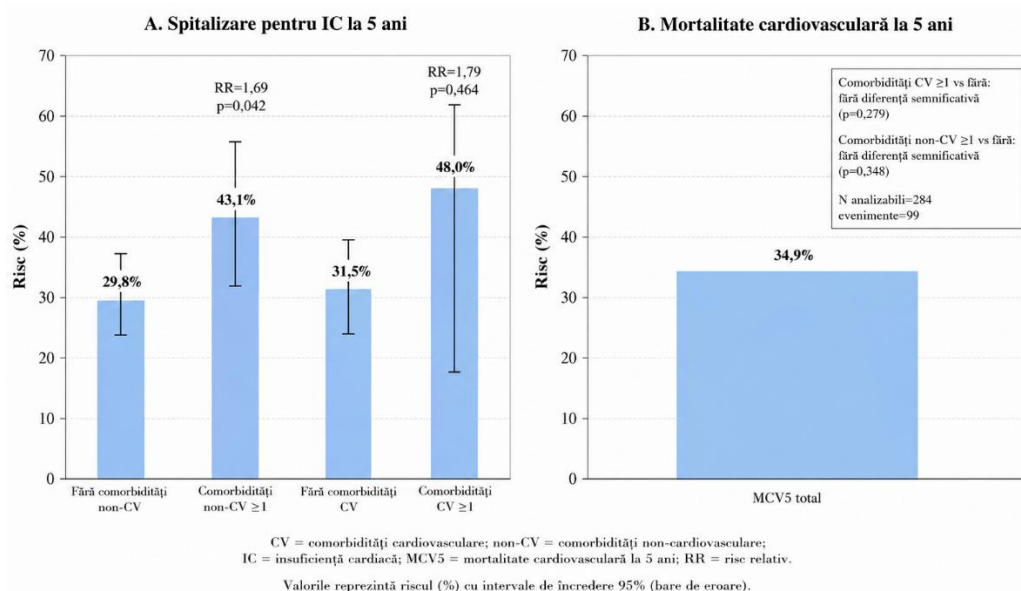


Figura 44. Impactul comorbidităților cardiovasculare și non-cardiovasculare asupra riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la 5 ani

Pentru reinternarea sau spitalizarea IC la 5 ani, prezența a ≥ 1 comorbiditate non-CV s-a asociat cu un risc semnificativ mai mare față de absența comorbidităților non-CV: 29,79% (IC95% 24,92–34,66) versus 43,08% (IC95% 31,04–55,12), RR 0,69, ARD -13,28 pp, p=0,042. Prezența

a ≥ 1 comorbiditate CV a modificat semnificativ riscul de reinternare IC: 31,51% (IC95% 26,86–36,16) versus 48,00% (IC95% 18,53–61,47), RR $\approx 0,79$, ARD $-8,49$ pp, $p=0,464$. Pentru mortalitatea cardiovasculară la 5 ani, atât grupul CV, cât și grupul non-CV au prezentat riscuri comparabile cu categoriile corespunzătoare fără comorbidități din acel grup, fără diferențe semnificative statistice (grup CV $p=0,279$; grup non-CV $p=0,348$), în contextul unei rate brute MCV5 de 34,86% la N=284 cu date complete și a unor intervale de încredere larg suprapuse.

Ponderea comorbidităților este extrem de mare în lot, multimorbiditatea (≥ 2 condiții) fiind prezentă la 99,3% dintre pacienți, cu un număr mediu de $7,0 \pm 2,3$ comorbidități pe pacient; aceste distribuții rămân similare pe grupe de vârstă, ceea ce indică necesitatea unei abordări sistematice, multimodale, pentru toți pacienții cu IC. În sfera cardiovasculară, hipertensiunea arterială este aproape omniprezentă (86,9%), iar povara bolii coronariene cronice este ridicată (angină 65,3%, istoric infarct 29,5%); fibrilația atrială are prevalență înaltă (35,6%), iar proporția de pacienți revascularizați (PCI 15,6%, CABG 15,1%) confirmă severitatea substratului ischemic și necesitatea unui control riguros al tensiunii, al ischemiei și al anticoagulării ghidate de risc. Comorbiditățile non-cardiovasculare relevante includ diabetul (22,8%) și BPOC (10,1%), alături de disfuncții tiroidiene și hepatice cu prevalențe mai mici; aceste condiții adaugă complexitate, influențează simptomele, toleranța la efort și siguranța terapiei și justifică un screening și management dedicate (cardiometabolic, respirator, endocrin). Pe orizont de 5 ani, pentru reinternare/spitalizare din cauza insuficienței cardiace (IC5), prezența a ≥ 1 comorbiditate non-CV s-a asociat cu un risc mai mare față de absența acestor comorbidități (29,79% vs 43,08%; RR=0,69; $\Delta=-13,28$ pp; $p=0,042$), în timp ce prezența a ≥ 1 comorbiditate CV nu a modificat semnificativ riscul (31,51% vs 48,00%; RR $\approx 0,79$; $\Delta=-8,49$ pp; $p=0,464$); semnalul sugerează heterogenitate pronunțată la nivel de comorbiditate și posibil efecte de selecție și management. Pentru mortalitatea cardiovasculară la 5 ani (MCV5), gruparea globală CV vs non-CV nu a discriminat prognosticul: riscurile au fost comparabile între pacienții cu și fără comorbidități în fiecare grup, fără diferențe semnificative statistice ($p=0,279$ pentru grupul CV; $p=0,348$ pentru grupul non-CV), ceea ce susține evaluarea fină la nivel de comorbidități individuale și de markeri clinico-biologici. Distribuția comorbidităților pe tipuri de IC sugerează priorități de management diferențiate: ICFER concentrează semn ischemic și congestiv mai pronunțat (IM mai frecvent, disfuncție hepatică mai prezentă), ICFEUR poartă povara aritmică maximă, iar ICFEP rămâne dominat de încărcare tensională și boală coronariană cronică; calibrul intervențiilor (control ischemic/decongestie, antiaritmice/anticoagulare, control tensional/metabolic) trebuie adaptat acestui profil.

7. ANALIZA CONDUITEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

7.1. Medicația administrată pacienților la înrolarea în cercetare

Pentru pacienții înrolați în 2019–2020, medicația inițială la internare arată o acoperire aproape universală: 285/288 (99,0%) aveau cel puțin un tratament activ. Diureticele orale au fost cele mai frecvent utilizate (247/288; 85,8%), reflectând necesitatea decongestiei încă de la prezentare. Blocada SRAA a fost prezentă la 204/288 (70,8%), cu distribuție pe subclase: IECA 129/288 (44,8%), BRA 73/288 (25,3%), iar ARNI aproape absent 2/288 (0,7%). Beta-blocantele au fost utilizate la 201/288 (69,8%), iar antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM) la 168/288 (58,3%), conturând deja o bază neuro-hormonală solidă. În prevenția secundară, statinele au fost prescrise la 199/288 (69,1%). Pentru profilaxia trombotică, anticoagulantele au fost prezente la 154/288 (53,5%), cu predominanța warfarinei 129/288 (44,8%) și utilizare mai redusă a ACOD/DOAC 28/288 (9,7%); antiagregantele plachetare au fost administrate la 130/288 (45,1%). Componenta de control simptomatic a inclus digitalice la 51/288 (17,7%), blocante ale canalelor de calciu la 52/288 (18,1%), predominant dihidropiridinice, iar non-dihidropiridinicele au fost rare (1,4%); nitrații au fost utilizați la 47/288 (16,3%). Antiaritmicele au fost rare în câmpul generic (1,7%), însă amiodarona a fost prezentă la 28/288 (9,7%). În sfera metabolică, antidiabeticele au fost utilizate la 78/288 (27,1%), cu insulină 6,9%, antidiabetice orale (ADO) 22,6% și incretine 0,3%, în timp ce iSGLT2 nu apar în această perioadă; fierul intravenos a fost excepțional (0,3%) (Anexa 10).

La externare, acoperirea terapeutică devine completă (288/288; 100,0%), iar mai multe clase sunt intensificate. Diureticele orale cresc la 259/288 (89,9%), adică +4,2 puncte procentuale. Blocada SRAA crește de la 70,8% la 77,4% (223/288), ceea ce înseamnă +6,6 puncte procentuale; pe subclase, IECA urcă la 140/288 (48,6%; +3,8 pp), BRA la 79/288 (27,4%; +2,1 pp), iar ARNI rămâne marginal, dar cu o ușoară adopție: 5/288 (1,7%; +1,0 pp). Terapia neuro-hormonală este intensificată consistent: beta-blocantele cresc la 230/288 (79,9%; +10,1 pp), iar ARM la 194/288 (67,4%; +9,0 pp). În controlul simptomatic, digitalicele cresc la 56/288 (19,4%; +1,7 pp), iar ivabradina nu este utilizată. Blocantele canalelor de calciu cresc per ansamblu de la 18,1% la 22,9% (66/288; +4,9 pp), cu creșterea dihidropiridinicelor până la 22,9% și o ușoară creștere a non-dihidropiridinicelor (de la 1,4% la 2,4%). Nitrații cresc la 59/288 (20,5%; +4,2 pp). În zona ritmului, câmpul generic „antiaritmice” rămâne rar utilizat în bază (de la 5/288 la 10/288), însă amiodarona crește de la 9,7% la 12,2% (35/288; +2,4 pp). Pentru tromboprofilaxie, anticoagulantele cresc la 167/288 (58,0%; +4,5 pp), cu warfarina predominantă și în creștere (148/288; 51,4%; +6,6 pp) și cu ACOD/DOAC în expansiune (43/288; 14,9%; +5,2 pp).

Antiagregantele plachetare urcă la 142/288 (49,3%; +4,2 pp). În prevenția secundară, statinele cresc substanțial la 221/288 (76,7%; +7,6 pp). Tratamentul antidiabetic rămâne stabil global (78/288; 27,1% la ambele momente), cu insulină ușor în scădere (6,9% → 6,6%), ADO ușor în creștere (22,6% → 23,3%), DPP-4/GLP-1 practic neschimbate (0,3%), iar iSGLT2 rămân absenți. Terapia cu fier intravenos rămâne rară, dar crește minim (0,3% → 1,0%) (Figura 45).

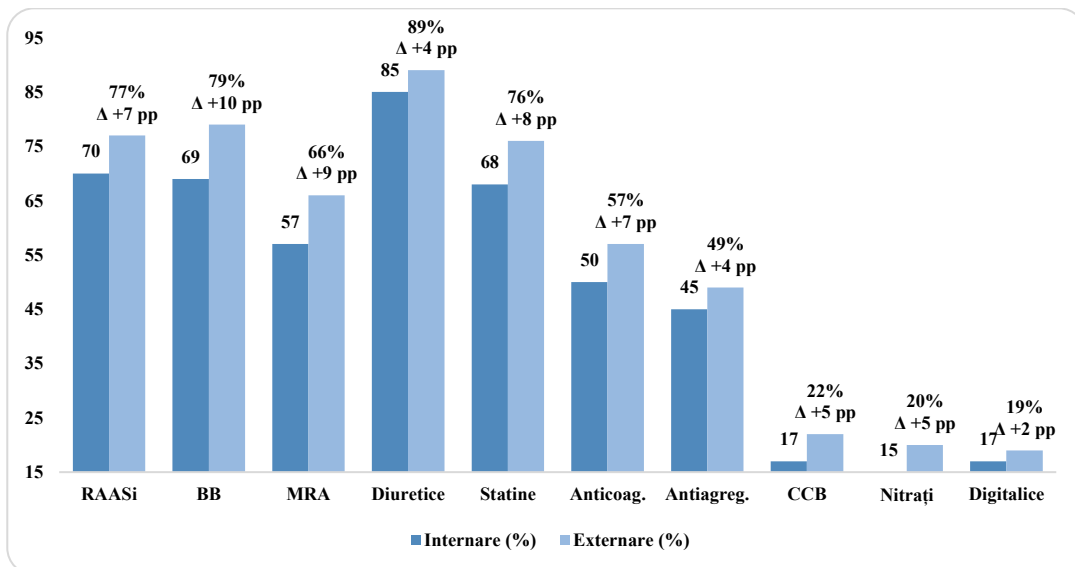


Figura 45. Rata de prescriere a medicamentelor CV până și după externarea pacienților cu IC, (%)

Profilul terapeutic la externare este mai bogat și mai aliniat ghidurilor: creșteri semnificative pentru beta-blocante, ARM, blocada SRAA și statine, cu avansuri suplimentare pentru diuretice, BBC, nitrați și anticoagulante. ARNI rămâne marginal, iar iSGLT2 nu intră încă în uzul curent al lotului în anii analizați, aspect coerent cu disponibilitatea și ritmul de adopție din acea perioadă. Per ansamblu, spitalizarea funcționează ca fereastră de optimizare a terapiei, reflectată cel mai bine de creșterea cu aproape 12 puncte procentuale a GDMT triple la momentul externării (Figura 46). Am analizat rata celor tratați cu terapii “GDMT” la doza țintă, calculată pentru pacienții din 2019–2020 (N = 288) la externare. Am folosit ținte standard (mg/zi): ramipril 10; lisinopril 20; enalapril 20; perindopril 8; losartan 150; valsartan 320; sacubitril/valsartan 200; carvedilol 50; bisoprolol 10; metoprolol 200; nebivolol 10; spironolactonă 50; eplerenonă 50. (Figura 47).

Pentru IECA, la externare se aflau pe terapie 139/288 de pacienți. Dintre aceștia, 59 (42,4%) erau deja la doza țintă. Pe molecule: ramipril a fost predominant și cel mai bine optimizat (76 pacienți, 59,2% la țintă), perindopril a atins ținta la 26,9% (14/52), iar lisinopril și enalapril nu au atins ținta în acest lot (0/5, respectiv 0/6). În ansamblu, IECA arată o optimizare substanțială la externare, dar cu spațiu clar de titrare în continuare la subgrupurile pe perindopril/ lisinopril/ enalapril.

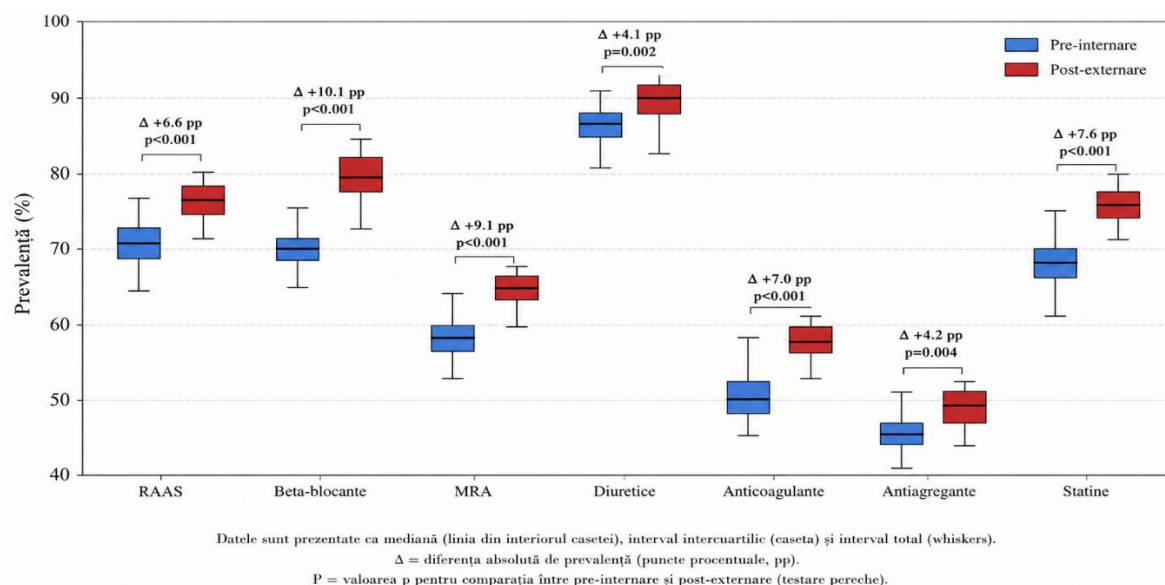


Figura 46. Boxplot al distribuției ratelor de prescriere pentru clasele terapeutice majore, evidențiind optimizarea tratamentului între internare și externare (Δ, %)

Pentru BRA, 78/288 de pacienți erau externați pe această clasă, din care 24 (30,8%) la doza țintă. Detaliat, valsartan atinge ținta la aproape jumătate dintre pacienții înrolați pe moleculă (48,0%, 24/50), pe când losartan nu a atins ținta în acest lot (0/28). Acest contrast sugerează o preferință și/sau titrare mai agresivă pentru valsartan, cu prudență la losartan.

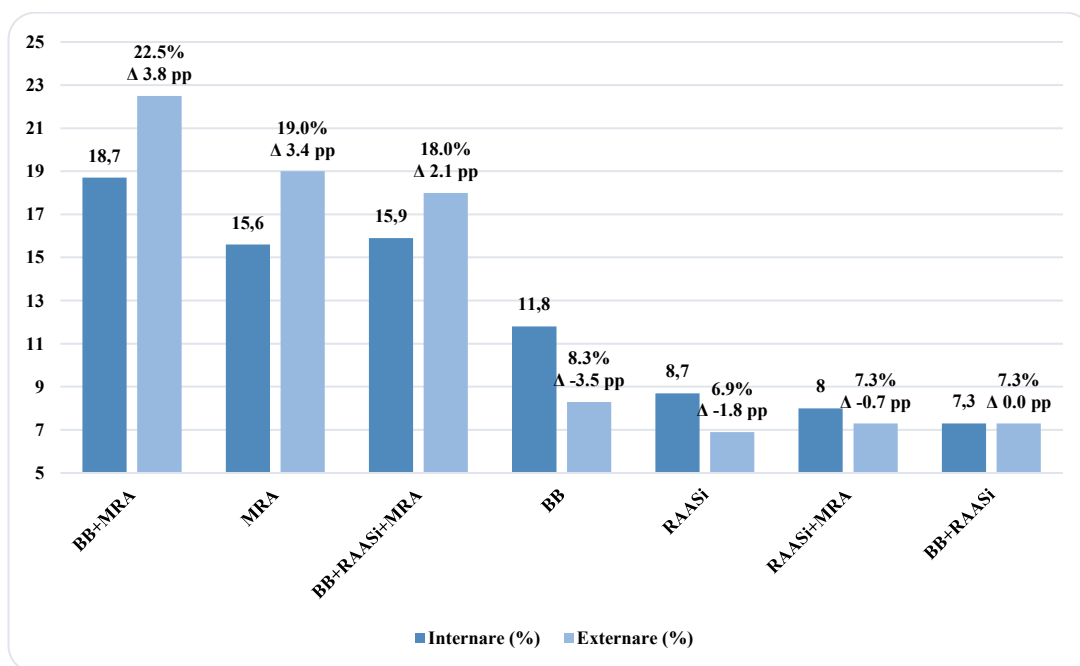


Figura 47. Distribuția combinațiilor terapeutice la internare și externare, (%)

Pentru ARNI (sacubitril/valsartan), utilizarea rămâne foarte redusă (5/288 pacienți), iar niciunul nu atinge ținta — o constatare explicabilă prin adopția încă incipientă în perioada analizată și, probabil, titrarea încă în curs.

Pentru beta-blocante, clasa este larg utilizată la externare (229/288). Din aceștia, 114 (49,8%) sunt deja la doza țintă. Pe molecule, bisoprololul este cel mai frecvent și relativ bine

optimizat (19,0% dintre cei pe bisoprolol la doză țintă), urmat de carvedilol (14,6%), nebivolol (15,4%) și metoprolol (13,0%). Deși aproape jumătate dintre pacienții pe beta-blocant sunt la țintă, jumătatea cealaltă rămâne sub-țintă, ceea ce indică nevoie de titrare continuă post-externare (în funcție de toleranță, frecvență, TA, comorbidități) (Figura 48).

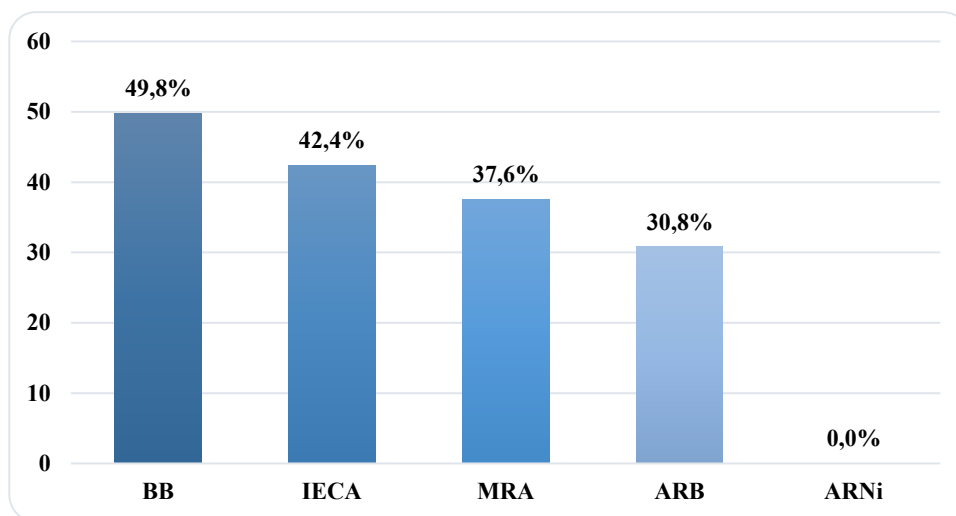


Figura 48. Rata atingerii dozelor recomandate a preparatelor GDMT la externarea pacienților cu IC, (%)

Pentru antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM), 194 din 288 pacienți erau pe tratament la externare, dintre care 73 (37,6%) atingeau doza țintă. Spironolactona a fost utilizată aproape exclusiv (192 pacienți), cu 37,5% dintre aceștia titrați la doza țintă, în timp ce eplerenona a fost administrată izolat (1 pacient), acesta atingând doza țintă, însă numărul este insuficient pentru concluzii relevante. Per ansamblu, datele indică o utilizare largă a ARM, dar cu o titrare incompletă până la momentul externării.

Privind global optimizarea terapiei, la externare cele mai mari rate de atingere a dozei țintă se înregistrează pentru beta-blocante (49,8%) și IECA (42,4% dintre pacienții tratați), urmate de ARM (37,6%). BRA prezintă o rată mai modestă (30,8%), iar ARNI rămâne net subutilizat din perspectiva titrării, fără pacienți la doza țintă. La nivel de molecule, ramiprilul (IECA) și valsartanul (BRA) se evidențiază prin proporții mai mari de atingere a țintei terapeutice în rândul pacienților tratați (Anexa 11).

În ansamblu, momentul externării reflectă o etapă intermediară de optimizare terapeutică: există deja proporții relevante de pacienți la doze țintă în clasele majore, dar persistă un potențial important de titrare ulterioară în ambulator, în special pentru losartan, perindopril, lisinopril, enalapril și, în mod particular, pentru ARNI, unde atât penetrarea, cât și titrarea rămân limitate în perioada 2019–2020 (Figura 49).

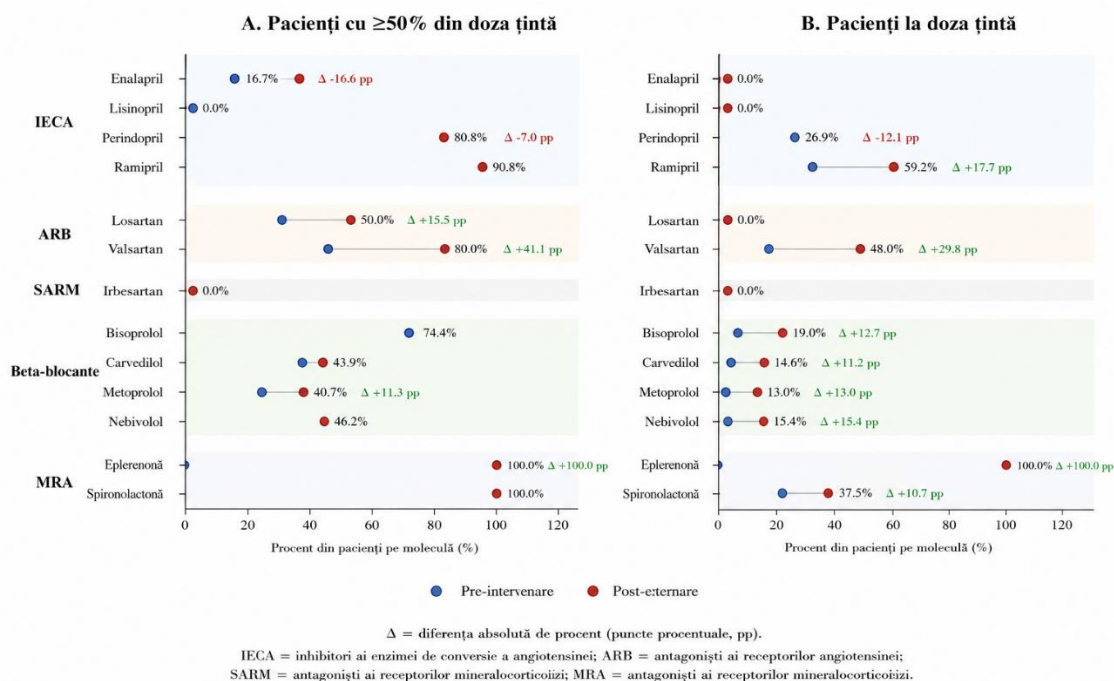


Figura 49. Ratele de atingere a pragului de $\geq 50\%$ din doza țintă și a dozei țintă pentru terapiile cu impact prognostic, înainte de internare și după externare (2019–2020)

În ceea ce privește combinațiile terapeutice conforme ghidurilor (GDMT), după spitalizare se observă o intensificare clară a terapiei. Schema triplă (beta-blocant + inhibitor SRAA + ARM) crește de la 46 din 289 pacienți (15,9%) înainte de internare la 52 din 289 (18,0%) după externare, corespunzător unei creșteri absolute de 6 pacienți (+2,1 puncte procentuale), aceasta fiind cea mai relevantă modificare dintre combinațiile majore (figura 46). În paralel, combinațiile de două clase – în special beta-blocant + inhibitor SRAA și inhibitor SRAA + ARM – cresc moderat, sugerând atât inițierea terapiei duale la unii pacienți, cât și escaladarea de la două la trei clase la alții. Concomitent, proporția pacienților fără tratament sau în monoterapie scade ușor, confirmând direcția generală de optimizare terapeutică la externare. Cvadrupla GDMT (BB+RASi+ARM+iSGLT2) rămâne rară/marginală în acest set (utilizarea iSGLT2 este foarte redusă în perioada acoperită), deci majoritatea câștigului vine din combinarea BB + RASi ± ARM.

7.2. Medicația non-CV administrată pacienților din lotul de cercetare

Tratamentul cu antidiabetice orale rămâne larg utilizat și stabil în ansamblul cohorței. La internare proporția este 22,6% cu 65 din 288 de pacienți, iar la externare 23,3% cu 67 din 288 de pacienți, ceea ce înseamnă o creștere de 0,7 puncte procentuale. Acest profil indică ajustări ținute în spital, fără schimbări ample de clasă în perioada acută (Anexa 12).

Insulina se menține la un nivel moderat și ușor descendent. Proporția este 6,9% preinternare cu 20 din 288 de pacienți și 6,6% la externare cu 19 din 288 de pacienți, diferența fiind minus 0,3 puncte procentuale. Este plauzibilă trecerea selectivă a unor pacienți către scheme orale atunci când controlul glicemic și contextul clinic au permis.

Clasele moderne pentru diabet au o penetrare foarte mică în perioada analizată. Inhibitorii SGLT2 sunt 0% atât înainte cât și după spitalizare. Inhibitorii DPP4 sunt de asemenea 0% înainte și după. Agoniștii GLP1 apar izolat la 0,3% la externare cu 1 din 288 de pacienți și rămân neschimbați față de internare, în acord cu etapa de adopție timpurie și cu accesul limitat în acei ani.

Alopurinolul este prezent la o minoritate stabilă. Proporția este 0,7% la externare cu 2 din 288 de pacienți, fără diferențe față de internare. Aceasta reflectă un subgrup mic cu hiperuricemie sau gută la care tratamentul a fost menținut consecvent.

Utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene rămâne rară, dar cu o mică creștere. Proporția este 0,3% la internare cu 1 din 288 de pacienți și 0,7% la externare cu 2 din 288 de pacienți, diferența fiind plus 0,4 puncte procentuale. Prudența este justificată în insuficiența cardiacă prin riscul de retenție hidro sodată și afectare renală.

Steroizii orali au un profil similar, de utilizare punctuală. Proporția este 0,3% la internare cu 1 din 288 de pacienți și 0,7% la externare cu 2 din 288 de pacienți, cu o creștere de 0,4 puncte procentuale. Inițierea pare legată de exacerbări inflamatorii sau respiratorii tratate în spital. Steroizii inhalatori se mențin constanți. Proporția este 1,4% atât înainte cât și după spitalizare, cu 4 din 288 de pacienți. Acest profil sugerează un subgrup stabil cu astm sau BPOC la care terapia inhalatorie este menținută.

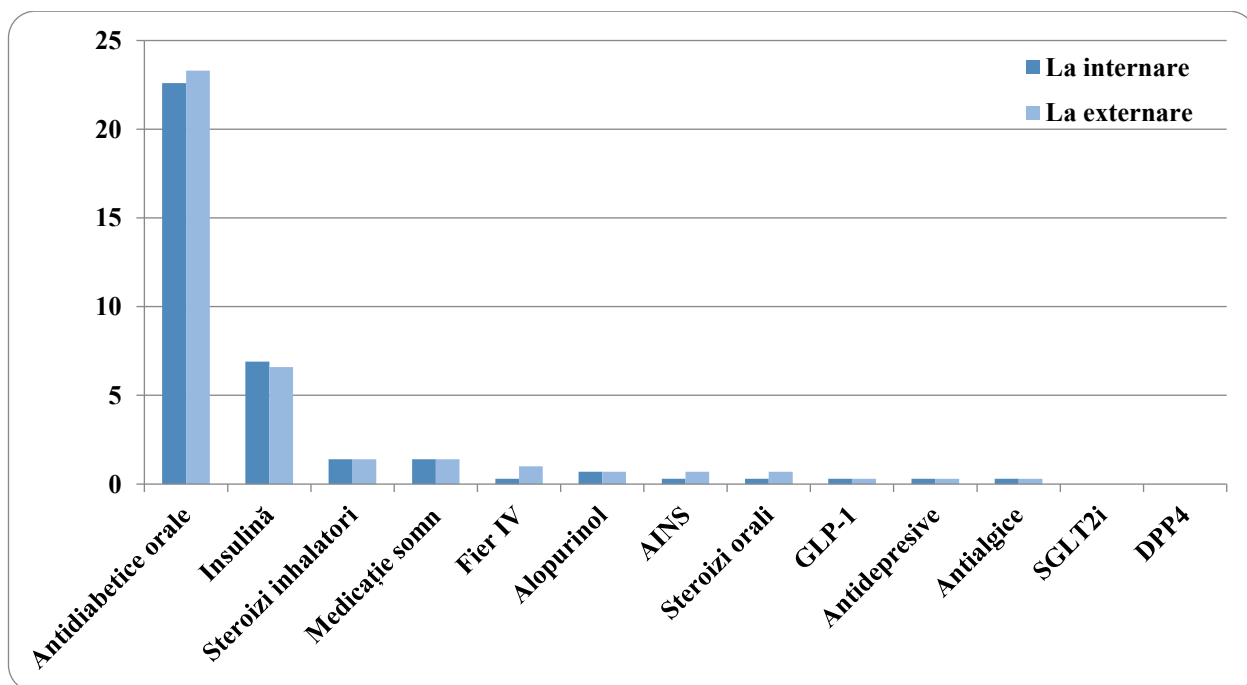


Figura 50. Compararea medicației non-cardiovasculare înainte de internare și după externare la pacienții cu insuficiență cardiacă, (%)

Tratamentul psihiatric rămâne foarte puțin reprezentat. Antidepresivele sunt 0,3% la externare cu 1 din 288 de pacienți și nu se modifică față de internare. Terapia pentru somn este

1,4% la externare cu 4 din 288 de pacienți, de asemenea fără variații. Aceste constante indică stabilitate a tratamentelor cronice sau non inițiere în episodul spitalicesc, când prioritățile clinice au fost altele.

Medicația antialgică non AINS este rară și stabilă. Proporția este 0,3% atât la internare cât și la externare, cu 1 din 288 de pacienți, ceea ce sugerează utilizare punctuală și selectivă.

Fierul intravenos este singura intervenție non cardiovasculară care arată o creștere clară pe parcursul spitalizării. Proporția urcă de la 0,3% la internare cu 1 din 288 de pacienți la 1,0% la externare cu 3 din 288 de pacienți, diferența fiind plus 0,7 puncte procentuale. Această tendință semnalează identificarea și corectarea deficitară a fierului în spital, cu impact potențial favorabil pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și carență documentată (Figura 50).

Încărcătura totală non cardiovasculară la externare este redusă. În cazurile în care s-a consemnat variabila numărul altor medicamente non cardiovasculare numărul de pacienți cu valoare disponibilă este 81, mediana este 1 cu interval intercuartil 1 până la 1, iar media este 1,09 cu deviație standard 0,36. În practică, majoritatea pacienților pleacă din spital cu aproximativ un singur medicament non cardiovascular pe lângă schema cardiovasculară.

Sinteza prescrierii la externare (post-spitalizare) în funcție de tipul insuficienței cardiace, pentru lotul 2019–2020, au demonstrat următoarele rezultate stipulate în Anexa 13. În primul rând, decongestia rămâne elementul dominant, mai ales la fracție de ejeție redusă. Diureticele orale sunt aproape universale în ICFER (96,8%) și ICFeuR (95,3%), scăzând la ICFeP (84,5%). Acest gradient sugerează o încărcătură congestivă mai frecventă sau mai severă în ICFER/ICFeuR față de ICFeP.

7.3. Medicația administrată la înrolare în funcție de tipul insuficienței cardiace

Sinteza prescrierii la externare în funcție de tipul insuficienței cardiace, pentru lotul 2019–2020, au demonstrat următoarele rezultate stipulate în Anexa 13. În primul rând, decongestia rămâne elementul dominant, mai ales la fracție de ejeție redusă. Diureticele orale sunt aproape universale în ICFER (96,8%) și ICFeuR (95,3%), scăzând la ICFeP (84,5%). Acest gradient sugerează o încărcătură congestivă mai frecventă sau mai severă în ICFER/ICFeuR față de ICFeP.

Terapia „disease-modifying” este clar prioritizată când FE este scăzută. Blocada SRAA (IECA/BRA/ARNI) atinge 80,6% în ICFER și 79,7% în ICFeuR, coborând la 74,8% în ICFeP. Beta-blocantele urmează un tipar asemănător (85,5% în ICFER; 82,8% în ICFeuR; 76,1% în ICFeP). Cel mai pregnant contrast se vede la ARM, foarte folosite în ICFER (87,1%) și ICFeuR (82,8%), dar semnificativ mai rar în ICFeP (53,5%). Per ansamblu, aceste cifre indică o aliniere

consecvență la ghidurile pentru ICFER/ICFEUR, cu o selecție mai nuanțată a ARM în ICFEP (unde beneficiul este mai dependent de profilul clinic/biologic).

În sfera prevenției secundare se văd nuanțe între fenotipuri. Statinele sunt folosite la 79,7% din ICFEuR și 79,4% din ICFEP, dar la 67,7% din ICFER—probabil reflectând încărcătura aterosclerotică și comorbiditățile diferite între grupuri. La tromboprolifaxie, anticoagulantele sunt cele mai frecvente în ICFEuR (75,0%), apoi în ICFER (59,7%) și ICFEP (51,6%), ceea ce poate sugera prevalență mai mare a fibrilației atriale sau alte indicații în ICFEUR/ICFER. În schimb, antiagregantele sunt mai des utilizate în ICFEP (55,5%) decât în ICFER (41,9%) sau ICFEUR (39,1%), întărind ipoteza unui profil ischemic/aterosclerotic mai pronunțat în ICFEP (Figura 51).

Medicația simptomatică/antihipertensivă conturează diferențe de profil. Blocantele canalelor de calciu cresc odată cu FE (26,5% ICFEP vs 18,8% ICFEuR și 16,1% ICFER), compatibil cu control tensional și tolerabilitate mai bună în ICFEP. Nitrații au tendință inversă (33,9% ICFER; 21,9% ICFEuR; 14,2% ICFEP), semn al unei nevoi mai mari de reducere a preîncărcării/antianginoase în ICFER. Digitalicele urmează același tipar orientat spre FE redusă (40,3% ICFER; 23,4% ICFEuR; 10,3% ICFEP), coerent cu controlul frecvenței (de ex., în FiA) și ameliorarea simptomelor preponderent în ICFER.

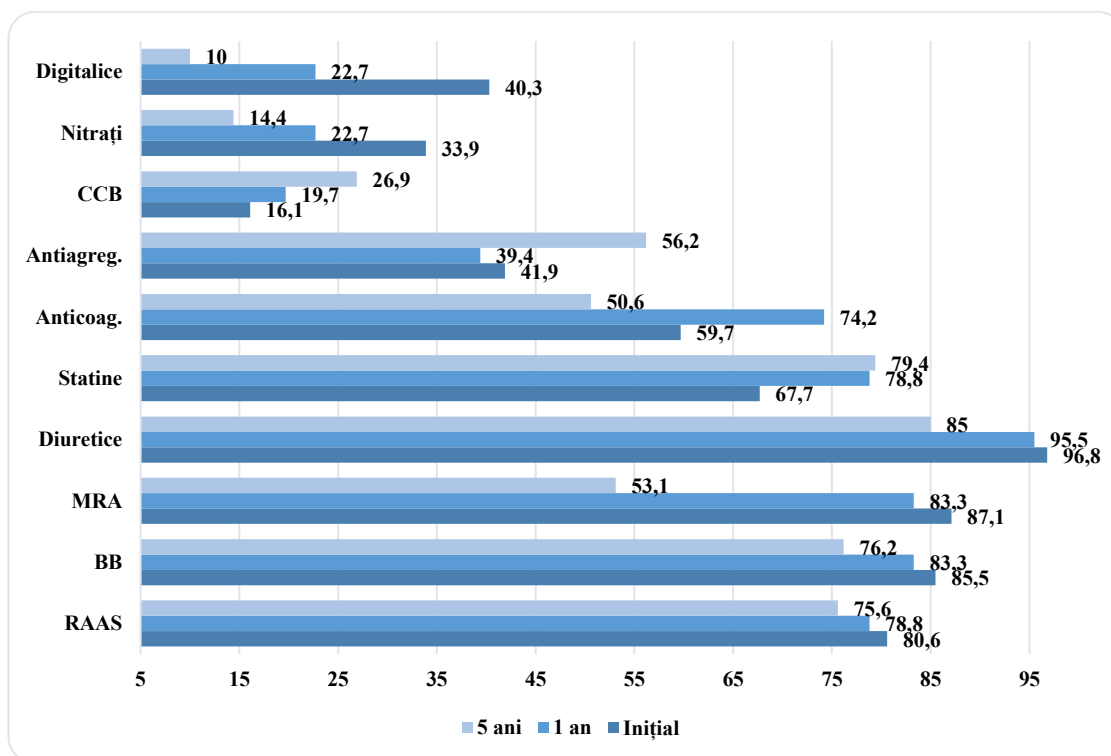


Figura 51. Rata de prescriere a medicației CV în funcție de tipul IC, (%)

La externare, GDMT (SRAA, beta-blocant, ARM) este marcat mai prezentă în ICFER/ICFEUR, în timp ce ICFEP primește mai rar ARM și are un profil mai antihipertensiv/antianginos (BBC, antiagregante). Diureticele rămân fundamentul în toate tipurile, aproape universale în FE redusă. Anticoagularea este mai frecventă în ICFEuR/ICFER, probabil

prin FiA mai prezentă, iar digitalicele se concentrează în ICFER. Acest tablou susține ideea că tipul FE modelează consistent strategia terapeutică: intensificare de disease-modifying când FE e redusă, respectiv management cardiovascular multimodal în ICFEP (control tensional/ischemic), păstrând în centru decongestia pentru toate grupurile.

Ne-am propus de a analiza impactul numărului de terapii GDMT la externare — definite ca prezența oricăreia dintre SRAA/ARNI/IECA/BRA, beta-blocant, ARM și iSGLT2 — asupra rezultatelor la 1 an. Analiza include pacienții înrolați în perioada 2019–2020. Pentru mortalitate am avut foarte puține evenimente, astfel că inferența modelată nu ar fi robustă; raportăm doar frecvențele

În primul rând, expunerea la GDMT la externare este distribuită astfel: 0 clase la o mică minoritate, 1–2 clase la aproximativ jumătate dintre pacienți, iar 3 clase la cel mai numeros subgrup. Mortalitatea totală este de 0,7%, ceea ce nu permite modelare stabilă; pe niveluri GDMT procentele variază între 0 și circa 1%.

Pentru spitalizările pentru insuficiență cardiacă, am utilizat un model Poisson neajustat cu GDMT tratată ca variabilă continuă (0–3). Fiecare clasă GDMT suplimentară se asociază cu un IRR de aproximativ 1,23, Î 95% 1,00–1,52, p 0,055. Descriptiv, proporția pacienților cu cel puțin o readmisie pentru IC este redusă la cei fără GDMT, mai ridicată la cei cu 1 și 3 clase, și intermediară la cei cu 2 clase. Această tendință ușor ascendentă în modelul de număr trebuie interpretată cu prudență.

Pentru numărul total de zile spitalizate la 1 an, modelul Poisson indică o asociere pozitivă, dar modestă, între intensificarea GDMT și povara de spitalizare: IRR = 1,21 pentru fiecare clasă suplimentară, cu IC95% 1,10–1,32 și $p < 0,001$. Cu alte cuvinte, pe măsură ce pacienții sunt externați cu mai multe clase de terapie disease-modifying, media zilelor de spitalizare în următorul an tinde să fie mai mare.

Această relație nu trebuie interpretată ca efect cauzal al GDMT asupra spitalizării. Explicația cea mai probabilă este confuzia prin indicație: pacienții cu un tablou clinic mai sever primesc, în mod justificat, mai multe clase GDMT la externare și, în același timp, au un risc intrinsec mai mare de reinternări și utilizare a serviciilor spitalicești. Pentru a aproxima mai corect relația, este indicată o analiză ajustată pentru severitate și comorbidități (de exemplu: vârstă, sex, fenotip pe fracția de ejeție, funcție renală, NT-proBNP, tensiune arterială, diabet, BPOC, boală coronariană). În plus, dacă distribuția zilelor de spitalizare prezintă supradispersie, un model negative binomial ar fi mai adecvat decât Poisson, iar pentru reducerea confuziei prin indicație poate fi utilă o abordare prin ponderare (de tip propensity score) sau alte metode de ajustare robustă.

7.4. Medicația administrată la 5 ani de la înrolarea în cercetare

La 5 ani, în rândul pacienților cu date disponibile ($n = 186$), utilizarea beta-blocantelor este de 78,4% (IC95% 71,9–83,7), cu o predominanță clară a bisoprololului 39,5% (32,7–46,6) față de metoprolol 19,5% (14,4–25,8) și carvedilol 13,5% (9,3–19,2), diferența dintre bisoprolol și metoprolol fiind semnificativă statistic ($z = 4,22$, $p = 2,45 \times 10^{-5}$).

Pe axa SRAA, inhibitorii enzimei de conversie (IECA) sunt utilizați la 45,4% (38,4–52,6), predominant ramipril 24,3% (18,7–31,0) și perindopril 14,6% (10,2–20,4), în timp ce blocanții receptorilor de angiotensină (BRA/BRA) sunt prezenți la 29,7% (23,6–36,7), în principal losartan 17,3% (12,5–23,4), candesartan 7,0% (4,0–11,7) și valsartan 3,2% (1,5–6,9). ARNI rămân rar utilizați, la doar 1,1% (0,3–3,9). Comparativ, IECA sunt semnificativ mai frecvente decât BRA ($z = 3,11$, $p = 0,0019$), iar ambele clase depășesc net ARNI (IECA vs. ARNI: $z = 10,09$, $p < 0,0001$; BRA vs. ARNI: $z = 7,63$, $p = 2,31 \times 10^{-14}$).

Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM) sunt utilizați la 61,6% (54,4–68,3), iar iSGLT2 la 58,1% (50,9–64,9), predominant dapagliflozin 57,0% (49,8–63,9), în timp ce empagliflozin apare rar, 1,1% (0,3–3,8). Diferența între ARM și iSGLT2 nu este semnificativă ($z = 0,70$, $p = 0,485$). Diureticele sunt administrate la 75,1% (68,4–80,8), cu predominanța torasemidului 50,3% (43,1–57,4), urmat de indapamid 14,6% (10,2–20,4) și furosemid 5,4% (3,0–9,7); diferența dintre torasemid și furosemid este puternic semnificativă ($z = 9,63$, $p < 0,0001$) (Anexa 14).

Anticoagularea este prezentă la 50,8% (43,7–57,9), fiind dominată de anticoagulatele orale directe, în special rivaroxaban 44,9% (37,9–52,1), în timp ce ceilalți DOAC sunt marginali (apixaban 0,0% [0,0–2,0], dabigatran 0,0% [0,0–2,0]). Antagoniștii vitaminei K sunt rar utilizați — warfarină 3,8% (1,8–7,6) și acenocumarol 2,2% (0,8–5,4) —, diferența dintre DOAC și AVK fiind majoră și semnificativă statistic ($z = 10,27$, $p < 0,0001$). Antiagregarea plachetară se observă la 41,1% (34,2–48,3), cu aspirină 27,0% (21,1–33,8) și aspirină-C 13,0% (8,9–18,6), în timp ce clopidogrel este 1,1% (0,3–3,9) și ticagrelor 0,0% (0,0–2,0); aspirină ($\pm$ C) depășește clar clopidogrelul ($z=9,27$, $p<0,0001$).

Blocantele canalelor de calciu sunt 26,5% (20,7–33,3), mai ales amlodipină 13,5% (9,3–19,2) și lercanidipină 8,1% (5,0–12,9), cu nifedipină retard 4,9% (2,6–9,0); diferența amlodipină vs. lercanidipină nu atinge semnificația ($z=1,67$, $p=0,094$). Hipolipemianțele au o utilizare de 69,7% (62,8–75,9), cu rosuvastatină 61,6% (54,4–68,3) și atorvastatină 8,1% (5,0–12,9). Digoxina este 15,1% (10,7–21,0), iar antiaritmicele 15,1% (10,7–21,0) — amiodaronă 11,4% (7,5–16,7) și propafenonă 3,8% (1,8–7,6). Nitrații sunt consemnați la 97,3% (93,8–98,8), în principal „sublingual la nevoie” 82,2% (76,0–87,0), cu forme prelungite $\pm$ s/l 13,5% (9,3–19,2) și Kardiket

1,6% (0,6–4,7); această distribuție reflectă codarea frecventă a administrării „la nevoie”, nu neapărat terapie continuă.

În afara ariei CV, antidiabeticele (fără iSGLT2) apar la 20,5% (15,3–26,9), cu metformină 17,3% (12,5–23,4) și insulină 2,7% (1,2–6,2), iar antidepresivele la 3,2% (1,5–6,9). Antianemice: 16,8% (12,1–22,8), aproape integral Fe oral 16,8% (12,1–22,8), cu Fe i/v 0,0% (0,0–2,0), Vitamina B 0,0% (0,0–2,0) și eritropoietină 0,0% (0,0–2,0). Terapie respiratorie: 4,9% (2,6–9,0), în principal steroizi inhalatori 4,3% (2,2–8,3), cu utilizare minimă de anticolinergice 0,5% (0,1–3,0) și absență pentru β 2-agoniști, antagoniști de leucotriene și combinații prelungite 0,0% (0,0–2,0) fiecare. Antidepresive: 3,2% (1,5–6,9), cu triciclice 1,6% (0,6–4,7), ISRS 1,1% (0,3–3,9), IMAO 0,5% (0,1–3,0) și ISRS+NA 0,0% (0,0–2,0). medicație TGI: 45,9% (38,9–53,1), dominată de combinații 22,2% (16,8–28,7) și IPP 21,1% (15,8–27,5), cu contribuții mici pentru enzime 1,6% (0,6–4,7), antacide 0,5% (0,1–3,0), iar AINS, AIS și imunoterapie GI 0,0% (0,0–2,0) fiecare. Terapie anticanceroasă: 1,1% (0,3–3,9), prin terapie țintă 0,5% (0,1–3,0), cu chimioterapie, imunoterapie, radioterapie, chirurgie și chirurgie+medicație+radio la 0,0% (0,0–2,0) fiecare.

Per ansamblu, cohorta la 5 ani evidențiază penetrare ridicată a GDMT (betablocant, SRAA — preponderent IECA —, ARM și iSGLT2), control volemic susținut cu torasemid dominant ($p<0,0001$ vs. furosemid), profil tromboembolic tratat în principal cu AVK ($p<0,0001$ vs. DOAC) și prevenție antiplachetară axată pe aspirină ($p<0,0001$ vs. clopidogrel), în timp ce în sfera non-CV domină metformina cu insulină utilizată rar.

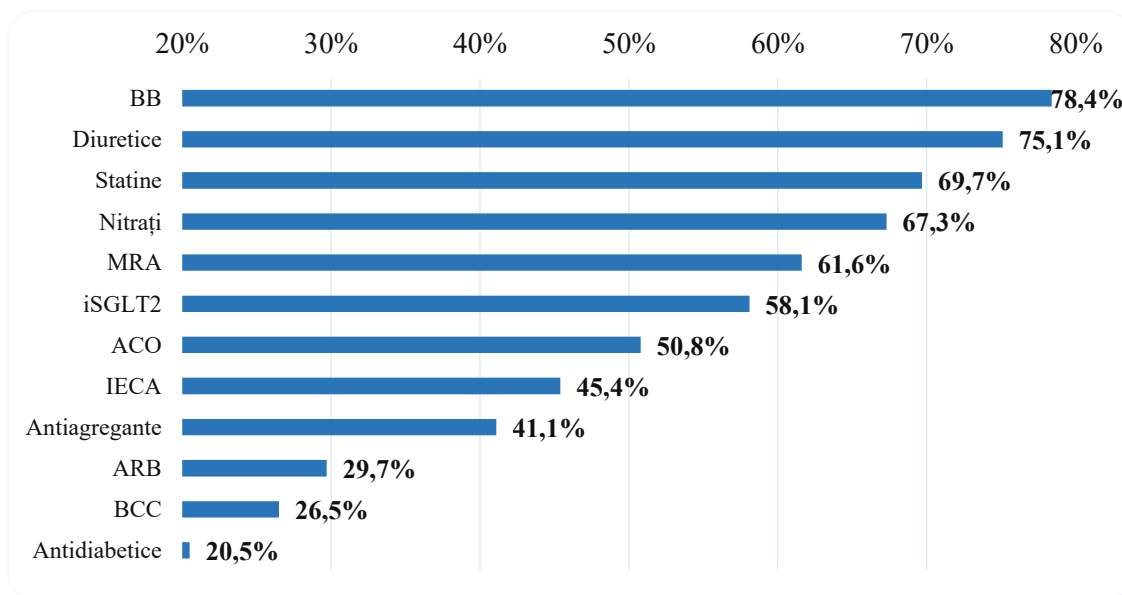


Figura 52. Distribuția utilizării medicației la 5 ani de la înrolare

La nivel de pacient, intensitatea terapeutică evidențiază o predominanță a schemelor complete. Cea mai frecventă combinație este terapia în 4 piloni — beta-blocant + SRAA/ARNI + ARM + iSGLT2 — prezentă la 25,1% (IC95% 19,5–31,7).

Urmează combinațiile în 3 piloni, dintre care beta-blocant + SRAA/ARNI + ARM apare la 16,2% (IC95% 11,7–22,1), beta-blocant + SRAA/ARNI + iSGLT2 la 13,1% (IC95% 9,0–18,6), SRAA/ARNI + ARM + iSGLT2 la 4,7% (IC95% 2,5–8,7) și beta-blocant + ARM + iSGLT2 la 4,2% (IC95% 2,1–8,0) (Tabelul 31).

Combinațiile în 2 piloni sunt mai puțin frecvente: Beta blocant + SRAA/ARNI 7,3% (4,4–11,9), iar fiecare dintre Beta blocant + ARM, Beta blocant + iSGLT2, SRAA/ARNI + ARM, SRAA/ARNI + iSGLT2 apare la 2,6% (1,1–6,0); ARM + iSGLT2 este rară, 1,0% (0,3–3,7). Monoterapia pe un singur pilon este relativ rară: Beta blocant 4,2% (2,1–8,0), ARM 3,1% (1,4–6,7), iSGLT2 2,6% (1,1–6,0), SRAA/ARNI 1,6% (0,5–4,5). Proporția pacienților fără niciun pilon documentat la 5 ani este 5,8% (3,2–10,0).

Tabelul 31. Distribuția combinațiilor terapeutice GDMT la pacienții cu insuficiență cardiacă

Combinație terapeutică	N (abs.)	%	IC95%
Nici un preparat	11	5,8%	3,2–10,0
Beta-blocant	8	4,2%	2,1–8,0
SRAA/ARNI	3	1,6%	0,5–4,5
ARM	6	3,1%	1,4–6,7
iSGLT2	5	2,6%	1,1–6,0
Beta-blocant + SRAA/ARNI	14	7,3%	4,4–11,9
Beta-blocant + ARM	5	2,6%	1,1–6,0
Beta-blocant + iSGLT2	6	3,1%	1,4–6,7
SRAA/ARNI + ARM	5	2,6%	1,1–6,0
SRAA/ARNI + iSGLT2	5	2,6%	1,1–6,0
ARM + iSGLT2	2	1,0%	0,3–3,7
Beta-blocant + SRAA/ARNI + ARM	31	16,2%	11,7–22,1
Beta-blocant + SRAA/ARNI + iSGLT2	25	13,1%	9,0–18,6
Beta-blocant + ARM + iSGLT2	8	4,2%	2,1–8,0
SRAA/ARNI + ARM + iSGLT2	9	4,7%	2,5–8,7
Beta-blocant + SRAA/ARNI + ARM + iSGLT2	48	25,1%	19,5–31,7

În linii generale, 1 din 4 pacienți atinge schema completă în 4 piloni, încă 1 din 3 se află pe 3 piloni (mai ales cuplat cu Beta blocant și SRAA/ARNI), iar monoterapia sau absența pilonilor reprezintă sub 15% cumulativ (figura 53).

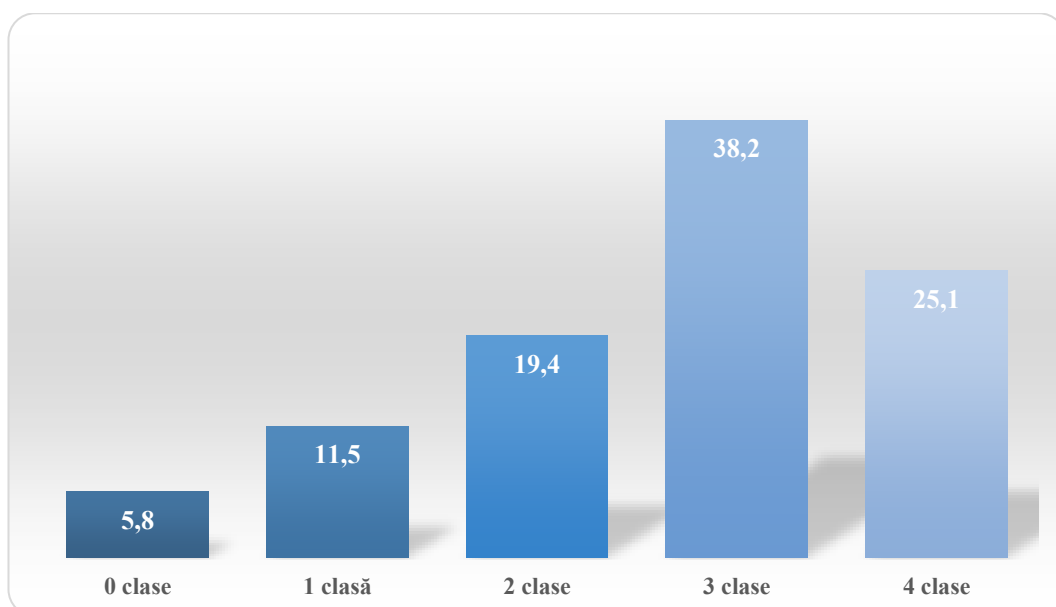


Figura 53. Intensitatea terapiei ghidate în insuficiența cardiacă: distribuția pacienților în funcție de numărul de clase terapeutice administrate, (%)

La analiza combinațiilor terapeutice GDMT, medicația la 1 an a rămas practic neschimbată, fără modificări clinice sau statistic semnificative față de externare.

Comparând rata de prescriere după externare în anii 2019–2020 cu situația la 5 ani se observă câteva tendințe clare, iar evaluarea statistică s-a făcut cu testul z pentru două proporții independente și cu raportarea intervalelor de încredere de 95%.

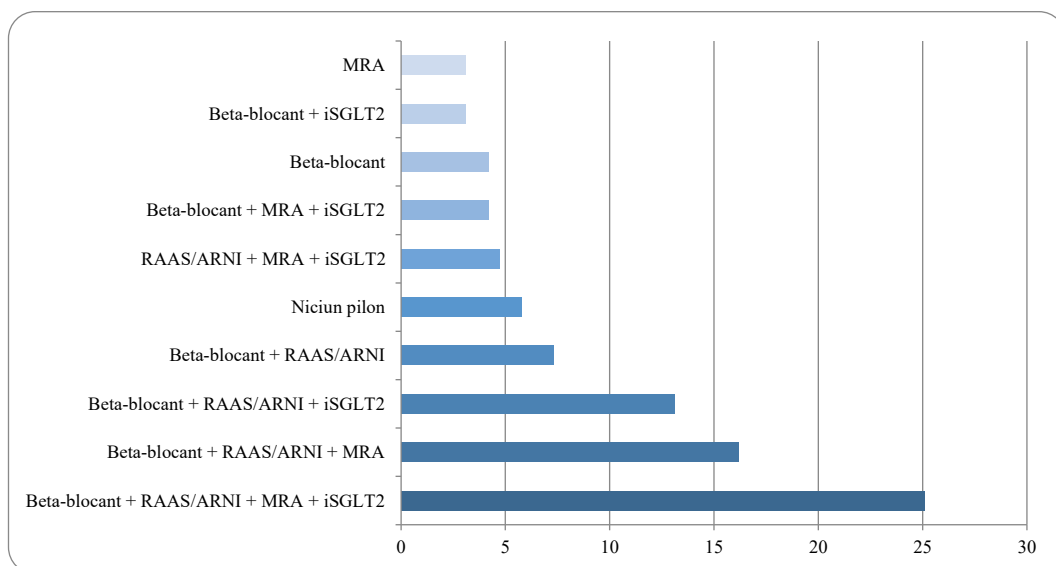


Figura 54. Combinațiile terapeutice administrate pacienților la 5 ani de la înrolare

Comparând externarea din 2019–2020 cu 5 ani, betablocantele sunt 79,5% (IC95% 74,5–83,8) la externare și 78,4% (71,9–83,7) la 5 ani, diferența fiind de –1,1 puncte procentuale, $p=0,751$, ceea ce indică stabilitate. IECA sunt 48,3% (42,6–54,0) la externare și 45,4% (38,4–52,6) la 5 ani, diferență –2,9 puncte procentuale, $p=0,486$, fără semnificație; BRA sunt 27,1% (22,3–32,5) la externare și 29,7% (23,6–36,7) la 5 ani, diferență +2,6 puncte procentuale, $p=0,536$, în

timp ce ARNI rămân rare cu 1,7% (0,7–4,0) la externare și 1,1% (0,3–3,9) la 5 ani, diferență –0,6 puncte procentuale, $p=0,641$. ARM scad de la 67,2% (61,6–72,4) la externare la 61,6% (54,4–68,3) la 5 ani, diferență –5,6 puncte procentuale, $p=0,173$, fără semnificație. Inhibitorii SGLT2 pornesc practic de la zero la externare și ajung la 58,1% (50,9–64,9) la 5 ani, diferență de ordinul a +58 de puncte procentuale, $p<0,001$, reprezentând schimbarea majoră și clinic relevantă. Diureticele sunt 77,4% (72,3–81,9) la externare și 75,1% (68,4–80,8) la 5 ani, diferență –2,3 puncte procentuale, $p=0,545$, stabilitate practic. Statinele cresc discret de la 66,3% (60,7–71,5) la externare la 69,7% (62,8–75,9) la 5 ani, diferență +3,4 puncte procentuale, $p=0,429$, fără semnificație. Antiagregantele rămân apropiate, 39,6% (34,1–45,3) la externare și 41,1% (34,2–48,3) la 5 ani, diferență +1,5 puncte procentuale, $p=0,747$.

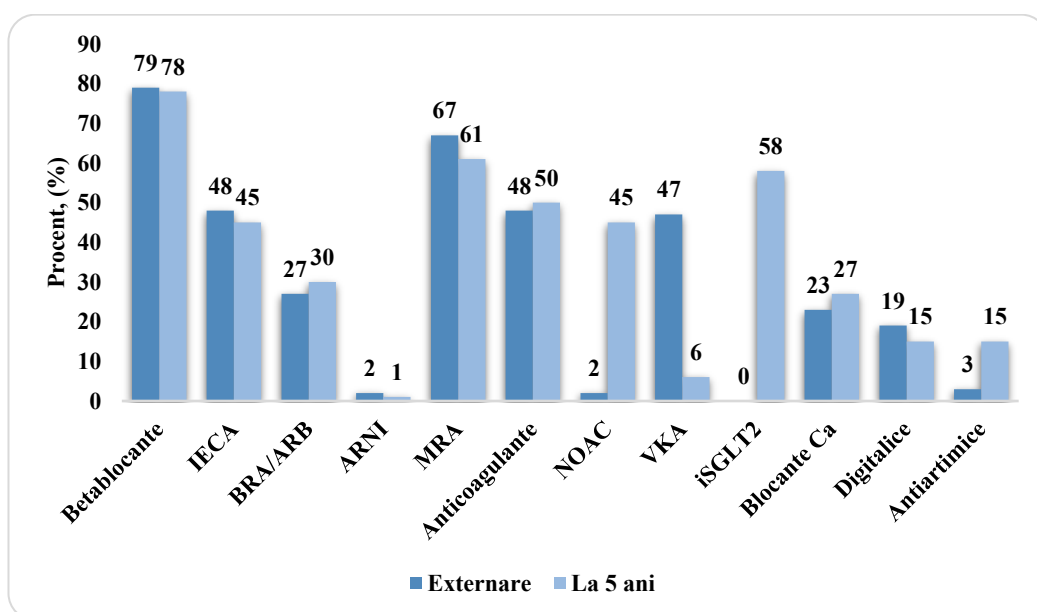


Figura 55. Rata prescrierii preparatelor GDMT la 5 ani în comparație cu terapia inițială, (%)

. Blocantele canalelor de calciu cresc moderat, aproximativ 22,6% cumulat la externare și 26,5% (20,7–33,3) la 5 ani, diferență +3,9 puncte procentuale, $p=0,299$. Digoxina scade de la 18,8% (14,7–23,7) la externare la 15,1% (10,7–21,0) la 5 ani, diferență –3,7 puncte procentuale, $p=0,292$. Antiaritmicele rămân similare, aproximativ 12–14% la externare comparativ cu 15,1% (10,7–21,0) la 5 ani, $p=0,508$. Nitrații cresc de la 19,1% (15,0–24,0) la 97,3% (93,8–98,8), $p<0,001$, aspect ce reflectă în principal consemnarea administrării sublingual la nevoie la 5 ani, nu neapărat terapie continuă (Tabelul 32). Anticoagularea totală este comparabilă, aproximativ 48,6% la externare și 50,8% (43,7–57,9) la 5 ani, diferență +2,2 puncte procentuale, $p=0,632$; însă structura se modifică substanțial la 5 ani în favoarea ACOD, cu rivaroxaban 44,9% (37,9–52,1),

warfarină 3,8% (1,8–7,6), acenocumarol 2,2% (0,8–5,4), apixaban 0,0% (0,0–2,0) și dabigatran 0,0% (0,0–2,0) (Figura 54).

Tabelul 32. Rata prescrierii preparatelor GDMT la 5 ani în comparație cu terapia inițială

Clasă/Subclasă	Externare 2019–2020 (k/N, % + IC95%)	La 5 ani (k/N, % + IC95%)	Δ pp (5Y–Ext)	p
Betablocante	229/288 — 79,5% (74,5–83,8%)	145/185 — 78,4% (71,9–83,7%)	-1.1	0.7670
IECA	139/288 — 48,3% (42,6–54,0%)	84/185 — 45,4% (38,4–52,6%)	-2.9	0.5434
BRA/BRA	78/288 — 27,1% (22,3–32,5%)	55/185 — 29,7% (23,6–36,7%)	+2.6	0.5321
ARNI	5/288 — 1,7% (0,7–4,0%)	2/185 — 1,1% (0,3–3,9%)	-0.6	0.5648
ARM	193/288 — 67,0% (61,4–72,2%)	114/185 — 61,6% (54,4–68,3%)	-5.4	0.2305
Anticoagulante (total)	48,6	50,8	+2,2	0,632
ACOD (total)	1,4	44,9	+43,5	<0,001
AVK (total)	47,2	6,0	-41,2	<0,001
iSGLT2	0,0	58,1	+58,1	<0,001
Blocante canale Ca	65/288 — 22,6% (18,1–27,7%)	49/185 — 26,5% (20,7–33,3%)	+3.9	0.3310
Digoxină / Digitalice	54/288 — 18,8% (14,7–23,7%)	28/185 — 15,1% (10,7–21,0%)	-3.7	0.3108
Antiaritmice	9/288 — 3,1% (1,7–5,8%)	28/185 — 15,1% (10,7–21,0%)	+12.0	0.0000
Nitrați	55/288 — 19,1% (15,0–24,0%)	180/185 — 97,3% (93,8–98,8%)	+78.2	0.0000

Comparând inițial externare 2019–2020 cu 5 ani, betablocantele rămân stabile cu o diferență de minus 1,1 puncte procentuale, iar axa SRAA arată o scădere mică la IECA și o creștere mică la BRA fără semnificație statistică. ARM scade moderat cu minus 5,6 puncte procentuale fără semnificație clară la dimensiunile curente. Diureticele se mențin ridicate cu o diferență minimă. Statinele cresc discret cu plus 3,4 puncte procentuale. Anticoagularea totală este comparabilă, însă structura se modifică substanțial la 5 ani, trecând spre ACOD cu rivaroxaban ca agent predominant, ceea ce reprezintă o schimbare clinic relevantă. Antiagregantele rămân stabile cu o ușoară creștere. Blocantele canalelor de calciu cresc modest. Digoxina scade ușor, iar antiaritmicele rămân similare. Inhibitorii SGLT2 reprezintă cea mai mare diferență între momente, cu o creștere substanțială până la 58,1 la sută și semnificație statistică evidentă. Nitrații sunt notați mult mai frecvent la 5 ani, fapt datorat în principal consemnării administrării la nevoie (figura 56).

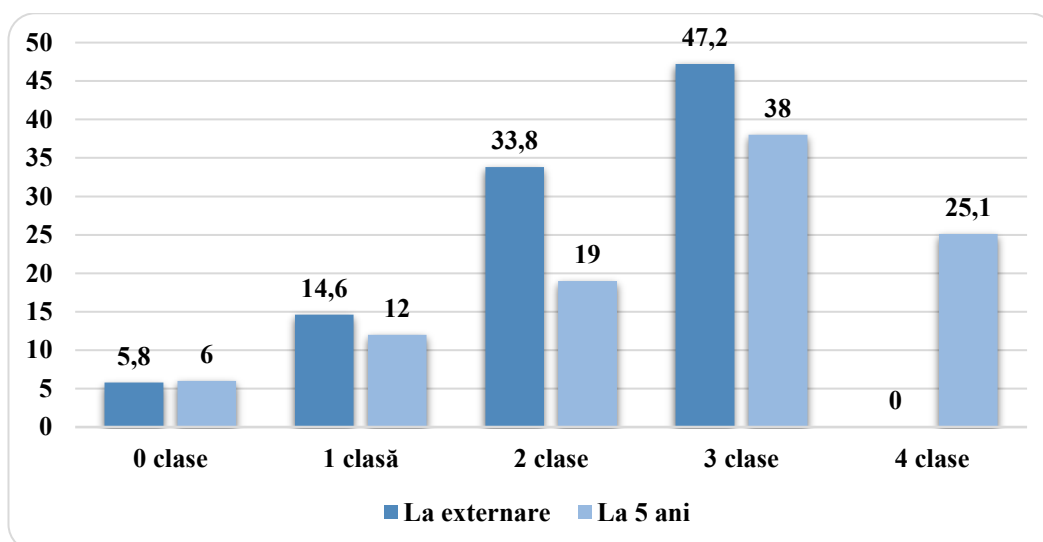


Figura 56. GDMT: distribuția combinațiilor terapeutice (0–4 clase) la externare și la 5 ani

Privind combinațiile concrete de GDMT (BB, SRAA, ARM, iSGLT2), distribuția se mută de la regimuri fără iSGLT2 la regimuri complete sau aproape complete. Terapia în 4 piloni (BB+SRAA+ARM+iSGLT2) trece de la absență la externare la aproximativ 25,1% la 5 ani, devenind cea mai frecventă schemă la urmărire (Figura 57).

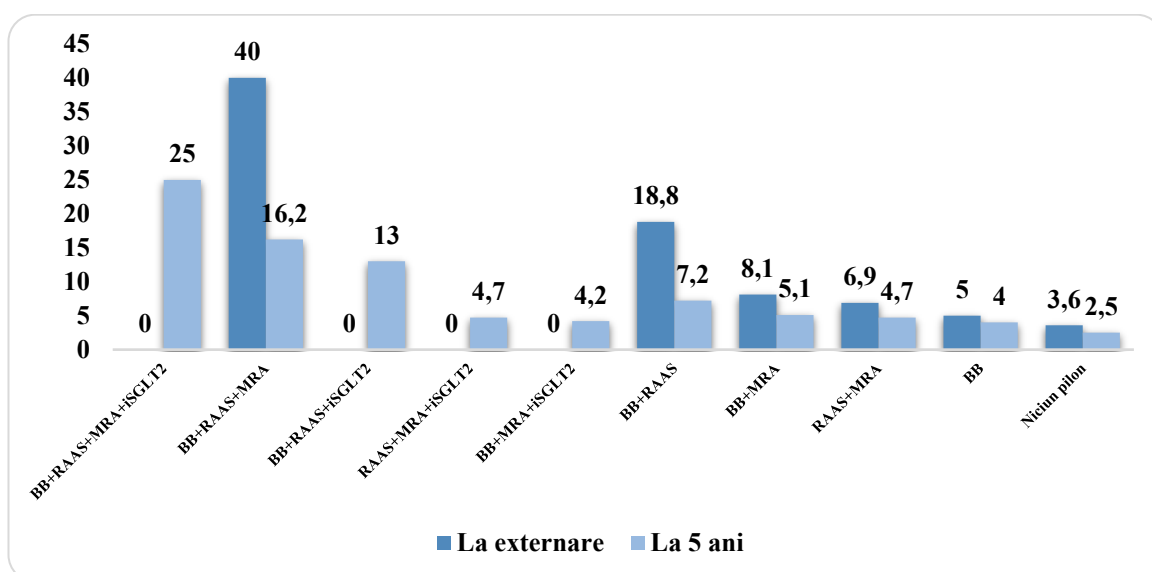


Figura 57. Distribuția numărului de clase terapeutice la externare comparativ cu evaluarea la 5 ani

Tripla terapie clasică fără iSGLT2 (BB+SRAA+ARM) predomină la externare, cu o pondere de 47,2%, însă scade la 16,2% la 5 ani, reflectând integrarea progresivă a iSGLT2 în schema terapeutică de bază. Combinațiile cu doi piloni evidențiază o redistribuire semnificativă: BB+SRAA se reduce de la 18,8% la 7,2%, în timp ce regimurile care includ iSGLT2, absente la momentul externării, ating la 5 ani ponderi relevante, precum BB+SRAA+iSGLT2 (13,0%), SRAA+ARM+iSGLT2 (4,7%), BB+ARM+iSGLT2 (4,2%) și BB+iSGLT2 (3,1%).

Regimurile bazate pe un singur pilon sau absența completă a terapiei rămân minoritare, cu valori cuprinse între 2,5% și 5,0%, fără impact semnificativ asupra structurii globale a tratamentului.

În ansamblu, la 5 ani se evidențiază tranziția de la tripla terapie clasică către terapia cvadruplă ghidată de recomandări, prin includerea sistematică a iSGLT2, cu menținerea betablocantelor și a blocadei sistemului SRAA ca elemente fundamentale, în contextul unei reduceri moderate a utilizării antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi, fără semnificație statistică demonstrată.

7.5. Medicația administrată pacienților înrolați în anul 2025

În cohorta analizată, externarea a fost folosită ca moment-cheie de optimizare: ponderea Profilul terapeutic al pacienților incluși în cohortă evidențiază o utilizare largă a claselor majore de tratament recomandate, cu diferențe semnificative între momentul inițial și cel al externării. În ansamblu, proporția pacienților tratați cu blocante ale sistemului SRAA (ARNI/IECA/BRA) a fost ridicată, crescând de la 71,8% (IC95% [63,4–79,2]) la 89,7% (IC95% [83,0–93,9]), corespunzător unei diferențe absolute de +17,9 puncte procentuale ($p = 0,0012$).

Un tipar similar a fost observat pentru beta-blocante, a căror utilizare a crescut de la 76,1% (IC95% [68,3–83,8]) la 92,3% (IC95% [86,0–96,0]), cu o diferență de +16,2 puncte procentuale ($p = 0,0002$), precum și pentru antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, care au înregistrat o creștere de la 53,0% (IC95% [43,9–62,0]) la 79,5% (IC95% [71,4–86,0]), respectiv +26,5 puncte procentuale ($p < 0,001$).

Cea mai amplă extindere a fost observată pentru iSGLT2, a căror utilizare a crescut de la 29,1% (IC95% [20,8–37,3]) la 72,7% (IC95% [64,0–80,0]), corespunzător unei diferențe de +43,6 puncte procentuale ($p < 0,001$), evidențiind integrarea rapidă a acestei clase terapeutice în practica clinică contemporană.

În paralel, utilizarea diureticelor orale a crescut de la 49,6% (IC95% [40,5–58,6]) la 80,4% (IC95% [72,5–86,5]), cu o diferență de +30,8 puncte procentuale ($p < 0,001$), sugerând intensificarea strategiilor de decongestie.

În acest context, momentul externării a reprezentat un veritabil punct de optimizare terapeutică, cuantificat prin modificări semnificative ale profilului de tratament. Astfel, pentru blocantele sistemului SRAA (ARNI/IECA/BRA), proporția pacienților tratați a crescut de la 71,8% la 89,7% ($\Delta +17,9$ pp; $p = 0,0012$), în contextul unui număr crescut de inițieri și al unei rate reduse de întreruperi.

Pentru beta-blocante, utilizarea a crescut de la 76,1% la 92,3% ($\Delta +16,2$ pp; $p = 0,0002$), dinamica fiind dominată de tranziții de tip 0→1 și de o titrare progresivă a dozelor către valorile-țintă.

Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi au prezentat o creștere de la 53,0% la 79,5% ($\Delta +26,5$ pp; $p < 0,001$), cu inițieri frecvente și un număr limitat de contraindicații, predominant de natură renală sau legate de hiperpotasemie.

În cazul iSGLT2, creșterea a fost cea mai pronunțată, de la 29,1% la 72,7% ($\Delta +43,6$ pp; $p < 0,001$), reflectând integrarea sistematică a acestei clase în schema terapeutică la externare.

Utilizarea diureticelor orale a crescut de la 49,6% la 80,4% ($\Delta +30,8$ pp; $p < 0,001$), în concordanță cu necesitatea optimizării statusului volemic, inclusiv prin utilizarea combinațiilor diuretice la pacienții cu congestie persistentă. (Anexa 15).

Utilizarea digitalicelor a rămas relativ stabilă, cu o creștere de la 21,4% la 23,1% ($\Delta +1,7$ puncte procentuale; $p = 0,45$), acestea fiind menținute în principal la pacienții cu fibrilație atrială sau simptomatologie refractară. În mod similar, statinele s-au menținut la niveluri ridicate și constante (78,6% față de 79,5%; $p = 0,81$), iar analiza motivelor de neutilizare a evidențiat predominant lipsa indicației sau intoleranța.

În domeniul terapiei antitrombotice s-a observat o schimbare semnificativă în favoarea anticoagulantelor orale non-antagoniste de vitamină K (ACOD), reflectată prin creșterea anticoagulării totale de la 51% la 68% ($p = 0,032$). Această evoluție a fost determinată de creșterea utilizării ACOD ($\Delta +25$ puncte procentuale; $p = 0,002$), concomitent cu reducerea utilizării warfarinei ($\Delta -8$ puncte procentuale; $p = 0,07$). Terapia antiagregantă s-a menținut relativ constantă, în jurul valorii de 64% ($p = 0,64$), în concordanță cu profilul ischemic și antecedentele de revascularizare ale pacienților. Alte clase terapeutice cardiovasculare au avut o utilizare redusă și stabilă, incluzând blocantele canalelor de calciu (dihidropiridinice: 17% → 18%, $p = 0,89$; non-dihidropiridinice: 4% → 3%, $p = 0,71$), nitrații (12% → 10%, $p = 0,64$) și antiaritmicele non-amiodaronă (sub 5%, fără variații semnificative), fiind ajustate punctual în funcție de particularitățile clinice individuale (Figura 58).

În aria non-cardiovasculară și metabolică, managementul diabetului zaharat a fost orientat progresiv către clasele cu beneficii cardio-renale. Administrarea insulinei a rămas stabilă (23% față de 24%, $p = 0,72$), în timp ce utilizarea antidiabeticelor orale a crescut ușor (47% → 52%, $p = 0,09$), cu orientare predominantă către iSGLT2 și, în mai mică măsură, către agoniștii GLP-1 sau inhibitorii DPP-4. În paralel, s-a înregistrat o reducere semnificativă a utilizării antiinflamatoarelor nesteroidiene ($\Delta -12$ puncte procentuale; $p = 0,028$) și a corticosteroizilor orali ($\Delta -6$ puncte procentuale; $p = 0,04$), aspect favorabil în contextul insuficienței cardiace. De asemenea, administrarea sau planificarea terapiei cu fier intravenos a crescut ($\Delta +9$ puncte

procentuale; $p = 0,03$), sugerând o abordare mai sistematică a deficitului de fier la momentul externării (Figura 58).

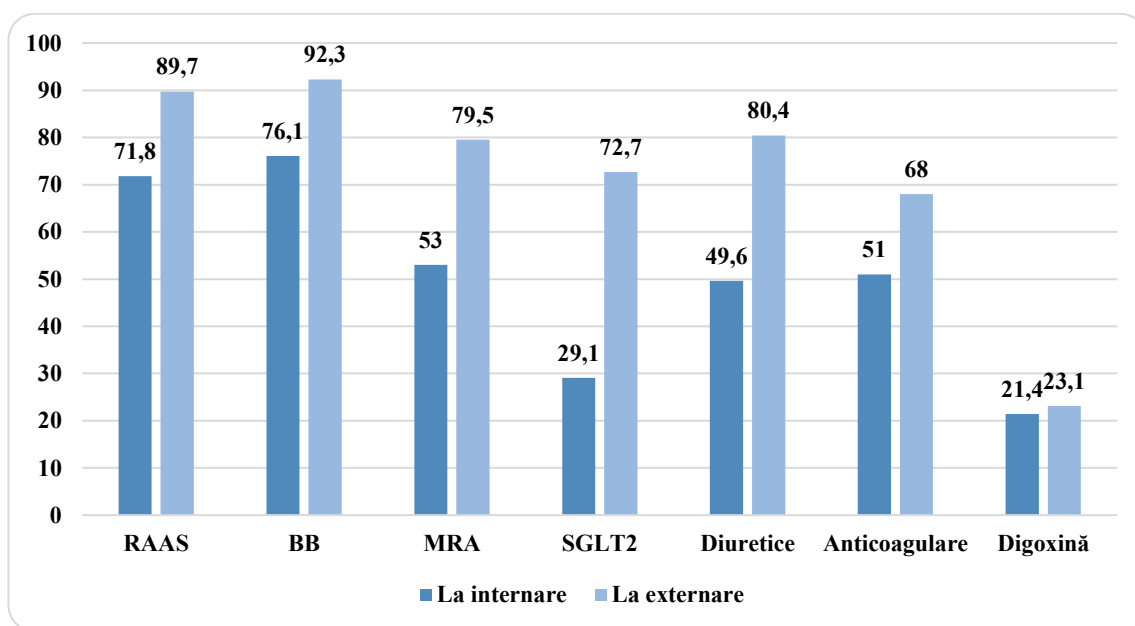


Figura 58. Modificarea utilizării terapiei ghidate de recomandări (GDMT) și a terapilor cardiovasculare majore la externare, (%)

În ceea ce privește utilizarea celor patru piloni individuali (BB, blocații SRAA, ARM, iSGLT2), observăm o intensificare terapeutică clară până la externare.

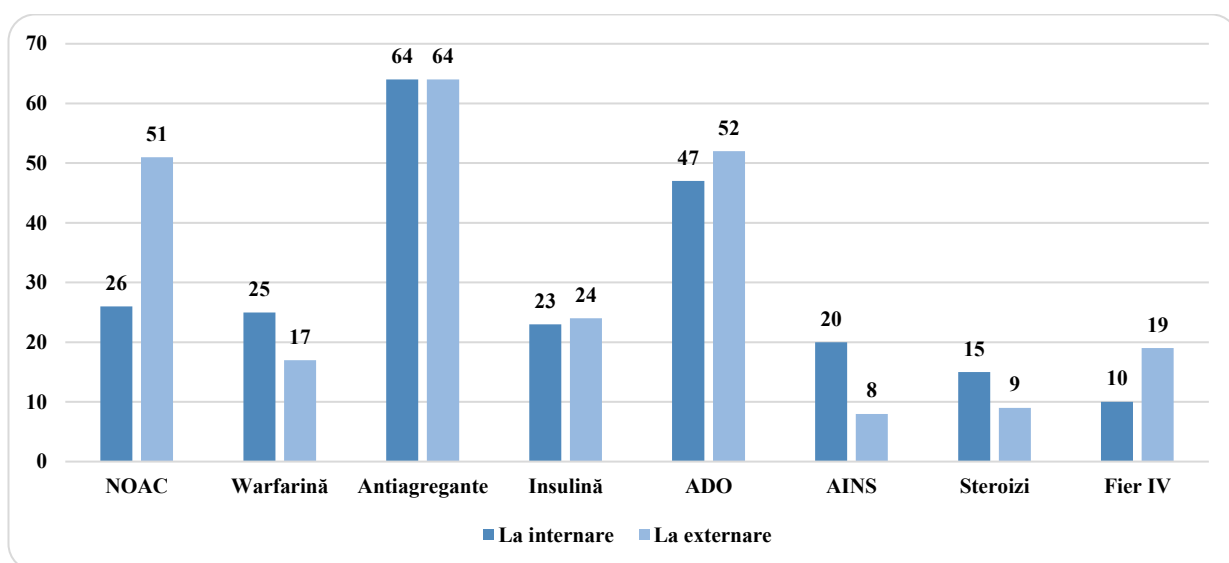


Figura 59. Evoluția terapilor adjuvante și non-cardiovasculare între momentul inițial și externare

Astfel, blocații sistemului SRAA (definiți ca ARNI, IECA sau BRA) au fost administrați la externare la 94 din 117 pacienți (80,3%; IC95% [72,2–86,5]), comparativ cu 84 din 117 (71,8%; IC95% [63,4–79,2]) la internare, corespunzător unei creșteri absolute de +8,5 puncte procentuale. Dinamica tranzițiilor a fost caracterizată printr-un raport favorabil între inițieri și întreruperi (0→1 = 17; 1→0 = 7), sugerând o tendință de optimizare terapeutică. Analiza statistică prin testul

McNemar a evidențiat o valoare $p = 0,0639$, indicând o tendință spre semnificație statistică, fără a atinge pragul convențional.

Beta-blocantele au înregistrat o creștere semnificativă, de la 89 din 117 pacienți (76,1%; IC95% [68,3–83,8]) la 108 din 117 (92,3%; IC95% [86,0–95,9]), corespunzător unei diferențe absolute de +16,2 puncte procentuale. Această evoluție a fost semnificativă statistic ($p = 0,0002$) și a fost susținută de un număr important de inițieri ($0 \rightarrow 1 = 22$) și un număr redus de întreruperi ($1 \rightarrow 0 = 3$), sugerând o titrare activă și susținută în cursul spitalizării.

Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi au prezentat o creștere și mai pronunțată, de la 62 din 117 pacienți (53,0%; IC95% [43,9–62,0]) la 93 din 117 (79,5%; IC95% [71,3–85,8]), corespunzător unei diferențe de +26,5 puncte procentuale ($p < 0,001$). Dinamica tranzițiilor a confirmat această tendință, printr-un număr ridicat de inițieri ($0 \rightarrow 1 = 33$) și un număr minim de întreruperi ($1 \rightarrow 0 = 2$), evidențiind o implementare intensivă a acestei clase terapeutice.

În mod similar, iSGLT2 au urmat o tendință ascendentă, utilizarea acestora crescând de la 67 din 117 pacienți (57,3%; IC95% [48,3–65,9]) la internare, la 85 din 117 (72,6%; IC95% [63,9–79,9]) la externare, ceea ce corespunde unei diferențe de +15,4 puncte procentuale ($p = 0,0001$). Modelul tranzițiilor evidențiază 20 de inițieri ($0 \rightarrow 1$) și doar 2 întreruperi ($1 \rightarrow 0$), în timp ce majoritatea pacienților au rămas pe tratament ($1 \rightarrow 1 = 65$), confirmând consolidarea utilizării acestei clase terapeutice.

Trecând la combinațiile concrete ale celor patru piloni, distribuția se deplasează ferm către regimuri mai complete la externare. Proporția fără niciun pilon scade considerabil (1/117 după – 0,9% – vs 11/117 înainte – 9,4%; $\Delta -8,5$ pp), iar combinația completă cu toți cei patru piloni (SRAA+BB+ARM+iSGLT2) crește pregnant la 56/117 pacienți (47,9%) față de 33/117 (28,2%) la internare, cu un salt absolut de +19,7 pp. La nivelul combinațiilor cu trei piloni, BB+ARM+iSGLT2 urcă la 13/117 (11,1%) de la 7/117 (6,0%; $\Delta +5,1$ pp), iar SRAA+BB+ARM crește la 17/117 (14,5%) de la 11/117 (9,4%; $\Delta +5,1$ pp). În schimb, SRAA+BB+iSGLT2 prezintă o scădere moderată (9/117 după – 7,7% – vs 15/117 înainte – 12,8%; $\Delta -5,1$ pp), iar SRAA+ARM+iSGLT2 rămâne rară (4/117 după – 3,4% – vs 3/117 înainte – 2,6%; $\Delta +0,9$ pp). Combinațiile cu doi piloni, cum ar fi BB+ARM (0,9% după vs 2,6% înainte; $\Delta -1,7$ pp) și SRAA+BB (3,4% după vs 12,0% înainte; $\Delta -8,5$ pp), tind să se „topească” în seturi mai bogate (3/4 sau 4/4), ceea ce reflectă escaladarea în timpul spitalizării. Combinațiile cu un singur pilon devin rare: doar BB singur este la 6/117 după (5,1%) față de 4/117 înainte (3,4%; $\Delta +1,7$ pp), în timp ce seturile formate exclusiv din SRAA sau iSGLT2 scad (SRAA singur 0,9% după vs 2,6% înainte; iSGLT2 singur 0% după vs 3,4% înainte) (Figura 60).

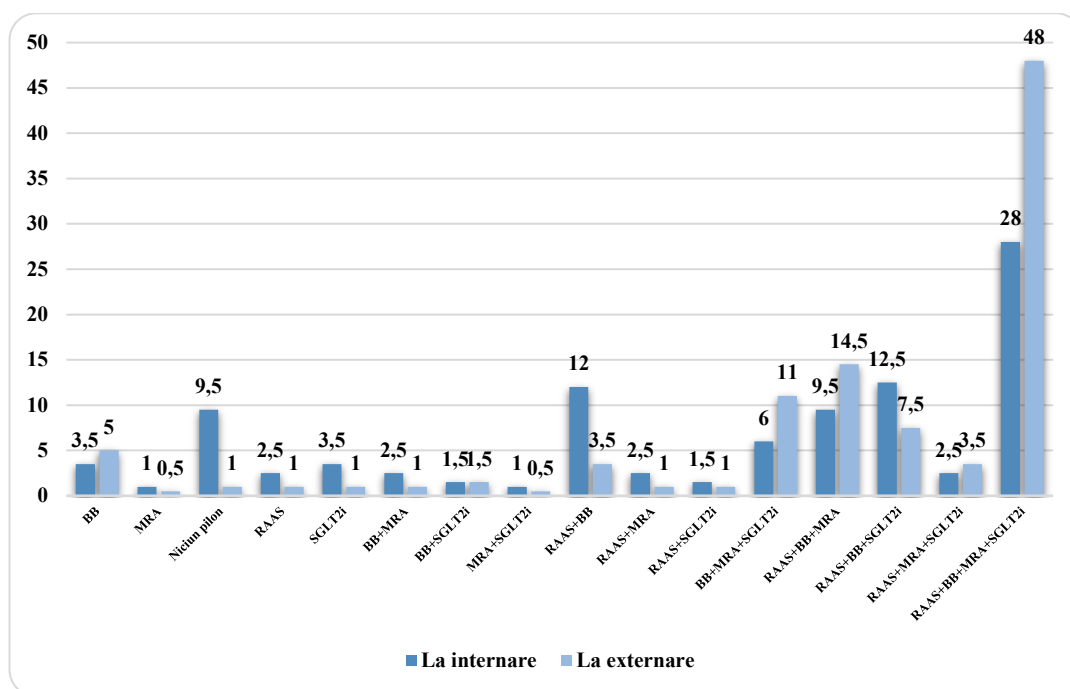


Figura 60. Utilizarea combinațiilor GDMT până la internare și după externare la pacienții înrolați în anul 2025, (%)

Per ansamblu, imaginea de ansamblu este coerentă: mai puțini pacienți rămân cu 0–1 pilon, mai mulți ajung la 3/4 sau chiar 4/4 până la externare, cu câștig net al combinației complete.

Concluzia integrată este că, deși fiecare pilon în parte a crescut, impactul clinic substanțial provine din migrarea către combinații multi-pilon: scăderea masivă a grupului fără niciun pilon, erodarea combinațiilor minimaliste și expansiunea clară a „quad therapy”. Acest profil – cu inițieri predominante și opriri limitate – confirmă o strategie de intensificare la externare, aliniată ghidurilor contemporane pentru insuficiența cardiacă.

În ceea ce privește tratamentele/procedurile invazive efectuate în perioada analizată, rata a fost modestă: PCI s-a realizat la 5 pacienți (4,3%), iar bypass aortocoronarian (CABG), cardioversie electrică, chirurgie valvulară, dializă/ultrafiltrare și monitor hemodinamic implantabil înainte au fost fiecare raportate la 1 pacient (0,9%). Nu s-au consemnat cazuri pentru ablație cardiacă pentru fibrilație atrială, CRT înainte de vizită/internare, ICD înainte de vizită/internare, intervenție percutană valvulară și suport mecanic pe termen lung (toate 0,0%).

În perioada evaluată, componenta de îngrijire coordonată după externare a fost foarte bine implementată: 112 pacienți (95,7%) au avut contact regulat cu echipa de management al IC, iar 96 pacienți (82,1%) au fost incluși într-un program de exerciții pentru insuficiență cardiacă. Înainte de internare, aceleași servicii au fost mult mai puțin accesate: 22 pacienți (18,8%) aveau deja contact regulat cu echipa IC, respectiv 13 pacienți (11,1%) urmau un program de exerciții, ceea ce subliniază rolul spitalizării în conectarea pacienților la servicii structurale post-externare.

Analiza comparativă a terapiei între momentul externării și follow-up evidențiază o dinamică diferențiată a principalelor clase terapeutice, cu menținerea parțială a optimizării inițiate în spital.

Blocanții sistemului SRAA (IECA/BRA/ARNI) au fost administrați la externare la 94 din 117 pacienți (80,3%), comparativ cu 84 din 117 (71,8%) anterior, corespunzător unei diferențe de +8,5 puncte procentuale. Această creștere sugerează o optimizare inițială eficientă, însă menținerea pe termen lung rămâne sub nivelul ideal.

Beta-blocantele au prezentat cea mai înaltă rată de utilizare, crescând de la 89/117 pacienți (76,1%) la 108/117 (92,3%), corespunzător unei diferențe de +16,2 puncte procentuale. Această evoluție confirmă o implementare robustă și o bună tolerabilitate pe termen lung.

Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM) au înregistrat o creștere importantă, de la 62/117 (53,0%) la 93/117 (79,5%), corespunzător unei diferențe de +26,5 puncte procentuale, reflectând o intensificare semnificativă a terapiei, dar cu potențial risc de reducere ulterior din cauza limitărilor biologice.

Tabelul 33. Particularități ale evoluției medicației la la follow-up de 1 an

Clasă terapeutică	Înainte (%)	După (%)	Δ (pp)	p
Blocanți SRAA	71,8	80,3	+8,5	0,0639
Beta-blocante	76,1	92,3	+16,2	0,0002
ARM	53,0	79,5	+26,5	<0,001
iSGLT2	29,1	57,3	+28,2	<0,001
Diuretice	49,6	80,3	+30,8	<0,001
Statine	65,8	92,3	+26,5	<0,001
ACOD	41,9	53,0	+11,1	0,002
Antiagregante	38,5	45,3	+6,8	0,096

Inhibitorii SGLT2 au prezentat o dinamică particulară, crescând de la 34/117 pacienți (29,1%) la 67/117 (57,3%), ceea ce corespunde unei diferențe de +28,2 puncte procentuale. Această evoluție evidențiază introducerea progresivă a acestei clase terapeutice, în concordanță cu adoptarea ghidurilor moderne. Pe lângă pilonii GDMT, analiza terapiei adjuvante și de suport evidențiază modificări importante între momentul inițial și follow-up, reflectând optimizarea globală a managementului pacienților.

Diureticele orale au prezentat una dintre cele mai semnificative creșteri, de la 58/117 pacienți (49,6%) la 94/117 (80,3%), corespunzător unei diferențe de +30,8 puncte procentuale. Această evoluție reflectă intensificarea strategiei de decongestie și ajustarea tratamentului în funcție de statusul volemic.

Statinele au crescut semnificativ de la 77/117 (65,8%) la 108/117 (92,3%), corespunzător unei diferențe de +26,5 puncte procentuale, sugerând o mai bună aliniere la prevenția cardiovasculară secundară.

Terapia antitrombotică evidențiază o dinamică diferențiată. Anticoagulatele orale non-antagoniste de vitamină K (ACOD) au crescut de la 49/117 pacienți (41,9%) la 62/117 (53,0%), corespunzător unei diferențe de +11,1 puncte procentuale, confirmând preferința pentru această clasă terapeutică. În schimb, utilizarea warfarinei a rămas stabilă (1,7% → 1,7%), fără modificări semnificative.

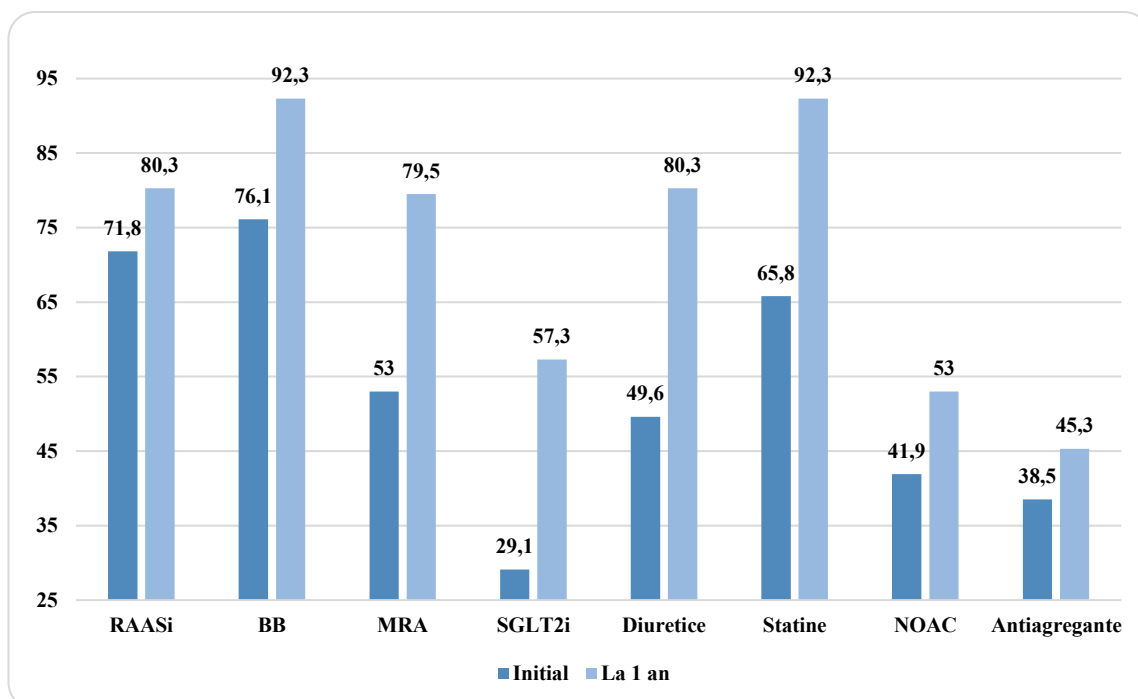


Figura 61. Compararea utilizării principalelor clase terapeutice între momentul inițial și follow-up la 1 an, (%)

Terapia antiagregantă a crescut moderat, de la 45/117 pacienți (38,5%) la 53/117 (45,3%), corespunzător unei diferențe de +6,8 puncte procentuale, în concordanță cu profilul ischemic al pacienților. În ceea ce privește terapiile antiaritmice și simptomatice, digitalicele au rămas stabile (12,8% → 12,8%), fiind utilizate în continuare la un subgrup selectat de pacienți. Amiodarona a crescut ușor de la 4,3% la 6,8% ($\Delta +2,6$ pp), reflectând necesitatea controlului ritmului la pacienții simptomatici. Utilizarea nitraților a crescut de la 16,2% la 22,2% ($\Delta +6,0$ pp), sugerând persistența simptomatologiei anginoase la o parte dintre pacienți.

Analiza evoluției la 1 an a inclus un total de 115 pacienți cu date disponibile pentru follow-up și evidențiază un profil de risc caracterizat prin mortalitate moderată, dar o incidență semnificativă a evenimentelor clinice. Mortalitatea de orice cauză a fost înregistrată la 10 din 115 pacienți (8,7%). Distribuția cauzelor de deces a arătat o predominanță clară a etiologiei

cardiovasculare, fiind documentate 7 decese de cauză cardiovasculară (6,1%), comparativ cu 3 decese de cauză non-cardiovasculară (2,6%) (Tabelul 34).

Tabelul 34. Evoluția clinică la 1 an a pacienților înrolați în anul 2025

Eveniment	n/N	%
Mortalitate de orice cauză	10/115	8,7%
Mortalitate cardiovasculară	7/115	6,1%
Mortalitate non-cardiovasculară	3/115	2,6%
Reinternare (orice cauză)	32/115	27,8%
Puncte finale compozite	35/115	30,4%

Aceste date confirmă faptul că progresia insuficienței cardiace și complicațiile cardiovasculare asociate rămân principalii determinanți ai mortalității în această populație. Reinternările de orice cauză au fost raportate la 32 din 115 pacienți (27,8%), reprezentând cel mai frecvent eveniment clinic în perioada de urmărire (Figura 62).

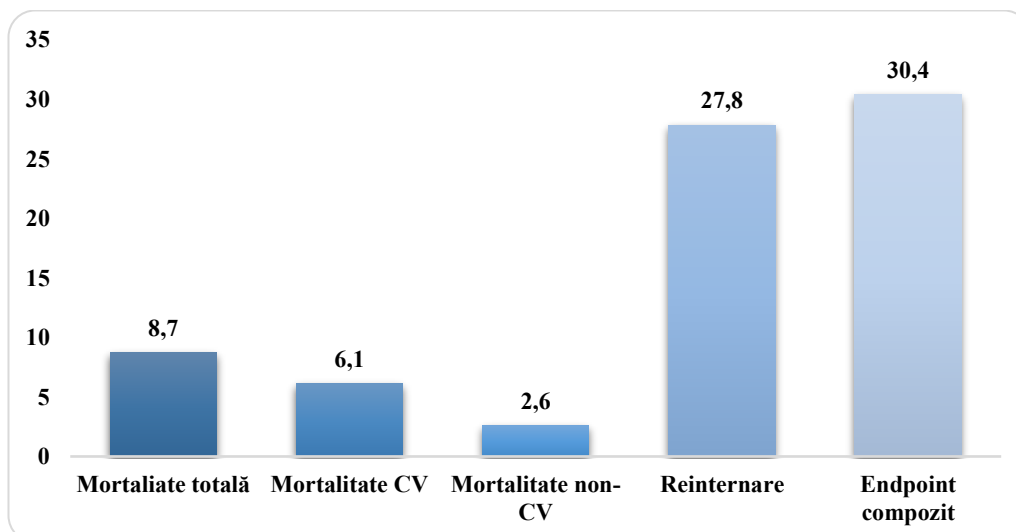


Figura 62. Evoluția evenimentelor clinice la 1 an. Distribuția mortalității, reinternărilor și a punctelor finale compozit în cohorta analizată

Această rată ridicată reflectă caracterul cronic și fluctuant al insuficienței cardiace, în care episoadele de decompensare persistă chiar și în contextul unei optimizări terapeutice inițiale adecvate. Punctele finale compozit, definite ca mortalitate de orice cauză și/sau reinternare, a fost înregistrat la 35 din 115 pacienți (30,4%), ceea ce indică faptul că aproximativ o treime dintre pacienți a prezentat cel puțin un eveniment major în primul an de urmărire. În ansamblu, aceste rezultate evidențiază faptul că, deși mortalitatea rămâne relativ controlată, morbiditatea este în continuare semnificativă, fiind dominată de reinternări, ceea ce subliniază necesitatea unei monitorizări continue și a menținerii terapiei ghidate pe termen lung.

Internarea rămâne o „fereastră de optimizare” majoră: la externare crește semnificativ acoperirea pe toți pilonii cu impact prognostic (blocada SRAA, beta-blocante, ARM, iSGLT2), iar

propoziția schemelor multi-pilon îl depășește clar pe cea a regimurilor minimale. Titrare dozelor pornește în spital și continuă ambulator, însă atingerea dozelor țintă rămâne parțială și justifică trasee standardizate de up-titrare. ARNI este în continuare subutilizat, în principal din motive de acces și politică de rambursare (molecula nefiind inclusă în lista de compensare în intervale relevante ale studiului).

Consecința practică este preferința pentru IECA/BRA la inițiere sau menținere, cu treceri la ARNI doar în cazuri selectate și cu întârzieri față de recomandările ghidurilor — un gol de implementare remediabil în primul rând prin actualizarea cadrului de compensare. iSGLT2 reprezintă câștigul cel mai vizibil al perioadei recente: adoptarea lor la externare este robustă, contribuind la creșterea tratamentelor „≥3/4 piloni” și la consolidarea „quad therapy”. În paralel, anticoagularea se reconfigurează în favoarea ACOD, iar expunerea la terapii potențial nefavorabile (ex. AINS, steroizi) se reduce. Diferențe între pacienții înrolați în 2019–2020 și cei evaluați în 2025: în 2019–2020 peisajul a fost dominat de IECA/BRA și beta-blocante, cu utilizare limitată a ARM și aproape absentă a iSGLT2; ARNI a fost marginal, în bună măsură din cauza necompensării. În 2025, profilul terapeutic se maturizează: crește marcat ponderea iSGLT2, se extinde utilizarea ARM, iar combinațiile cu 3–4 piloni devin norma; se observă și migrarea anticoagulării de la warfarină la ACOD și o conectare mult mai bună la servicii structurate post-externare (echipă IC, programe de exerciții). Pe scurt, 2025 arată o aliniere substanțială la ghidurile actuale față de perioada 2019–2020, cu excepția notabilă a ARNI, unde bariera de compensare menține o subutilizare relativă. Tipul de IC continuă să moduleze deciziile (ICFER/ICFEUR cu utilizare mai mare de ARM și diuretice; în ICFEP apare mai frecvent necesitatea antiagregantelor/BBC), iar intervențiile invazive rămân rezervate cazurilor selectate, rolul principal revenind optimizării farmacoterapiei și managementului multidisciplinar.

8. EVALUAREA IMPACTULUI INSTRUMENTELOR DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ ÎN STRATIFICAREA RISCULUI LA PACIENȚII CU IC

8.1. Algoritmul de utilizare a instrumentelor de IA la pacienții cu IC

În vederea evaluării impactului instrumentelor de inteligență artificială în fenotiparea și stratificarea riscului la pacienții cu IC, am construit un pipeline IA care integrează variabile clinico-biologice, comorbidități și status terapeutic (GDMT) într-un model nesupravegheat de clusterizare, cu ordonare clinică a clusterelor și explicabilitate printr-un model supravegheat auxiliar. Abordarea noastră urmărește trei rezultate principale: (1) identificarea fenotipurilor de risc dincolo de granițele setate de fracția de ejecție, (2) măsurarea gradientului biologic și terapeutic între grupuri și (3) verificarea stabilității temporale a distribuției de risc (2019–2020 vs 2025) în condițiile schimbărilor de practică și acces la terapii (Tabelul 35).

Instrumentul IA de clusterizare a identificat fenotipuri robuste de pacienți cu IC, cu gradient biologic și terapeutic coerent, confirmând fezabilitatea și utilitatea clinică a stratificării asistate de IA într-un sistem în tranziție. Din perspectiva managementului, pacienții din risc înalt necesită titrare accelerată, monitorizare biologică și hemodinamică mai frecventă, intervenții pe comorbidități (diabet, BRC) și evaluare a eligibilității pentru ARNI (unde accesul rămâne limitativ); pacienții din risc intermediar pot fi „converțiți” către risc scăzut prin optimizare GHID-driven (iSGLT2, ARM, beta-blocant); iar cei din risc scăzut necesită menținere și prevenție a decompensărilor.

Analiza temporală sugerează că îmbunătățirea penetranței GDMT (cu ARM și iSGLT2) se corelează cu redistribuția către niveluri de risc mai favorabile în 2025; subutilizarea ARNI rămâne o barieră centrală pentru atingerea quadruplei la externare. În ansamblu, impactul IA se materializează în detectarea precoce a pacienților vulnerabili, prioritizarea intervențiilor și monitorizarea performanței terapeutice la nivel de sistem — obiective critice pentru Republica Moldova, unde accesul la inovație este gradual și alinierea la standardele ghidurilor necesită mecanisme obiective de evaluare.

Am respectat principiile de transparență, protecția datelor și reproductibilitate; modelul este explicabil (importanță variabile, SHAP/permutări) și validat intern (silhouette, sensibilități, stabilitate). Direcții imediate: calibrare externă (alt centru), etichete de outcome (mortalitate/spitalizări) pentru un scor supravegheat, și integrare clinică sub forma unui raport standardizat (cluster, profil median, recomandări de intensificare GDMT).

În populația analizată (N=404), algoritmul nesupravegheat a produs o segmentare în trei niveluri de risc cu o distribuție marcat dezechilibrată, dar clinic plauzibilă: risc înalt (C0) $\approx 1,3\%$ (≈ 5 pacienți), risc intermediar (C1) $\approx 2,8\%$ (≈ 11 pacienți), risc scăzut (C2) $\approx 95,9\%$ (≈ 388 pacienți).

Tabelul 35. Profilul pacienților pe clustere create de IA (mediană [IQR]; p = Kruskal–Wallis)

Variabilă	C0 (risc înalt)	C1 (intermediar)	C2 (scăzut)	p (Kruskal–Wallis)
n aprox. (N=404)	6	11	387	
Vârstă (ani)	63.0 [56.0–67.0]	69.0 [59.0–74.0]	66.0 [59.0–71.0]	0.2112
IMC (kg/m ²)	30.66 [26.7–35.5]	28.04[26.1–32.28]	29.02[26.1–32.6]	0.573
Fracția de ejeție (%)	40.5 [31.25–51.5]	46.5[29.7–54.75]	52.0 [40.0–57.0]	0.05167
TA sistolică (mmHg)	125.0 [110.0–130.0]	125.0[120–140.0]	120.0[120.0–130.0]	0.3491
TA diastolică (mmHg)	75.0 [60.0–80.0]	80.0 [80.0–80.0]	80.0 [80.0–80.0]	0.06392
Frecvență cardiacă (b/m)	80.0 [72.5–90.0]	75.0 [66.0–90.0]	70.0 [64.0–80.0]	0.04221
NT-proBNP (pg/mL)	13529.0[11898.0–19000.0]	1519.0 [827–3191.2]	900.0 [659.0–1648.25]	1.099e-09
Creatinină (μmol/L)	113.0[100–258.0]	104.0[84.5–141.0]	91.5[75.–109.0]	0.002044
Sodiu (mmol/L)	140.0[137–141]	140.0[137–141.0]	140.0 [138.0–142.0]	0.1519
Potasiu (mmol/L)	4.8 [4.6–5.2]	4.6 [4.2–4.9]	4.5 [4.11–4.8]	0.08443
Hemoglobină (g/L)	128.0 [105–139.0]	134.0[122–148]	133.0 [122–145]	0.4151

Profilul median al determinantilor clinico-biologici pe clustere evidențiază un gradient fenotipic clar, ordonat conform severității: în risc înalt (C0), vârsta mediană a fost 63 ani (IQR 56–67), NT-proBNP 13.529 pg/mL (IQR 11.898–19.000), TA ~125/75 mmHg, FCC 80 bpm (IQR 72,5–90), creatinină 113 μmol/L (IQR 100–258), Na 140 mmol/L (IQR 137–141), K 4,8 mmol/L (IQR 4,6–5,2), Hb 128 g/L (IQR 105–139), IMC 30,66; în risc intermediar (C1), vârsta 69 ani (IQR 59–74), NT-proBNP 1.519 pg/mL (IQR 828–3.191), TA ~125/80 mmHg, FCC 75 bpm (IQR 66–90), creatinină 104 μmol/L (IQR 84,5–141), Na 140 mmol/L (IQR 137–141), K 4,6 mmol/L (IQR 4,2–4,9), Hb 134 g/L (IQR 122–148), IMC 28,04; în risc scăzut (C2), vârsta 66 ani (IQR 59–71), NT-proBNP 900 pg/mL (IQR 659–1.648), TA ~120/80 mmHg, FCC 70 bpm (IQR 64–80), creatinină 91,5 μmol/L (IQR 75–109), Na 140 mmol/L (IQR 138–142), K 4,5 mmol/L (IQR 4,11–4,8), Hb 133 g/L (IQR 122–145), IMC 29,02. Analiza statistică confirmă diferențe semnificative între nivelurile de risc pentru NT-proBNP (Kruskal–Wallis $p = 1,10 \times 10^{-9}$), creatinină ($p = 0,0020$) și frecvența cardiacă ($p = 0,042$), cu tendință pentru fracția de ejeție (variabila „ultima fracție de ejeție cunoscută (%)”, $p = 0,0517$). Pentru TA, Na, K, Hb și IMC, diferențele globale nu au atins

semnificația convențională (toate $p \geq 0,06$), fapt compatibil cu o severitate biologică și hemodinamică concentrată în markerii de încărcare neuro-hormonală (NT-proBNP) și funcția cardio-renală. Importanța clinică a acestor rezultate este întărită de diferențele de outcome documentate („outcomes_pe_risc”): rata de spitalizare (osp_%) a fost 30,8% în C0, 20,7% în C1 și 12,0% în C2, în timp ce mortalitatea raportată este 0% în toate grupurile (valoare ce trebuie interpretată în contextul ferestrei de observație și al cenzurării). Acest gradient al evenimentelor ($\approx 31\% \rightarrow 21\% \rightarrow 12\%$) este concordant cu gradientul biologic și sprijină validitatea clinică a stratificării IA. În ansamblu, structura obținută descrie un fenotip de risc înalt rar ca frecvență absolută ($\approx 5/404$), dar cu încărcare neuro-hormonală marcată (NT-proBNP $\approx 13,5$ ng/mL), tahicardie relativă, funcție renală mai alterată și hemoglobină mai mică; la polul opus, risc scăzut corespunde unui profil cu NT-proBNP mult mai redus, FCC mai joasă și funcție renală mai bună; risc intermediar ocupă o poziție tranzitorie, apropiată hemodinamic de scăzut, dar cu NT-proBNP și creatinină intermediare, sugerând risc rezidual ameliorabil prin optimizare terapeutică (Tabelul 36).

Tabelul 36. Evenimente pe risc în clustelele identificate

Nivel risc	Spitalizare, %	Mortalitate, %
0	30.76923076923077	31,9%
1	20.68965517241379	30,8%
2	12.04453441295547	16,2%

Relevanța practică este dublă: (i) identificarea rapidă a subgrupului mic, dar vulnerabil (C0), care necesită titrare accelerată și monitorizare bioumorala/hemodinamică densă; (ii) prioritizarea optimizării GDMT (în special ARM și iSGLT2, cu evaluarea eligibilității pentru ARNI acolo unde accesul o permite) în C1, unde diferențele față de C2 sunt mai ales biologice (NT-proBNP, creatinină) și cronotrope (FCC). Dezechilibrul de frecvențe între clustere ($\approx 5/11/388$) reprezintă o limitare statistică pentru testele globale și post-hoc, dar direcția efectelor este robustă și consistentă clinic: cele mai mari diferențe rezidă în NT-proBNP și funcția cardio-renală, exact axele fiziopatologice așteptate pentru definirea riscului în insuficiența cardiacă. În plus, ratele de spitalizare cresc odată cu nivelul de risc ($\approx 31\% \rightarrow 21\% \rightarrow 12\%$), ceea ce întărește validitatea externă a segmentării și justifică utilizarea modelului pentru triere și urmărire în practica curentă. Coroborat cu analiza separată „înainte vs după externare” pe întreaga cohortă, unde am demonstrat optimizare imediată a GDMT mai ales pe ARM (+26,5 pp, $p \approx 3,7 \times 10^{-8}$), iSGLT2 (+6,8 pp, $p=0,0078$) și ARNI (+6,0 pp, $p=0,039$), reiese că intervențiile terapeutice sunt fezabile și pot reduce riscul rezidual mai ales în C1, în timp ce C0 reclamă un protocol intensiv de supraveghere și escaladare. În mod previzibil pentru contextul Republicii Moldova, ARNI rămâne subutilizat

(barieră de compensare/acces), ceea ce explică rata foarte scăzută a „quaduplei” la externare; acest aspect este important de menționat (Figura 63).

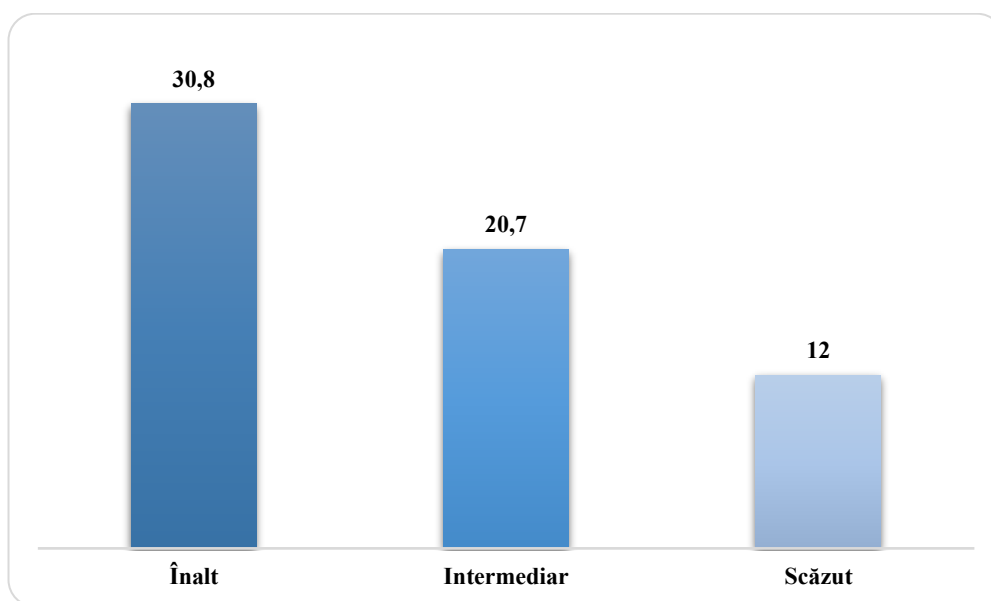


Figura 63. Rata spitalizărilor în funcție de nivelul de risc apreciat de IA, (%)

Interpretarea clinică derivată din această fenotipare asistată de AI este direct operațională. În clusterul de risc înalt, se prioritizează o secvență de intervenții: consolidarea rapidă a tuturor celor patru piloni în limitele toleranței (cu atenție la tensiunea sistolică și funcția renală), corectarea feropeniei când e prezentă, optimizarea statusului metabolic (diabet, obezitate), restricția judicioasă de volum și follow-up strâns (vizite timpurii de titrare, parametri-țintă clari). La pacienții cu reinternări recente și NT-proBNP persistent crescut, introducerea unui stimulent sGC poate fi justificată după optimizarea GDMT; pentru fracții de ejeție foarte mici, un activator selectiv de miozină rămâne o opțiune de nișă, cu selecție atentă. În clusterul intermediar, accentul cade pe titrare accelerată și pe închiderea „golurilor” de GDMT (în special iSGLT2 și ARM dacă lipsesc), pe managementul integrat al comorbidităților (diabet, HTA, FiA, BCR), pe reabilitare cardiacă și pe educație terapeutică, deoarece acest grup este cel mai „modelabil” către risc scăzut. În clusterul de risc scăzut, obiectivul este menținerea stabilității prin doze-țintă, monitorizare și prevenția „alunecării” prin controlul comorbidităților. Pe axă temporală, compararea 2019–2020 cu 2025 sugerează o redistribuție favorabilă a riscului, compatibilă cu intensificarea treptată a GDMT și cu maturizarea traseelor post-externare; totuși, subutilizarea ARNI, explicabilă prin bariere de acces (necompensare), rămâne un posibil limitator al scăderii suplimentare a riscului înalt în subseturile eligibile. Din punct de vedere metodologic, faptul că aceeași axă biologică (NT-proBNP/BNP, fracție de ejeție, RFG/creatinină, sodiu, hemoglobină) domină și separarea nesupravegheată și importanța explicativă într-un model supravegheat (atunci când există etichete) întărește validitatea internă a stratificării.

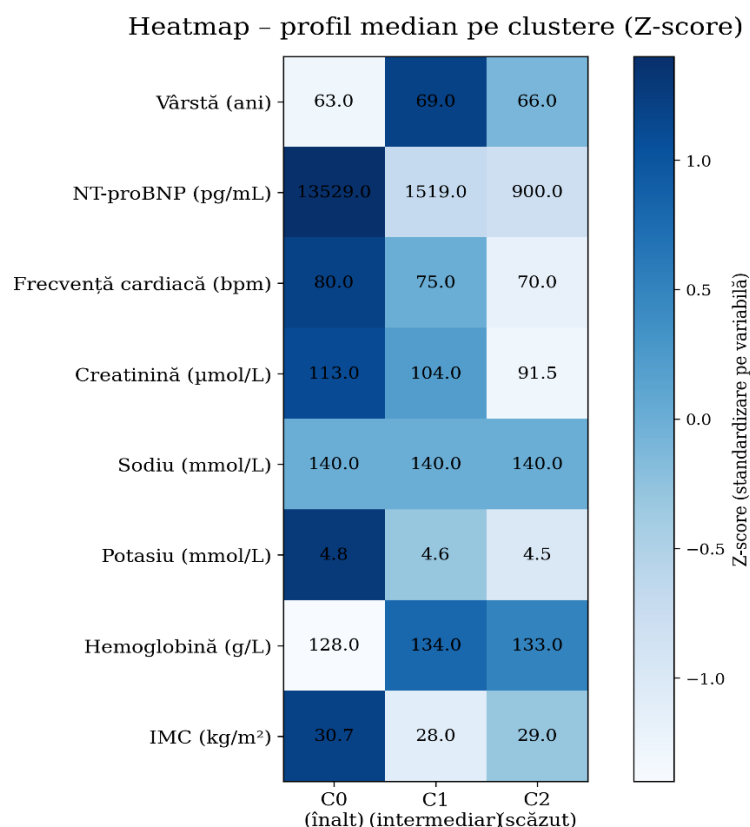


Figura 64. Profilul median pe clustere a pacienților cu IC

Profilarea IA evidențiază o stratificare biologic logică – severitatea crește de la C2 → C1 → C0, iar riscul este dominat de încărcarea neurohormonală (NT-proBNP), funcția renală și statusul hemodinamic, exact conform fiziopatologiei insuficienței cardiace

Diagrama (figura 64) evidențiază un gradient clar al severității clinico-biologice între cele trei clustere de risc:

- Clusterul C0 (risc înalt) prezintă cel mai nefavorabil profil:
 - NT-proBNP extrem de crescut (≈ 13.500 pg/mL) – indică suprasolicitare hemodinamică severă;
 - Tahicardie compensatorie (FCC 80 bpm);
 - Afectare renală mai avansată (creatinină 113 μ mol/L);
 - Anomalie electrolitică ușoară (K^+ 4,8 mmol/L);
 - Hemoglobină mai mică (anemie asociată insuficienței cardiace);
 - Profil sugestiv pentru decompensare avansată și risc biologic major.
- Clusterul C1 (risc intermediar) are un status tranzitoriu:
 - Parametri intermediari între C0 și C2, dar:
 - Vârstă cea mai înaintată (69 ani);
 - Persistă congestia (NT-proBNP ≈ 1500 pg/mL);
 - Potențial beneficiar de optimizare terapeutică.
- Clusterul C2 (risc scăzut) are profilul cel mai stabil:

- NT-proBNP redus (≈ 900 pg/mL);
- Frecvență cardiacă controlată (70 bpm);
- Funcție renală mai bună;
- Caracteristic pacienților compensați hemodinamic sau mai
- mai bine tratați.

Astfel, o stratificare de risc bazată pe AI, care îmbină variabile clinico-biologice, terapia cu impact pe prognostic și comorbiditățile majore, oferă o fenotipare coerentă și utilă pentru decizie clinică. Dincolo de valoarea descriptivă, această hartă a riscului semnalează precis unde trebuie să intervenim (goluri de GDMT, control metabolic, anemie/hiponatremie, protecție renală), cât de repede (titrare accelerată) și cu ce linie de acțiune (intervenții diferențiate pe cluster). În contextul nostru, progresul observat în 2025 față de 2019–2020 și blocajele legate de accesul la ARNI conturează, împreună, un cadru realist de îmbunătățire: maximizarea GDMT, integrarea traseelor structurate și înlăturarea barierelor de acces pot transforma harta digitală a riscului într-o scădere concretă a evenimentelor clinice.

8.2. Instrument digital pentru stratificarea riscului în insuficiența cardiacă – metodologie, rațiuni, formule și aplicabilitate

Ne-am propus crearea unui instrument explicabil, transparent și ușor de întreținut, calibrat pe date locale și capabil să ofere probabilități pentru spitalizări cardiovasculare la unu și cinci ani și pentru mortalitate cardiovasculară la unu și cinci ani.

Selecția variabilelor s-a bazat pe relevanța patofiziologică, disponibilitatea în practica curentă și robustețea măsurării. Au fost reținute variabilele următoare: vârsta (ani), sexul biologic (0 = femeie, 1 = bărbat), fracția de ejeție a ventriculului stâng FEVS (%), strain longitudinal global absolut GLS_abs (% absolut), raportul E/e' (fără unități), indexul de volum atrial stâng LAVI (mL/m²), NT-proBNP (pg/mL), TAPSE (mm), sodiul Na (mmol/L), hemoglobina Hb (g/dL) și creatinina (mg/dL). Fiecare variabilă aduce o componentă clinică: vârsta captează rezerva fiziologică și povara de comorbidități; sexul diferențe cunoscute de prezentare și răspuns; FEVS reflectă funcția sistolică a ventriculului stâng; GLS_abs detectează precoce alterarea funcției longitudinale și completează FEVS; E/e' și LAVI descriu presiunile de umplere și cronicitatea încărcării diastolice; NT-proBNP sintetizează stresul hemodinamic și are valoare prognostică; TAPSE surprinde funcția ventriculului drept, crucială pentru toleranța la sarcină; Na, Hb și creatinina indică statusul metabolic, anemia și funcția renală, toate având legătură cu riscul evenimentelor și cu toleranța la tratamente. Variabilele de terapie (RASI/ARNI, betablocant, ARM, iSGLT2), clasa NYHA și lățimea QRS sunt utilizate ulterior în componenta de suport

decizional pentru recomandări orientative, dar nu intră în definirea clusterelor de bază, pentru a nu induce dependență a fenotipării de tratament la momentul măsurării.

Preprocesarea datelor a urmărit consecvența numerică și diminuarea influenței valorilor extreme. Variabilele cantitative au fost convertite sistematic la tip numeric, iar lipsurile exagerate au condus la excluderea observațiilor respective din etapa de clusterizare, menținând însă toleranța la lipsuri parțiale. Pentru a pune variabile de scări diferite pe o bază comparabilă, s-a aplicat o standardizare robustă. Pentru fiecare variabilă f în setul de cohortă s-au calculat media μ_f și o scară robustă s_f ; în mod preferat s_f a fost intervalul intercuartilic $IQR_f = P75_f - P25_f$, iar atunci când IQR_f era nul sau neinformativ s-a utilizat abaterea standard SD_f . Pentru a evita împărțirea la zero s-a impus $s_f \geq 10^{-4}$. Scorul standardizat s-a definit $z_{\{i,f\}} = (x_{\{i,f\}} - \mu_f) / s_f$, această formulă fiind aplicată tuturor variabilelor eligibile. Această standardizare reduce impactul outlierilor și produce o metrică comparabilă între caracteristici eterogene.

Fenotiparea s-a realizat printr-o metodă de clusterizare nesupravegheată pe matricea standardizată ($z_{\{i,f\}}$). Alegerea a trei clusterelor a reprezentat un compromis între granularitate clinică și interpretabilitate. Algoritmul k-means a fost rulat cu inițializări multiple, alegându-se soluția cu inerția minimă; separarea a fost inspectată vizual într-un spațiu proiectat prin analiză în componente principale, utilizată doar pentru vizualizare. Pentru fiecare cluster c și fiecare variabilă f s-au stocat parametrii centrului, respectiv media pe cluster $\mu_{\{c,f\}}$, precum și o scară robustă $s_{\{c,f\}}$ evaluată în interiorul clusterului; acolo unde IQR era neinformativ, s-a folosit SD, iar în lipsa stabilității s-a impus $s_{\{c,f\}} \geq 10^{-4}$. Aceste perechi ($\mu_{\{c,f\}}$, $s_{\{c,f\}}$) definesc profilurile de cluster pe care instrumentul le folosește pentru încadrarea ulterioară a pacienților noi.

Formula de alocare a pacientului nou este o regulă nearest-centroid robustă și transparentă. Pentru pacientul x cu vectorul de caracteristici x_f , pentru fiecare cluster c se calculează o distanță robustă $D_c(x)$ definită ca media pătratelor scorurilor z raportate la profilul celui cluster: $D_c(x) = \text{media}_{\{f \in F(x)\}} [((x_f - \mu_{\{c,f\}}) / s_{\{c,f\}})^2]$, unde $F(x)$ reprezintă mulțimea variabilelor completate corect numeric pentru pacientul analizat; variabilele lipsă sunt ignorate în medie. Clusterul estimat este clusterul cu distanța minimă, adică $\hat{c}(x) = \text{argmin}_c D_c(x)$. Intuiția este că pacientul este atribuit fenotipului ale cărui valori medii, scalate robust, se află cel mai aproape de valorile sale pe ansamblul variabilelor disponibile. Această regulă are avantajul explicabilității: influența fiecărei variabile poate fi urmărită prin termenul $((x_f - \mu_{\{c,f\}}) / s_{\{c,f\}})^2$.

Definirea rezultatelor a urmat criterii binare simple, ușor de verificat și auditat. Spitalizarea cardiovasculară la un an a fost considerată prezentă dacă numărul de spitalizări pentru insuficiență cardiacă în intervalul de un an a fost cel puțin unu; în mod similar, spitalizarea la cinci ani a fost considerată prezentă dacă a existat cel puțin o reinternare pentru insuficiență cardiacă în intervalul

de cinci ani. Mortalitatea la un an a fost determinată conform convenției din setul de date (deces cardiovascular codificat adecvat), iar mortalitatea la cinci ani a fost preluată din registrul specific. După etichetarea fiecărui pacient din cohortă cu clusterul corespunzător, s-au calculat ratele observate de evenimente pentru fiecare cluster. Pentru un cluster c cu N_c pacienți, riscul calibrat local pentru spitalizare la un an este definit ca $R_{\{c,Hosp1y\}} = (1/N_c) \cdot \sum_{\{i \in c\}} 1(Hosp1y_i \geq 1)$; analog, riscul pentru spitalizare la cinci ani este $R_{\{c,Hosp5y\}} = (1/N_c) \cdot \sum_{\{i \in c\}} 1(Reint5y_i \geq 1)$, riscul pentru mortalitate la un an este $R_{\{c,Mort1y\}} = (1/N_c) \cdot \sum_{\{i \in c\}} 1(Mort1y_i)$, iar pentru mortalitate la cinci ani este $R_{\{c,Mort5y\}} = (1/N_c) \cdot \sum_{\{i \in c\}} 1(Mort5y_i)$. Aceste proporții se situează între 0 și 1 și devin valorile utilizate de instrument pentru a raporta probabilități la pacientul nou, prin simpla cartografiere a clusterului estimat la rândul corespunzător din tabelul de calibrare.

Implementarea în Excel a urmărit accesibilitatea și transparența. Profilurile de cluster sunt înscrise într-o foaie dedicată, conținând pentru fiecare cluster și fiecare variabilă media $\mu_{\{c,f\}}$ și scara $s_{\{c,f\}}$. O foaie de configurare păstrează modul de calcul (în prezent cartografiere pe cluster), pragurile cromatice pentru interpretarea riscurilor și tabelul cu riscurile calibrate $R_{\{c,\cdot\}}$. Formularul de intrare colectează valorile pacientului; pentru compatibilitatea regională s-a adoptat o citire tolerantă la separatorul zecimal, realizată prin conversia automată a virgulei în punct. Distanțele către clustere sunt calculate într-o foaie de clasificare, care pentru fiecare cluster evaluează media termenilor pătrați ai scorurilor z numai pe variabilele introduse, iar clusterul estimat este cel cu distanța minimă. Foaia de rezultate preia clusterul și citește probabilitățile corespunzătoare din tabelul de calibrare, afișându-le procentual și aplicând un semafor configurabil. O foaie de suport decizional generează recomandări sintetice, neprescriptive, bazate pe fenotip și pe un set mic de reguli clinice explicite.

Formulele utilizate în Excel sunt explicite și pot fi verificate ușor. Pentru a citi robust valori numerice în prezența separatorului zecimal „,”, instrumentul utilizează transformarea $VALUE(SUBSTITUTE(Input!$B\$n, ",", "."))$, care înlocuiește virgula cu punctul și apoi convertește la număr. Fiecare termen al distanței pentru un cluster are forma $IF(AND(ISNUMBER(VALUE(SUBSTITUTE(Input!$B\$k, ",", "."))), ISNUMBER(ClusterProfiles!<mean_cell>), ISNUMBER(ClusterProfiles!<scale_cell>), ABS(ClusterProfiles!<scale_cell>)>0), POWER((VALUE(SUBSTITUTE(Input!$B\$k, ",", ".")) - ClusterProfiles!<mean_cell>) / ABS(ClusterProfiles!<scale_cell>), 2), "")$, ceea ce garantează că se includ numai variabile completate numeric și cu profil de cluster valid; media rezultată ignoră automat celulele goale. Selectarea clusterului minim se face prin INDEX-MATCH pe MIN-ul coloanei distanțelor, cu protecție astfel încât, dacă toate distanțele sunt goale, celula rezultată

rămâne goală până la completarea adecvată a datelor. Extragerea riscurilor se realizează prin SUMIFS pe foaia de configurare, cu IFERROR pentru a evita afișarea de „0%” fals atunci când o valoare lipsește, iar clasificarea cromatică utilizează pragurile configurate, de exemplu verde pentru probabilități până la 10% la un an, galben până la 20%, roșu peste 20%, valori care pot fi adaptate instituțional.

În ceea ce privește rațiunea deciziilor metodologice, s-a preferat o standardizare robustă și o regulă nearest-centroid pentru a menține claritatea și auditabilitatea. Modelele statistice sau de învățare automată mai complexe pot îmbunătăți discriminarea, însă sacrifică din transparență și complică întreținerea. Abordarea bazată pe rate observate pe clustere păstrează ancorarea în contextul local și permite recalibrarea rapidă odată cu acumularea de date noi; actualizarea anuală sau bianuală a centroizilor și a riscurilor per cluster este recomandată. Implementarea în Excel reduce barierele de adopție, iar formulele vizibile facilitează controlul calității și revizia ulterioară.

Aplicabilitatea clinică este imediată. Instrumentul poate fi folosit la internare pentru stratificarea inițială, în ambulator pentru programarea urmăririlor și la externare pentru planificarea monitorizării. Fenotipul estimat indică dacă pacientul se aseamănă cu grupuri istorice cu probabilități diferite de spitalizare sau mortalitate; aceste probabilități, afișate în termeni procentuali, sprijină discuția cu pacientul și alocarea resurselor. Recomandările sintetice subliniază oportunități de optimizare terapeutică, cum ar fi inițierea sau titrarea pilonilor în ICFER, considerarea iSGLT2 în ICFEUR/ICFEP, evaluarea pentru dispozitive atunci când $FEVS \leq 35\%$, $NYHA \geq II$ și $QRS \geq 130$ ms, atenția la congestie atunci când E/e' este crescut sau LAVI este mare în prezența unui NT-proBNP semnificativ, precum și necesitatea intensificării urmăririi dacă oricare probabilitate estimată depășește 30%.

Pentru validare internă s-au efectuat cel puțin trei verificări. Prima este acuratețea reîncadrării, adică proporția pacienților din cohorta inițială care sunt reasezați de regula nearest-centroid în același cluster ca în momentul clusterizării; această valoare se calculează ca numărul de coincidențe împărțit la numărul total de pacienți eligibili. A doua este coerența riscurilor, prin compararea valorilor din foaia de configurare cu proporțiile observate direct în datele de follow-up pe clustere; se pot adăuga intervale de încredere binomiale pentru interpretare. A treia este o analiză de sensibilitate, în care scala robustă s se înlocuiește cu abaterea standard pentru a evalua impactul, variabilele sunt omise pe rând pentru a testa stabilitatea, iar intrările sunt perturbate cu $\pm 5\text{--}10\%$ pentru a observa cât de stabilă rămâne încadrarea.

Limitările principale trebuie menționate explicit. În lipsa identificatorilor unici, cartografierea fișierelor de follow-up prin ordinea înregistrărilor presupune consistență între fișiere; dacă ordinea diferă, pot apărea erori de alocare, de aceea se recomandă utilizarea ID-urilor

unice la colectările curente și viitoare. Calibrarea riscurilor este locală, ceea ce reprezintă un avantaj în adecvarea la populația reală, dar limitează generalizarea; transferul la alte centre sau regiuni necesită recalibrare a centroizilor și a rate-lor pe clustere. Nu în ultimul rând, instrumentul nu substituie judecata clinică și nu este prescriptiv; el oferă un cadru explicabil pentru a susține decizia clinică integrată cu ghidurile, experiența și preferințele pacientului.

În concluzie, instrumentul reunește trei elemente esențiale: o fenotipare explicabilă bazată pe apropierea de centroizi calculați dintr-o cohortă locală; o calibrare a riscului folosind proporțiile observate pe clustere la orizonturi de timp clinice relevante; și o implementare practică în Excel, cu formule deschise și configurabile. Prin această structură, instrumentul este atât util în practică, cât și ușor de auditat și de actualizat periodic, ceea ce îi conferă valoare în managementul individualizat al pacienților cu IC (Anexa 16).

8.3. Algoritmul de creare a unui instrument proiectat pentru evaluarea individuală a riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă

Instrumentul digital a fost proiectat pentru evaluarea individuală a riscului la pacienții cu IC, astfel încât medicul să poată introduce rapid câțiva parametri clinico-hemodinamici și ecocardiografici esențiali și să obțină instantaneu probabilitățile de spitalizare cardiovasculară la 1 și 5 ani și probabilitatea de mortalitate cardiovasculară la 1 și 5 ani. Construcția lui pornește de la o schemă simplă: datele introduse în foaia „Input” sunt transformate în valori standardizate („Standardize”), iar aceste valori alimentează modelele statistice parametrizate în foaia „Model_Coeff”. Rezultatul fiecărui model este un scor liniar care se convertește în probabilitate și este afișat în foaia „Risk”, împreună cu o clasificare cromatică a nivelului de risc și o fișă „REPORT” pregătită de tipar. O foaie suplimentară („CDS”) formulează recomandări clinice orientative, care se actualizează automat în funcție de valorile pacientului.

Selecția variabilelor a urmat două criterii: relevanța fiziopatologică și disponibilitatea robustă în practica curentă. Vârsta și sexul surprind încărcătura demografică a riscului. FEVS (fracția de ejeție a ventriculului stâng) și GLS (strain longitudinal global) caracterizează funcția sistolică globală și miocardul subclinic; am utilizat GLS în valoare absolută pozitivă pentru interpretare unitară (de exemplu, -16% devine 16). Raportul E/e' și indexul volumic atrial stâng (LAVI) estimează presiunile de umplere și remodelarea diastolică. NT-proBNP reflectă stresul de perete și încărcarea hemodinamică. TAPSE cuantifică funcția VD, importantă pentru prognostic. Sodiu (Na), hemoglobina (Hb) și creatinina surprind statusul hidro-electrolitic, anemia și funcția renală, factori bine documentați ca determinanți ai riscului. Acest set concentrat de 11 predictoare oferă un echilibru între puterea de predicție și ușurința colectării datelor la patul bolnavului.

Pentru a face comparabile valorile dintre pacienți, fiecare variabilă este standardizată folosind profilul de cohortă din foaia „Profiles”, care conține media (μ) și o scară robustă (s). Standardizarea folosește formula $z = (x - \mu)/|s|$; s este, preferabil, intervalul intercuartilic (IQR), iar dacă IQR este nul, se folosește abaterea standard, astfel încât scara să fie întotdeauna nenulă. Standardizarea are două avantaje: coeficienții modelului pot fi interpretați ca efect pe o unitate „de deviație” a variabilei, iar instrumentul devine transferabil între loturi diferite, cu ajustare minimă a profilului μ și s .

Estimarea riscurilor se bazează pe modele logistice pe aceste z-score-uri. Pentru fiecare rezultat (spitalizare cardiovasculară la 1 an, spitalizare cardiovasculară la 5 ani, mortalitate cardiovasculară la 1 an, mortalitate cardiovasculară la 5 ani) am folosit aceeași schemă: scorul liniar (LP) se calculează ca $LP = \beta_0 + \sum \beta_j \cdot z_j$, unde β_0 este interceptul (nivelul de bază al riscului pentru un pacient „mediu”), iar β_j sunt coeficienții fiecărei variabile standardizate. Probabilitatea se obține prin transformarea logistică $p = 1/(1 + e^{(-LP)})$. Pentru a permite adaptarea la subcohorta sau perioade de urmărire ușor diferite, instrumentul include o opțiune de recalibrare liniară a scorului ($LP_cal = \alpha_0 + \alpha_1 \cdot LP$), care poate fi lăsată în mod implicit la $\alpha_0 = 0$ și $\alpha_1 = 1$ sau ajustată ulterior dacă se observă o deviație sistematică între probabilitățile prezise și cele observate. În plus, pentru situațiile în care utilizatorul nu a completat încă toate variabilele, instrumentul folosește în mod „failsafe” interceptul β_0 pentru a genera o probabilitate de bază, asigurând un rezultat informativ chiar și în absența unor z-score-uri. Clasificarea pe culori din foaia „Risk” este configurabilă și mapează probabilitățile individuale pe praguri orientative („Config”). Culorile verde, galben și roșu marchează niveluri crescânde de risc și ajută la triajul rapid în cabinet. Fișa „REPORT” agregă datele esențiale și probabilitățile într-un format compact, pregătit pentru tipărire sau arhivare. În paralel, foaia „CDS” oferă recomandări clinice sintetice, conduse de reguli simple cu praguri larg acceptate: de exemplu, $FEVS \leq 40\%$ sugerează optimizarea terapiei de fond (ARNI/RASI, betablocant, ARM, iSGLT2) la doze țintă; $E/e' \geq 14$ sugerează presiuni de umplere crescute și necesitatea ajustării diureticului; $LAVI \geq 34 \text{ mL/m}^2$ orientează spre screening de fibrilație atrială; $TAPSE < 17 \text{ mm}$ semnalează disfuncție ventriculară dreaptă; hiponatremia, anemia și creșterea creatininei indică nevoia de reevaluare și ajustare atentă a tratamentului. Aceste recomandări sunt intenționate concise și nu substituie judecata clinică, ci o sprijină, sincron cu probabilitățile generate de modele.

Implementarea tehnică a combinat două componente. Calculul și interfața sunt în Microsoft Excel, unde am construit foile „Input”, „Standardize”, „Model_Coeff”, „Risk”, „Config”, „CDS” și „REPORT”, folosind formule transparente (inclusiv SUMPRODUCT și transformarea logistică). Pentru pregătirea fișierelor și, acolo unde a fost nevoie, pentru antrenarea sau înscrierea

automată a coeficienților în șablon, s-a utilizat Python, cu biblioteci orientate pe fișiere Excel, fără a depinde de software proprietar suplimentar.

În concluzie, instrumentul realizează o integrare practică între informația ecocardiografică avansată, biomarkeri și parametri clinici de rutină, printr-un miez statistic standard (regresie logistică pe variabile standardizate), ușor de explicat și auditat. Alegerea variabilelor reflectă contribuția lor demonstrată la prognosticul în insuficiența cardiacă și disponibilitatea în fluxul clinic. Standardizarea robustă și opțiunile de recalibrare asigură portabilitatea și adaptabilitatea, iar straturile de vizualizare (semaforul de risc) și sprijin decizional (CDS) transformă rezultatul numeric într-un ghid acționabil la patul bolnavului.

Stratificarea riscului asistată de inteligența artificială a permis identificarea unor fenotipuri clinico-biologice distincte de pacienți cu IC, care depășesc clasificarea tradițională bazată exclusiv pe fracția de ejeție. Clusterele obținute au prezentat un gradient coerent de severitate biologică, terapeutică și prognostică, confirmând validitatea clinică a abordării. Markerii de încărcare neuro-hormonală și statusul cardio-renal (NT-proBNP, funcția renală, hemoglobina) au reprezentat principalii determinanți ai separării nivelurilor de risc, în timp ce fracția de ejeție și parametrii hemodinamici au avut un rol complementar. Această structură reflectă fidel fiziopatologia insuficienței cardiace și explică diferențele de evoluție clinică între clustere. Distribuția dezechilibrată a pacienților pe clustere a evidențiat existența unui subgrup mic, dar extrem de vulnerabil, cu risc biologic și de spitalizare disproporționat, care necesită titrare terapeutică accelerată și monitorizare intensă, în contrast cu un grup majoritar stabil, la care obiectivul principal este menținerea compensației. Gradul de implementare a GDMT a variat sistematic între nivelurile de risc, pacienții din clusterele cu risc mai scăzut beneficiind mai frecvent de combinații terapeutice complete. Subutilizarea ARNI, determinată în principal de bariere de acces, s-a conturat ca un factor limitativ major pentru atingerea terapiei quadruple, în special la externare. Instrumentul digital dezvoltat, bazat pe o regulă explicabilă de tip nearest-centroid și pe calibrare locală a riscului, s-a dovedit fezabil, transparent și ușor de integrat în practica clinică, oferind estimări de risc la 1 și 5 ani și sprijinind luarea deciziilor printr-un cadru standardizat și reproductibil.

DISCUȚII

Insuficiența cardiacă cronică rămâne o patologie complexă, caracterizată prin heterogenitate clinică și prognostic variabil, în care evoluția pe termen lung este influențată de fenotipul funcțional, comorbidități și calitatea managementului terapeutic. În acest context, analiza longitudinală a pacienților oferă informații esențiale pentru înțelegerea traiectoriilor evolutive și pentru optimizarea strategiilor de tratament.

Cohorta analizată reflectă fidel practica clinică contemporană în IC, cu urmărire longitudinală robustă. La 5 ani, mortalitatea globală a fost de 36,9% (107/290), dintre care 34,5% au fost decese cardiovasculare (CV), iar aproximativ 2,4% non-CV. Aceste rezultate se încadrează în intervalul raportat în literatura recentă (30–50%, la 5 ani), variațiile fiind determinate de fenotip, povara comorbidităților asociate și accesul la terapii moderne [300, 301].

Deși mortalitatea la 12 luni a fost relativ scăzută (~2%), rata reinternărilor a fost deja semnificativă. Pe parcursul a 5 ani, aproximativ 45% dintre pacienți au prezentat cel puțin o reinternare pentru IC, 21% două sau mai multe, iar circa 5% au avut ≥ 5 episoade. Pentru cauze non-IC, aceste proporții au fost de ~37%, 25% și ~4,5%. Această distribuție de tip „coadă grea” sugerează existența unui subgrup vulnerabil, care concentrează în mod disproporționat utilizarea resurselor medicale, fenomen bine documentat în registrele moderne [301, 302].

Analiza pe fenotipuri definite prin fracția de ejeție a ventriculului stâng evidențiază un gradient prognostic clar. La momentul inițial, mortalitatea la 5 ani a fost mai mare în IC cu fracție de ejeție redusă (ICFER, ~41%), intermediară în IC cu fracție de ejeție ușor redusă (ICFEUR, ~40%) și mai mică în IC cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP, ~36%). Totuși, evaluarea la 1 an discriminează mai fin riscul: pacienții care rămân în categoria ICFER prezintă o mortalitate de aproximativ 47%, în timp ce tranziția către ICFEUR sau ICFEP este asociată cu reducerea riscului (~36–38%). Aceste observații susțin conceptul de continuitate a spectrului FEVS și relevanța momentului de 1 an pentru stratificarea prognostică [303, 304].

Dinamica FEVS în primul an consolidează această perspectivă. O scădere ≥ 5 puncte procentuale (pp) s-a asociat cu cea mai mare mortalitate (~47%), în timp ce o creștere moderată (1–4 pp) a fost asociată cu cel mai favorabil profil prognostic (~38%). În modelarea logistică, fiecare creștere cu 5 pp a FEVS la 1 an a fost asociată cu o reducere de aproximativ 55% a riscului de deces la 5 ani ($OR \approx 0,45$). Aceste rezultate sugerează că nivelul absolut al FEVS atins la 1 an are o valoare prognostică superioară față de simpla magnitudine a variației, în concordanță cu paradigma IC cu fracție de ejeție ameliorată (ICFEa) și cu recomandările actuale de menținere a terapiei ghidate de ghiduri (GDMT) chiar și după recuperarea funcției ventriculare [305–307].

Din perspectivă terapeutică, rezultatele cercetării noastre sunt în concordanță cu ghidurile ESC 2023, care recomandă iSGLT2 (clasa I, nivel A) pe întreg spectrul FEVS. Studiile EMPEROR-Preserved și DELIVER au demonstrat reducerea semnificativă a riscului combinat de deces CV și spitalizare pentru IC la pacienții cu FEVS păstrată sau ușor redusă, completând beneficiile bine stabilite la ICFER [4, 9–12].

Având în vedere povara importantă a reinternărilor, monitorizarea și tratamentul congestiei devin esențiale. Ecografia pulmonară reprezintă un instrument practic pentru evaluarea congestiei alveolo-interstițiale, liniile B fiind corelate cu prognosticul. Datele recente arată că persistența congestiei la externare este asociată cu risc crescut de evenimente, iar utilizarea ultrasonografiei pulmonare în monitorizarea ambulatorie poate reduce recurențele [312–315].

Calitatea urmăririi în cohorta noastră a fost bună, cu pierderi minime la follow-up (~4,5–5% pentru FEVS la 1 an, ~2% pentru statusul vital la 5 ani și ~7% pentru FEVS la 5 ani), ceea ce susține robustețea concluziilor.

În ansamblu, rezultatele subliniază câteva mesaje practice esențiale: necesitatea optimizării și menținerii complete a GDMT, importanța atingerii unei FEVS cât mai favorabile la 1 an și identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de reinternare, care pot beneficia de strategii individualizate de monitorizare și decongestie [4, 9–12, 13–16].

În completare, analiza noastră a permis identificarea unor fenotipuri clinice distincte utilizând două strategii complementare: clustering clasic și metode nesupravegheate bazate pe inteligență artificială. Concordanța acestor rezultate cu tiparele descrise în literatura recentă susține validitatea externă a modelului.

Fenotipurile ICFEP, precum cel cardiometabolic (AI-1, AI-2), caracterizat prin FEVS păstrată, obezitate, diabet zaharat și hipertensiune arterială, cu valori moderate ale NT-proBNP și congestie minimă, sunt în concordanță cu fenogrupele descrise în studiile de phenomapping. Acestea prezintă un profil prognostic distinct și răspund favorabil la terapii precum iSGLT2 și intervențiile metabolice [17–21, 25].

Fenotipul ICFER cardiorenal congestiv (AI-0), caracterizat prin NT-proBNP foarte crescut, congestie marcată și disfuncție renală, corespunde „axei cardiorenale”, asociată cu risc crescut de evenimente precoce și necesitatea unei strategii decongestive atent monitorizate [321, 322]. ICFER sever sistolic (AI-3) reflectă fenotipul dominat de disfuncția contractilă, în care FEVS redusă rămâne determinantul principal al prognosticului, chiar în absența congestiei evidente [325, 326]. Fenotipul „biomarker-high” (AI-5), caracterizat prin NT-proBNP crescut în absența congestiei clinice evidente, sugerează prezența unor presiuni de umplere crescute sau a unei decompensări subclinice, fiind asociat cu risc de reinternare în absența unei monitorizări atente [322]. Grupul „FiA-high” (AI-4), dominat de fibrilația atrială, evidențiază importanța

managementului aritmic integrat (anticoagulare, control de ritm/frecvență, ablație selectivă) [323, 324, 327]. În fine, fenotipul ICFEP stabil („AI-6”), caracterizat prin control tensional bun, funcție renală conservată și niveluri moderate de NT-proBNP, prezintă un profil prognostic favorabil, managementul fiind centrat pe controlul factorilor de risc și intervenții asupra stilului de viață [318].

Deși metodele de fenotipare diferă între studii, marile axe clinico-biologice (cardiometabolică, congestiv/cardiorenală, sistolic severă, FiA-high, biomarker-high) sunt reproduse constant, susținând robustețea acestor modele [17–18, 21, 25–29].

Integrarea fenotipurilor clinice cu parametrii imagistici și biologici permite o abordare mai precisă și individualizată a pacienților cu IC. Direcțiile viitoare includ validarea externă a acestor modele, integrarea biomarkerilor avansați și evaluarea diferențiată a răspunsului la tratament în funcție de fenotip, în concordanță cu tendințele actuale în medicina individualizată [320, 328].

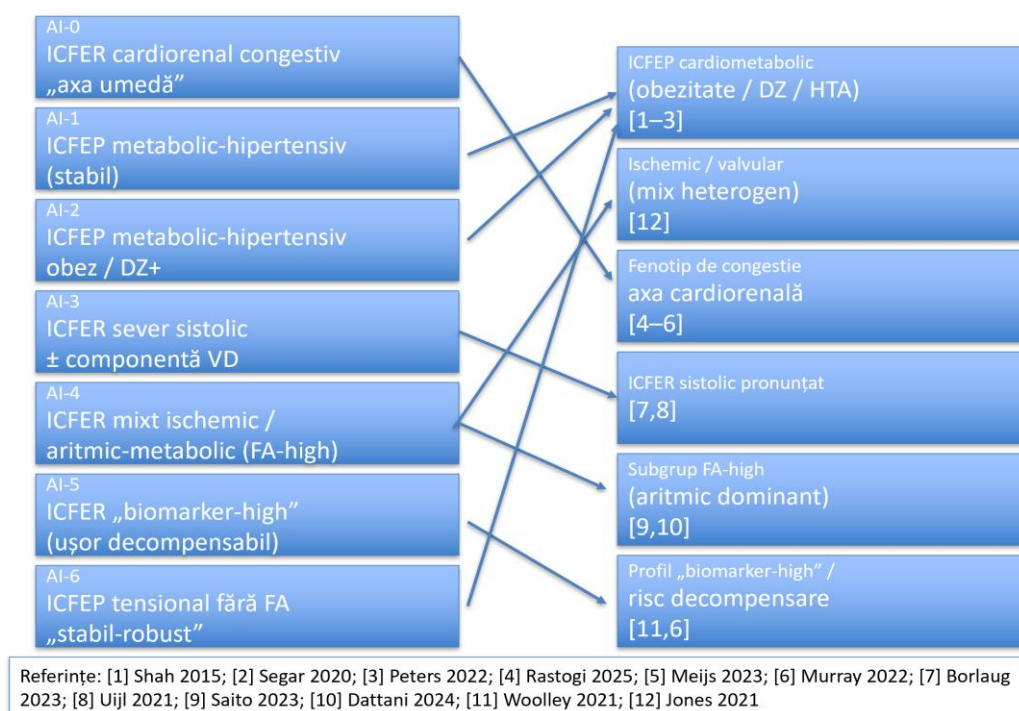


Figura 65. Concordanța fenotipurilor identificate cu cele din publicațiile recente

La evaluarea particularităților parametrilor ecocardiografici obținuți prin ecocardiografie convențională conturează un profil mixt de încărcare hemodinamică și remodelare structurală. Se remarcă un LAVI crescut, valori E/e' supranormale într-un subgrup relevant, PSAP situată în zona ușor–intermediară și parametri ai funcției VD la limita inferioară (TAPSE și S' reduse la o parte dintre pacienți). Acest „schelet hemodinamic” reflectă fidel cadrul recomandat de ghidurile ESC pentru evaluarea IC și susține utilizarea sistematică a acestor parametri în diagnostic, stratificarea riscului și monitorizarea evoluției [329–330].

Din punct de vedere prognostic, parametrii convenționali transmit un semnal relevant, dar incomplet. E/e' reflectă presiunile de umplere, LAVI – încărcarea atrială stângă cronică, PSAP – componenta de supraîncărcare VD și hipertensiunea pulmonară, iar TAPSE – funcția sistolică a VD. Cu toate acestea, FEVS, utilizată izolat, are o capacitate limitată de discriminare a evenimentelor, în special în ICFEP și ICFEUR, unde heterogenitatea mecanismelor fiziopatologice este mai mare [331].

Pe acest fundal, ecocardiografia avansată, prin speckle-tracking, adaugă un nivel suplimentar de finețe, permițând identificarea disfuncției miocardice subclinice. Relațiile observate în cohorta noastră sunt concordante cu cele descrise în literatură: FEVS se corelează invers cu GLS VS, TAPSE se corelează cu GLS VD, iar pe axa AS–VS, E/e' și LAVI se asociază cu LASr și LAScd. Aceste corelații reflectă mecanisme fiziopatologice bine cunoscute, în care creșterea încărcării se exprimă prin reducerea deformării miocardice.

Datele din literatură confirmă că GLS VS permite detectarea precoce a disfuncției longitudinale și prezice evenimente independente de FEVS. Consensul ASE/EACVI recomandă integrarea parametrilor de strain în evaluarea clinică, inclusiv pentru monitorizarea răspunsului la tratament [332–334]. În mod similar, LASr și LAScd caracterizează relația funcțională AS–VS și s-au dovedit a fi predictorii independenți ai evenimentelor în IC acută și cronică, scăderea LASr fiind asociată cu risc crescut chiar și după ajustări [335]. Pentru VD, strainul longitudinal (în special strain-ul paretelui liber al VD) depășește frecvent parametrii convenționali în valoare prognostică, mai ales în contextul hipertensiunii pulmonare [336–337].

Analiza prognostică din cohorta noastră este concordantă direcțional cu literatura, deși amplitudinea efectelor este mai redusă. În analiza univariată, GLS VS mai puțin negativ, LASr și LAScd mai scăzute și valori crescute ale NT-proBNP se asociază cu un risc mai mare de mortalitate cardiovasculară și reinternări pentru IC, în timp ce FEVS își pierde din relevanță atunci când este analizată în contextul parametrilor longitudinali.

În modelele multivariate (regresie logistică ridge, cu imputare și standardizare, ajustate pentru vârstă și sex), performanța discriminativă rămâne modestă: AUC $\approx 0,55$ – pentru mortalitate CV și $\approx 0,57$ – pentru reinternări pentru IC. Acest rezultat este în concordanță cu sintezele recente, care arată că aportul incremental al parametrilor de strain, deși real, este de regulă modest la nivelul AUC, beneficiile fiind mai evidente în reclasificarea riscului (NRI/IDI), în special în cohorte omogene și cu achiziții standardizate [332–335].

Reducerea modelului la o formulă parsimonioasă (GLS VS + LASr), cu evaluarea calibrării și utilizarea unui prag ROC operațional, evidențiază aceleași limitări: pentru mortalitate CV, discriminarea este apropiată de aleatoriu (AUC $\approx 0,50$), iar pentru reinternări la pacienții cu IC, AUC $\approx 0,54$, cu sensibilitate bună ($\approx 0,72$), dar specificitate modestă ($\approx 0,41$). Acest profil sugerează

utilitatea modelului ca instrument de triaj sensibil, dar insuficient pentru decizie individuală. Această balanță este în acord cu recomandările actuale de integrare a strainului în modele multimarker, împreună cu NT-proBNP și variabile clinice [332–334].

Pe axa AS–VS, rezultatele noastre (LASr/LAScd reduse, asociate cu risc crescut de evenimente) se suprapun peste meta-analizele recente, care susțin rolul strainului atrial ca predictor robust și independent, inclusiv cu efect raportat per unitate de scădere [335]. Pe axa VD, relația dintre TAPSE și GLS VD, precum și asocierea acestora cu prognosticul, confirmă superioritatea evaluării deformării miocardice în aprecierea riscului, în special în contextul hipertensiunii pulmonare [336–337].

Limitările performanței predictive observate pot fi explicate prin mai mulți factori: heterogenitatea populației (diversitate fenotipică și terapeutică), disponibilitatea incompletă a unor variabile (E/e' , TAPSE, PSAP), variabilitatea tehnică a măsurătorilor de strain și impactul terapiei moderne, care poate reduce diferențele de risc între subgrupuri. Aceste aspecte sunt bine recunoscute în literatura de specialitate și în documentele de consens [30, 33–35].

Din perspectivă practică, rezultatele noastre susțin raportarea sistematică, alături de parametrii convenționali, a GLS VS, LASr și, atunci când este posibil, a strainului VD. În fenotipurile cu hipertensiune pulmonară, evaluarea VD devine esențială și trebuie integrată prioritar [33–35, 37–38].

Pentru aplicabilitate clinică, utilizarea unor modele simple și bine calibrate (de exemplu GLS VS + LASr), în combinație cu NT-proBNP și variabile clinice, pare cea mai pragmatică abordare. În paralel, integrarea parametrilor precum E/e' , TAPSE și PSAP într-un scor clinic poate oferi o evaluare mai completă a presiunilor de umplere și a componentei VD [330–331].

În ceea ce privește analiza pe termen lung, modelele de tip Cox, cu validare internă și evaluarea calibrării în timp, rămân standardul metodologic pentru evaluarea impactului parametrilor imagistici asupra prognosticului [335–337].

Rezultatele noastre confirmă direcțiile esențiale evidențiate în literatura recentă: GLS VS, LASr/LAScd și VD strain aduc informație prognostică independentă peste parametrii convenționali. Totuși, câștigul absolut în discriminare (AUC) rămâne, în mod realist, modest în absența unei completitudini a datelor și a unei standardizări riguroase, care să crească raportul semnal/zgomot. Valoarea clinică reală a acestor parametri devine evidentă în special la nivelul reclasificării pacienților cu risc intermediar și în susținerea deciziei clinice atunci când sunt integrați într-un model multimarker calibrat local, alături de NT-proBNP și variabile clinice. Această abordare este în concordanță cu recomandările ESC 2023 și ASE/EACVI 2025, pe care le-am integrat în practica noastră și care pot fi optimizate suplimentar prin calibrare locală și extinderea setului de covariate [329–334].

În analiza la 5 ani, diferențierea prognosticului, utilizând doar dihotomia „comorbidități cardiovasculare” versus „non-cardiovasculare” a avut o capacitate limitată de discriminare. În schimb, analiza individuală a comorbidităților a evidențiat efecte heterogene asupra mortalității CV și a reinternărilor pentru IC, cu direcții și magnitudini diferite în funcție de fenotipul IC, severitatea bolii și tratamentele administrate. Aceste observații sunt în deplin acord cu meta-analiza din 2023, care a demonstrat impactul negativ consistent al comorbidităților asupra mortalității și reinternărilor, cu efecte robuste pentru diabet zaharat, boală cronică de rinichi, BPOC, fibrilație atrială, boală coronariană, accident vascular cerebral și anemie [338].

Datele provenite din registre de mari dimensiuni susțin suplimentar ideea că atât numărul, cât și tipul comorbidităților influențează prognosticul. În cohortele contemporane, majoritatea pacienților cu IC prezintă cel puțin o comorbiditate, iar acumularea acestora se asociază independent cu mortalitatea. Riscurile cele mai ridicate sunt raportate pentru demență, boală cronică de rinichi și BPOC, în timp ce obezitatea poate fi asociată paradoxal cu un risc mai scăzut de deces. În plus, evenimentele CV și non-CV tind să urmeze tiparul comorbidităților dominante, iar interacțiunile cu FEVS sugerează că aceeași comorbiditate poate avea impact diferit în ICFER, ICFEUR și ICPEP. Aceste aspecte explică de ce o clasificare simplificată CV/non-CV este adesea insuficientă pentru stratificarea individuală a riscului [340].

În ceea ce privește reinternările, datele recente la 100 de zile după externare arată că anumite comorbidități, precum fibrilația atrială, boala cronică de rinichi și BPOC, rămân predictori independenți ai reinternărilor cardiovasculare. Totuși, modelele bazate exclusiv pe comorbidități au performanță predictivă modestă, subliniind rolul determinant al severității clinice, al biomarkerilor și al tratamentului în predicția evenimentelor. Această observație explică parțial de ce, în cohorta noastră, clasificarea CV/non-CV nu a avut valoare discriminatorie semnificativă la 5 ani [341].

Din perspectivă metodologică, selecția și raportarea rezultatelor în trialurile clinice pot influența percepția asupra poverii reale a bolii. O meta-analiză publicată în 2024 a evidențiat faptul că aproape jumătate dintre studiile randomizate nu raportează spitalizările de orice cauză, iar atunci când acestea sunt incluse, spitalizările pentru IC reprezintă mai puțin de jumătate din total. Astfel, reducerile spitalizărilor pentru IC trebuie să fie substanțiale pentru a influența semnificativ spitalizările totale, ceea ce este relevant în interpretarea diferențelor aparent modeste între grupuri [342]. În același timp, contextul terapeutic modern modifică relațiile dintre comorbiditățile asociate și prognostic. Ghidurile ESC 2023 recomandă iSGLT2 (clasa I, nivel A) pe întregul spectru al FEVS, independent de prezența diabetului, cu efecte demonstrate asupra reducerii spitalizărilor pentru IC. Implementarea pe scară largă a acestor terapii poate reduce diferențele brute de risc între subgrupuri atunci când comorbiditățile sunt analizate global [343]. În mod

similar, corectarea deficitului de fier prin administrare intravenoasă, reduce spitalizările și evenimentele CV, susținând importanța abordării active a acestui factor în managementul pacienților multimorbizi [345].

De asemenea, analiza studiilor istorice evidențiază o creștere a prevalenței comorbidităților asociate, dar și o raportare adesea incompletă, în special în ICFEP, ceea ce limitează aplicabilitatea rezultatelor la populațiile reale, caracterizate prin multimorbiditate. Această realitate subliniază necesitatea utilizării unor modele integrate, care să includă tipul și severitatea comorbidităților, parametrii clinici și imagistici, NT-proBNP, funcția renală, fenotipul FE și utilizarea terapiei modificatoare de prognostic [339].

În ansamblu, rezultatele noastre — în care dihotomia CV versus non-CV a avut o valoare limitată în predicția mortalității și a reinternărilor — sunt în concordanță cu literatura contemporană. Prognosticul în IC este determinat în principal de combinații specifice de comorbidități, de severitatea acestora, de fenotipul IC și de implementarea tratamentelor moderne, fiind necesare abordări mai nuanțate decât simpla clasificare pe categorii largi [338–345].

Pe baza acestor date și în concordanță cu literatura actuală, managementul IC a evoluat de la un model secvențial la o strategie precoce, intensivă și orientată pe Ghidurile europene și americane susțin inițierea timpurie a celor patru piloni terapeutici — blocada SRAA (cu preferință pentru ARNI atunci când este disponibil), beta-blocante, ARM și iSGLT2 — urmată de titrare rapidă sub monitorizare atentă, pentru a obține beneficii clinice cât mai precoce [346–349].

În acest context, spitalizarea devine o veritabilă „fereastră de oportunitate” pentru optimizarea tratamentului, permițând trecerea de la regimuri terapeutice incomplete la combinații care includ trei sau chiar patru clase majore de medicamente. Datele noastre susțin această strategie, evidențiind o tendință de intensificare terapeutică în perioada de spitalizare, în concordanță cu dovezile solide acumulate în ultimul deceniu [350–354].

Cea mai evidentă schimbare observată între 2019–2020 și 2025 este ascensiunea iSGLT2 ca pilon terapeutic trans-fenotip. Dovezile provenite din ICFER (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced) și din spectrul cu fracție de ejeție păstrată sau ușor redusă (EMPEROR-Preserved, DELIVER) demonstrează reducerea consistentă a spitalizărilor pentru IC și a evenimentelor cardiovasculare majore, independent de statusul diabetic și pe fond de terapie standard [350–354]. Această consistență, atât biologică, cât și clinică, explică tranziția rapidă observată în cohorta noastră către combinații terapeutice „ $\geq 3/4$ ”, în care iSGLT2 contribuie printr-un mecanism decongestiv și metabolic cu efecte relativ rapide și complementare celorlalți piloni [350–354].

În contrast, ARNI rămâne veriga insuficient implementată la nivel local, nu din considerente științifice, ci din motive de acces. Superioritatea sacubitril/valsartan față de enalapril asupra mortalității cardiovasculare și a spitalizărilor (PARADIGM-HF), precum și beneficiile inițierii

precoce, inclusiv în spital (PIONEER-HF), sunt bine demonstrate [355–357]. Cu toate acestea, în cohorta noastră utilizarea ARNI rămâne limitată, în principal din cauza lipsei compensării în anumite perioade, ceea ce a menținut dependența de IECA/BRA în 2019–2020 și a permis doar o recuperare parțială până în 2025. Din perspectivă de sănătate publică, includerea ARNI în lista de compensare ar reprezenta probabil intervenția cu cel mai bun raport impact/efort pentru alinierea rapidă la standardele europene [355–357].

În ceea ce privește optimizarea rapidă a tratamentului, rezultatele noastre sunt în concordanță cu strategiile moderne de intensificare terapeutică. Modelul de îngrijire de intensitate crescută („high-intensity care”) din studiul STRONG-HF, caracterizat prin up-titrare rapidă, monitorizare frecventă și obiective fiziologice clare, a demonstrat reducerea semnificativă a mortalității și reinternărilor la 180 de zile, precum și îmbunătățirea calității vieții [358–359]. Această abordare explică și dinamica observată în cohorta noastră: inițieri frecvente de tratament ($0 \rightarrow 1$), rate reduse de întrerupere ($1 \rightarrow 0$) și o migrare accelerată către combinații terapeutice complete la externare. Practic, asistăm la o „condensare” a timpului dintre recomandare și implementare, printr-un proces organizat de titrare [358–359].

Pentru pacienții cu risc rezidual crescut, în ciuda GDMT optimizate, terapiile complementare își găsesc locul în subgrupuri bine selectate. Vericiguat a demonstrat reducerea compozitului deces cardiovascular/primă spitalizare pentru IC în populația recent decompensată (VICTORIA), fiind o opțiune pentru pacienții cu reinternări frecvente [360]. Omecamtiv mecarbil a arătat beneficii modeste în GALACTIC-HF, cu efect mai pronunțat la FEVS foarte redusă, fiind considerat o opțiune de nișă după optimizarea celor patru piloni [361]. În ceea ce privește deficitul de fier, studiile AFFIRM-AHF și IRONMAN susțin utilizarea fierului intravenos, demonstrând reducerea reinternărilor și un profil bun de siguranță, ceea ce justifică screeningul sistematic și corecția activă, chiar dacă impactul asupra mortalității rămâne mai puțin consistent [362–365].

Am observat, de asemenea, o tranziție clară de la antagoniștii vitaminei K către ACOD la pacienții cu FiA și IC, în concordanță cu meta-analizele recente care demonstrează eficacitate cel puțin similară, adesea superioară, și un profil de siguranță mai favorabil, inclusiv reducerea riscului de hemoragii majore [366–367].

Dincolo de farmacoterapie, rezultatele noastre subliniază rolul esențial al îngrijirii integrate și al reabilitării cardiace în menținerea beneficiilor terapeutice. Programele de exerciții și monitorizarea regulată în cadrul echipelor specializate reduc reinternările și îmbunătățesc statutul funcțional, iar în cohorta noastră din 2025 se observă o conectare post-externare semnificativ mai bună comparativ cu perioada 2019–2020 [368–369].

În ansamblu, comparația dintre cele două perioade reflectă o maturizare clară a practicii clinice: iSGLT2 devin un pilon transversal, combinațiile „ $\geq 3/4$ ” devin standard, ACOD înlocuiește

progresiv AVK în FiA asociată IC, iar continuitatea îngrijirii după externare este mult îmbunătățită. Principala limitare rămâne accesul la ARNI, unde barierele sistemice au întârziat implementarea unei terapii susținute de dovezi solide. În acest context, propunem trei etape practice: inițierea precoce și completă a celor patru piloni, cu up-titrare rapidă și monitorizare atentă [358–359]; corectarea sistematică a deficitului de fier și utilizarea terapiilor complementare la pacienții cu risc rezidual [360–365]; și îmbunătățirea accesului la ARNI prin politici de compensare adecvate [355–357]. Implementarea consecventă a acestor măsuri poate reduce decalajul dintre recomandările ghidurilor și practica reală, transformând beneficiile terapeutice în rezultate clinice tangibile.

După obținerea clusterelor, a fost necesară o etapă de interpretare clinică pentru definirea nivelului de risc asociat fiecărui grup. Deoarece algoritmi de clustering nu atribuie automat semnificație clinică etichetelor generate, am realizat o ierarhizare bazată pe un indice compozit construit din variabile cu relevanță prognostică majoră: NT-proBNP/BNP, FEVS, funcția renală și hemoglobina. Fiecărui cluster i-a fost atribuit un scor mediu, conform datelor din literatură care susțin rolul acestor parametri în predicția mortalității și a riscului de spitalizare în IC. Clusterul cu profilul cel mai nefavorabil a fost clasificat ca risc înalt, iar celelalte ca risc intermediar și risc scăzut. Această etapă de „traducere” clinică este esențială pentru transformarea unei analize matematice într-un instrument util în practica clinică.

Analiza rezultatelor a evidențiat prezența a trei fenotipuri clinice distincte ale insuficienței cardiace. Fenotipul cu risc înalt a fost caracterizat prin valori marcant crescute ale NT-proBNP, reducerea severă a FEVS, disfuncție renală și asocierea frecventă cu anemie și hiponatremie. Acești pacienți au prezentat, de asemenea, o prevalență crescută a comorbidităților cardiovasculare avansate, în special fibrilație atrială și diabet zaharat, precum și un grad mai redus de implementare completă a GDMT.

Fenotipul intermediar a inclus pacienți cu un profil clinic mixt, în care severitatea biologică nu era extremă, dar persista un risc rezidual, determinat fie de controlul suboptimal al comorbidităților, fie de tratament incomplet sau insuficient titrat. Fenotipul cu risc scăzut a fost caracterizat printr-un profil biologic relativ stabil, funcție cardiacă mai bine conservată, valori reduse ale markerilor neurohormonali și o povară mai mică de comorbidități.

Un aspect relevant al analizei a fost relația clară dintre stratificarea IA și gradul de implementare a terapiei bazate pe dovezi. Pacienții din categoriile de risc mai scăzut prezentau, în mod constant, o utilizare mai frecventă a beta-blocantelor, IECA/BRA și, în special, a iSGLT2, care s-au consolidat în ultimii ani ca pilon esențial al terapiei IC. În schimb, utilizarea ARNI a rămas redusă la nivelul întregii cohorte, mai ales în fenotipurile cu risc înalt și intermediar. Această

situație reflectă limitările de acces la această clasă terapeutică în Republica Moldova, unde lipsa compensării și costurile ridicate constituie bariere importante în practica curentă.

Aceste observații sugerează că stratificarea IA nu are doar un rol descriptiv, ci și unul operațional, facilitând identificarea decalajelor de tratament și orientarea intervențiilor terapeutice către pacienții cu cel mai mare beneficiu potențial.

Analiza comparativă între perioadele 2019–2020 și 2025 evidențiază o evoluție favorabilă a structurii riscului în populația studiată. Deși IC rămâne o patologie cu impact major, proporția pacienților din categoria de risc înalt a scăzut, în timp ce grupele de risc intermediar și scăzut au crescut. Această tranziție reflectă, cel mai probabil, integrarea progresivă a terapiilor moderne și adoptarea unor strategii mai structurate de management, incluzând monitorizarea organizată post-externare, titrarea sistematică a tratamentului și educația terapeutică a pacientului.

În acest context, introducerea și utilizarea tot mai largă a iSGLT2 pare să fi contribuit semnificativ la ameliorarea riscului global, chiar și în condițiile unei utilizări limitate a ARNI.

Prin integrarea datelor clinice cu analiza bazată pe inteligență artificială, studiul nostru demonstrează fezabilitatea și utilitatea acestei abordări în practica clinică reală, inclusiv într-un context caracterizat prin resurse limitate și acces terapeutic variabil. Modelul obținut nu doar descrie, ci și explică structuri clinice latente, oferind o bază solidă pentru individualizarea managementului IC, optimizarea tratamentului și reducerea riscului rezidual.

În analiza clinică detaliată, se conturează clar principalii determinanți ai riscului în IC: activarea neurohormonală (reflectată prin NT-proBNP crescut), disfuncția sistolică (FEVS redusă), afectarea funcției renale și anemia. Acești patru piloni fiziopatologici, prin efectul lor cumulativ, diferențiază semnificativ evoluția pacienților.

Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele provenite din marile registre și trialuri internaționale, precum CHARM, PARADIGM-HF sau SwedeHF, dar aduc un element suplimentar de originalitate prin faptul că au fost obținute exclusiv prin metode de învățare nesupravegheată [201, 210, 300]. Absența unor criterii clinice impuse a permis identificarea unor structuri latente autentice, confirmând că datele clinice reale conțin o organizare internă complexă, care poate fi evidențiată eficient doar prin metode moderne de analiză.

Modelul derivat evidențiază, în același timp, rolul critic al comorbidităților în definirea riscului global. Diabetul zaharat, boala renală cronică și fibrilația atrială se asociază frecvent fenotipului de risc înalt, amplificând disfuncția cardio-renală și crescând riscul de spitalizări recurente. Obezitatea și dislipidemia sunt mai frecvent întâlnite în grupa de risc intermediar, ceea ce sugerează prezența unui substrat metabolic proinflamator ce contribuie la progresia cardiomiopatiei, în timp ce pacienții din categoria de risc scăzut sunt caracterizați de un profil comorbiditar limitat sau bine controlat terapeutic. Acest model stratificat nu doar descrie realitatea

clinică, ci oferă și un mecanism de înțelegere a riscului rezidual: chiar și în absența semnelor severe de congestie, pacienții cu încărcătură metabolică ridicată pot avea un risc ascuns de deteriorare evolutivă, ceea ce justifică intervenții proactive în această subpopulație.

Un element distinctiv al analizei îl reprezintă corelarea nivelului de risc cu gradul de implementare al terapiei GDMT. Datele au arătat că pacienții în risc scăzut sunt semnificativ mai frecvent tratați cu combinații terapeutice complete, respectând principiul celor patru piloni ai terapiei moderne în insuficiența cardiacă cu fracție redusă de ejeție: blocada sistemului renină–angiotensină (IECA/BRA sau ARNI), beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și iSGLT2. În schimb, pacienții din grupa de risc înalt primesc rar terapii complete, iar titrarea dozelor este adesea suboptimă, ceea ce reflectă fie absența toleranței terapeutice, fie întârzieri în optimizarea tratamentului. Această observație evidențiază două direcții de intervenție clinică: intensificarea timpurie a terapiei la pacienții cu risc intermediar și identificarea precoce a barierelor terapeutice la pacienții cu risc înalt, care necesită protocoale accelerate de optimizare, evaluări cardiologice repetate și monitorizare atentă, eventual prin integrarea vizitelor de tip „post-discharge clinic” și a telemonitorizării.

Analiza temporală efectuată asupra distribuției riscului între 2019–2020 și 2025 indică o tendință favorabilă, marcată prin scăderea ponderii pacienților cu risc înalt și creșterea celor din categoriile intermediar și scăzut. Această evoluție clinică pozitivă poate fi corelată cu adoptarea graduală a conceptului de terapie integrată și cu extinderea utilizării iSGLT2 după anul 2021, odată cu includerea lor în recomandările ghidurilor ESC pentru tratamentul insuficienței cardiace indiferent de statusul diabetic. Totuși, se observă menținerea unor limitări terapeutice evidente în contextul Republicii Moldova, în special accesul limitat la ARNI din motive economice și administrative, ceea ce împiedică atingerea potențialului maxim de reducere a riscului global. În acest sens, modelul AI a funcționat ca un instrument obiectiv de evaluare longitudinală a performanței terapeutice la nivel de populație, evidențiind nu doar nivelul actual de risc, ci și impactul implementării terapeutice în timp.

Din punctul de vedere al aplicabilității clinice, stratificarea AI propusă oferă un cadru operațional util pentru optimizarea tratamentului și managementul resurselor medicale. Pacienții cu risc înalt pot beneficia de programe de intervenții prioritizate, incluzând inițiere rapidă de tratament multidrog, monitorizare biologică seriata și evaluări cardiologice frecvente. Cei din categoria intermediară pot deveni ținta unor protocoale de titrare terapeutică accelerată și management activ al comorbidităților. În schimb, pacienții din categoria de risc scăzut necesită menținerea terapiei optimizate și prevenirea decompensărilor prin monitorizare clinică și educație medicală sistematică.

Integrarea inteligenței artificiale în practica clinică nu este lipsită de provocări metodologice și etice. Modelele derivate din învățarea nesupravegheată reflectă structura datelor disponibile, iar calitatea stratificării depinde direct de calitatea datelor clinice colectate. În plus, este esențial ca utilizarea IA în medicină să respecte principiile transparenței algoritmice, reproductibilității rezultatelor și protecției datelor cu caracter personal. Modelul aplicat în acest studiu respectă aceste standarde, fiind explicabil și replicabil, iar decizia clinică rămâne în mod fundamental responsabilitatea medicului, IA acționând exclusiv ca instrument suport.

În vederea evaluării impactului instrumentelor de inteligență artificială, am construit un pipeline dedicat stratificării riscului clinic în insuficiența cardiacă, integrând simultan date clinico-biologice, status terapeutic și profilul de comorbidități. Datele au fost prelucrate prin armonizarea variabilelor, conversia acestora în format numeric, tratarea valorilor lipsă prin imputare cu mediana și standardizarea variabilelor cantitative utilizând scoruri Z.

Setul de trăsături a inclus trei componente majore. Componenta clinico-biologică a cuprins vârsta, NT-proBNP/BNP, fracția de ejeție, tensiunea arterială (sistolică și diastolică), frecvența cardiacă, funcția renală (RFG/creatinină), sodiul, potasiul, hemoglobina și IMC. Componenta terapeutică a fost reprezentată de apartenența la pilonii GDMT (IECA/BRA/ARNI, beta-blocant, ARM, iSGLT2), iar componenta de comorbidități a inclus diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, boala cronică de rinichi, BPOC, dislipidemia, fumatul, guta/hiperuricemia, obezitatea și anemia.

Pentru fenotiparea nesupravegheată am utilizat algoritmul K-means aplicat pe matricea standardizată, iar consistența clusterelor a fost evaluată prin indicele silhouette pe un interval de valori $K=2-6$, utilizând subsampling acolo unde a fost necesar pentru creșterea robusteții. Pentru vizualizare, distribuția clusterelor a fost proiectată în spațiu bidimensional prin PCA, iar caracterizarea acestora a fost sintetizată sub forma unui heatmap (variabilă $\times$ cluster, valori standardizate).

În absența unei etichete clinice unice de rezultat, ordonarea clinico-prognostică a clusterelor a fost realizată utilizând un indice compozit transparent, construit pe baza unor variabile cu relevanță prognostică majoră (NT-proBNP/BNP $\uparrow$, fracție de ejeție $\downarrow$, RFG $\downarrow$ /creatinină $\uparrow$, Na $\downarrow$, Hb $\downarrow$, vârstă $\uparrow$, TAS $\downarrow$). Pe baza acestui indice, clusterul 0 a fost asociat riscului înalt, clusterul 1 riscului intermediar, iar clusterul 2 riscului scăzut, cu posibilitatea extinderii acestei clasificări în funcție de valoarea optimă a lui K. Analiza temporală a fost realizată prin derivarea anului de evaluare din metadata și compararea distribuției riscului între perioadele 2019–2020 și 2025.

Rezultatele indică faptul că un număr redus de clustere permite o segmentare clinică robustă și reproductibilă, valoarea optimă fiind în proximitatea lui $K=3$, care oferă un echilibru optim între

separabilitate și interpretabilitate clinică. Proiecția PCA evidențiază o separare rezonabilă între grupuri, fără suprapuneri majore, iar analiza heatmap relevă o semnătură coerentă a riscului.

Clusterul de risc înalt este caracterizat printr-o asociere clară între activarea neurohormonală (NT-proBNP/BNP crescut), funcția sistolică redusă (fracție de ejeecție scăzută), disfuncția renală (RFG scăzut/creatinină crescută), tulburări hidro-electrolitice (hiponatremie) și hematologice (hemoglobină scăzută), în contextul unor pacienți mai vârstnici și cu tensiune arterială sistolică mai redusă. La polul opus, clusterul de risc scăzut include pacienți cu profil hemodinamic favorabil, parametri biologici mai stabili și o povară redusă de comorbidități. Clusterul intermediar reunește fenotipuri mixte, la care evoluția depinde în mod esențial de intensitatea tratamentului și de controlul comorbidităților.

Integrarea componentelor terapeutice și a comorbidităților a crescut semnificativ granularitatea clinică a modelului. Pacienții fără acces complet la GDMT (în special absența iSGLT2 sau ARM), în prezența unui profil cardiometabolic și renal nefavorabil, tind să se regăsească în clusterul de risc înalt. În schimb, pacienții cu GDMT completă și profil biologic stabil sunt predominant asociați clusterului de risc scăzut. Această concordanță între „semnătura biologică” și „semnătura terapeutică” sugerează că modelul reflectă nu doar severitatea bolii, ci și adecvarea tratamentului.

Interpretarea clinică a acestor rezultate este direct aplicabilă în practică. În clusterul de risc înalt, prioritățile sunt reprezentate de optimizarea rapidă a celor patru piloni GDMT în limitele toleranței, corectarea ferropeniei, optimizarea controlului metabolic și monitorizarea intensivă, cu vizite precoce și obiective terapeutice clare. La pacienții cu risc rezidual crescut și NT-proBNP persistent elevat, terapiile suplimentare pot fi luate în considerare după optimizarea tratamentului de bază.

În clusterul intermediar, accentul este pus pe intensificarea tratamentului și pe corectarea deficitelor terapeutice, în special inițierea iSGLT2 și ARM, precum și pe managementul integrat al comorbidităților și reabilitarea cardiacă. Acest grup reprezintă categoria cu cel mai mare potențial de „modulare” către risc scăzut. În clusterul de risc scăzut, obiectivul principal este menținerea stabilității clinice prin atingerea și menținerea dozelor țintă, monitorizare regulată și prevenirea deteriorării prin controlul comorbidităților.

Analiza temporală sugerează o redistribuție favorabilă a riscului între 2019–2020 și 2025, compatibilă cu intensificarea utilizării GDMT și îmbunătățirea traseelor de îngrijire post-externare. Cu toate acestea, utilizarea limitată a ARNI, determinată de bariere de acces, rămâne un factor care poate limita reducerea suplimentară a riscului în subgrupurile eligibile.

Din punct de vedere metodologic, faptul că aceeași axă biologică — NT-proBNP/BNP, fracție de ejeecție, RFG/creatinină, sodiu și hemoglobină — domină atât separarea

nesupravegheată, cât și importanța explicativă în modelele supravegheate (acolo unde există etichete), susține robustețea și validitatea internă a stratificării propuse.

În ansamblu, concluzionăm că o stratificare a riscului bazată pe IA, care integrează variabile clinico-biologice, terapia cu impact prognostic și comorbiditățile majore, permite o fenotipare coerentă și relevantă clinic. Dincolo de rolul descriptiv, această „hartă a riscului” oferă indicații operaționale clare: identifică zonele unde intervenția este necesară (deficite de GDMT, control metabolic insuficient, anemie, hiponatremie, disfuncție renală), stabilește urgența intervenției (necesitatea titrării accelerate) și orientează strategia terapeutică în funcție de fenotipul de risc.

În contextul nostru, evoluția favorabilă observată în 2025 comparativ cu 2019–2020, împreună cu limitările legate de accesul la ARNI, conturează un cadru realist de optimizare: maximizarea GDMT, dezvoltarea traseelor clinice structurate și eliminarea barierelor de acces pot transforma această stratificare digitală într-o reducere concretă a evenimentelor clinice.

Caracterul sindromic al insuficienței cardiace, rezultat din interacțiunea complexă dintre disfuncția miocardică, activarea neurohormonală, remodelarea cardiacă și impactul cumulativ al comorbidităților sistemice, explică heterogenitatea fenotipică pronunțată a acestei patologii. Această heterogenitate se reflectă în variabilitatea evoluției clinice, în diferențele de răspuns terapeutic și în riscul inegal de decompensări recurente, chiar între pacienți cu parametri aparent similari.

În ultimele două decenii, abordarea insuficienței cardiace a evoluat de la un model predominant hemodinamic către o perspectivă integrativă, care include dimensiuni biologice, metabolice și, tot mai frecvent, genetice. Cu toate acestea, implementarea medicinei individualizate rămâne limitată în practica clinică, în special în sisteme medicale cu resurse intermediare, cum este cazul Republicii Moldova, unde coexistă elemente ale modelului tradițional cu tentative de integrare a tehnologiilor moderne.

În acest context, inteligența artificială, și în special metodele de învățare automată, oferă oportunitatea de a depăși limitările abordărilor convenționale. IA nu este utilizată ca scop în sine, ci ca instrument de integrare a unor volume mari de date clinice și paraclinice, cu scopul de a identifica structuri latente în populația de pacienți și de a genera fenotipuri distincte, relevante clinic. Această abordare permite o stratificare mai fină a riscului, o selecție terapeutică mai precisă și o monitorizare mai eficientă a evoluției bolii, depășind paradigma bazată exclusiv pe FEVS sau severitatea simptomelor.

Importanța acestei abordări este cu atât mai mare într-un context real de practică clinică, cum este cel al cohortei analizate, care acoperă perioada 2019–2025 într-un sistem medical aflat în tranziție. În absența unei infrastructuri digitale avansate, implementarea unor instrumente de IA

pentru stratificarea riscului nu este doar fezabilă, ci și necesară pentru optimizarea resurselor și reducerea poverii clinice asociate IC.

Studiul de față propune dezvoltarea unui model de stratificare a riscului bazat pe IA, construit prin integrarea simultană a parametrilor clinici, a biomarkerilor de severitate, a gradului de implementare a GDMT și a comorbidităților cardiovasculare și sistemice. Spre deosebire de scorurile prognostice tradiționale, care utilizează un număr limitat de variabile și oferă un rezultat numeric unidimensional, modelul nostru utilizează o abordare nesupravegheată pentru a identifica fenotipuri de risc direct din datele reale, fără impunerea unor ipoteze predefinite.

CONCLUZII GENERALE

1. Evaluarea multidimensională a pacienților cu insuficiență cardiacă a evidențiat heterogenitatea importantă a bolii din punct de vedere clinic, biologic și imagistic. Pacienții cu ICFER au prezentat cea mai severă afectare hemodinamică și biologică, valori mai crescute ale biomarkerilor cardiaci și cea mai nefavorabilă evoluție clinică, în timp ce pacienții cu ICFEP au fost caracterizați printr-o povară mai mare a comorbidităților metabolice și hipertensive.
2. Fenotiparea pacienților prin metode statistice convenționale și algoritmi de inteligență artificială a permis identificarea unor subgrupuri distincte, caracterizate prin profiluri clinice, biologice și prognostice diferite. Clasificarea bazată exclusiv pe fracția de ejeție s-a dovedit insuficientă pentru descrierea complexității insuficienței cardiace, fenotipurile identificate oferind informații suplimentare relevante pentru stratificarea riscului și individualizarea tratamentului.
3. Tehnicile ecocardiografice avansate bazate pe analiza deformării miocardice au oferit o caracterizare mai sensibilă și mai complexă a disfuncției cardiace comparativ cu parametrii convenționali. Parametrii ventriculari și atriali de deformare s-au asociat cu severitatea clinică a insuficienței cardiace, statusul funcțional, markerii de congestie și biomarkerii neurohormonali, furnizând informații complementare evaluării ecocardiografice standard și contribuind la aprecierea prognosticului pacienților.
4. Comorbiditățile cardiovasculare și non-cardiovasculare au fost extrem de frecvente în insuficiența cardiacă și au influențat semnificativ manifestările clinice și evoluția bolii. Prezența a cel puțin unei comorbidități non-cardiovasculare s-a asociat cu creșterea riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, demonstrând rolul multimorbidității în determinarea prognosticului pe termen lung.
5. Analiza conduitei terapeutice a evidențiat o îmbunătățire progresivă a implementării terapiei recomandate de ghiduri. La evaluarea la 5 ani s-a constatat creșterea semnificativă a utilizării inhibitorilor SGLT2 și a anticoagulantelor orale directe, concomitent cu reducerea utilizării antivitaminelor K, ceea ce reflectă alinierea progresivă a practicii clinice la recomandările contemporane.
6. Analiza evolutivă a demonstrat că pacienții care au prezentat ameliorarea fracției de ejeție către ICFEur sau ICFEP au avut un prognostic superior comparativ cu pacienții la care ICFER a persistat. Mortalitatea globală la 5 ani a fost de 36,9%, iar riscul de evenimente adverse a fost concentrat în subgrupurile caracterizate prin disfuncție ventriculară severă, valori crescute ale biomarkerilor și povară mare a comorbidităților.

7. Utilizarea algoritmilor de inteligență artificială a permis identificarea fenotipurilor cu risc diferențiat și dezvoltarea unei matrici digitale integrate de evaluare individualizată. Integrarea variabilelor clinice, biologice, ecocardiografice și terapeutice într-un model unic a demonstrat fezabilitatea utilizării inteligenței artificiale pentru stratificarea riscului și susținerea deciziilor clinice în insuficiența cardiacă.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La nivel de asistență medicală primară, se recomandă implementarea unei evaluări sistematice și periodice a comorbidităților cardiovasculare și non-cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă, având în vedere impactul major al multimorbidității asupra severității clinice, riscului de spitalizare și prognosticului pe termen lung. Identificarea precoce și monitorizarea activă a hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, fibrilației atriale, bolii renale cronice, obezității și afecțiunilor pulmonare cronice trebuie integrate în managementul de rutină al acestor pacienți.
2. În practica cardiologică, se recomandă adoptarea unei abordări multidimensionale de evaluare a insuficienței cardiace, care să completeze clasificarea bazată pe fracția de ejeție prin integrarea parametrilor clinici, biologici, hemodinamici și imagistici avansați. Utilizarea tehnicilor de deformare miocardică ventriculară și atrială trebuie încurajată pentru caracterizarea mai precisă a fenotipurilor bolii, evaluarea severității și optimizarea stratificării riscului.
3. În laboratoarele de ecocardiografie se recomandă includerea progresivă a analizei deformării miocardice a ventriculului stâng, ventriculului drept și atriului stâng în protocoalele standard de evaluare a insuficienței cardiace. Integrarea parametrilor de deformare miocardică cu evaluarea ecocardiografică convențională poate îmbunătăți aprecierea remodelării cardiace, a funcției diastolice și a mecanismelor implicate în progresia bolii.
4. Se recomandă consolidarea colaborării multidisciplinare dintre cardiologi, medici de familie, diabetologi, nefrologi, pneumologi, specialiști în medicină internă și recuperare cardiovasculară, în vederea dezvoltării unor strategii integrate de management al insuficienței cardiace. O astfel de abordare poate contribui la controlul mai eficient al comorbidităților, la reducerea decompensărilor și reinternărilor și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.
5. Se recomandă implementarea unor programe de monitorizare longitudinală care să integreze periodic evaluarea clinică, biologică și imagistică, inclusiv parametrii funcției longitudinale ventriculare și atriale. Această abordare poate facilita identificarea precoce a pacienților cu risc crescut și ajustarea individualizată a strategiilor terapeutice și de urmărire.
6. Se recomandă dezvoltarea și integrarea instrumentelor digitale și a algoritmilor de inteligență artificială în evaluarea și monitorizarea pacienților cu insuficiență cardiacă, pentru susținerea procesului de stratificare a riscului și individualizare a managementului terapeutic. Implementarea unor platforme care combină date clinice, biologice, imagistice și informații privind comorbiditățile poate reprezenta o direcție importantă pentru dezvoltarea medicinei de precizie și optimizarea utilizării resurselor medicale.

Bibliografie

1. Adamo M, Gardner RS, Burri H, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Society of Cardiology (ESC); 2021.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118:3272–3287. doi:10.1093/cvr/cvac013.
3. Seferovic PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The Heart Failure Association Atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:906–914. doi:10.1002/ehf.21436.
4. Butt JH, Claggett BL, Miao ZM, et al. Geographic differences in patients with acute myocardial infarction in the PARADISE-MI trial. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:1228–1242. doi:10.1002/ehf.2851.
5. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:531–539.
6. Cascaval V, Dumitraş T, Grib L, et al. Assessment of oxidative stress related to clinical and imaging peculiarities in hospitalized patients with community-acquired pneumonia and chronic heart failure. In: *International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*; 2019. p. 56–65.
7. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:995–1002.
8. Buja A, Solinas G, Visca M, et al. Prevalence of heart failure and adherence to process indicators: which sociodemographic determinants are involved? *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13:238.
9. Vetrila S, Ivanos A, Rotari V, Grib L. Post-discharge therapeutic compliance of patients with heart failure: telephonic follow-up within 6 months. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(Suppl 1):119–120.
10. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2476–2486. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.074.
11. Stretti L, Zippo D, Coats AJS, et al. A year in heart failure: an update of recent findings. *ESC Heart Fail.* 2021;8:4370–4393. doi:10.1002/ehf2.13760.
12. Čerlinskaitė-Bajorė K, Lam CSP, Sliwa K, et al. Sex-specific analysis of the rapid up-titration of guideline-directed medical therapies after a hospitalization for acute heart failure: insights from the STRONG-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:1156–1165. doi:10.1002/ehf.2882.
13. Wussler D, Belkin M, Maeder MT, et al. Comprehensive vasodilatation in women with acute heart failure: novel insights from the GALACTIC randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:2218–2229. doi:10.1002/ehf.3065.
14. Cabac-Pogorevici I, Muk B, Rustamova Y, et al. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):789–799. doi:10.1002/ehf.1747.
15. Keshvani N, Shah S, Ayodele I, et al. Sex differences in long-term outcomes following acute heart failure hospitalization: findings from the Get With The Guidelines–Heart Failure registry. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:1544–1554. doi:10.1002/ehf.3003.
16. Patel RK, Ioannou A, Razvi Y, et al. Sex differences among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy—from diagnosis to prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:2355–2363. doi:10.1002/ehf.2646.

17. Cabac-Pogorevici I, Revenco V. Heart failure and central sleep apnea in the era of implantable recorders. *Anatol J Cardiol.* 2021;25(4):216.
18. Schroeder M, Lim YMF, Savarese G, et al. Sex differences in the generalizability of randomized clinical trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:912–921. doi:10.1002/ejhf.2868.
19. Gonzalez A, Richards AM, de Boer RA, et al. Cardiac remodelling—part 1: from cells and tissues to circulating biomarkers. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:927–943. doi:10.1002/ejhf.2493.
20. Jitari I, Savca D, Cotoneț T, Avram V, Revenco V, Cabac-Pogorevici I. Comorbidități asociate insuficienței cardiace: implicații clinice și terapeutice. *Bull Acad Sci Mold Med Sci.* 2024;82(2):254–259.
21. Shi C, Aboumsallem JP, Suthahar N, et al. Clonal haematopoiesis of indeterminate potential: associations with heart failure incidence, clinical parameters and biomarkers. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:4–13. doi:10.1002/ejhf.2715.
22. Lund LH, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Zaliaduonyte D, Saad AM, Cabac-Pogorevici I, et al. Heart failure in Europe: guideline-directed medical therapy use and decision making in chronic and acute, pre-existing and de novo, heart failure with reduced, mildly reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(12):2487–2501.
23. van Woerden G, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, et al. Connecting epicardial adipose tissue and heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, management and modern perspectives. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:2238–2250. doi:10.1002/ejhf.2741.
24. Garofalo M, Corso R, Tomasoni D, et al. Inflammation in acute heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1235178. doi:10.3389/fcvm.2023.1235178.
25. Ceelen D, Voors AA, Tromp J, et al. Pathophysiological pathways related to high plasma growth differentiation factor 15 concentrations in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:308–320. doi:10.1002/ejhf.2424.
26. Solberg OG, Aaberge L, Bosse G, et al. Microvascular function and inflammatory activation in Takotsubo cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2023;10:3216–3222. doi:10.1002/ehf2.14461.
27. Savca D, Jitari I, Avram V, Cabac-Pogorevici I. When the failing heart is not alone: redefining chronic heart failure through phenotypes and comorbidities. *Rom Med J.* 2025;72(4):596–603. doi:10.37897/RMJ.2025.4.15.
28. Michou E, Wussler D, Belkin M, et al. Quantifying inflammation using interleukin-6 for improved phenotyping and risk stratification in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:174–184. doi:10.1002/ejhf.2767.
29. Buckley LF, Dorbala P, Claggett BL, et al. Circulating neutrophil-related proteins associate with incident heart failure and cardiac dysfunction: the ARIC study. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:1923–1932. doi:10.1002/ejhf.3008.
30. Iyngkaran P, Thomas MC, Johnson DW, et al. Common comorbidities that alter heart failure prognosis: mechanisms and management. *Heart Fail Rev.* 2021;26:1313–1325. doi:10.1007/s10741-020-10054-1.
31. Screever EM, Yousif LIE, Moslehi JJ, et al. Circulating immune checkpoints predict heart failure outcomes. *ESC Heart Fail.* 2023;10:2330–2337.
32. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 3726.
33. Potpara TS, Lip GYH, Dagres N, Crijns HJMG, Boriani G, Kirchhof P, Arbelo E, Savelieva I, Lenarczyk R, Fauchier L, Maggioni AP, Gale CP, Cabac-Pogorevici I, et al. Cohort profile: the ESC EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation III (AF III) Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(3):229–237.

34. Yang M, Kondo T, Adamson C, Butt JH, Abraham WT, Desai AS, et al. Impact of comorbidities on health status measured using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:1606–1618. doi:10.1002/ejhf.2962.
35. Chioncel O, Davison B, Adamo M, Antohi LE, Arrigo M, Barros M, et al. Non-cardiac comorbidities and intensive up-titration after hospitalization for heart failure: STRONG-HF insights. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:1994–2006. doi:10.1002/ejhf.3039.
36. Anker SD, Usman MS, Anker MS, Butler J, Böhm M, Abraham WT, et al. Patient phenotype profiling in ICFEP to guide therapeutic decision making: a scientific statement. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:936–955. doi:10.1002/ejhf.2894.
37. Tomasoni D, Vitale C, Guidetti F, Benson L, Braunschweig F, Dahlström U, et al. Multimorbidity in heart failure across the ejection fraction spectrum: Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2023. doi:10.1002/ejhf.3112.
38. Dewan P, Ferreira JP, Butt JH, Petrie MC, Abraham WT, Desai AS, et al. Impact of multimorbidity on mortality in ICFER: which comorbidities matter most? *Eur J Heart Fail.* 2023;25:687–697. doi:10.1002/ejhf.2856.
39. Tomasoni D, Adamo M, Italia L, Branca L, Chizzola G, Fiorina C, et al. Impact of COVID-19 outbreak on ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020;21:874–881. doi:10.2459/JCM.0000000000001098.
40. Abramov D, Ezekowitz JA, McAlister FA, et al. Heart failure and comorbidities: interactions with chronic kidney disease, diabetes, and obesity. *Eur J Heart Fail.* 2026;28:245–258. doi:10.1002/ejhf.3201.
41. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Cardio-renal-metabolic overlap, outcomes, and therapeutic implications in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2023;11:1234–1246. doi:10.1016/j.jchf.2023.05.015.
42. Cabac-Pogorevici I, Revenco V. SARS-CoV-2 infection and heart failure: an intricate link of mutual impact. *Eur Heart J.* 2023;44(Suppl 2):ehad655.779. doi:10.1093/eurheartj/ehad655.779
43. Jitari I, Savca D, Ochișor V, Revenco V, Cabac-Pogorevici I. Abordarea individualizată în insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată – de la practica clinică la inteligență artificială. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2023;78(1):205–211.
44. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure using NT-proBNP: consensus statement. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:1883–1898. doi:10.1002/ejhf.3036.
45. Pagura L, Porcari A, Cameli M, Biagini E, Canepa M, Crotti L, et al. ECG/echo indexes for amyloid cardiomyopathy diagnosis: ACTIVE study. *Eur J Intern Med.* 2024;122:68–77. doi:10.1016/j.ejim.2023.09.026.
46. Anker MS, Potthoff SK, Lena A, Porthun J, Hadzibegovic S, Evertz R, et al. Cardiovascular health-related quality of life in cancer: ESC HeartQoL vs EORTC QLQ-C30. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:1635–1647. doi:10.1002/ejhf.2951.
47. Savarese G, Lindenfeld J, Stolfo D, Adams K, Ahmad T, Desai NR, et al. Use of patient-reported outcomes in heart failure: from trials to practice. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:139–151. doi:10.1002/ejhf.2778.
48. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, et al. Multimodality imaging in ICFEP: EACVI expert consensus. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23:2–13.
49. Gard EK, Beale AL, Telles F, Silvestry FE, Hanff T, Hummel SL, et al. Left atrial enlargement and pulmonary vascular disease in ICFEP. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:806–814. doi:10.1002/ejhf.2805.

50. Pascual-Figal DA, Zamorano JL, Domingo M, Morillas H, Nuñez J, Cobo Marcos M, et al. Dapagliflozin and cardiac remodelling: DAPA-MODA study. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:1352–1360. doi:10.1002/ejhf.2884.
51. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, Bayes-Genis A, Filippatos G, Abdelhamid M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:776–791. doi:10.1002/ejhf.2874.
52. Segar MW, Khan MS, Patel KV, Vaduganathan M, Kannan V, Willett D, et al. Natriuretic peptides + risk scores to predict HF in dysglycaemia. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:169–180. doi:10.1002/ejhf.2375.
53. Carauș V, Sorici G, Cîvîrjic I, Diaconu N, Grosu A. Testul de efort cardiopulmonar în era medicinei individualizate. *Mold J Health Sci.* 2025;12(1):167. doi:10.52692/1857-0011.2025.1-81.18.
54. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of ICFEP. *Circulation.* 2015;131:269–279.
55. Gevaert AB, Tibebu S, Mamas MA, et al. Clinical phenogroups and HF outcomes. *ESC Heart Fail.* 2021;8:2741–2754.
56. Sullivan K, Mamas MA, Van Spall HGC. Machine learning for titration of guideline-directed therapy in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1424–1425.
57. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure in 195 countries, 1990–2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1682–1690.
58. Adamo M, Gardner RS, McDonagh TA, Metra M, Teerlink JR, Böhm M, et al. Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
59. Kapłon-Cieślicka A, Soloveva A, Mareev Y, Cabac-Pogorevici I, et al. Hyponatraemia in heart failure: time for new solutions? *Heart.* 2022;108(15):1179–1185.
60. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015;372:1333–1341.
61. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017;3:7–11.
62. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:368–378.
63. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:342–350.
64. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. New-onset ICFEP vs ICFER: PREVEND follow-up. *Eur Heart J.* 2013;34:1424–1431.
65. Wong CM. Heart failure in young adults [MD thesis]. Glasgow (UK): University of Glasgow; 2015. Available from: <http://theses.gla.ac.uk/7336/>
66. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22(3):228–236.
67. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, et al A. Heart failure in young adults: 20-year trends in Sweden. *Eur Heart J.* 2013;34:2636–2644.
68. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global incidence, prevalence, and YLDs for 354 diseases and injuries, 1990–2017. *Lancet.* 2018;392:1789–1858.
69. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113:646–659.
70. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, et al. Burden of heart failure in Flemish practices: Intego database. *BMJ Open.* 2019;9:e022972.

71. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update. *Circulation*. 2020;141:e139–e596.
72. Lîsîi D, Cazacu J, Filimon S, Grivenco A, Priscu O, Botnari N, Vataman E. Caracteristicile clinice și managementul îndelungat al pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă acută: rezultatele ESC Heart Failure Long-Term Registry Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2025;2(82):318–328. doi:10.52692/1857-0011.2025.2-82.48.
73. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update. *Circulation*. 2018;137:e67–e492.
74. Comín-Colet J, Lorenzo TM, González-Domínguez A, Oliva J, Merino SJ. Non-cardiovascular comorbidities and QoL in chronic heart failure: scoping review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:329.
75. Styliadis M. Clinical characteristics, echocardiographic indices of heart failure and mortality in a general population [PhD dissertation]. Tromsø (Norway): UiT The Arctic University of Norway; 2020.
76. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528.
77. Centers for Disease Control and Prevention. Heart failure. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division for Heart Disease and Stroke Prevention. Last reviewed: January 5, 2023.
78. Abraș M, Surev A, Eșanu A, Grib A, Vreme C. Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST supuși tratamentului intervențional tardiv. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2022;75(1):27–32.
79. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of treatment in recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF). *Lancet*. 2019;393:61–73.
80. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)*. 2009;5:517–527.
81. Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. Characterization of ICFEUR. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1624–1634.
82. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, et al. Epidemiology and one-year outcomes in CHF by EF category. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1574–1585.
83. Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kockskämper A, et al. Physical QoL in diastolic dysfunction and neurohumoral activation. *Am Heart J*. 2011;161(4):797–804.
84. Upadhyia B, Haykowsky MJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Exercise intolerance in ICfEP. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(3):294–304.
85. Chu Z, Han L, Tian J, Li J, et al. Hierarchical management of chronic heart failure based on comorbidities. *ESC Heart Fail*. 2021. doi:10.1002/ehf2.13708.
86. Šabović M, Pejkov H, Caraus A, Gruev I, Vintilă VD, Csanádi Z, et al. Suboptimal management of hypercholesterolemia in countries with high or very high cardiovascular risk: findings from the international DISCOVERY study. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1665059. doi:10.3389/fcvm.2025.1665059.
87. Munteanu M, Popovici M, Ivanov V, Ciobanu L, Popovici I, Moraru I, Cobet V. Functional traits of the heart in post-infarction myocardial remodeling. *Bull Acad Științe Mold Științe Med*. 2024;78(1).
88. Vaduganathan M, McGuire DK, Fonarow GC, et al. Machine learning–based phenotyping of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(1):148–158. doi:10.1002/ehf.1641-7.

89. Gimeno-Miguel A, Gracia-Gutiérrez A, Poblador-Plou B, et al. Multimorbidity patterns in heart failure: Spanish EHR study. *BMJ Open*. 2019;9:e033174. doi:10.1136/bmjopen-2019-033174.
90. Uszko-Lencer NHMK, Janssen DJA, Gaffron S, et al. Comorbidity clustering in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2022;9:614–626.
91. Gulea C, Zakeri R, Quint JK. Model-based comorbidity clusters in heart failure. *BMC Med*. 2021;19:9. doi:10.1186/s12916-020-01881-7.
92. Stoicescu L, Crișan D, Morgovan C, Avram L, Ghibu S. ICFEP mechanisms, phenotypes and therapeutic approach. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):794. doi:10.3390/ijms25020794.
93. Pop C, Ștefan MG, Muntean DM, Stoicescu L, Gal AF, Kiss B, et al. Alpha-lipoic acid in obesity-related ICFEP in rats. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9:1073. doi:10.3390/antiox9111073.
94. Patel RB, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, et al. Disproportionate left atrial myopathy in ICFEP: PROMIS-ICFEP. *Sci Rep*. 2021;11:4885. doi:10.1038/s41598-021-84133-9.
95. Lewis GA, Schelbert EB, Williams SG, Cunningham C, Ahmed F, McDonagh TA, Miller CA. Biological phenotypes of ICFEP. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2186–2200. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.006.
96. Bernaz O, Vișnevschi A, Grib L. NT-proBNP – un marker important în algoritmul diagnostic la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară și insuficiență cardiacă. *Arta Medica*. 2024;1(90):44–48. doi:10.5281/zenodo.11106956.
97. Agrawal A, Naranjo M, Kanjanahattakij N, Rangaswami J, Gupta S. Cardiorenal syndrome in ICFEP. *Heart Fail Rev*. 2019;24:421–437. doi:10.1007/s10741-018-09768-9.
98. Hedman ÅK, Hage C, Sharma A, Brosnan MJ, Buckbinder L, Gan LM, et al. Novel phenogroups in ICFEP using machine learning. *Heart*. 2020;106:342–349. doi:10.1136/heartjnl-2019-315481.
99. Segar MW, Patel KV, Ayers C, Basit M, Tang WHW, Willett D, et al. Phenomapping ICFEP using unsupervised clustering. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:148–158. doi:10.1002/ehf.1621.
100. Woolley RJ, Ceelen D, Ouwerkerk W, Tromp J, Figarska SM, Anker SD, et al. Machine learning biomarker profiles identify ICFEP subgroups. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:983–991. doi:10.1002/ehf.2144.
101. Cazacu J, Dodu S, Bursacovschi D, Vataman E. Particularitățile evoluției hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2024;1(78):17–27. doi:10.52692/1857-0011.2024.1-78.02
102. Christiansen MN, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Schou M, Smith JG, et al. Pre-heart failure comorbidities and impact on prognosis in heart failure patients: a nationwide study. *J Intern Med*. 2020;287(6):698–710.
103. Arnold SV, Jones PG, Allen LA, Cohen DJ, Fendler TJ, Holtz JE, et al. Frequency of poor outcome (death or poor quality of life) after left ventricular assist device for destination therapy: results from the INTERMACS Registry. *Circ Heart Fail*. 2016;9(8):e002800.
104. Comín-Colet J, Anguita M, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Manzano L, et al. Health-related quality of life of patients with chronic systolic heart failure in Spain: results of the VIDA-IC study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(3):256–271.
105. Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Farré N, Rozentryt P, Enjuanes C, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;243:360–366.
106. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Fach A, Backhaus T, Bruder O, et al. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(1):93–100.

107. Lawson CA, Solis-Trapala I, Dahlström U, Mamas M, Jaarsma T, Kadam UT, et al. Comorbidity health pathways in heart failure patients: a sequence-of-regressions analysis using data from the Swedish Heart Failure Registry. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002540.
108. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JGF, Dickstein K, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;271:132–139.
109. Conrad N. Heart failure epidemiology: incidence, management and outcomes [doctoral thesis]. Oxford (UK): University of Oxford; 2019.
110. Sharma A, Zhao X, Hammill BG, Hernandez AF, Fonarow GC, Felker GM, et al. Trends in noncardiovascular comorbidities among patients hospitalized for heart failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11(6):e004646.
111. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1164–1172.
112. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(3):183–201.
113. Lam CSP, Doehner W, Comín-Colet J; IRON CORE Group. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail.* 2018;5(5):764–771.
114. Mistry R, Hosoya H, Kohut A, Ford P. Iron deficiency in heart failure: an underdiagnosed and undertreated condition during hospitalization. *Ann Hematol.* 2019;98(10):2293–2297.
115. Laatikainen T, Inglin L, Collins D, Ciobanu A, Curocichin G, Salaru V, et al. Implementing Package of Essential Non-communicable Disease Interventions in the Republic of Moldova—a feasibility study. *Eur J Public Health.* 2020;30(6):1146–1151. doi:10.1093/eurpub/ckaa092
116. Cazacu J, Vataman E. Predictorii dezvoltării disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2025;1(81):22-30. doi:10.52692/1857-0011.2025.1-81.03.
117. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation: like fire and fury. *JACC Heart Fail.* 2019;7(6):447–456.
118. Bidaoui G, Assaf A, Marrouche NF. Atrial fibrillation in heart failure: novel insights, challenges, and treatment opportunities. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2025;22(3). doi:10.1007/s11897-024-00691-9.
119. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, Bueno H, Van Gelder IC, Lettino M, et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement of the ESC. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(4):348–357.
120. Slawik J, Adrian L, Hohl M, Lothschutz S, Laufs U, Böhm M. Irregular pacing of ventricular cardiomyocytes induces profibrotic signalling. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):482–491.
121. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(3):131–147.
122. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461.
123. Verhaert DVM, Brunner-La Rocca HP, van Veldhuisen DJ, Vernooy K. Bidirectional interaction between atrial fibrillation and heart failure. *Europace.* 2021;23(Suppl 2):ii40–ii45.
124. Kim D, Yu HT, Kwon OS, Kim TH, Uhm JS, Joung B, et al. Effect of epicardial fat volume on outcomes after left atrial posterior wall isolation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1005760.

- 125.Mekhael M, Shan B, Noujaim C, Chouman N, Assaf A, Younes H, et al. Catheter ablation improved ejection fraction in persistent AF patients: DECAAF-II subanalysis. *Europace*. 2023;25(3):889–895.
- 126.Younes H, Noujaim C, Mekhael M, Chouman N, Assaf A, Kreidieh O, et al. Atrial fibrillation ablation as first-line therapy in ICFER. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2023;21(2):111–121.
- 127.Inciardi RM, Giugliano RP, Park JG, Nordio F, Ruff CT, Chen C, et al. Risks of heart failure, stroke, and bleeding in atrial fibrillation according to heart failure phenotypes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(4):569–580.
- 128.Dagher L, Shi H, Zhao Y, Mitlacher M, Schnupp S, Ajmi I, et al. Atrial fibrosis progression in patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(8):2140–2147.
- 129.Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Swedberg K. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction. *Circulation*. 2020;141(5):352–361.
- 130.Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in AF. *JAMA*. 2019;321(11):1059–1068.
- 131.Chieng D, Sugumar H, Segan L, Tan C, Vizi D, Nanayakkara S, et al. Atrial fibrillation ablation for ICFEP: a randomized controlled trial. *JACC Heart Fail*. 2023;11(6):646–658.
- 132.Tsuda T, Kato T, Usuda K, Kusayama T, Usui S, Sakata K, et al. Effect of catheter ablation in ICFEUR and ICFEP. *Circ J*. 2023;87(7):939–946.
- 133.Dagher L, Shi H, Zhao Y, Marrouche NF. Wearables in cardiology: here to stay. *Heart Rhythm*. 2020;17(5):889–895.
- 134.Bashir H, Yildiz M, Cafardi J, Bhatia A, Garcia S, Henry TD, et al. Heart failure in patients with COVID-19. *Heart Fail Clin*. 2023;19(1):e1–e8. doi:10.1016/j.hfc.2023.03.002.
- 135.Cabac-Pogorevici I, Revenco V. Infecția COVID-19 și sistemul cardiovascular: conexiunea indisolubilă cu consecințe pregnante. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020;24(2):33–48.
- 136.Krishna BA, Metaxaki M, Sithole N, Landín P, Martín P, Salinas-Bostrán A. Cardiovascular disease and COVID-19: a systematic review. *IJC Heart Vasculture*. 2024;54:101482.
- 137.Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2334–2348.
- 138.Cabac-Pogorevici I, Revenco V. COVID-19 și evenimentele asociate insuficienței cardiace. COVID-19 infection and heart failure events. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022;29(3 Suppl 1):179.
- 139.Varshney AS, Omar WA, Goodrich EL, et al. Epidemiology of cardiogenic shock in COVID-19. *Circ Heart Fail*. 2021;14(12):e008477.
- 140.Deighani P, Schmidt CW, Garcia S, et al. NACMI risk score for prediction of in-hospital mortality. *J Cardiol Angiol*. 2022;1(5):100404.
- 141.Tangos M, Jarkas M. Cardiac damage and tropism of SARS-CoV-2. *Curr Opin Microbiol*. 2024;78:102437.
- 142.Keshvani N, Mehta A, Alger HM, et al. Heart failure quality of care during COVID-19. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(6):1117–1128.
- 143.Gondim MC, Silva RC, Silva AKB, Vieira FVM, Guimarães JV, Siqueira KM, et al. Self-care in heart failure during COVID-19. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2024;32:e4227.
- 144.Sokolski M, Trenson S, Sokolska JM, D'Amario D, Meyer P, Poku NK, Biering-Sørensen T, Lassen MCH, Skaarup KG, Barge-Caballero E, Cabac-Pogorevici I, et al. Heart failure in COVID-19: the multicentre, multinational PCHF-COVICAV registry. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4955–4967. doi:10.1002/ehf2.13549.

- 145.Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1437–1444.
- 146.Zhou X, Nakamura K, Sahara N, et al. Prognostic phenotypes in heart failure using explainable machine learning. *Life (Basel)*. 2022;12(6):776.
- 147.Löfman I, Szummer K, Evans M, Carrero JJ, Lund LH, Jernberg T. Worsening renal function in heart failure. *Am J Cardiol*. 2019;124(10):1575–1583.
- 148.Grivenco A. Remodelarea cordului și evoluția insuficienței cardiace cronice după vascularizarea coronariană [teză de doctor]. Chișinău (Moldova): CNAA; 2017.
- 149.Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, et al. Change in left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(5):672–682.
- 150.Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, et al. The EpiChron cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(2):382–384.
- 151.Vetrlă S, Vataman E, Șalaru V, Ivanes I. Sindromul fragilității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2022;1(72):56-59. doi:10.52692/1857-0011.2022.1-72.09.
- 152.Ivanes A, Mazur-Nicorici L, Șalaru V, Grib L, Vetrlă S. Sarcopenia and frailty: risk profiles in patients with chronic heart failure. *Mold J Health Sci*. 2025;12(3):80-85. doi:10.52645/MJHS.2025.3.13.
- 153.Ivanes A, Vetrlă S, Grib L. Frailty syndrome in heart failure: from definition to biomarkers. *Rom J Med Pract*. 2025;20(3):326-331. doi:10.37897/RJMP.2025.3.8.
- 154.Braniște A, Naumov V, Cobet V, Braniște T. Natural course of inflammatory cardiomyopathies. *Mold J Health Sci*. 2025;12(3):66–69. doi:10.52645/MJHS.2025.3.10.
- 155.Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:457–470. doi:10.1038/s41569-018-0044-6.
- 156.Gibb AA, Hill BG. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling. *Circ Res*. 2018;123:107–128. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312017.
- 157.Birkenfeld AL, Jordan J, Dworak M, Merkel T, Burnstock G. Myocardial metabolism in heart failure: purinergic signalling and other metabolic concepts. *Pharmacol Ther*. 2019;194:132–144. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.08.015.
- 158.Uddin GM, Zhang L, Shah S, Fukushima A, Wagg CS, Gopal K, et al. Impaired branched chain amino acid oxidation contributes to cardiac insulin resistance in heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:86. doi:10.1186/s12933-019-0892-3.
- 159.Aksentijević D, Karlstaedt A, Basalay MV, O'Brien BA, Sanchez-Tatay D, Eminaga S, et al. Intracellular sodium elevation reprograms cardiac metabolism. *Nat Commun*. 2020;11:4337. doi:10.1038/s41467-020-18160-x.
- 160.Eisner DA, Caldwell JL, Trafford AW, Hutchings DC. The control of diastolic calcium in the heart: basic mechanisms and functional implications. *Circ Res*. 2020;126:395–412. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315891.
- 161.Boyman L, Karbowski M, Lederer WJ. Regulation of mitochondrial ATP production: Ca²⁺ signaling and quality control. *Trends Mol Med*. 2020;26:21–39. doi:10.1016/j.molmed.2019.10.007.
- 162.Dridi H, Kushnir A, Zalk R, Yuan Q, Melville Z, Marks AR. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:732–747. doi:10.1038/s41569-020-0394-8.
- 163.Martini E, Kunderfranco P, Peano C, Carullo P, Cremonesi M, Schorn T, et al. Single-cell sequencing of mouse heart immune infiltrate in pressure overload-driven heart failure reveals

- extent of immune activation. *Circulation*. 2019;140:2089–2107. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041694.
164. Abplanalp WT, Cremer S, John D, Hoffmann J, Schuhmacher B, Merten M, et al. Clonal hematopoiesis-driver DNMT3A mutations alter immune cells in heart failure. *Circ Res*. 2020;128:216–228. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317104.
165. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:269–285. doi:10.1038/s41569-019-0315-x.
166. Lin HB, Naito K, Oh Y, Farber G, Kanaan G, Valaperti A, et al. Innate immune Nod1/RIP2 signaling is essential for cardiac hypertrophy but requires mitochondrial antiviral signaling protein for signal transduction and energy balance. *Circulation*. 2020;142:2240–2258. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041213.
167. Paulus WJ. Unfolding discoveries in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;382:679–682. doi:10.1056/NEJMcibr1913825.
168. Brakenhielm E, González A, Díez J. Role of cardiac lymphatics in myocardial edema and fibrosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:735–744. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.076.
169. Kutyifa V, Vermilye K, Solomon SD, McNitt S, Moss AJ, Daimee UA. Long-term outcomes of cardiac resynchronization therapy by left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:360–369. doi:10.1002/ehf.1357.
170. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105:1860–1867. doi:10.1136/heartjnl-2018-314267.
171. La Canna G, Scarfò I. New and old echographic parameters in heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl L):L86–L92. doi:10.1093/eurheartj/suaa142.
172. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
173. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147–e239.
174. Cioffi G, Battiston R, Mancusi C, Di Lenarda A, Faganello G, Aurigemma GP, et al. Prognostic stratification of clinically stable patients with heart failure by echocardiographic pressure/volume loop model. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023;36:746–759.
175. Savca D, Jitari I, Mihalache G, Revenco V, Cabac-Pogorevici I. Heart failure: From definition to prognosis—integrated analysis of epidemiological data, clinical and paraclinical findings, and prognosis. *Bull Acad Sci Mold Med Sci*. 2024;78(1). doi:10.52692/1857-0011.2024.1-78.23.
176. Argint E, Garaz A, Ochişor V, Revenco V. Ecocardiografia prin speckle tracking: un instrument avansat pentru diagnosticul precoce şi stratificarea riscului în patologia cardiovasculară. *Arta Medica*. 2025;2(95):41–46. doi:10.5281/zenodo.17508818.
177. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1031–1041.
178. Inoue K, Kawakami H, Akazawa Y, Higashi H, Higaki T, Yamaguchi O. Echocardiographic assessment of atrial function: from basic mechanics to specific cardiac diseases. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9:68.
179. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;16:233–271.

- 180.Gorcsan J, Anderson CP, Tayal B, Sugahara M, Walmsley J, Starling RC, Lumens J. Systolic stretch characterizes the electromechanical substrate responsive to cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1741–1752.
- 181.Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1172–1181.
- 182.Potter E, Thomas H, Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:260–274.
- 183.Celutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1615–1633.
- 184.Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1–11.
- 185.Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial strain in the assessment of patients with heart failure: a review. *JAMA Cardiol*. 2019;4:287–294.
- 186.Smiseth OA, Aalen JM, Skulstad H. Heart failure and systolic function: time to leave diagnostics based on ejection fraction? *Eur Heart J*. 2021;42:786–788.
- 187.Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, Tison GH, Hallock LA, Beussink-Nelson L, et al. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice: feasibility and diagnostic accuracy. *Circulation*. 2018;138:1623–1635.
- 188.Dini FL, Pestelli G, Pugliese NR, D’Agostino A, Pedrinelli R, Mele D. Combining echo-derived haemodynamic phenotypes and myocardial strain for risk stratification of chronic ICFER. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24:483–491.
- 189.Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:640–654.
- 190.Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in ICFER. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1351–1359.
- 191.Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, Rossi A, et al. The central role of left atrium in heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:704762.
- 192.Smiseth OA, Baron T, Marino PN, Marwick TH, Flachskampf FA. Imaging of the left atrium: pathophysiology insights and clinical utility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;23(1):2–13. doi:10.1093/ehjci/jeab191.
- 193.Dugal JK, Malhi AS, Ramazani N, Yee B, DiCaro MV, Lei K. Non-pharmacological therapy in heart failure and management in special populations: a review. *J Clin Med*. 2024;13(22):6993. doi:10.3390/jcm13226993.
- 194.Wang C, Fu G, Wang X, Li N. Pharmacological and non-pharmacological advancements in heart failure treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(6):230. doi:10.31083/j.rcm2506230.
- 195.Li Y, He W, Jiang J, Zhang J, Ding M, Li G, et al. Non-pharmacological interventions in ICFER: systematic review and network meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2024;105(5):963–974. doi:10.1016/j.apmr.2023.07.004.
- 196.Scarà A, Palamà Z, Robles AG, Dei LL, Borrelli A, Zanin F, Pignalosa L, et al. Non-pharmacological treatment of heart failure: from physical activity to electrical therapies. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(4):122. doi:10.3390/jcdd11040122.
- 197.Kittleson MM. Guidelines for treating heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2025;35(3):141–150. doi:10.1016/j.tcm.2024.10.002.

- 198.Heidenreich PA, et al.; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
- 199.CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: CONSENSUS. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–1435. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
- 200.SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302.
- 201.Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in chronic heart failure and reduced LV systolic function intolerant to ACE inhibitors: CHARM-Alternative. *Lancet*. 2003;362(9386):772–776. doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
- 202.Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667–1675. doi:10.1056/NEJMoa010713.
- 203.Fowler MB. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93(9A):35B–39B. doi:10.1016/j.amjcard.2004.01.004.
- 204.Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M, Friberg L. Association between use of β -blockers and outcomes in ICFEP. *JAMA*. 2014;312(19):2008–2018. doi:10.1001/jama.2014.15241.
- 205.Jhund PS, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient-level meta-analysis. *Lancet*. 2024;404(10458):1119–1131.
- 206.The Joint Commission. Hospital Outpatient Mineralocorticoid Receptor Antagonists (ARM). 2024.
- 207.Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717. doi:10.1056/NEJM199909023411001.
- 208.Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
- 209.Habib M. Sacubitril/valsartan versus enalapril in nonischemic heart failure in PARADIGM-HF trial. *J Cardiovasc Med Cardiol*. 2018;5(4):046–047. doi:10.17352/2455-2976.000070.
- 210.Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Effects of sacubitril/valsartan in PARADIGM-HF according to background therapy. *Circ Heart Fail*. 2016;9(9):e003212. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003212.
- 211.Docherty K, Vaduganathan M, Solomon S, et al. Sacubitril/valsartan: neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):800–810. doi:10.1016/j.jchf.2020.06.020.
- 212.Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539–548.
- 213.McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- 214.Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286.

- 215.Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in ICFER: meta-analysis of EMPEROR-Reduced and DAPA-HF. *Lancet*. 2020;396(10254):819–829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
- 216.Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increased mortality and hospitalization. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1431–1439. doi:10.1093/eurheartj/ehi890.
- 217.Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: TRANSFORM-HF. *JAMA*. 2023;329(3):214–223. doi:10.1001/jama.2022.23924.
- 218.Tse S, Mazzola N. Ivabradine (Corlanor) for heart failure: the first selective and specific If inhibitor. *P T*. 2015;40(12):810–814.
- 219.Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT). *Lancet*. 2010;376(9744):875–885. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- 220.Khan ZM, Briere JB, Olewinska E, Khrouf F, Nikodem M. Ivabradine in patients with heart failure: a systematic literature review. *J Mark Access Health Policy*. 2023;11(1):2262073. doi:10.1080/20016689.2023.2262073.
- 221.Mohan JC, Sathyamurthy I, Panja M, Agarwala R, Ponde CK, Kumar AS, et al. Expert consensus on ivabradine-based therapy in India. *Curr Cardiol Rev*. 2023;19(5):97–106. doi:10.2174/1573403X19666230320105623.
- 222.Fernandes-Silva MM, Gama ACKA, Saito GYK, Goulart BC, Mol EE, Lofrano-Alves MS. Hydralazine and isosorbide dinitrate in heart failure: from evidence to clinical practice. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2024;4(1):e20240019.
- 223.Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049–2057. doi:10.1056/NEJMoa042934.
- 224.Andrews PJ, Thompson H. Digoxin: monitoring, limitations of its use, and managing toxicity. *Br J Cardiol*. 2024.
- 225.Aguirre Dávila L, Weber K, Bavendiek U, Bauersachs J, Wittes J, Yusuf S, et al. Digoxin–mortality: randomized vs observational comparison in the DIG trial. *Eur Heart J*. 2019;40(40):3336–3341. doi:10.1093/eurheartj/ehz395.
- 226.Carvalho PEP, Veiga TMA, Lacerda H, Tofanelli MR, Gewehr DM, Nunes MCP, et al. Potassium binders in heart failure hyperkalemia: systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(7):991–1002. doi:10.1007/s00392-023-02215-2.
- 227.Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al.; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of moxonidine in heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail*. 2003;5:659–667.
- 228.Zhuang XD, Long M, Li F, Hu X, Liao XX, Du ZM. Sildenafil (PDE5 inhibitor) in heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2014;172(3):581–587. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.102.
- 229.Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Pina IL, McCullough PA, Filippatos G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) and serum potassium maintenance in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1050–1056.
- 230.Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. Iron supplementation in heart failure with iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(2):151–159. doi:10.1016/j.cjca.2015.06.009.

231. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, Anstrom KJ, Butler J, Voors AA, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1883–1893. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
232. Behnouch AH, Khalaji A, Naderi N, et al. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure: comparison. *ESC Heart Fail*. 2023;10:1531–1544. doi:10.1002/ehf2.14255.
233. Ghimire B, Sakiewicz AJ. Management of cardiovascular and diabetes risks based on national guidelines. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
234. Mahmood A, Parvathi H, Moondra M, Ahmed KU, Masmoum MDD, Nureen U, et al. ICD vs medical therapy in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Adv Med Med Res*. 2024;36(11):27–41. doi:10.9734/jammr/2024/v36i115615.
235. Zabel M, Schlögl S, Lubinski A, Svendsen JH, Bauer A, Arbelo E, et al. Present criteria for prophylactic ICD implantation: EU-CERT-ICD insights. *J Electrocardiol*. 2019;57(Suppl):S34–S39. doi:10.1016/j.jelectrocard.2019.09.001.
236. Khazanie P, Hammill BG, Qualls LG, Fonarow GC, Hammill SC, Heidenreich PA, et al. Clinical effectiveness of CRT vs medical therapy: ICD Registry and ADHERE analysis. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):926–934. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000838.
237. Ryan DK, Banerjee D, Jouhra F. Management of heart failure in patients with chronic kidney disease. *Eur Cardiol*. 2022;17:e17. doi:10.15420/ecr.2021.33.
238. Krishnan A, Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis in congestive heart failure. *Adv Perit Dial*. 2007;23:82–89.
239. Savca D, Jitari I, Mihalache G, Revenco V, Cabac-Pogorevici I. Insuficiența cardiacă: de la definiție la prognostic – o analiză integrată a datelor epidemiologice, tabloului clinico-paraclinic și a prognosticului. *Bull Acad Sci Mold Med Sci*. 2024;78(1):212–219.
240. Darcu R, Boiciuc I, Eraslan H, Tașnic M, Cozma C, Ivanov D, Voitov S, Diker E, Bătrînac A. Heart failure management – A multidisciplinary approach: Literature review and single center experience. *Med Res Arch*. 2024;12(11).
241. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure: an updated review. *Card Fail Rev*. 2023;9:e11. doi:10.15420/cfr.2023.05.
242. Pallangyo P, Millinga J, Bhalia S, et al. Medication adherence and survival among hospitalized heart failure patients in Tanzania: a prospective cohort study. *BMC Res Notes*. 2020;13:89. doi:10.1186/s13104-020-04959-w.
243. Ødegaard KM, Lirhus SS, Melberg HO, Hallén J, Halvorsen S. Adherence and persistence to pharmacotherapy in heart failure: a nationwide cohort study, 2014–2020. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):405–415. doi:10.1002/ehf2.14206.
244. Molla B, Geletie HA, Alem G, Gualu T, Zewudie BT, Tesfa S, et al. Adherence to self-care recommendations among adult heart failure patients in Ethiopia. *Int J Chronic Dis*. 2022;2022:9673653. doi:10.1155/2022/9673653.
245. Hood SR, Giazzone AJ, Seamon G, Lane KA, Wang J, Eckert GJ, et al. Medication adherence and outcomes of heart failure. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):539–545. doi:10.1002/phar.2107.
246. Fontana N, Savaré L, Rea F, Di Angelantonio E, Ieva F. Long-term adherence to polytherapy in heart failure patients. *arXiv*. 2023. doi:10.48550/arXiv.2305.09455.
247. Poletti V, Pagnini F, Banfi P, Volpato E. Depression and treatment adherence in heart failure: a systematic review. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(12):1995–2008. doi:10.1007/s11886-022-01815-0.
248. Carrillo A, Herbeck Belnap B, Rothenberger SD, Feldman R, Rollman BL, Celano CM. Psychosocial predictors of adherence in heart failure with comorbid depression: Hopeful Heart trial secondary analysis. *BMC Psychol*. 2024;12:328. doi:10.1186/s40359-024-01816-4.

- 249.Nural N, Alkan Kayhan S. Factors associated with adherence to medications, diet, and self-monitoring in patients with heart failure. *Pak Heart J.* 2022;55(2):134–139. doi:10.47144/phj.v55i2.2238.
- 250.Otsu H, Moriyama M. Effectiveness of an educational self-management program for outpatients with chronic heart failure. *Jpn J Nurs Sci.* 2011;8(2):140–152. doi:10.1111/j.1742-7924.2010.00166.x.
- 251.Ohlsson A, Eckerdal N, Lindahl B, Hanning M, Westerling R. Non-employment and low educational level as risk factors for inequitable treatment and mortality in heart failure: a population-based cohort study of register data. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1040. doi:10.1186/s12889-021-10919-1.
- 252.Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, et al. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation.* 2018;137(20):2166–2178. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652.
- 253.Mukhopadhyay A, Blecker S, Li X, et al. Neighborhood-level socioeconomic status and prescription fill patterns among patients with heart failure. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12):e2347519. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.47519.
- 254.Mastromarino V, Casenghi M, Testa M, Gabriele E, Coluccia R, Rubattu S, Volpe M. Polypharmacy in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(2):212–219. doi:10.1007/s11897-014-0186-8.
- 255.Garedow AW, Tesfaye GT. Medication related problems and its predictors among heart failure patients at a tertiary care hospital in Ethiopia: a prospective interventional study. *Int J Biomed Res.* 2023;2(2). doi:10.31579/2834-5029/015.
- 256.Beezer J, Al Hatrushi M, Husband A, Kurdi A, Forsyth P. Polypharmacy definition and prevalence in heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):465–492. doi:10.1007/s10741-021-10135-4.
- 257.Knafl GJ, Riegel B. What puts heart failure patients at risk for poor medication adherence? *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1007–1018. doi:10.2147/PPA.S64593.
- 258.Kristinawati B, Wijayanti N, Mardana N. Improving medication adherence of patients with heart failure using tele-motivational interviewing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(21):10171–10180. doi:10.26355/eurev_202311_34293.
- 259.Fadhil A. A conversational interface to improve medication adherence: towards AI support in patient's treatment. *arXiv.* 2018. doi:10.48550/arXiv.1803.09844.
- 260.Iurchenko A. Medication non-adherence: finding solutions through design thinking approach. *arXiv.* 2017. Available from: <https://arxiv.org/abs/1708.02924> (accessed 2025 Apr 20).
- 261.Weisser B, Predel HG, Gillessen A, Hacke C, Vor dem Esche J, Rippin G, et al. Single pill regimen leads to better adherence and clinical outcome in daily practice in patients suffering from hypertension and/or dyslipidemia: results of a meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(2):157–164. doi:10.1007/s40292-020-00370-5.
- 262.Chen Z, Salazar E, Marple K, Gupta G, Tamil L, Das S, et al. Improving adherence to heart failure management guidelines via abductive reasoning. *Theory Pract Log Program.* 2017;17(5–6):749–765. doi:10.1017/S1471068417000308.
- 263.Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1938–1952. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
- 264.Ceccarelli F, Natalucci F, Picciariello L, et al. Application of machine learning models in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4514. doi:10.3390/ijms24054514.

- 265.Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kashani KBB. Artificial intelligence in heart failure and acute kidney injury: emerging concepts and controversial dimensions. *Cardiorenal Med.* 2024;14(1):147–159. doi:10.1159/000537751.
- 266.Choi DJ, Park JJ, Ali T, et al. Artificial intelligence for the diagnosis of heart failure. *npj Digit Med.* 2020;3:54. doi:10.1038/s41746-020-0261-3.
- 267.Averbuch T, Sullivan K, Sauer A, Mamas AM, Voors AA, Gale CP, et al. Applications of artificial intelligence and machine learning in heart failure. *Eur Heart J Digit Health.* 2022;3(2):311–322. doi:10.1093/ehjdh/ztac025.
- 268.Armoundas AA, Narayan SM, Arnett DK, Spector-Bagdady K, Bennett DA, Celi LA, et al. Use of artificial intelligence in improving outcomes in heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149(14):e1028–e1050. doi:10.1161/CIR.0000000000001201.
- 269.Cheng LH, Bosch PBJ, Hofman RFH, Brakenhoff TB, Bruggemans EF, van der Geest RJ, Holman ER. Revealing unforeseen diagnostic image features with deep learning by detecting cardiovascular diseases from apical 4-chamber ultrasounds. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(16):e024168. doi:10.1161/JAHA.121.024168.
- 270.Zhang Y, Yang X. A heart failure prediction algorithm based on improved reinforcement learning framework. *J Mech Med Biol.* 2024;24(08):24400530. doi:10.1142/S0219519424400530.
- 271.Drudi C, Fechner M, Mollura M, Pace A, Rättsch G, Barbieri R. Reinforcement learning for heart failure treatment optimization in the intensive care unit. In: 2024 46th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2024; Orlando, FL. p. 1–4. doi:10.1109/EMBC53108.2024.10781564.
- 272.Locatelli G, Iovino P, Pasta A, Jurgens CY, Vellone E, Riegel B. Cluster analysis of heart failure patients based on their psychological and physical symptoms and predictive analysis of cluster membership. *J Adv Nurs.* 2024;80(4):1380–1392. doi:10.1111/jan.15890.
- 273.Le TD, Noumeir R, Rambaud J, Sans G, Jouvet P. Detecting of a patient's condition from clinical narratives using natural language representation. *IEEE Open J Eng Med Biol.* 2022;3:142–149. doi:10.1109/OJEMB.2022.3209900.
- 274.Cunningham JW, Singh P, Reeder C, et al. Natural language processing for adjudication of heart failure in a multicenter clinical trial: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2024;9(2):174–181. doi:10.1001/jamacardio.2023.4859.
- 275.Kusunose K, Tsuji T, Hirata Y, et al. Unsupervised cluster analysis reveals different phenotypes in patients after transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J Open.* 2024;4(1):oead136. doi:10.1093/ehjopen/oead136.
- 276.Martins C, Neves B, Teixeira AS, et al. Identifying subgroups in heart failure patients with multimorbidity by clustering and network analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2024;24:95. doi:10.1186/s12911-024-02497-0.
- 277.Meijis C, Handoko ML, Savarese G, et al. Discovering distinct phenotypical clusters in heart failure across the ejection fraction spectrum: a systematic review. *Curr Heart Fail Rep.* 2023;20(5):333–349. doi:10.1007/s11897-023-00615-z.
- 278.Carr O, et al. Deep semi-supervised embedded clustering (DSEC) for stratification of heart failure patients. *arXiv.* 2020. Available from: <https://arxiv.org/abs/2012.13233>.
- 279.Rao S, Ahmed N, Salimi-Khorshidi G, et al. A transformer-based survival model for prediction of all-cause mortality in heart failure patients: a multi-cohort study. *arXiv.* 2025. Available from: <https://arxiv.org/abs/2503.12317>.

280. Park J, Hwang IC, Yoon YE, et al. Predicting long-term mortality in patients with acute heart failure by using machine learning. *J Card Fail.* 2022;28(7):1078–1087. doi:10.1016/j.cardfail.2022.02.012.
281. Luo C, Zhu Y, Zhu Z, et al. A machine learning-based risk stratification tool for in-hospital mortality of intensive care unit patients with heart failure. *J Transl Med.* 2022;20:136. doi:10.1186/s12967-022-03340-8.
282. Moreno-Sánchez PA. Improvement of a prediction model for heart failure survival through explainable artificial intelligence. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1219586. doi:10.3389/fcvm.2023.1219586.
283. Hajishah H, Kazemi D, Safae E, et al. Evaluation of machine learning methods for prediction of heart failure mortality and readmission: meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25:264. doi:10.1186/s12872-025-04700-0.
284. Gao Z, Liu X, Kang Y, Hu P, et al. Improving the prognostic evaluation precision of hospital outcomes for heart failure using admission notes and clinical tabular data: multimodal deep learning model. *J Med Internet Res.* 2024;26:e54363. doi:10.2196/54363.
285. Gelman R, Hurvitz N, Nesserat R, Kolben Y, Nachman D, Jamil K, et al. A second-generation artificial intelligence-based therapeutic regimen improves diuretic resistance in heart failure: results of a feasibility open-labeled clinical trial. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114334. doi:10.1016/j.biopha.2023.114334.
286. Odigwe B, Spinale F, Valafar H. Application of machine learning in early recommendation of cardiac resynchronization therapy. *arXiv.* 2021. doi:10.48550/arXiv.2109.06139.
287. European Heart Network. Trustworthy artificial intelligence for personalised risk assessment in chronic heart failure (AI4HF). 2023 Jun 6. Available from: <https://ehnheart.org/activities/projects/current-projects/trustworthy-artificial-intelligence-for-personalised-risk-assessment-in-chronic-heart-failure-ai4hf/> (accessed 2025 Apr 12).
288. European Heart Network. AI4HF patient feedback survey – contribute to the development of AI solutions for heart failure care. 2025 Jan 7. Available from: <https://ehnheart.org/news-events/news/category-3/ai4hf-patient-feedback-survey-contribute-to-the-development-of-ai-solutions-for-heart-failure/> (accessed 2025 Apr 12).
289. European Society of Cardiology. Artificial intelligence set to personalise treatment of heart failure patients. 2023 Jun 21. Available from: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Artificial-intelligence-set-to-personalise-treatment-of-heart-failure-patients> (accessed 2025 Apr 21).
290. European Commission. Trustworthy artificial intelligence for personalised risk assessment in chronic heart failure (AI4HF). CORDIS. 2023 Apr 12. Available from: <https://cordis.europa.eu/project/id/101080430> (accessed 2025 Apr 21).
291. Bashir H, Prasad P, Clark C, Bhatia A, Abraham WT. Remote monitoring in heart failure: revolutionizing patient management and outcomes. *US Cardiol Rev.* 2024;18:e23. doi:10.15420/usc.2024.23.
292. Gautam N, Ghanta SN, Mueller J, Mansour M, Chen Z, Puente C, et al. Artificial intelligence, wearables and remote monitoring for heart failure: current and future applications. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):2964. doi:10.3390/diagnostics12122964.
293. Cakmak A, Densen S, Najarro G, Rout P, Rozell C, Inan O, et al. Late fusion of machine learning models using passively captured interpersonal social interactions and motion from smartphones predicts decompensation in heart failure. *arXiv.* 2021. doi:10.48550/arXiv.2104.01511.
294. SMART-CARE Study Investigators. AI-based monitoring system for chronic heart failure with advanced wearable and mini-invasive devices. *ClinicalTrials.gov:* NCT06909682. Available

- from: <https://trial.medpath.com/clinical-trial/9328c07fd4f613c2/nct06909682-ai-monitoring-chronic-heart-failure> (accessed 2025 Apr 13).
295. Bourazana A, Xanthopoulos A, Briasoulis A, Magouliotis D, Spiliopoulos K, Athanasiou T, et al. Artificial intelligence in heart failure: friend or foe? *Life (Basel)*. 2024;14(1):145. doi:10.3390/life14010145.
 296. Obermeyer Z, et al. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science*. 2019;366:447–453. doi:10.1126/science.aax2342.
 297. Dave D, Naik H, Singhal S, Patel P. Explainable AI meets healthcare: a study on heart disease dataset. *arXiv*. 2020. Available from: <https://arxiv.org/abs/2011.03195>.
 298. Mooghali M, Stroud AM, Yoo DW, et al. Trustworthy and ethical AI-enabled cardiovascular care: a rapid review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2024;24:247. doi:10.1186/s12911-024-02653-6.
 299. Joo H, Mathis MR, Tam M, James C, Han P, Mangrulkar RS, et al. Applying AI and guidelines to assist medical students in recognizing patients with heart failure: protocol for a randomized trial. *JMIR Res Protoc*. 2023;12:e49842. doi:10.2196/49842.
 300. Lindberg F, Benson L, Dahlström U, Lund LH, Savarese G. Trends in heart failure mortality in Sweden between 1997 and 2022. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(2):366–376.
 301. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Heart failure impact in Europe: an analysis of the burden of heart failure across European countries. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):2767–2778.
 302. Shahim B, Butler J, Farmakis D, et al. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2023;9:e11.
 303. Jitari I, Savca D, Ochişor V, Revenco V, Cabac-Pogorevici I. The individualized approach in heart failure with preserved ejection fraction: From clinical practice to artificial intelligence. *Bull Acad Ştiinţe Mold Med Sci*. 2024;78(1). doi:10.52692/1857-0011.2024.1-78.22.
 304. Rashed A, Wasef M, Kalra PR. The 2023 ESC heart failure guideline update and its implications for clinical practice. *Br J Cardiol*. 2024;31(2):1–6.
 305. Kodur N, Tang WHW. Management of heart failure with improved ejection fraction: current evidence and controversies. *JACC Heart Fail*. 2025;13(4):537–553.
 306. Chen QF, Zhang Y, Liu J, et al. Characteristics, outcomes and necessity of continued guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with improved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1430531.
 307. Basile C, Lindberg F, Benson L, et al. Withdrawal of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with improved ejection fraction. *Circulation*. 2025;151(13):931–945.
 308. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461.
 309. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098.
 310. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on total heart failure events and cardiovascular death in DELIVER. *JAMA Cardiol*. 2023;8(9):1029–1037.
 311. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction at high left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med*. 2023;388:e5.
 312. Rastogi T, et al. Prognostic and therapeutic utility of lung ultrasound in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(9):1656–1670.
 313. Li Y, et al. Lung ultrasound-guided treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):3480–3491.
 314. Rastogi T, et al. Prognostic implication of lung ultrasound in heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2024;25(9):1216–1227.

315. Suhardi KF, et al. Residual pulmonary congestion assessed by lung ultrasound and clinical outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2025.
316. Savca D, Jitari I, Mihalache G, Revenco V, Cabac Pogorevici I. Heart failure: From definition to prognosis – An integrated analysis of epidemiological data, clinical and paraclinical findings, and prognosis. *Bull Acad Științe Mold Științe Med*. 2024;78(1):212-219.
317. Cazacu J, Bursacovschi D, Dogot M, Lisii D, Tofan V, Ureche A, Moscalu VV, Batrinac A, Moscalu VD, Vataman E. Perioperative evolution of chronic heart failure phenotype in patients with cardiac surgery. *Bull Acad Științe Mold Științe Med*. 2022;72(1):48-55. doi:10.52692/1857-0011.2022.1-72.08.
318. Braniște A, Naumov V, Cobeț V, Braniște T. Natural course of inflammatory cardiomyopathies. *Mold J Health Sci*. 2025;12(3):66-69. doi:10.52645/MJHS.2025.3.10.
319. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):973–982.
320. Peters AE, Ibrahim N-E, Gaggin HK. Phenomapping in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2022;27(5):1589–1607.
321. Meijs C, van der Harst P, Asselbergs FW, Koudstaal S. Discovering distinct phenotypical clusters in heart failure across the ejection fraction spectrum: a systematic review. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20(5):333–349.
322. Murray EM, Felker GM, Mentz RJ, et al. Machine learning to define phenotypes and outcomes of patients hospitalized with HFpEF. *Am J Med*. 2022;135(11):1329–1339.e4.
323. Woolley RJ, Ceelen D, Ouwerkerk W, et al. Machine learning based on biomarker profiles identifies distinct subgroups of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):983–991.
324. Saito Y, Omae Y, Nagashima K, et al. Phenotyping of atrial fibrillation with cluster analysis and external validation. *Heart*. 2023;109(23):1751–1758.
325. Borlaug BA, Anstrom KJ, Solomon SD, et al. Heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(14):1303–1327.
326. Mitic V, et al. Biomarker phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction. *Med Princ Pract*. 2023;32(4–5):297–307.
327. Dattani A, et al. Is atrial fibrillation in HFpEF a distinct phenotype? *Cardiovasc Res*. 2024.
328. Rastogi T, ter Maaten JM, Baudry G, et al. Identifying congestion phenotypes using unsupervised machine learning in acute heart failure. *Eur Heart J Digit Health*. 2025;6(5):907–918.
329. Sorici G, Civirjic I, Gorohova M, Diaconu N, Grosu A, Plugaru A. Echocardiographic features in the screening for pulmonary hypertension in pulmonary embolism survivors. *Bull Acad Științe Mold Med Sci*. 2025;81(1):58-68.
330. Bursacovschi D, Revenco V, Robu M, Arnaut O. Disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral în limfoamele non-Hodgkin: influența comorbidităților și a factorilor de risc cardiovascular. *Bull Acad Științe Mold Med Sci*. 2025;81(1):48-57. doi:10.52692/1857-0011.2025.1-81.06.
331. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–270.
332. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function and HFpEF diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025.
333. Nagueh SF, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277–314.

334. Thomas JD, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Clinical applications of strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025.
335. Morris DA, Markousis-Mavrogenis G, Donal E, et al. Prognostic relevance of left ventricular global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2025;18(5):525–536.
336. Pastore MC, Mandoli GE, Cameli M, et al. Prognostic value of left atrial strain in acute and chronic heart failure: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2025;12(4):2921–2931.
337. Nabeshima Y, Koga S, Ikeda S, et al. Prognostic value of right ventricular free-wall longitudinal strain. *Open Heart*. 2024;11:e002561.
338. Unlocking the prognostic potential of right ventricular longitudinal strain in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2023;28.
339. Lee KS, Park D-I, Lee J, Oh O, Kim N, Nam G. Relationship between comorbidity and health outcomes in patients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23:498.
340. Khan MS, Samman Tahhan A, Vaduganathan M, et al. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):1032–1042.
341. Tomasoni D, Vitale C, Guidetti F, et al. The role of multimorbidity in patients with heart failure across the ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(4):854–868.
342. Scholten M, Davidge J, Agvall B, Halling A. Comorbidities in heart failure patients that predict cardiovascular readmissions within 100 days. *PLoS One*. 2024;19(1):e0296527.
343. Sayed A, ElRefaei M, Awad K, et al. Heart failure and all-cause hospitalizations in patients with heart failure: a meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(11):e2446684.
344. Calenici O, Caraush A, Moiseeva A, Cociu M, Untura L, Caraush M. Diastolic left ventricular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in the elderly. *Bull Acad Științe Mold Med Sci*. 2022;72(1): doi:10.52692/1857-0011.2022.1-72.20.
345. Cabac-Pogorevici I, Revenco V, Jitari I. Left ventricular geometry and carotid hemodynamics in heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(Suppl 1).
346. Voors, A.A., Angermann, C.E., Teerlink, J.R. et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 28, 568–574 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>.
347. Cazacu J, Bursacovschi D, Dogot M, Lisii D, Tofan V, Ureche A, Moscalu VV, Batrinac A, Moscalu VD, Vataman E. Perioperative evolution of chronic heart failure phenotype in patients with cardiac surgery. *Bull Acad Științe Mold Med Sci*. 2022;72(1).
348. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2024 ACC expert consensus decision pathway for treatment of heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(15):1444–1488. doi:10.1016/j.jacc.2023.12.024.
349. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772–810.
350. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod MN, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568–574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1.
351. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424.
352. Argint E, Garaz A, Ochișor V, Revenco V. Speckle tracking echocardiography: An advanced tool for early diagnosis and risk stratification in cardiovascular disease. *Arta Medica*. 2025;95(2):41–46.

353. Dicusar O, Darii O, Popovici I, Munteanu M, Ciobanu L, Ivanov V, Popovici M. Rolul RMN cardiace în evaluarea disfuncției coronariene microvasculare și în determinarea altor cauze MINOCA la pacienții cu NSTEMI. *Bull Acad Științe Mold Științe Med.* 2022;1(72):11-17. doi:10.52692/1857-0011.2022.1-72.02.
354. Gutium I, Chetrea C, Samohvalov E, Grib A, Stepan I, Gutium L. Coronary CT angiography with non-invasive inflammation assessment in MINOCA patients via perivascular tissue analysis. *Mold J Health Sci.* 2025;12(3 Suppl 2):174.
355. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004.
356. Badan M, Ureche A, Moscalu V, Șerban P, Chiriliuc N, Bursacovschi D. A diagnostic dilemma: unveiling a left atrial mass. In: *Archives of the Balkan Medical Union.* 2025;60:417-423.
357. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Sacubitril–valsartan in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609–1620.
358. Mebazaa A, Davison BA, Chioncel O, et al. Intensive vasodilator and neurohormonal therapy after acute heart failure. *Lancet.* 2022;400(10360):1930–1945.
359. Butler J, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Early and rapid optimization of guideline-directed medical therapy after hospital discharge. *Circulation.* 2023;147(21):1659–1662.
360. Kang C, Lamb YN. Vericiguat: a review in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22(4):451–459. doi:10.1007/s40256-022-00538-5.
361. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):105–116.
362. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure. *Lancet.* 2020;396(10266):1895–1904.
363. Ezekowitz JA, Ponikowski P, Butler J, et al. AFFIRM-AHF: post-hoc and guideline implications. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(1):92–104.
364. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in heart failure with iron deficiency. *Lancet.* 2022;400(10360):2199–2209.
365. Fernández-Ruiz I. Iron repletion in heart failure: lessons from IRONMAN. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(12):763–764.
366. Wulamiding K, Wang Y, Lin KJ, et al. Non–vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation with heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:949726.
367. Patel P, Lip GYH, Kotecha D, et al. Non–vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation and heart failure. *Circulation.* 2024.
368. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD003331.
369. Taylor RS, Walker S, Ciani O, et al. Exercise-based rehabilitation in heart failure: contemporary evidence and delivery models. *Eur J Heart Fail.* 2023.

ADNOTARE

Cabac-Pogorevici Irina. *Abordarea multidimensională a insuficienței cardiace cronice și elaborarea unei matrice de evaluare individualizată. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2026.*

Structura tezei. Lucrarea este expusă pe 228 pagini de text electronic și este compartimentată în: introducere, șase capitole de cercetări originale, concluzii și recomandări, indice bibliografic (369 titluri), 65 figuri, 36 tabele și 16 anexe. Rezultatele cercetării au fost prezentate în 63 publicații științifice. **Cuvinte-cheie:** insuficiență cardiacă, fenotipare, comorbidități, remodelare cardiacă, imagistică avansată, inteligență artificială, matrice de evaluare, risc cardiovascular. **Domeniul de studiu:** Cardiologie.

Scopul studiului. Elucidarea particularităților clinico-evolutive și strategiilor de conduită a insuficienței cardiace prin integrarea tehnicilor ecocardiografice avansate și algoritmilor de inteligență artificială în vederea elaborării unei matrice de abordare individualizată.

Obiectivele studiului. Evocarea caracteristicilor clinico-hemodinamice, biologice și evolutive ale pacienților cu insuficiență cardiacă cronică; Evidențierea tipurilor și fenotipurilor specifice ale pacienților cu insuficiență cardiacă cronică și analiza evoluției clinice în funcție de tipul insuficienței cardiace; Analiza rolului ecocardiografiei convenționale și a tehnicilor ecocardiografice avansate în diagnosticul, stratificarea riscului și monitorizarea pacienților cu insuficiență cardiacă; Evaluarea impactului comorbidităților asupra manifestărilor clinice, hemodinamice și evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă cronică; Analiza strategiilor terapeutice aplicate pacienților cu insuficiență cardiacă și compararea acestora cu recomandările actuale ale ghidurilor internaționale de practică medicală; Aprecierea impactului instrumentelor de inteligență artificială în stratificarea riscului pacienților cu diferite tipuri de IC; Elaborarea unei matrice digitale integrate de abordare individualizată a pacienților cu insuficiență cardiacă prin îmbinarea parametrilor clinico-hemodinamici, tehnicilor ecocardiografice avansate și algoritmilor de inteligență artificială.

Noutatea și originalitatea științifică. Lucrarea abordează insuficiența cardiacă printr-o perspectivă multidimensională, integrând date clinice, imagistice avansate și analitice cu metode moderne de analiză multivariabilă și clustering. A fost elaborată o matrice originală de evaluare individualizată, capabilă să diferențieze fenotipuri clinice și să identifice pacienții cu risc înalt. Teza propune un model inovator care corelează remodelarea cardiacă cu comorbiditățile, biomarkerii și parametrii speckle-tracking, realizând pentru prima dată o integrare sistematică a indicatorilor clinici, metabolici și imagistici într-o arhitectură analitică unitară cu aplicabilitate directă în stratificarea riscului.

Problema științifică importantă soluționată. A fost fundamentat și validat un model holistic de evaluare a insuficienței cardiace, care permite definirea fenotipurilor clinice și identificarea pacienților cu risc crescut de spitalizare și mortalitate, oferind suport pentru individualizarea conduitei terapeutice.

Semnificația teoretică. Teza clarifică mecanismele contemporane ale evoluției insuficienței cardiace în contextul comorbidităților, contribuind la actualizarea conceptelor de fenotipare prin integrarea markerilor imagistici, clinici și funcționali. Lucrarea aprofundează relația dintre remodelare, disfuncția ventriculară și heterogenitatea fenotipurilor bolii.

Valoarea aplicativă. Matricea de evaluare elaborată oferă un instrument practic pentru stratificarea riscului, individualizarea tratamentului și optimizarea managementului clinic. Rezultatele pot fi implementate în instruirea profesională, în registre clinice și în dezvoltarea unor instrumente digitale de suport decizional.

Implementarea rezultatelor. Rezultatele au fost aplicate în activitatea didactică și clinică a Disciplinei de Cardiologie ale USMF „Nicolae Testemițanu”, în practica Institutului de Cardiologie și în inițiativele de digitalizare a evaluării pacientului cardiac, constituind baza unor prototipuri algoritmice pentru stratificarea riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă.

SUMMARY

Cabac-Pogorevici Irina. A Multidimensional Approach to Chronic Heart Failure for the Development of a Individualized Evaluation Matrix. Habilitation thesis in medical sciences, Chişinău, 2026.

Structure of the thesis. The work comprises **228** pages of electronic text and is structured into: an introduction, six chapters of original research, conclusions and recommendations, a bibliographic index (**369** titles), **65** figures, **36** tables and **16** annexes. The research findings have been presented in **xx** scientific publications. *Keywords:* heart failure, phenotyping, comorbidities, cardiac remodeling, advanced imaging, artificial intelligence, evaluation matrix, cardiovascular risk. *Field of study:* Cardiology.

Purpose of the study. To elucidate the clinical-evolutionary features and management strategies of chronic heart failure through the integration of advanced echocardiographic techniques and artificial intelligence algorithms, with the aim of developing a individualized evaluation matrix.

Objectives of the study. To describe the clinical, hemodynamic, biological and evolutionary characteristics of patients with chronic heart failure; to identify specific types and phenotypes of heart failure and analyze their clinical evolution; to assess the role of conventional and advanced echocardiography in diagnosis, risk stratification and follow-up; to evaluate the impact of comorbidities on clinical presentation, hemodynamics and outcomes; to analyze therapeutic strategies applied to heart failure patients in comparison with current international guidelines; to assess the contribution of artificial intelligence tools to risk stratification across different heart failure phenotypes; and to develop an integrated digital matrix for individualized management by combining clinical-hemodynamic parameters, advanced echocardiographic techniques and artificial intelligence algorithms.

Scientific novelty and originality. The thesis investigates heart failure from a multidimensional perspective, integrating clinical data with advanced imaging and analytical methods, including multivariable modelling and unsupervised clustering. An original individualized evaluation matrix has been developed, capable of differentiating clinically relevant phenotypes and identifying patients at high risk. The study introduces an innovative model that correlates cardiac remodeling with comorbidities, biomarkers, and speckle-tracking parameters, achieving for the first time a systematic integration of clinical, metabolic and imaging indicators within a unified analytical architecture with direct applicability in risk stratification.

The important scientific problem solved. The thesis establishes and validates a holistic model for assessing heart failure, enabling the definition of clinical phenotypes and the identification of patients at increased risk of hospitalization and mortality, thereby supporting individualized therapeutic decision-making.

Theoretical significance. The findings elucidate contemporary mechanisms of heart failure evolution in the context of comorbidities and contribute to updating phenotyping concepts through the integration of imaging, clinical and functional markers. The work deepens understanding of the relationship between cardiac remodeling, ventricular dysfunction and the heterogeneity of disease phenotypes.

Practical value. The developed evaluation matrix provides a practical tool for risk stratification, treatment individualization and optimization of clinical management. The results can be applied in professional training programs, clinical registries and the development of digital decision-support instruments. **Implementation of results.** The outcomes have been incorporated into the teaching and clinical activities of the Cardiology Departments of the “Nicolae Testemiţanu” State University of Medicine and Pharmacy, in the clinical practice of the Institute of Cardiology, and in initiatives aimed at digitalizing cardiac patient evaluation, forming the basis for algorithmic prototypes for risk stratification in heart failure patients.

ANEXE

Anexa 1

Caracteristicile clinice de bază ale pacienților în funcție de statusul insuficienței cardiace

Caracteristică	ICFER (n=94)	ICFEUR (n=84)	ICFEP (n=194)	Total (n=372)
Vârsta (ani), mediană (IQR); interval	63 (13); 35–87	67 (12); 40–89	66 (12); 39–94	—
Sex, n (%)				
Bărbați	67 (71,3)	42 (50,0)	80 (41,2)	189 (50,8)
Femei	27 (28,7)	42 (50,0)	114 (58,8)	183 (49,2)
Situație locativă, n (%)				
Cu familia	82 (87,1)	68 (81,0)	157 (80,9)	307 (82,5)
Singur	12 (12,9)	16 (19,0)	37 (19,1)	65 (17,5)
IMC (kg/m²), mediană (IQR); interval	28,4 (5,5); 19,8–39,6	28,7 (6,7); 21,7–46,3	29,3 (6,4); 19,4–54,5	—
Categorie IMC, n (%)*				
Normoponderal	16 (17,0)	16 (19,0)	31 (16,0)	63 (17,1)
Supraponderal	42 (44,7)	35 (41,7)	77 (39,7)	154 (41,8)
Obezitate (total)**	34 (36,2)	32 (38,1)	85 (43,8)	151 (41,0)
Istoric IC, n (%)				
Cunoscută	66 (69,9)	64 (75,9)	167 (85,8)	297 (79,8)
De novo	28 (30,1)	20 (24,1)	28 (14,2)	76 (20,4)
Durata IC, n (%)				
>12 luni	61 (64,5)	63 (74,7)	150 (77,0)	274 (73,7)
6–12 luni	18 (19,4)	11 (13,3)	25 (13,1)	54 (14,5)
<6 luni	15 (16,1)	10 (12,0)	19 (9,8)	44 (11,8)
Etiologie principală, n (%)				
Boală coronariană	38 (40,4)	31 (36,9)	55 (28,4)	124 (33,3)
HTA	21 (22,3)	28 (33,3)	64 (33,0)	113 (30,4)
Valvulară	5 (5,3)	8 (9,5)	35 (18,0)	48 (12,9)

Caracteristică	ICFER (n=94)	ICFEUR (n=84)	ICFEP (n=194)	Total (n=372)
Alte cauze	30 (31,9)	17 (20,3)	40 (20,6)	87 (23,4)
Motiv prezentare, n (%)				
Ischemie	46 (48,9)	35 (41,7)	65 (33,5)	146 (39,2)
Dispnee	34 (36,2)	31 (36,9)	83 (42,8)	148 (39,8)
Fibrilație atrială	9 (9,6)	15 (17,9)	25 (12,9)	49 (13,2)
HTA necontrolată	3 (3,2)	1 (1,2)	16 (8,2)	20 (5,4)

*Procente calculate din totalul lotului pentru fiecare categorie

**Include obezitate grad I–III

Anexa 2

Caracteristicile de laborator ale pacienților studiați în funcție de profilul insuficienței cardiace

Caracteristică	Profil 1 – cald/uscat	Profil 2 – cald/umed	Profil 3 – rece/uscat	Profil 4 – rece/umed	Total	P
Hemoglobină bazală (g/L)	132.6 ± 16.5	132.1 ± 19.8	131.8 ± 15.5	130.3 ± 26.7	132.1 ± 18.9	0.966
Hemoglobină bazală (g/L) – interval	75.0– 170.0	75.0– 176.0	93.0– 163.0	61.0– 173.0	61.0–176.0	
Creatinină bazală (μmol/L)	104.8 ± 116.4	112.3 ± 62.1	110.2 ± 96.7	132.1 ± 132.6	111.3 ± 97.3	0.019
Creatinină bazală (μmol/L) – interval	55.0– 1116.0	54.0– 517.0	52.0– 801.0	59.0– 724.0	52.0–1116.0	
Sodiu bazal (mmol/L)	140.0 ± 2.9	139.8 ± 3.5	141.0 ± 3.3	139.1 ± 3.8	140.0 ± 3.3	0.031
Sodiu bazal (mmol/L) – interval	130.0– 148.0	130.0– 147.0	132.0– 151.0	130.0– 150.0	130.0–151.0	
Potasiu bazal (mmol/L)	4.5 ± 0.5	4.5 ± 0.6	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.6	4.5 ± 0.5	0.200
Potasiu bazal (mmol/L) – interval	3.4–5.8	3.1–6.7	3.7–6.1	3.6–6.7	3.1–6.7	
Glicemie (mg/dL)	112.9 ± 33.3	121.7 ± 45.7	113.4 ± 24.2	112.5 ± 24.8	116.3 ± 37.2	0.257
Glicemie (mg/dL) – interval	75.6– 282.6	72.0– 444.6	81.0– 181.8	75.6– 192.6	64.8–444.6	

Analiza parametrilor de laborator în funcție de tipul IC

Caracteristică	ICFER (<40%)	ICEUR (40–49%)	ICFEP (≥50%)	Total	P
Hemoglobină (g/L)	132.0 ± 21.1	132.8 ± 19.8	131.3 ± 16.8	132.1 ± 18.9	0.570
Hemoglobină (g/L) – interval	61.0–176.0	77.0–174.0	74.0–171.0	61.0–176.0	
Creatinină (μmol/L)	139.8 ± 142.8	97.6 ± 32.8	96.0 ± 48.8	111.3 ± 97.3	0.000
Creatinină (μmol/L) – interval	59.0–983.0	54.0–258.0	52.0–592.0	52.0–1116.0	
Sodiu (mmol/L)	139.4 ± 3.4	139.5 ± 3.8	140.2 ± 3.1	140.0 ± 3.3	0.086
Sodiu (mmol/L) – interval	130.0–151.0	130.0–147.0	130.0–148.0	130.0–151.0	
Potasiu (mmol/L)	4.6 ± 0.6	4.5 ± 0.6	4.5 ± 0.5	4.5 ± 0.5	0.274
Potasiu (mmol/L) – interval	3.1–6.7	3.3–6.7	3.4–5.9	3.1–6.7	
Glicemie (mg/dL)	114.9 ± 33.8	120.9 ± 47.4	111.9 ± 29.0	116.3 ± 37.2	0.133
Glicemie (mg/dL) – interval	64.8–282.6	72.0–444.6	75.6–268.2	64.8–444.6	
NT-proBNP (pg/ml)	3075.3 ± 5366.5	2105.5 ± 2502.1	1268.7 ± 1817.4	2010.2 ± 3516.6	0.000
NT-proBNP (pg/ml) – interval	81.0–31433.0	69.0–12310.0	50.0–18802.0	50.0–31433.0	

Parametrii paraclinici în funcție de tipul insuficienței cardiace

Parametru	ICFER (<40%)	ICEUR (40–49%)	ICFEP (≥50%)	Total	P
ECG – FCC ventriculară (bpm)	76.1 ± 15.3 (n=87)	75.5 ± 13.9 (n=77)	71.2 ± 12.2 (n=176)	74.0 ± 14.4 (n=366)	0.003
ECG – Durata QRS (ms)	95.2 ± 20.1 (n=87)	94.0 ± 21.6 (n=77)	89.7 ± 17.8 (n=176)	93.1 ± 20.0 (n=364)	0.090
ECG – Durata QT (ms)	380.3 ± 34.6 (n=87)	389.6 ± 37.2 (n=76)	389.2 ± 32.0 (n=180)	387.5 ± 33.8 (n=367)	0.147
ECG – QTc Bazett (ms)	434.2 ± 40.8 (n=22)	446.6 ± 34.7 (n=14)	420.8 ± 78.0 (n=22)	431.2 ± 52.2 (n=80)	0.546
ECG – BRS	9 (10.5%)	6 (7.7%)	7 (3.9%)	27 (7.3%)	0.106
ECG – HVS	11 (12.8%)	8 (10.3%)	11 (6.1%)	35 (9.5%)	0.174
ECG – Undă Q patologică (prezent)	20 (23.3%)	11 (14.1%)	13 (7.3%)	50 (13.5%)	0.001
ECG – ritm sinusal	42 (49.4%)	36 (46.2%)	130 (72.2%)	219 (59.2%)	
ECG – fibrilație atrială	36 (42.4%)	36 (46.2%)	42 (23.3%)	128 (34.6%)	
ECG – flutter atrial	4 (4.7%)	5 (6.4%)	5 (2.8%)	15 (4.1%)	
ECG – pacing atrial	3 (3.5%)	1 (1.3%)	3 (1.7%)	7 (1.9%)	
Radiografie – Anomalii (prezent)	41 (60.3%)	24 (50.0%)	52 (49.1%)	119 (50.4%)	0.380
Radiografie – Scor congestie (0–8)	1.8 ± 2.5 (n=92)	0.9 ± 1.5 (n=84)	0.5 ± 1.1 (n=194)	1.2 ± 1.9 (n=403)	0.002
LUS – Scor (0–24)	12.1 ± 8.5 (n=39)	9.1 ± 6.0 (n=27)	4.9 ± 5.4 (n=54)	9.2 ± 7.3 (n=153)	0.000
LUS – Grad 0 (absent/minim)	3 (7.7%)	1 (3.7%)	12 (22.2%)	17 (11.1%)	
LUS – Grad 1 (ușor)	9 (23.1%)	10 (37.0%)	26 (48.1%)	49 (32.0%)	
LUS – Grad 2 (moderat)	7 (17.9%)	11 (40.7%)	13 (24.1%)	50 (32.7%)	
LUS – Grad 3 (sever)	20 (51.3%)	5 (18.5%)	3 (5.6%)	37 (24.2%)	0.000

Parametrii de ecocardiografie avansată

Parametru	N	Medie	Mediană	Q1	Q3	IQR	DS	Min	Max
GLS VS (%)	367	-15,61	-16	-18,6	-13	5,6	3,92	-23	-5,7
GLS VD (%)	367	-19,81	-20	-20,7	-18,6	2,1	1,91	-27,7	-13
LASR (%)	367	31,65	34	31	34,8	3,8	5,6	19	41
LAScd (%)	367	19,37	21,9	17	22,3	5,3	4,76	8	23,8
LASa (%)	367	12,29	12,1	11,6	12,6	1	1,93	9	21

Analiza comorbidității în funcție de tipul IC (ICFER, ICFEUR, ICFEP)

Comorbiditate	ICFER n/N	ICFER % (IC95 %)	ICFEUR n/N	ICFEUR % (IC95 %)	ICFEP n/N	ICFEP % (IC95 %)	Chi ² p	Cramér's V	Post-hoc p (ICFER vs ICFEUR)	Post-hoc p (ICFEUR vs ICFEP)	Post-hoc p (ICFER vs ICFEP)
Infarct miocardic	51/104	49.0% (39.6–58.5)	30/94	31.9% (23.4–41.9)	38/206	18.4% (13.7–24.3)	0.0000	0.279	0.0203	0.0000	0.0175
Dializă	5/104	4.8% (2.1–10.8)	0/94	0.0% (0.0–3.9)	1/206	0.5% (0.1–2.7)	0.0048	0.163	0.0914	0.0523	1.0000
Fibrilație atrială	57/104	54.8% (45.2–64.0)	63/94	67.0% (57.0–75.7)	98/206	47.6% (40.9–54.4)	0.0072	0.156	0.1246	0.2790	0.0055
Disfuncțiile tiroidiană (curentă sau istoric)	2/104	1.9% (0.5–6.7)	5/94	5.3% (2.3–11.9)	19/206	9.2% (6.0–14.0)	0.0414	0.126	0.3587	0.0470	0.3587
Disfuncțiile hepatice	11/104	10.6% (6.0–18.0)	4/94	4.3% (1.7–10.4)	8/206	3.9% (2.0–7.5)	0.0442	0.124	0.1673	0.0759	1.0000
HTA	84/104	80.8% (72.2–87.2)	86/94	91.5% (84.1–95.6)	181/206	87.9% (82.7–91.6)	0.0694	0.115	0.1211	0.1852	0.4289
Disfuncțiile cognitive	0/104	0.0% (0.0–3.6)	3/94	3.2% (1.1–9.0)	2/206	1.0% (0.3–3.5)	0.1131	0.104	0.2691	0.5527	0.2691
Bypass coronarian	20/104	19.2% (12.8–27.8)	17/94	18.1% (11.6–27.1)	24/206	11.7% (8.0–16.7)	0.1388	0.099	0.8573	0.2227	0.2227
PCI	22/104	21.2% (14.4–30.0)	15/94	16.0% (9.9–24.7)	26/206	12.6% (8.8–17.9)	0.1470	0.097	0.4702	0.1996	0.4702

Angină pectorală stabilă	70/104	67.3% (57.8–75.6)	67/94	71.3% (61.4–79.4)	128/206	62.1% (55.3–68.5)	0.2764	0.080	0.6441	0.5760	0.4534
Boala vasculară periferică	11/104	10.6% (6.0–18.0)	7/94	7.4% (3.7–14.6)	12/206	5.8% (3.4–9.9)	0.3214	0.075	0.6138	0.5032	0.6138
Diabet (curent sau istoric)	32/104	30.8% (22.7–40.2)	32/94	34.0% (25.3–44.1)	54/206	26.2% (20.7–32.6)	0.3537	0.072	0.6504	0.6326	0.5136
Cancer activ în prezent	1/104	1.0% (0.2–5.2)	2/94	2.1% (0.6–7.4)	1/206	0.5% (0.1–2.7)	0.4113	0.066	0.9073	1.0000	0.6966
Chirurgie valvulară	11/104	10.6% (6.0–18.0)	14/94	14.9% (9.1–23.5)	22/206	10.7% (7.2–15.6)	0.5307	0.056	0.5959	1.0000	0.5959
Tromboembolism venos	3/104	2.9% (1.0–8.1)	1/94	1.1% (0.2–5.8)	3/206	1.5% (0.5–4.2)	0.5627	0.053	0.9347	0.9347	1.0000
AVC/AIT	6/104	5.8% (2.7–12.0)	6/94	6.4% (3.0–13.2)	18/206	8.7% (5.6–13.4)	0.5828	0.052	1.0000	0.9709	0.9709
Intervențiile valvulară percutană	1/104	1.0% (0.2–5.2)	0/94	0.0% (0.0–3.9)	2/206	1.0% (0.3–3.5)	0.6324	0.048	1.0000	1.0000	1.0000
BPOC	13/104	12.5% (7.5–20.2)	9/94	9.6% (5.1–17.2)	19/206	9.2% (6.0–14.0)	0.6512	0.046	0.9775	0.9775	1.0000
Apnee în somn	1/104	1.0% (0.2–5.2)	2/94	2.1% (0.6–7.4)	5/206	2.4% (1.0–5.6)	0.6775	0.044	1.0000	1.0000	1.0000
Artrită reumatoidă	1/104	1.0% (0.2–5.2)	1/94	1.1% (0.2–5.8)	1/206	0.5% (0.1–2.7)	0.8253	0.031	1.0000	1.0000	1.0000
Depresie	3/104	2.9% (1.0–8.1)	2/94	2.1% (0.6–7.4)	4/206	1.9% (0.8–4.9)	0.8660	0.027	1.0000	1.0000	1.0000

Notă metodologică: Perechi post-hoc prin Fisher exact, corecție Benjamini–Hochberg per comorbiditate, IC95%, χ^2 , post-hoc BH și Cramér's V

Prevalența comorbidităților cardiovasculare în grupele de vârstă

Comorbiditate	Prevalență totală	<65	65–74	≥75	p (<65 vs ≥75)	N	Cazuri
HTA	91.6% (IC95% 88.4– 94.0%)	89.6% (IC95% 84.2– 93.3%)	93.8% (IC95% 88.7– 96.7%)	91.9% (IC95% 82.5– 96.5%)	0,5947	381	349
Angină pectorală stabilă	69.4% (IC95% 64.6– 73.8%)	60.1% (IC95% 52.7– 67.1%)	73.6% (IC95% 65.9– 80.1%)	85.5% (IC95% 74.7– 92.2%)	0,0003	379	263
Fibrilație atrială	54.4% (IC95% 49.5– 59.2%)	51.9% (IC95% 44.7– 59.0%)	56.5% (IC95% 48.6– 64.1%)	56.5% (IC95% 44.1– 68.1%)	0,5336	401	218
Infarct miocardic	31.5% (IC95% 27.0– 36.3%)	30.6% (IC95% 24.2– 37.9%)	30.8% (IC95% 23.8– 38.8%)	35.5% (IC95% 24.7– 47.9%)	0,4823	378	119
Intervenție coronariană percutană	16.8% (IC95% 13.3– 20.9%)	17.6% (IC95% 12.7– 24.1%)	15.3% (IC95% 10.3– 22.0%)	17.7% (IC95% 10.2– 29.0%)	0,9866	376	63
Bypass coronarian	16.2% (IC95% 12.8– 20.3%)	21.1% (IC95% 15.6– 27.8%)	13.9% (IC95% 9.2– 20.5%)	8.2% (IC95% 3.6– 17.8%)	0,0238	376	61
Chirurgie valvulară	12.4% (IC95% 9.5–16.1%)	17.9% (IC95% 12.9– 24.3%)	10.4% (IC95% 6.4– 16.5%)	1.6% (IC95% 0.3– 8.6%)	0,0013	379	47
Boala vasculară periferică	8.0% (IC95% 5.6–11.2%)	7.6% (IC95% 4.5– 12.6%)	6.9% (IC95% 3.8– 12.3%)	11.3% (IC95% 5.6– 21.5%)	0,3816	376	30
AVC/AIT	7.9% (IC95% 5.6–11.1%)	8.1% (IC95% 4.9– 13.2%)	6.2% (IC95% 3.3– 11.5%)	11.3% (IC95% 5.6– 21.5%)	0,4568	378	30
Tromboembolism venos	1.6% (IC95% 0.7–3.4%)	1.8% (IC95% 0.6–5.1%)	1.4% (IC95% 0.4– 4.9%)	1.6% (IC95% 0.3– 8.6%)	0,9373	376	6
Intervenție valvulară percutană	0.8% (IC95% 0.3–2.3%)	0.6% (IC95% 0.1–3.2%)	1.4% (IC95% 0.4– 5.0%)	0.0% (IC95% 0.0– 5.8%)	0,5474	375	3

Prevalența comorbidităților non-cardiovasculare în grupele de vârstă

Comorbiditate	Prevalență totală	<65	65–74	≥75	p (<65 vs ≥75)	N	Cazuri
Diabet	29.4% (IC95% 25.2–34.1%)	24.3% (IC95% 18.7–31.0%)	35.1% (IC95% 28.0–42.9%)	30.6% (IC95% 20.6–43.0%)	0,3256	401	118
BPOC	24.1% (IC95% 18.2–31.1%)	23.4% (IC95% 14.7–35.1%)	25.4% (IC95% 16.5–36.9%)	22.9% (IC95% 12.1–39.0%)	0,9479	166	40
Statutul fumătorului	18.7% (IC95% 15.2–22.8%)	21.1% (IC95% 15.8–27.5%)	14.9% (IC95% 10.2–21.4%)	21.0% (IC95% 12.7–32.6%)	0,9849	401	75
Disfuncție hepatică	14.0% (IC95% 9.5–20.2%)	9.7% (IC95% 4.5–19.5%)	17.9% (IC95% 10.6–28.7%)	14.3% (IC95% 6.3–29.4%)	0,4918	164	23
Consum problematic de alcool	11.5% (IC95% 8.7–15.0%)	11.4% (IC95% 7.5–16.7%)	11.7% (IC95% 7.5–17.7%)	11.3% (IC95% 5.6–21.5%)	0,9895	401	46
Disfuncție tiroidiană	6.5% (IC95% 4.5–9.3%)	5.4% (IC95% 3.0–9.7%)	7.8% (IC95% 4.5–13.1%)	6.5% (IC95% 2.5–15.4%)	0,7578	401	26
Depresie	5.5% (IC95% 2.9–10.1%)	8.1% (IC95% 3.5–17.5%)	6.0% (IC95% 2.3–14.4%)	0.0% (IC95% 0.0–9.9%)	0,0845	164	9
Apnee în somn	4.9% (IC95% 2.5–9.3%)	6.5% (IC95% 2.5–15.4%)	3.0% (IC95% 0.8–10.2%)	5.7% (IC95% 1.6–18.6%)	0,8849	164	8
Disfuncție cognitivă	3.0% (IC95% 1.3–6.9%)	0.0% (IC95% 0.0–5.9%)	5.9% (IC95% 2.3–14.2%)	2.9% (IC95% 0.5–14.5%)	0,1845	164	5
Cancer activ în prezent	2.5% (IC95% 1.0–6.2%)	1.6% (IC95% 0.3–8.7%)	4.5% (IC95% 1.6–12.5%)	0.0% (IC95% 0.0–9.9%)	0,4464	162	4
Tratată cu CPAP	2.2% (IC95% 0.4–11.3%)	0.0% (IC95% 0.0–17.6%)	0.0% (IC95% 0.0–19.4%)	8.3% (IC95% 1.5–35.4%)	0,2129	46	1
Artrită reumatoidă	1.9% (IC95% 0.6–5.3%)	1.6% (IC95% 0.3–8.7%)	1.5% (IC95% 0.3–8.1%)	2.9% (IC95% 0.5–14.5%)	0,6876	162	3
Anemie	29,7% (IC95% 25,4–34,3%)	24,3% (IC95% 18,7–31,0%)	32,0% (IC95% 25,2–39,8%)	40,3% (IC95% 29,0–52,7%)	0,0156	401	119
Boală cronică de rinichi (RFG <60)	36,9% (IC95% 32,3–41,8%)	22,3% (IC95% 16,9–28,8%)	44,1% (IC95% 36,4–52,0%)	62,9% (IC95% 50,5–73,8%)	<0,0001	398	147

Valoarea prognostică independentă a comorbidităților asupra evoluției IC

Comorbiditate	N fără	Evenimente fără	Risc % fără	IC95 % fără	N cu	Evenimente cu	Risc % cu	IC95 % cu	R R	AR Dpp	p (Fisher)
Anemie	225	78	34,67	28.45 – 40.89	59	21	35,59	23.38 – 47.81	1,03	0,93	0,879412
BCR (RFG<60)	155	55	35,48	27.95 – 43.02	129	44	34,11	25.93 – 42.29	0,96	-1,38	0,900532
FiA	132	51	38,64	30.33 – 46.94	152	48	31,58	24.19 – 38.97	0,82	-7,06	0,261172
Diabet	206	68	33,01	26.59 – 39.43	78	31	39,74	28.88 – 50.6	1,2	6,73	0,329172
HTA	23	8	34,78	15.32 – 54.25	241	81	33,61	27.65 – 39.57	0,97	-1,17	1
BPOC	29	13	44,83	26.73 – 62.93	26	7	26,92	9.87 – 43.97	0,6	-17,9	0,261543
AVC/AIT	243	85	34,98	28.98 – 40.98	18	4	22,22	3.02 – 41.43	0,64	-12,76	0,314966
Obezitate (IMC≥30)	170	55	32,35	25.32 – 39.39	114	44	38,6	29.66 – 47.53	1,19	6,24	0,310299
Boală coronariană	187	66	35,29	28.44 – 42.14	74	23	31,08	20.54 – 41.63	0,88	-4,21	0,564208

Grupele de preparate și dozele administrate pacienților înrolați în anii 2019-2020

Clasă (exemple, doze uzuale)	Pre-internare n (%)	Post-externare n (%)	Δ pp	Doză zilnică PRE (mediană [IQR])	Doză zilnică POST (mediană [IQR])
SRAA total (IECA (enalapril 2.5–20 mg bid; perindopril 2–10 mg qd; lisinopril 5–40 mg qd); BRA (valsartan 40–320 mg/zi; candesartan 4–32 mg/zi; losartan 25–100 mg/zi); ARNI (sacubitril/valsartan 24/26–97/103 mg bid.	204/288 (70.8%)	223/288 (77.4%)	6.6	10.0 [5.0–80.0]	10.0 [5.0–100.0]
IECA (enalapril 2.5–20 mg bid; perindopril 2–10 mg qd; lisinopril 5–40 mg qd)	129/288 (44.8%)	140/288 (48.6%)	3.8	5.0 [5.0–10.0]	10.0 [5.0–10.0]
BRA (valsartan 40–320 mg/zi; candesartan 4–32 mg/zi; losartan 25–100 mg/zi)	73/288 (25.3%)	79/288 (27.4%)	2.1	100.0 [50.0–160.0]	160.0 [80.0–320.0]
ARNI (sacubitril/valsartan 24/26–97/103 mg bid)	2/288 (0.7%)	5/288 (1.7%)	1.0	194.0 [122.0–194.0]	50.0 [37.5–50.0]
Beta-blocante (bisoprolol 1.25–10 mg/zi; carvedilol 3.125–25 mg bid; metoprolol succ. 12.5–200 mg/zi; nebivolol 1.25–10 mg/zi)	201/288 (69.8%)	230/288 (79.9%)	10.1	5.0 [5.0–12.5]	10.0 [5.0–50.0]
ARM (spironolactonă 12.5–50 mg/zi; eplerenonă 25–50 mg/zi)	168/288 (58.3%)	194/288 (67.4%)	9.1	25.0 [25.0–50.0]	25.0 [25.0–50.0]
Diuretice orale (furosemid 20–160 mg/zi; torasemid 5–40 mg/zi; hidroclorotiazidă 12.5–25 mg/zi)	247/288 (85.8%)	259/288 (89.9%)	4.1	5.0 [5.0–10.0]	5.0 [5.0–10.0]
Digitalice (digoxin 0.125–0.25 mg/zi (ajustare pe funcția renală))	51/288 (17.7%)	56/288 (19.4%)	1.7	—	—
BBC total (dihidropiridinice: amlodipină 2.5–10 mg/zi; non-dihidropiridinice: verapamil 120–360 mg/zi, diltiazem 120–360 mg/zi)	52/288 (18.1%)	66/288 (22.9%)	4.8	—	—

BBC dihidropiridinice (amlodipină 2.5–10 mg/zi; felodipină 2.5–10 mg/zi)	52/288 (18.1%)	66/288 (22.9%)	4.8	—	—
BBC non-dihidropiridinice (verapamil 120–360 mg/zi; diltiazem 120–360 mg/zi)	4/288 (1.4%)	7/288 (2.4%)	1.0	—	—
Nitrați (isosorbid mononitrat 20–60 mg/zi; nitroglicerina transdermic 5–15 mg/24h)	47/288 (16.3%)	59/288 (20.5%)	4.2	—	—
Amiodaronă (amiodaronă 100–400 mg/zi (după încărcare))	28/288 (9.7%)	35/288 (12.2%)	2.5	—	—
Anticoagulante total (warfarină (doză ajustată după INR); apixaban 2.5–5 mg bid; rivaroxaban 15–20 mg qd; dabigatran 110–150 mg bid; edoxaban 30–60 mg qd)	147/288 (51.0%)	167/288 (58.0%)	7.0	—	—
Warfarină (doză titrată pentru INR țintă 2–3)	129/288 (44.8%)	148/288 (51.4%)	6.6	—	—
ACOD/DOAC (apixaban 2.5–5 mg bid; rivaroxaban 15–20 mg qd; dabigatran 110–150 mg bid; edoxaban 30–60 mg qd)	28/288 (9.7%)	43/288 (14.9%)	5.2	—	—
Antiagregante (aspirină 75–100 mg/zi; clopidogrel 75 mg/zi; ticagrelor 90 mg bid)	130/288 (45.1%)	142/288 (49.3%)	4.2	—	—
Statine (atorvastatin 10–80 mg/zi; rosuvastatin 5–40 mg/zi; simvastatin 10–40 mg/zi)	199/288 (69.1%)	221/288 (76.7%)	7.6	—	—
Antidiabetice total (metformin 500–2000 mg/zi; sulfoniluree (glimepirid 1–6 mg/zi); DPP-4 (sitagliptin 50–100 mg/zi); GLP-1 (ex.: liraglutidă 0.6–1.8 mg/zi s.c.); iSGLT2 (dapagliflozin 10 mg/zi; empagliflozin 10–25 mg/zi))	78/288 (27.1%)	78/288 (27.1%)	0.0	—	—
Insulină (doză titrată pe glicemie/HbA1c; unități variabile)	20/288 (6.9%)	19/288 (6.6%)	-0.3	—	—
DPP-4/GLP-1 (DPP-4: sitagliptin 50–100 mg/zi; GLP-1: liraglutidă 0.6–1.8 mg/zi)	1/288 (0.3%)	1/288 (0.3%)	0.0	—	—
iSGLT2 (dapagliflozin 10 mg/zi; empagliflozin 10–25 mg/zi)	0/288 (0.0%)	0/288 (0.0%)	0.0	—	—

Fier i.v. (fier carboximaltoză 500–1000 mg i.v., repetabil conform deficitului)	1/288 (0.3%)	3/288 (1.0%)	0.7	—	—
ADO (antidiabetice orale) (metformin 500–2000 mg/zi; glimepirid 1–6 mg/zi; gliclazid 30–120 mg/zi)	65/288 (22.6%)	67/288 (23.3%)	0.7	—	—
Antiaritmice (generic) (clase variate; vezi amiodaronă mai jos)	5/288 (1.7%)	10/288 (3.5%)	1.8	—	—

Ratele de atingere a dozelor țintă – terapii cu impact pe prognostic (2019–2020)

Clasă	Moleculă	Pre: Pe tera pie n	Pre: ≥50 % țintă n	Pre: ≥50% țintă % din cei pe mol	Pre: La țintă n	Pre: La țintă % din cei pe mol	Post : Pe tera pie n	Post : ≥50 % țintă n	Post: ≥50% țintă % din cei pe mol	Post: La țin tă n	Post: La țintă % din cei pe mol
IECA	Ramipril	82	77	93.9	34	41.5	76	69	90.8	45	59.2
IECA	Lisinopril	3	0	0.0	0	0.0	5	0	0.0	0	0.0
IECA	Enalapril	3	1	33.3	0	0.0	6	1	16.7	0	0.0
IECA	Perindopril	41	36	87.8	16	39.0	52	42	80.8	14	26.9
BRA	Candesartan	0	0	0.0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
BRA	Losartan	29	10	34.5	0	0.0	28	14	50.0	0	0.0
BRA	Valsartan	44	29	65.9	8	18.2	50	40	80.0	24	48.0
BRA	Altul	0	0	0.0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
ARNI	Sacubitril/valsartan	1	0	0.0	0	0.0	5	0	0.0	0	0.0
Beta-blocante	Carvedilol	29	12	41.4	1	3.4	41	18	43.9	6	14.6
Beta-blocante	Bisoprolol	126	89	70.6	8	6.3	121	90	74.4	23	19.0
Beta-blocante	Metoprolol	34	10	29.4	0	0.0	54	22	40.7	7	13.0
Beta-blocante	Nebivolol	11	5	45.5	0	0.0	13	6	46.2	2	15.4
ARM	Spironolactonă	168	168	100.0	45	26.8	192	192	100.0	72	37.5
ARM	Eplerenonă	0	0	0.0	0	0.0	1	1	100.0	1	100.0

Medicația non-CV administrată pacienților cu IC

Grup non-CV	Pre n	Pre %	Post n	Post %	Δ pp (Post-Pre)
Antidiabetice orale	65	22.6	67	23.3	0.7
Insulină	20	6.9	19	6.6	-0.3
Steroizi inhalatori	4	1.4	4	1.4	0.0
Medicație pentru somn	4	1.4	4	1.4	0.0
Fier intravenos	1	0.3	3	1.0	0.7
Alopurinol	2	0.7	2	0.7	0.0
AINS	1	0.3	2	0.7	0.4
Steroizi orali	1	0.3	2	0.7	0.4
agonist GLP-1	1	0.3	1	0.3	0.0
Antidepresive	1	0.3	1	0.3	0.0
Medicație antialgică	1	0.3	1	0.3	0.0
iSGLT2	0	0.0	0	0.0	0.0
Antagonist DPP4	0	0.0	0	0.0	0.0

Diferențe în administrarea medicației CV în funcție de tipul IC

Clasă	ICFER <40%	ICFEuR 40–49%	ICFEP ≥50%	p (χ^2 , global)	p ICFER vs ICFEP (Holm)	p ICFE uR vs ICFE P (Hol m)	p ICFE R vs ICFE uR (Hol m)
SRAA (IECA/BRA/ ARNI)	50/62 (80.6%; 69.1– 88.6%)	52/66 (78.8%; 67.5– 86.9%)	121/160 (75.6%; 68.4– 81.6%)	0.6926	1.0000	1.000 0	0.794 1
Beta-blocante	53/62 (85.5%; 74.7– 92.2%)	55/66 (83.3%; 72.6– 90.4%)	122/160 (76.2%; 69.1– 82.2%)	0.2219	0.3924	0.480 0	0.737 7
ARM	54/62 (87.1%; 76.6– 93.3%)	55/66 (83.3%; 72.6– 90.4%)	85/160 (53.1%; 45.4– 60.7%)	0.0000	0.0000	0.000 0	0.549 5
Diuretice orale	60/62 (96.8%; 89.0– 99.1%)	63/66 (95.5%; 87.5– 98.4%)	136/160 (85.0%; 78.7– 89.7%)	0.0077	0.0431	0.055 1	0.700 2
Statine	42/62 (67.7%; 55.4– 78.0%)	52/66 (78.8%; 67.5– 86.9%)	127/160 (79.4%; 72.5– 84.9%)	0.1662	0.2044	0.921 2	0.314 7
Anticoagulan te	37/62 (59.7%; 47.3– 71.0%)	49/66 (74.2%; 62.6– 83.3%)	81/160 (50.6%; 43.0– 58.3%)	0.0045	0.2253	0.003 3	0.158 9
Antiagregant e	26/62 (41.9%; 30.5– 54.3%)	26/66 (39.4%; 28.5– 51.5%)	90/160 (56.2%; 48.5– 63.7%)	0.0298	0.1108	0.063 5	0.769 8
BBC (toate)	10/62 (16.1%; 9.0– 27.2%)	13/66 (19.7%; 11.9– 30.8%)	43/160 (26.9%; 20.6– 34.2%)	0.1805	0.2760	0.511 5	0.599 3
Nitrați	21/62 (33.9%; 23.3– 46.3%)	15/66 (22.7%; 14.3– 34.2%)	23/160 (14.4%; 9.8–20.6%)	0.0048	0.0032	0.253 7	0.161 1
Digitalice	25/62 (40.3%; 29.0– 52.7%)	15/66 (22.7%; 14.3– 34.2%)	16/160 (10.0%; 6.2–15.6%)	0.0000	0.0000	0.022 9	0.031 8

Rata medicației administrate la 5 ani de la înrolare pacienților cu IC

Clasă	Procent (%)	IC95%
Betablocante	78,4	71,9–83,7
IECA	45,4	38,4–52,6
BRA (BRA)	29,7	23,6–36,7
ARNI	1,1	0,3–3,9
ARM	61,6	54,4–68,3
iSGLT2	58,1	50,9–64,9
Diuretice	75,1	68,4–80,8
Anticoagulante	50,8	43,7–57,9
Antiagregante	41,1	34,2–48,3
Blocante ale canalelor de calciu (BCC)	26,5	20,7–33,3
Statine / hipolipemiente	69,7	62,8–75,9
Digoxină	15,1	10,7–21,0
Antiaritmice	15,1	10,7–21,0
Nitrați	67,3	63,8–68,8
Antidiabetice (fără iSGLT2)	20,5	15,3–26,9
Metformină	17,3	12,5–23,4
Insulină	2,7	1,2–6,2
Antidepresive	3,2	1,5–6,9

Analiza procentuală a medicației – Înainte vs După externare

Grupă	Înainte (%)	După (%)	Δ (pp)	p
Blocanți SRAA	71,8 (63,0–79,2)	80,3 (72,2–86,5)	+8,5	0,0639
Beta-blocant	76,1 (67,6–82,9)	92,3 (86,0–95,9)	+16,2	0,0002
ARM	53,0 (44,0–61,8)	79,5 (71,3–85,8)	+26,5	<0,001
iSGLT2	57,3 (48,2–65,9)	72,6 (63,9–79,9)	+15,4	0,0001
Diuretice orale	49,6 (40,7–58,5)	80,3 (72,2–86,5)	+30,8	<0,001
AINS	2,6 (0,9–7,3)	0,9 (0,2–4,7)	-1,7	0,5
BRA	44,4 (35,8–53,5)	54,7 (45,7–63,4)	+10,3	0,0118
ARNI	6,0 (2,9–11,8)	12,0 (7,3–19,1)	+6,0	0,0391
Amiodaronă	4,3 (1,8–9,6)	6,8 (3,5–12,9)	+2,6	0,25
DPP-4	1,7 (0,5–6,0)	2,6 (0,9–7,3)	+0,9	1,0
Antiagregante	38,5 (30,1–47,5)	45,3 (36,6–54,3)	+6,8	0,0963
Antialgice	5,1 (2,4–10,7)	3,4 (1,3–8,5)	-1,7	0,5
Antiaritmice	1,7 (0,5–6,0)	4,3 (1,8–9,6)	+2,6	0,25
Antidepresive	0,9 (0,2–4,7)	0,9 (0,2–4,7)	0,0	1,0
Antidiabetice orale	41,0 (32,5–50,1)	60,7 (51,6–69,1)	+19,7	<0,001
BCC dihidropiridinice	21,4 (14,9–29,6)	34,2 (26,2–43,2)	+12,8	0,0001
Digitalice	12,8 (7,9–20,1)	12,8 (7,9–20,1)	0,0	1,0
Fier IV	0,0	0,0	0,0	1,0
IECA	21,4 (14,9–29,6)	13,7 (8,6–21,1)	-7,7	0,0931
Insulină	7,7 (4,1–14,0)	8,5 (4,7–15,0)	+0,9	1,0
Ivabradină	0,0	0,0	0,0	1,0
Medicație somn	12,8 (7,9–20,1)	5,1 (2,4–10,7)	-7,7	0,0039

ACOD	41,9 (33,3–50,9)	53,0 (44,0–61,8)	+11,1	0,0002
Nitrați	16,2 (10,6–24,0)	22,2 (15,6–30,6)	+6,0	0,1435
Statine	65,8 (56,8–73,8)	92,3 (86,0–95,9)	+26,5	<0,001
Steroizi inhalatori	2,6 (0,9–7,3)	0,9 (0,2–4,7)	-1,7	0,5
Warfarină	1,7 (0,5–6,0)	1,7 (0,5–6,0)	0,0	1,0

I. Diagramă schematică a fluxului metodologic

Figura A 16 sintetizează pașii: datele de bază sunt curățate și standardizate; se realizează clusterizarea și se obțin centroizii și scalele robuste; se calculează ratele de evenimente din follow-up pe clustere; instrumentul Excel primește datele pacientului, estimează clusterul prin regula nearest-centroid și mapează probabilitățile calibrate, oferind și recomandări pentru suportul deciziilor clinice.

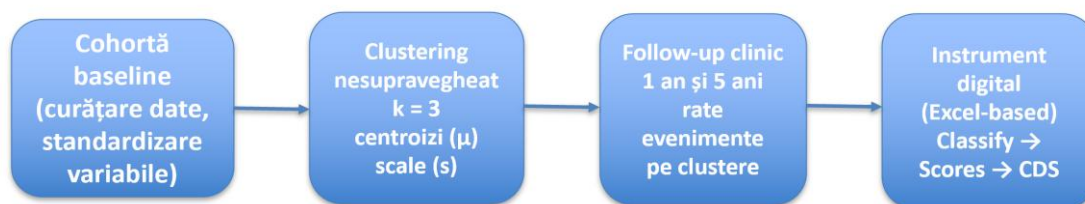


Figura A 16. Diagramă schematică a fluxului metodologic (săgețile indică transferul de informație; componentele pot fi actualizate periodic (centroizi, scale și rate))

II. Praguri recomandate pentru interpretare cromatică (editabile în instrument)

Aceste praguri sunt propuneri inițiale; ele pot fi recalibrate în funcție de obiectivele clinice locale sau de analiza ROC. Formatul este „verde până la”, „galben până la”, apoi „roșu peste” (Tabelul A 16).

Tabelul A 16. Praguri recomandate pentru interpretare cromatică

Indicator	Verde (max)	Galben (max)	Roșu (peste)
Hosp CV 1 an	10%	20%	>20%
Hosp CV 5 ani	20%	40%	>40%
Mort CV 1 an	5%	10%	>10%
Mort CV 5 ani	20%	40%	>40%

III. Formule Excel exacte utilizate (extrase din fișierul model)

Conversie tolerantă la locale pentru citirea numerelor din foaia Input:

=VALUE(SUBSTITUTE(Input!\$B\$n, ",", ".")); transformă „12,5” în 12.5 înainte de conversie

Termenul z-score pătrat pentru o variabilă (schemă generalizată):

=IF(AND(ISNUMBER(VALUE(SUBSTITUTE(Input!\$B\$k, ",", "."))), ISNUMBER(ClusterProfiles!<mean_cell>), ISNUMBER(ClusterProfiles!<scale_cell>), ABS(ClusterProfiles!<scale_

cell>)>0),POWER((VALUE(SUBSTITUTE(Input!\$B\$k,"",".")-ClusterProfiles!<mean_cell>)/ABS(ClusterProfiles!<scale_cell>),2), "")

Distanța către fiecare cluster (medie a termenilor validați):

=IF(COUNT(<termeni>)=0,"",AVERAGE(<termeni>))

Selecția clusterului cu distanță minimă:

=IF(COUNT(B4:B6)=0,"",INDEX(A4:A6, MATCH(MIN(B4:B6), B4:B6, 0)))

Extragerea riscului pe baza clusterului (exemplu pentru „Hosp CV 1y” în foaia Scores):

=IF(\$B\$3="", "", IF(Config!\$B\$3="Cluster", IFERROR(IF(LEN(SUMIFS(Config!\$C:\$C, Config!\$A:\$A, "Hosp CV 1y", Config!\$B:\$B, \$B\$3))=0, "", SUMIFS(Config!\$C:\$C, Config!\$A:\$A, "Hosp CV 1y", Config!\$B:\$B, \$B\$3))), ""))

Categorisirea cromatică pe baza pragurilor din Config:

=IF(B6="", "", IF(B6<=INDEX(Config!\$B:\$B, 7), "Verde", IF(B6<=INDEX(Config!\$C:\$C, 7), "Galben", "Roșu")))

Exemple de reguli CDS în foaia „CDS” (fenotipizare ICFER/ICFEUR/ICFEP și indicații dispozitive):

=IF(VALUE(SUBSTITUTE(Input!\$B\$6,"","."))="", "", IF(VALUE(SUBSTITUTE(Input!\$B\$6,"",".")<=40, "ICFER", IF(VALUE(SUBSTITUTE(Input!\$B\$6,"",".")<=49, "ICFEUR", "ICFEP"))))
=IF(AND(VALUE(SUBSTITUTE(Input!\$B\$6,"",".")<=35, VALUE(SUBSTITUTE(Input!\$B\$16,"",".")>=2, VALUE(SUBSTITUTE(Input!\$B\$17,"",".")>=130), "Trimiteți la evaluare ICD/CRT", ""))

IV. Șablon de validare internă

Acuratețea reîncadrării în cluster: se calculează proporția pacienților care sunt reatribuiți în același cluster de regula nearest-centroid. Notați rezultatul ca N corect / N total și procentul corespunzător; de exemplu, 312/404, 77.2%.

Coerența riscurilor: comparați pentru fiecare indicator și cluster proporțiile observate în follow-up cu valorile înscrise în foaia Config → Risc pe cluster; completați un tabel cu Observat, Config și Diferență. Folosiți intervale de încredere binomiale (de ex. Wilson) pentru interpretare.

Analize de sensibilitate: (1) repetați calculul folosind SD în loc de IQR pentru scale; (2) testați robustețea la lipsa variabilelor prin lăsarea pe rând a câte unei variabile necompletate; (3) perturbați intrările cu ±5–10% și evaluați stabilitatea clusterului și a probabilităților.

Opțional, desenați curbe Kaplan–Meier pe clustere pentru mortalitate și reinternări și aplicați test log-rank; raportați diferențele de evoluție temporală.

Lista lucrărilor publicate la tema tezei

1. Contribuții la monografia

1.1. POP-MOLDOVAN, A., TROFENCIUC, N.M., PUȘCHIȚA, M., DĂRĂBANȚIU, D.A., MERCEA, S., HRENIUC, C., F. ONEL, M., REVENCO, V., **CABAC-POGOREVICI, I.**, et al. New biomarkers in screening anthracycline induced cardiotoxicity only with peripheral blood sampling. In: TechOpen Book. 2019, pp. 140-152, ISBN 978-1-78984-238-8.

1.2. **CABAC-POGOREVICI, I.**, CORLĂTEANU, A. Pulmonary hypertension. In: Cardiology book 2025, pp.191-218.

1.3 **CABAC-POGOREVICI, I.** Evaluarea imagistică multimodală în insuficiența cardiacă, Momnografie, SOP Medicina 2026, 231 p.

2. Articole în reviste științifice peste hotare

2.1. articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale recunoscute de ANACEC

2.1.1. COZAC, D.-A.; SOMKERKEI, C.; NICOARA, T. R.; HUȚANU, A.; DEMIAN, L.; **CABAC-POGOREVICI, I.**; SCRIDON, A. Preoperative inflammatory profile in chronic coronary syndrome reveals interleukin-2 as a promising biomarker for postoperative atrial fibrillation risk stratification. IJC Heart & Vasculature, 2026, vol. 63, art. 101902, doi:10.1016/j.ijcha.2026.101902, ISSN 2352-9067. (Impact Factor 2024: 2.5; SCOPUS, CiteScore 4.4)

2.1.2. LUND, L. H.; MAGGIONI, A. P.; CRESPO-LEIRO, M. G.; LAROCHE, C.; GOTSMAN, I.; **CABAC-POGOREVICI, I.**; et al. Outcomes of heart failure with reduced, mildly reduced, or preserved ejection fraction: the ESC HF III registry. European Heart Journal, 2026, pp. 1–16, doi:10.1093/eurheartj/ehaf1074, ISSN 0195-668X. (Impact Factor 2024: 39.3; SCOPUS, CiteScore 71.2; Q1)

2.1.3. SAVCA, D.; AVRAM, V.; JITARI, I.; **CABAC-POGOREVICI, I.** When the failing heart is not alone: redefining chronic heart failure through phenotypes and comorbidities. Romanian Medical Journal, 2025, vol. 72, nr. 4, pp. 596-603, doi:, ISSN 1220-5478. (SCOPUS CiteScore 2024 0.1)

2.1.4. LUND, L.H., CRESPO-LEIRO, M.G., LAROCHE., ..., **CABAC-POGOREVICI, I.**, et al. Heart failure in Europe: Guideline-directed medical therapy use and decision making in chronic and acute, pre-existing and de novo, heart failure with reduced, mildly reduced, and preserved ejection fraction. In: European Journal of Heart Failure. 2024, vol. 26, nr. 12, pp. 2487-2501. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3445> (IF Clarivate 10,8 pentru 2024).

2.1.5. LUND, L.H., CRESPO-LEIRO, M.G., LAROCHE, C., GARCIA-PINILLA, J.M., BENNIS, A., VATAMAN, E.B., POLOVINA, M., RADOVANOVIC, S., APOSTOLOVIC, S.R., AȘANIN, M., GACKOWSKI, A., KAPLON-CIESLICKA, A., **CABAC-POGOREVICI, I.**, et al. Rationale and design of the ESC Heart Failure III Registry – Implementation and discovery. In: European Journal of Heart Failure. 2023, nr. 25, pp. 2316-2330. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3087> (IFClarivate 11,8 pentru 2023).

2.1.6. MAXIM, I., BURLACU, I., GUȚU, S., **CABAC-POGOREVICI, I.** The role of pulmonary hypertension in the postoperative evolution of lung cancer patients. In: Journal of Surgery. 2023, nr. 19 (1), pp. 25-35. ISSN 1584-9341. (DOAJ, EBSCO).

2.1.7. KAPLON-CIEŚLICKA, A., SOLOVEVA, A., MAREEV, Y., **CABAC-POGOREVICI, I.**, VERBRUGGE, F., VARDAS, P. Hyponatraemia in heart failure: time for new solutions? In:

Heart. 2022, nr. 108, pp. 1179-1185. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320277 (IFClarivate 4,4 pentru 2022).

2.1.8. AKTAA, S., BATRA, G., ..., **CABAC-POGOREVICI, I.**, In Collaboration with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Data standards for heart failure: the European Unified Registries for Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart). In: European Heart Journal. 2022, nr. 43, pp. 2185–2195. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac151> (IF Clarivate 29,983 pentru anul 2022).

2.1.9. **CABAC-POGOREVICI, I.**, REVENCO, V. Heart failure and central sleep apnea in the era of implantable recorders. In: Anatolian Journal of Cardiology. 2021, nr. 25, pp. 216-224 (IF Clarivate 1,596 pentru anul 2021).

2.1.10. SOKOLSKI, M., TRENSON, S., SOKOLSKA, .., **CABAC-POGOREVICI, I.**, et al. Heart failure in COVID-19: the multicentre, multinational PCHF-COVICAV registry. In: ESC Heart Failure. 2021, nr. 8, pp. 4955-4967. doi: 10.1002/ehf2.13549 (IF Clarivate 4,41 pentru anul 2021).

2.1.11. **CABAC-POGOREVICI, I.** Chloride as an Overlooked Cardiorenal Link in Heart Failure. In: On Journal of Cardiology Research & Reports. 2021, nr. 5, pp. 65-69. doi: 10.33552/OJCR.2021.05.000609. ISSN: 2643-6884 (neindexat; fără IF Clarivate).

2.1.12. SEFEROVIĆ, P., VARDAS, P., JANKOWSKA, E., ..., **CABAC-POGOREVICI, I.** The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. In: European Journal of Heart Failure. 2021, nr. 23, pp. 906-914 (IF Clarivate 11.627 pentru anul 2021).

2.1.13. **CABAC-POGOREVICI, I.**, MUK, B., RUSTAMOVA, I., KALOGEROPOULOS, A., TZEIS, S., VARDAS, P. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology. In: European Journal of Heart Failure. 2020, nr. 22, pp. 789-799. doi:10.1002/ehf.1747 (IF Clarivate 12.129 pentru anul 2019).

2.1.14. SEFEROVIĆ, P., JANKOWSKA, E., **CABAC-POGOREVICI, I.** The heart failure association atlas: rationale, objectives, and methods. In: European Journal of Heart Failure. 2020, nr. 22(4), pp. 638-645 (IF Clarivate 12.129 pentru anul 2019).

3. Articole în reviste științifice naționale acreditate:

3.1. articole în reviste de categoria B

3.1.1. **CABAC-POGOREVICI, I.**; COTONEȚ, T. Evaluarea eficacității terapiei cu inhibitori SGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată. Arta Medica. 2025; 94(1): 31–41. DOI: 10.5281/zenodo.15880504.

3.1.2. JITARI, I., SAVCA, D., COTONEȚ T., AVRAM V., REVENCO, V., **CABAC-POGOREVICI, I.** Comorbidități asociate insuficienței cardiace: implicații clinice și terapeutice. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, 2025, CZU: 616.12-008.46-07-08.

3.1.3. SCALEȚCHI, A., **CABAC-POGOREVICI, I.** The spectrum of comorbidities in patients with HFpEF. In: Moldovan Journal of Health Sciences. Chișinău, 2026 (in press).

3.1.4. SAVCA, D., JITARI, I., MIHALACHE, G., REVENCO, V., **CABAC-POGOREVICI, I.** Insuficiența cardiacă: de la definiție la prognostic - o analiză integrată a datelor epidemiologice, tabloului clinico-paraclinic și a prognosticului. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2024, vol. 78, nr. 1, pp. 212-219.

3.1.5. JITARI, I., SAVCA, D., OCHIȘOR, V., REVENCO, V., **CABAC-POGOREVICI, I.** Abordarea individualizată în insuficiența cardiacă cu fracția de ejeecție păstrată – de la practica

clinică la inteligență artificială. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2024, vol. 78, nr. 1, pp. 205-211.

3.1.6. **CABAC-POGOREVICI, I., JITARI, I., SAVCA, D., REVENCO, V.** Boala ficatului gras metabolic asociat și patologia cardiovasculară – conexiune cu dublă cauzalitate. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2023, nr. 4(97), pp. 25-32. ISSN 1729-8687.

3.1.7. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V.** Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată. In: Arta Medica. Chișinău, 2020, nr. 3(76), pp. 28-34. ISSN 1810-1852.

3.1.8. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V.** Infecția COVID-19 și sistemul cardiovascular: conexiunea indisolubilă cu consecințe pregnante. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Ediție specială. Chișinău, 2020, nr. 2, pp. 33-48. ISSN 2345-1467.

3.1.9. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V.** Hemodinamica intrarenală - corelații clinico-hemodinamice și antropometrice la pacienții cu hipertensiune arterială. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Chișinău, 2019, nr. 2, pp. 25-35. ISSN 2345-1467.

3.1.10. **CABAC-POGOREVICI, I., COJUHARI, I., REVENCO, V.** Efectele cardiovasculare ale canagliflozinei în diabetul zaharat de tip 2. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2019, nr. 3(81), pp. 33-36. ISSN 1729-8687.

5. Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții

8.1. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V.** Model integrat de evaluare ecocardiografică convențională și avansată în diagnosticul, stratificarea riscului și monitorizarea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. Certificat de inovator nr. 6444

8.2. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V.** Model integrat de fenotipare clinică și analiză evolutivă a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică prin stratificare multidimensională și utilizarea algoritmilor de inteligență artificială. Certificat de inovator nr. 6445

Participări active la forumuri științifice

6. Participări cu comunicări la forumuri științifice:

6.1. Internaționale

6.1.1. SAVCA D., AVRAM V., JITARI I., CHEIBAȘ D., **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V.** Skin and heart fragility: cardiovascular involvement in epidermolysis bullosa. Congresul European de Cardiologie 2025, Madrid, Spania, 29 august - 01 septembrie 2025.

6.1.2. JITARI, I., **CABAC-POGOREVICI, I.** Caz clinic: Povestea unei inimi: cardiomiopatia hipertrofică în oglinda unei familii. (pag.35). Conferința de Primăvară a SRC, Sibiu, România, 7-10 mai 2025.

6.1.3. **CABAC-POGOREVICI, I.** Tratatamentul insuficienței cardiace cronice: între imperativul normat și realitatea clinică. Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, România, 17-20 septembrie 2025.

6.1.4. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V., MIHALACHE, G., JITARI, I.** Hemodinamica intrarenală și carotidiană la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție ușor redusă (HFmrEF)/Intrarenal and carotid haemodynamics in patients with heart failure and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF). Culegere de rezumate. Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, Romania, 2022.

6.1.5. **CABAC-POGOREVICI, I.** Promising novel drugs in cardiovascular medicine. 43rd Annual Congress of the Hellenic Society of Cardiology, 20-22 Octombrie 2022, Atena, Grecia (Megaron the Athens Concert Hall).

6.1.6. **CABAC-POGOREVICI, I.** Me and my AI clinical advisor. What about our disagreements? Athens Academic Forum, 10-11 iunie 2022, Atena, Grecia

6.1.7. **CABAC-POGOREVICI, I.** Cardiorezidențiatul de peste Prut. Cardioculture – Conferința virtuală a Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara, Sesiunea Tinerilor Cardiologi, Masă rotundă „Căi de optimizare a rezidențiatului de Cardiologie”, 22 octombrie 2021, Timișoara, România (online).

6.1.8. **CABAC-POGOREVICI, I.** Caz clinic. Conduita unui pacient cu insuficiență cardiacă. Congresul Național de Cardiologie, Sesiunea Comună a Tinerilor Cardiologi din Republica Moldova și România, Sinaia România, 19.09.2019

6.2. Naționale

6.2.1. **AVRAM V., CABAC-POGOREVICI, I.** Hipertensiunea arterială secundară: provocări diagnostice și implicații terapeutice. Conferința “ZIUA MONDIALĂ A HORMONULUI”, Moldova, 6 mai 2025.

6.2.2. **CABAC-POGOREVICI, I.** Apneea obstructivă în somn-aceeasi boală, pacienți diferiți: drumul spre medicina individualizată. Congresul aniversar USMF “80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală”, Chișinău, 20-22 octombrie 2025.

6.2.3. **CABAC-POGOREVICI, I.** Aspectul genetic al dislipidemiilor și rezultatul tratamentului cu rosuvastatină. Societatea medicilor de familie în cadrul Congresului aniversar USMF “80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală”, Chișinău, 20-22 octombrie 2025.

6.2.4. **CABAC-POGOREVICI, I.** Individualizarea terapiei antitrombotice la pacienții cu cancer: ce ar trebui să știe orice cardiolog. Al 2-lea congres a Societății de Tromboză și Hemostază, Chișinău, 30-31 mai 2025.

6.2.5. **JITARI, I., SAVCA, D., AVRAM, V., REVENCO, V., CABAC-POGOREVICI, I.** Caz clinic: Tromboembolism recurent la o pacientă tânără: algoritm ghidat sau ghid ignorat? Al 2-lea congres a Societății de Tromboza și Hemostaza, Chișinău, 30-31 mai 2025.

6.2.6. **CABAC-POGOREVICI, I.** Repere conceptuale în abordarea miocarditelor și pericarditelor. Al XI-lea Simpozion Național cu genericul „Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2025”, Chișinău, 02 Octombrie 2025.

6.2.7. **CABAC-POGOREVICI, I.** Impactul combinațiilor terapeutice unice în managementul hipertensiunii arteriale. Simpozionul Național de Cardiologie, ediția a X-a. Chișinău, Republica Moldova, 26 septembrie 2024.

6.2.8. **CABAC-POGOREVICI, I.** Concepte noi în abordarea fibrilației atriale. Simpozionul Național de Cardiologie, ediția a X-a. Chișinău, Republica Moldova, 26 septembrie 2024.

6.2.9. **CABAC-POGOREVICI, I.** Sindroame coronariene acute. Congresul V al Medicilor de Familie din Republica Moldova. Chișinău, 17 mai 2024.

6.2.10. **CABAC-POGOREVICI, I.** A IX-a ediție a Simpozionului Național de Cardiologie De ce au fost necesare actualizări în conduita insuficienței cardiace la o distanță de numai doi ani de la ghidul precedent. Ghidul Societății Europene de Cardiologie 2023. Chișinău 2023.

6.2.11. **CABAC-POGOREVICI, I.** A VIII-a ediție a Simpozionului Național de Cardiologie Evaluarea cardiovasculară și managementul pacienților supuși intervențiilor chirurgicale non-cardiace. Ghidul Societății Europene de Cardiologie 2022. Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău 2022.

6.2.12. **BURSACOVSCI, D., CAZACU, J., CABAC-POGOREVICI, I., ROBU, M.** Importanța indicelui de comorbiditate și prevalenței fragilității în evoluția limfoamelor non-

Hodgkin cu celule B. . Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău 2022.

6.2.13. **CABAC-POGOREVICI, I.** Insuficiența cardiacă – fenotipuri și comorbidități. A VIII-a ediție a Simpozionului Național de Cardiologie „Diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice. Ghidul Societății Europene de Cardiologie 2021”, 29 septembrie 2021, Chișinău, Republica Moldova.

6.2.14. SAVCA, D.; **CABAC-POGOREVICI, I.** Sindromul Wellens. Prezentare de caz clinic. Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, USMF „Nicolae Testemițanu”, 19–21 octombrie 2022, Chișinău, Republica Moldova.

6.2.15. **CABAC-POGOREVICI, I.** Sindroamele coronariene cronice: modificarea conceptului pentru depășirea lacunelor. Simpozionul Național de Cardiologie cu genericul: „Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2019” în cadrul Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”. Chișinău, Republica Moldova 17.10.2019.

6.2.16. **CABAC-POGOREVICI, I.** Filosofia ghidului versus viața reală. (Guide is not God?). Simpozionul Național de Cardiologie cu genericul: „Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2019” în cadrul Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”. Chișinău, Republica Moldova 17.10.2019

7. Participări cu postere la forumuri științifice:

7.1. Internaționale

7.1.1. JITARI, I., **CABAC-POGOREVICI, I.**, REVENCO, V. Echoes of the heart and kidneys: exploring intrarenal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. Congresul European de Cardiologie, Madrid, Spania, 29 august – 01 septembrie 2025.

7.1.2. JITARI, I., SAVCA, D., COTONEȚ, T., AVRAM, V., REVENCO, V., **CABAC-POGOREVICI, I.** Valoarea prognostică a hemodinamicii intrarenale în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată. Al 64-lea Congres Național de Cardiologie, Societatea Română de Cardiologie, Romania, 17-20 septembrie 2025.

7.1.3. AVRAM V., **CABAC-POGOREVICI, I.**, REVENCO V. Manifestare severă a miopericarditei acute la o pacientă de 18 ani: de la simptome inițiale la complicații amenințătoare de viață / Severe manifestation of acute myopericarditis in an 18-years-old female patient: from initial symptoms to life-threatening complications. Al 64-lea Congres Național de Cardiologie, Societatea Română de Cardiologie, România, 17-20 septembrie 2025.

7.1.4. **CABAC-POGOREVICI, I.**, REVENCO, V. Legătura complexă între afectarea vasculară și remodelarea ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cu fracția de ejeecție ușor redusă. Al 63-lea Congres Național de Cardiologie, Societatea Română de Cardiologie, Romania, 18-21 septembrie 2024. (poster)

7.1.5. **CABAC-POGOREVICI, I.**, JITARI, I., SAVCA, D., REVENCO, V. Conexiune complexă între afectarea macrovasculară și hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială și disglucemie. Al 63-lea Congres Național de Cardiologie, Societatea Română de Cardiologie, Romania, 18-21 septembrie 2024. (poster)

7.1.6. JITARI, I., **CABAC-POGOREVICI, I.**, SAVCA, D., REVENCO, V. The intricate connection between macrovascular damage and intrarenal hemodynamics in arterial hypertension and dysglycemia. Congresul European de Cardiologie, Societatea Europeană de Cardiologie, Londra, Marea Britanie, 30 august - 02 septembrie 2024. (poster)

- 7.1.7. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V., JITARI, I.** The intricate link between COVID-19 and heart failure events. Congresul Asociației Europene de Insuficiență Cardiacă 2023, Praga Cehia <https://esc365.escardio.org/session/40366?query=cabac-pogorevici>
- 7.1.8. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V.** Left ventricular geometry and carotid hemodynamics in heart failure with mildly reduced ejection fraction. Congresul Asociației Europene de Insuficiență Cardiacă 2023, Praga Cehia. <https://esc365.escardio.org/results?query=cabac-pogorevici&page=>
- 7.1.9. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V., SARS-COV2 infection and heart failure an intricate link of mutual impact.** Congresul Societății Europene de Cardiologie, 2023, Amsterdam, Olanda <https://esc365.escardio.org/presentation/233595?query=cabac-pogorevici>
- 7.1.10. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V., JITARI, I.** Left ventricular remodelling and carotid hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. Congresul Asociației Europene de Insuficiență Cardiacă 2022, 21-24 mai, Spania Madrid
- 7.1.11. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V.** The complex interconnection between SARS-COV2 infection and heart failure events. Congresul Asociației Europene de Insuficiență Cardiacă 2022, 21-24 mai, Spania Madrid
- 7.1.12. **SAVCA, D., CABAC-POGOREVICI, I.** Sindromul Wellens. Prezentare de caz clinic/Wellens syndrome. A case report. Congresul Național de Cardiologie, 2022, 21-24 septembrie, Sinaia, Romania.
- 7.1.13. **JITARI, I., CABAC-POGOREVICI, I.** Teratom mediastinal anterior ce mimează boală cardiacă valvulară / Anterior mediastinal teratoma mimicking valvular heart disease. Congresul Național de Cardiologie, 2022, 21-24 septembrie, Sinaia, Romania.
- 7.1.14. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V.** Evenimentele asociate insuficienței cardiace în infecția SARS-CoV-2 / Heart failure associated events in SARS-CoV-2 infection. Congresul Național de Cardiologie, 2022, 21-24 septembrie, Sinaia, Romania.
- 7.1.15. **CABAC-POGOREVICI, I.; REVENCO, V.; JITARI, I.** Left ventricular remodelling and carotid hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. Annual Congress of the Heart Failure Association of the ESC and World Congress on Acute Heart Failure, 21–24 mai 2021, Madrid, Spania.
- 7.1.16. **CABAC-POGOREVICI, I.; REVENCO, V.** The complex interconnection between SARS-CoV-2 infection and heart failure events. Annual Congress of the Heart Failure Association of the ESC and World Congress on Acute Heart Failure, 21–24 mai 2021, Madrid, Spania.
- 7.1.17. **CABAC-POGOREVICI, I.; REVENCO, V.; MIHALACHE, G.; OCHIȘOR, V.; JITARI, I.; OPREA, C.** Interacțiunile complexe ale hemodinamicii intrarenale cu hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată. Al 60-lea Congres Național de Cardiologie (Societatea Română de Cardiologie), 22–25 septembrie 2021, Sinaia, România.
- 7.1.18. **CABAC-POGOREVICI, I.; JITARI, I.** Hipertensiune arterială și demență – relație de dublă cauzalitate. Al 60-lea Congres Național de Cardiologie (Societatea Română de Cardiologie), 22–25 septembrie 2021, Sinaia, România
- 7.1.19. **CABAC-POGOREVICI, I.; REVENCO, V.** Indicele de rezistență renal și carotidian la pacienții cu hipertensiune arterială. Al 60-lea Congres Național de Cardiologie (Societatea Română de Cardiologie), 22–25 septembrie 2021, Sinaia, România.
- 7.1.20. **JITARI, I.; CABAC-POGOREVICI, I.; CAZACU, A.; OPREA, C.; MOSCALU, V.; URECHE, A.; MOSCALU, V. D.; REVENCO, V.** Provocări și soluții în diagnosticarea displaziei

valvulare congenitale tricuspidiene. Al 60-lea Congres Național de Cardiologie (Societatea Română de Cardiologie), 22–25 septembrie 2021, Sinaia, România.

7.1.21. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V.** The affinity of the nocturnal blood pressure variability patterns to intrarenal hemodynamics in patients with HFpEF. HFA Discoveries 2020 (epublication)

7.1.22. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V., MIHALACHE G., OCHIȘOR V., COJUHARI I.** Intrarenal and carotid haemodynamics in patients with heart failure and preserved ejection fraction. HFA Discoveries 2020 (epublication)

7.1.23. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V.** Renal and carotid resistive indexes and left ventricular remodelling in arterial hypertension. Congresul European de Radiologie 1-4 martie 2019, Viena, Austria

7.1.24. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V.** Miscellaneous clinical manifestations of an intracardiac tumour. Congresul Asociației Europene de IC mai 2019, Atena, Grecia

7.1.25. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V.** Clinical determinants of Doppler derived intrarenal hemodynamics in patients with HFpEF. Congresul Asociației Europene de Insuficiență Cardiacă mai 2019, Atena, Grecia

7.1.26. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V.** Arterial hypertension, right heart remodelling and intrarenal haemodynamics: the mysterious triangle in the cardiovascular continuum. Congresul Societății Europene de Cardiologie august 2019, Paris Franța

7.2. naționale

7.2.1. **AVRAM V., SAVCA D., JITARI I., CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO V.** Severe manifestation of acute myopericarditis in an 18-year-old female patient: from initial symptoms to life-threatening complications. Congresul aniversar „80 de ani ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova”, Chișinău, Republica Moldova, 20–22 octombrie 2025.

7.2.2. **REVENCO, V., CABAC-POGOREVICI, I.** Indicele de rezistență carotidian la pacienții cu hipertensiune arterială. Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău 2022.

7.2.3. **CABAC-POGOREVICI, I.; MIHALACHE, G.; OCHIȘOR, V.; JITARI, I.; REVENCO, V.** Intrarenal hemodynamics and blood pressure variability in heart failure. Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, 20–22 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova.

7.2.4. **CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V.** COVID-19 și evenimentele asociate insuficienței cardiace. Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, USMF „Nicolae Testemițanu” 19-21 octombrie 2022, Chișinău, Republica Moldova.

7.2.5. **SAVCA, D., CABAC-POGOREVICI, I.** Sindromul Wellens. Prezentare de caz clinic. Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, USMF „Nicolae Testemițanu”, 19-21 octombrie 2022, Chișinău, Republica Moldova.

7.2.6. **CABAC-POGOREVICI, I., COJUHARI, I.** Intrarenal hemodynamics and left ventricular remodeling in arterial hypertension. Abstract book. MedEspera 2020: 8th Intern. Medical Congress for Students and Young Doctors, 2020, Chisinau, Republic of Moldova, p. 199. ISBN 978-9975-151-11.



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6444**

Pentru inovația cu titlul
**MODEL INTEGRAT DE EVALUARE ECOCARDIOGRAFICĂ
CONVENȚIONALĂ ȘI AVANSATĂ ÎN DIAGNOSTICUL,
STRATIFICAREA RISCULUI ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR
CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Irina CABAC-POGOREVICI, Valeriu REVENCO



Data eliberării

16 Februarie 2026

L.S.

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6445

Pentru inovația cu titlul

**MODEL INTEGRAT DE FENOTIPARE CLINICĂ ȘI ANALIZĂ
EVOLUTIVĂ A PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ
CRONICĂ PRIN STRATIFICARE MULTIDIMENSIONALĂ ȘI
UTILIZAREA ALGORITMILOR DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Irina CABAC-POGOREVICI, Valeriu REVENCO



Data eliberării

16 Februarie 2026


(Semnătura autorizată)



**CPI 8.3 CEREREA DE ÎNREGISTRARE A
PROPUNERII DE INOVAȚIE**

RED: **03**

DATA: 08.08.2025

Pag. 5 / 5

APROB
Prorector pentru activitate de cercetare și
inovare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Jana Chihai

**ACTUL nr. 17
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**
(în procesul științifico – practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **MODEL INTEGRAT DE EVALUARE
ECOCARDIOGRAFICĂ CONVENȚIONALĂ ȘI AVANSATĂ ÎN DIAGNOSTICUL,
STRATIFICAREA RISCULUI ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU
INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ**
2. **Autori: Irina CABAC-POGOREVICI**, dt.șt.med., conf.univ., **Valeriu REVENCO**
dr.hab.șt.med., prof.univ
3. Numărul inovației: **Nr.6444 din 16 februarie 2026**
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunerea a fost utilizată în cadrul proiectului de
cercetare „Abordarea multidimensională a insuficienței cardiace cronice pentru elaborarea unei
matrice de evaluare personalizată”, realizat la Disciplina de Cardiologie a IP USMF „Nicolae
Testemițanu” și în secțiile de Cardiologie ale IMSP Institutul de Cardiologie, în perioada
2023–2026.
5. **Eficacitatea implementării:** Instrumentul propus poate fi utilizat de cercetătorii științifici și
de medicii practicieni pentru optimizarea diagnosticului și stratificării prognostice a pacienților
cu insuficiență cardiacă cronică, prin integrarea parametrilor ecocardiografici convenționali
(fracția de ejeție, volume, funcție diastolică) cu tehnici avansate de analiză a deformării
miocardice și a funcției ventriculare și atriale. Metoda contribuie la identificarea precoce a
disfuncției miocardice subclinice și a pacienților cu risc crescut de evoluție nefavorabilă,
inclusiv mortalitate și respitalizare.
6. **Rezultatul implementării:** Implementarea modelului integrat de evaluare ecocardiografică
a permis creșterea acurateții diagnostice și prognostice, identificarea diferențelor evolutive
între pacienți cu profil imagistic distinct și monitorizarea în dinamică a progresiei remodelării
cardiace. Metoda a facilitat stratificarea diferențiată a riscului și individualizarea intervențiilor
terapeutice. Datorită utilizării echipamentelor ecocardiografice existente și absenței necesității
unor investiții suplimentare majore, aplicarea acesteia a avut un impact pozitiv asupra
optimizării managementului pacienților și utilizării eficiente a resurselor medicale.
Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Disciplina de cardiologie,
conf. univ., dr. șt. med.

Ochișor Viorica

IMSP Institutul de Cardiologie
Vicedirector pentru activitate clinică
dr.șt.med., „ conf. univ.

Moscalu Vitalie

Șef Secție management al proprietății intelectuale, Eugenia Groza

	CPI 8.3 CEREREA DE ÎNREGISTRARE A PROPUNERII DE INOVAȚIE	RED:	03
		DATA:	08.08.2025
		Pag. 5 / 5	

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare și
inovare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Jana Chihai

**ACTUL nr. 18
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

(în procesul științifico – practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **MODEL INTEGRAT DE FENOTIPARE CLINICĂ ȘI ANALIZĂ EVOLUTIVĂ A PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ PRIN STRATIFICARE MULTIDIMENSIONALĂ ȘI UTILIZAREA ALGORITMILOR DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ**

2. **Autori:** **Irina CABAC-POGOREVICI**, d.ș.m., conf. univ., **Valeriu REVENCO** dr. hab. șt. med., prof. univ

3. Numărul inovației: **Nr. 6445 din 16 februarie 2026**

4. **Unde și când a fost implementată:** Propunerea a fost utilizată în cadrul proiectului de cercetare „Abordarea multidimensională a insuficienței cardiace cronice pentru elaborarea unei matrice de evaluare personalizată”, realizat la Disciplina de Cardiologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și în secțiile de Cardiologie ale IMSP Institutul de Cardiologie în perioada 2023–2026.

5. **Eficacitatea implementării:** Instrumentul propus poate fi utilizat de cercetătorii științifici și de medicii practicieni pentru evidențierea tipurilor și fenotipurilor specifice ale pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, prin integrarea datelor clinice, ecocardiografice, biologice și comorbide într-un model multidimensional de analiză asistată de inteligență artificială. Metoda contribuie la identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de evoluție nefavorabilă, inclusiv mortalitate și respitalizare.

6. **Rezultatul implementării:** Implementarea modelului integrat de fenotipare clinică a permis identificarea subgrupurilor fenotipice cu relevanță prognostică și evidențierea diferențelor evolutive în funcție de tipul insuficienței cardiace. Metoda a facilitat stratificarea diferențiată a riscului, monitorizarea evoluției clinice în dinamică și individualizarea intervențiilor terapeutice. Datorită caracterului accesibil, utilizării datelor clinice deja disponibile și absenței necesității unor echipamente suplimentare, aplicarea acesteia a avut un impact pozitiv asupra optimizării managementului pacienților și utilizării eficiente a resurselor medicale.

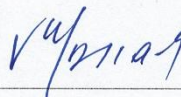
Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Disciplina de cardiologie,
conf. univ., dr. șt. med.

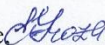


Ochișor Viorica

IMSP Institutul de Cardiologie
Vicedirector pentru activitate clinică
dr. șt. med., conf. univ.



Moscalu Vitalie

Șef Secție management al proprietății intelectuale 

Eugenia Groza

DECLARAȚIE

Prin prezenta, subsemnata Cabac-Pogorevici Irina declar pe propria răspundere, că teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema „Abordarea multidimensională a insuficienței cardiace cronice și elaborarea unei matrice de evaluare individualizată” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teza de licență, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- ✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- ✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data _____

Postdoctorand Cabac-Pogorevici Irina

(Semnătura)



Consultant științific Revenco Valeriu

(Semnătura)

