

DISFUNȚIA DIASTOLICĂ ȘI INSUFICIENȚA DE VENTRICUL DREPT LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ÎN ASPECTUL RISCULUI ANESTEZICO-REANIMATOLOGIC PERIOPERATORIU ÎN CHIRURGIA NONCARDIACĂ

Cornelia GUȚU-BAHOV,
USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP SCM Sfânta Treime

Summary

The diastolic dysfunction and right ventricular failure for patients with heart failure in the stratification of anesthesiological risk in perioperative period of non-cardiac surgery

Approximately one-third of patients with heart failure suffer predominantly from diastolic dysfunction with pulmonary venous congestion, while their systolic function is normal or almost normal. Advancing age, hypertension, diabetes, left ventricular hypertrophy and coronary artery disease are the main risk factors for diastolic dysfunction. The presence of diastolic dysfunction has several major complications for patients presenting for surgery during which fluid shifts are an issue. However, acute right ventricular failure may be the main determinant of acute circulatory failure. The anesthetic management of this condition may be very different from that of left ventricular failure.

Keywords: diastolic dysfunction, right ventricular failure

Резюме

Диастолическая дисфункция и правожелудочковая недостаточность у пациентов с сердечной недостаточностью в определении периоперационного анестезиолого-реанимационного риска в некардиологической хирургии

Примерно треть пациентов с сердечной недостаточностью страдает диастолической дисфункцией сердца с легочным венозным застоем, в то время систолическая функция нормальна. Увеличение возраста, гипертония, диабет, гипертрофия левого желудочка и коронарная болезнь являются главными факторами риска в развитии диастолической дисфункции. Наличие выраженной диастолической дисфункции сердца имеет несколько серьезных воздействий на пациентов, подвергающихся операционному вмешательству, в течение которого жидкостный обмен является проблемой у критических пациентов. В то же время острая правожелудочковая недостаточность может стать решающим фактором в развитии острой циркуляторной недостаточности. Анестезиолого-реанимационный менеджмент этих синдромов может радикально дифференцироваться от левожелудочковой недостаточности.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, правожелудочковая недостаточность

Introducere

Un studiu recent britanic asupra pacienților cu insuficiență cardiacă (IC) stabilă a arătat că mortalitatea la 5 ani a constituit 41,5% la cei cu disfuncție sistolică (DS) (fracția de ejeție, FE <50%) și 25,2% la cei doar cu disfuncție diastolică (DD) (FE >50%) [11]. Acest lucru demonstrează clar impactul DS asupra prognosticului maladiei.

Circa o treime dintre pacienți cu IC suferă predominant de DD cu congestie venoasă pulmonară, în timp ce funcția lor sistolică este normală sau aproape normală, fiind argumentată de FE [11, 12, 18], iar simptomele de IC pot fi absente [11, 18].

DD ventriculară se caracterizează prin relaxarea alterată a fibrelor cardiace, rezultând în declinul lent al presiunii în ventricul, umplerea redusă și rigiditatea miocardică crescută. La mulți pacienți DD poate fi prezentă, în timp ce funcția sistolică rămâne, în esență, normală. Ghandi și colegii săi au constatat că, în timpul episoadelor acute de edem pulmonar hipertensiv, FEVS și gradientul de flux regional erau similare cu cele măsurate în urma producerii episodului acut, ceea ce susține în continuare rolul DD [12, 18].

Obiectivul studiului a fost cercetarea literaturii științifice pentru stabilirea rolului DD și insuficienței acute de ventricul drept și al (IAVD) în aspectul riscului anestezico-reanimatologic perioperatoriu.

Material și metode

Au fost utilizate sursele HINARI, Google școlar, Google și cuvintele-cheie: *insuficiență diastolică, insuficiență de ventricul drept, insuficiență cardiacă, risc perioperatoriu, risc anestezic* cu studierea și sistematizarea informației analizate.

Rezultate și discuții

DD poate fi cauzată de îngroșarea peretelui ventricular, la fel ca și în cardiomiopatiile restrictive sau infiltrative, și/sau din cauza tahicardiei, deoarece ultima micșorează timpul de umplere, iar ca urmare – presiunea diastolică în ventriculi este ridicată. Într-adevăr, tahicardia indusă prin electrostimulare se realizează pentru a crea modele experimentale de evaluare a IC.

Înaintarea în vârstă, hipertensiunea, hipertrofia ventriculului stâng și boala coronariană sunt principalii factori de risc pentru instalarea DD. ICD afectează mai frecvent femeile [1]. Acest lucru se poate datora remodelării inimii ca răspuns la suprasarcina de presiune [1, 19].

Rata mortalității anuale datorată ICD este estimată la 5-8% [1, 11, 18], ceea ce întrece de patru ori mortalitatea persoanelor fără IC și constituie o jumătate din letalitatea pacienților cu ICS [11, 18].

Prezența DD semnificative are câteva implicații majore pentru pacienții cu boli acute sau pentru cei care sunt supuși intervențiilor chirurgicale în timpul cărora schimbul de fluide prezintă o problemă (din cauza că extensibilitatea diastolică este scăzută, iar înlocuirea inadecvată de lichide – hipovolemia – poate provoca o diminuare exagerată a debitului cardiac – DC). În mod invers, supraîncărcarea cu lichide (hipervolemia) poate cauza creșteri sporite ale presiunii diastolice terminale a ventriculului stâng și presiunii arteriale pulmonare ocluzionale. Aceasta poate duce la declanșarea edemului pulmonar acut prin sarcini de volum, care poate fi bine tolerat în absența DD. Dezvoltarea fibrilației atriale (o complicație frecventă a IC) duce la agravarea stării pacientului, fiind cauza micșorării contribuției atriale la umplere [3, 7, 15].

Așadar, caracteristicile diastolice ale inimii reflectă două fenomene distincte: relaxarea și rigiditatea peretelui ventricular. Primul constituie un proces dinamic care este controlat de viteza de absorbție a Ca^{2+} de către sarcoplasma reticulară și refluxul de Ca^{2+} din celulă. SERCA-2 și pomparea calciului din sarcolemă controlează aceste procese de consum al energiei. Scăderea concentrației ATP afectează relaxarea și reduce umplerea. În IC există variații regionale de debut, viteză și grad de alungire a fibrei (asinergie diastolică); aceste anomalii, la fel, pot afecta umplerea ventriculară timpurie. Mai târziu, în timpul diastolei, rigiditatea ventriculară este factorul determinant al umplerii lui, deoarece curba de complianță este orientată în sus, în așa fel, încât se observă presiuni mult mai ridicate pentru același volum ventricular. Diagnosticul ICD va include simptomele și semnele IC asociate cu o FEVS normală, în absența anomaliilor valvulare la ecocardiografie, care poate furniza informație referitor la umplerea ventriculului stâng, inclusiv examinarea bidimensională a dimensiunilor camerei cardiace, înregistrările Doppler ale fluxului ventriculului stâng și fluxului venos pulmonar. Toți acești parametri sunt necesari pentru a evalua în întregime funcția diastolică [3, 7, 16].

Obiectivul primar al managementului ICD constă în reducerea congestiei venoase pulmonare. Vor fi necesare diureticele și nitroglicerina, suplinite de morfină și oxigen adițional. Cu toate acestea, diureza agresivă poate provoca hipotensiune severă din cauza scăderii excesive a presiunii atriale. Nitroglicerina este, în special, indicată în condițiile ischemiei miocardice, întrucât ischemia acută poate afecta profund relaxarea prematură și rigiditatea miocardului [17].

În pofida faptului că au fost efectuate studii ample asupra tratamentului farmacologic al ICS, totuși există puține date privitor la terapia intensivă a ICD [2, 20]. Studiile randomizate ale candesartanului în

IC [20] și perindoprilului pentru pacienții vârstnici cu ICC [2] încă se mai preocupă de această problemă. Cu toate acestea, înainte ca terapia genelor să fie introdusă în viitorul apropiat [19], tratamentul DD a ventriculului stâng rămâne empiric: folosirea cu precauție a diureticelor (în cazul presarcinii scăzute reduce debitul cardiac), restaurarea și menținerea ritmului sinusal la o frecvență cardiacă ce ar optimiza umplerea ventriculară, corecția factorilor declanșatori, cum ar fi ischemia miocardică și hipertensiunea arterială. Blocantele canalului de calciu, inhibitorii AEC sau antagoniștii receptorului de angiotensină sunt utilizate, în primul rând, grație mecanismului de substituție [12].

Deoarece tratamentul DD este dificil, este foarte importantă prevenirea dezvoltării sindromului dat. Depistarea timpurie și tratamentul hipertensiunii sunt absolut indispensabile, deoarece hipertensiunea arterială constituie cauza principală a DD. Totuși, hipertensiunea în stadiul 3 (>180 mmHg/ >110 mmHg) este frecventă în rândul populației, fiind în multe cazuri necontrolată. Totodată, evaluarea perioperatorie va include obligatoriu electrocardiografia, testarea markerilor cardiaci, în special a peptidelor natriuretice (BNP, *pro*-BNP), radiografia pulmonară și ecocardiografia bidimensională cu Doppler. O atenție specială se va acorda statutului volemic al pacienților, adeseori necesitând volume infuzionale intraoperatoriu sau postoperatoriu, ceea ce se va considera o regulă esențială [8].

Disfuncția ventriculară dreaptă (DVD). Se știe că, în majoritatea cazurilor, insuficiența circulatorie rezultă din IAVS sau acută-spre-cronică. Totodată, este confirmat faptul că sindromul dat poate fi provocat de insuficiența acută de ventricul drept (IAVD) sau acută spre cronică, cea din urmă fiind un eveniment mai puțin întâlnit și poate să nu fie depistat. IAVD progresivă se întâlnește uneori și la pacienții cu hipertensiune pulmonară. Motivul pentru care IAVD este deseori neglijată drept cauză a insuficienței circulatorii este că mulți ani la rând studiile experimentale au arătat că afectarea extensivă a părții drepte a inimii produce schimbări minime în presiunea venoasă și DC [9]. Astfel, ventriculul drept (VD) era considerat mai puțin important pentru menținerea funcției circulatorii adecvate. Totuși, acest lucru este valabil atâta timp cât circulația pulmonară este normală, iar contracția septului și ariilor din vecinătatea VD rămâne intactă. La pacienții critici IAVD poate fi factorul determinant al insuficienței circulatorii acute [8, 12, 18].

Este demonstrat că infarctul miocardic inferior deseori se dezvoltă în aria VD [7, 9, 13], iar în condițiile disfuncției permanente, existența infarctului miocardic agravează înzecit prognoza pe termen lung [13]. Cu toate acestea, disfuncția nu este mereu prezentă.

Atunci când peretele VD este deteriorat cu impunerea unei cicatrice cu elasticitate redusă, contracția VD se îndreaptă spre acest perete necontractil. Întrucât septul încă mai propulsează spre cavitatea VD, presiunea crește, iar ejecția are loc și în cazul dacă VD este, în esență, pasiv. Totuși, atunci când peretele VD adiacent VS și septul sunt afectate, nu poate fi produsă o compensare, iar volumul VD este scăzut.

Bypass-ul cardiopulmonar reprezintă o cauză cunoscută a IAVD. Mediatorii inflamatori, radicalii liberi, episoadele de hipoxie, hipercapnia și acidoza, precum și stresurile mecanice cu efect de deformare pot duce la lezarea endotelială a circulației pulmonare [5]. Acestea, la rândul lor, cauzează un dezechilibru între mediatorii vasorelaxanți (NO, factorul endotelial de hiperpolarizare – EDHF, prostaciclina) și vasoconstrictorii (thromboxane A2, angiotensină, endotelină)[5].

Tromboembolismul pulmonar acut este asociat cu o scădere considerabilă a caracteristicilor volumului de ejecție a VD, care pot fi substanțial inversate în tromboliză [12, 13, 18].

Sindromul insuficienței respiratorii acute poate provoca obstrucție vasculară pulmonară și hipertensiune pulmonară, care este probabil mediată de thromboxane și leukotriene, activarea compresiei extravasculare complementare și îngroșarea stratului de mijloc al peretelui arterial. În plus, necesitatea de a utiliza presiunea end-expiratorie pozitivă pentru a menține oxigenarea poate mări apoi rezistența vasculară pulmonară, astfel cauzând hipertensiunea pulmonară [3, 10, 14, 16].

Hipoxia în prezența circulației pulmonare compromise și DVD poate precipita IAVD prin declanșarea disfuncției parietale ischemice a VD la momentul când creșterea postsarcinii necesită un perete dinamic pentru a menține volumul VD (și, de aici, VS). Doi factori majori influențează reducerea volumului VD în prezența țesutului cicatricial miocardic: deplasarea VS spre peretele vecin și dilatarea lui, întrucât mușchiul său se mărește în volum în timpul sistolei. VD și VS denotă cavitățile dreaptă și stângă, respectiv. În mod clar, cicatricile care se extind de la VS spre VD previn efectul deplasării de la VS și cauzează perturbarea ejecției chiar și în prezența circulației pulmonare normale. Disfuncția este, în general, condiționată de suprasarcina de presiune și poate rezulta din ischemie cu artere coronare normale. Abilitatea VD de a ejecta este o caracteristică a presarcinii, contractilității și postsarcinii sale [3, 14, 15, 16].

Din cauza peretelui său subțire, VD este foarte sensibil la o creștere în postsarcină (de exemplu, hipertensiune pulmonară acută, hipertensiune pulmonară acută spre cronică). Creșterile bruște

în postsarcină din cauza hipoxiei sau hipercapniei pot reduce volumul pulsației VD. Cu toate acestea, mărirea de volum în postsarcină poate declanșa un efect negativ prin influența sa asupra circulației coronariene. Vascularizarea VD se realizează prin arterele coronariene anterioare descendente stângă și dreaptă. Fluxul coronarian către peretele VD are loc în timpul sistolei și diastolei prin existența gradientului de presiune între presiunea aortică și presiunea intramurală a VD în timpul sistolei și diastolei. Drept răspuns la hipertensiunea pulmonară acută, se mărește presiunea în VD, ventriculul se dilată, iar tensiunea parietală crește. Aceasta reduce gradientul efectiv de presiune coronariană: fluxul sangvin coronarian în timpul sistolei scade sau se inhibă, ceea ce creează un dezacord între distribuția redusă a oxigenului și cerința sporită de oxigen [6, 14, 15, 16].

Este necesar de reținut faptul că acest dezechilibru nu implică prezența leziunilor arteriale coronariene. Ischemia peretelui VD poate surveni în condițiile hipertensiunii pulmonare acute-spre-cronică, în prezența arterelor coronariene complet normale, precum a fost demonstrat în modelele experimentale. Dat fiind faptul că dezacordul de postsarcină provoacă ischemie miocardică cu dezvoltarea disfuncției ischemice parietale, care poate fi tolerată atunci când presiunea pulmonară este normală, se poate conchide că disfuncția ischemică cu hipertensiune pulmonară poate duce la ICA [7].

Întrucât IAVD poate fi disconsiderată în mai multe cazuri, este util de a cunoaște că tratamentul este diferit de cel al IVS, în special când există dezacord de postsarcină. În prezența infarctului miocardic acut este tratat infarctul, dar se acordă o atenție deosebită prevenirii dezvoltării hipertensiunii pulmonare. În cazul când expansiunea infarctului din VS spre VD constituie cauza primară a insuficienței circulatorii, este necesară optimizarea sarcinii de volum, susținerea cu inotropi și asistența mecanică a VD [14, 16]. Atunci când IVD este provocată de o creștere în rezistența vasculară pulmonară, asociată cu o hipertensiune pulmonară, postsarcina mărită și perfuzia coronariană redusă a VD vor juca un rol important [13, 14].

Administrarea intravenoasă de vasodilatatoare pulmonare, cum sunt prostaciclina și nitroglicerina, de obicei, cauzează vasodilatarea periferică, astfel că reducerea VD în postsarcină poate fi compensată prin scăderea gradientului de presiune al perfuziei coronariene. În situația dată este recomandată dopexamina, care poate fi mai eficientă decât prostaciclina [14]. În cazul utilizării vasodilatatoarelor pulmonare, care includ și inhibitorii de fosfodieterază, poate fi necesară adăugarea unui vasoconstrictor sistemic.

Există date experimentale argumentate care demonstrează că un vasoconstrictor poate restabili perfuzia coronariană a VD, poate crește contractilitatea și redresează DC prin mărirea gradientului de presiune coronariană [6, 10, 14]. Utilizarea vasoconstrictorului în prezența insuficienței circulatorii acute cardiogene poate părea paradoxală. Totuși, nu există îndoială că acesta este eficient în condițiile prezenței ischemiei parietale a VD.

O altă metodă nouă este administrarea de vasopresină, care induce vasodilatarea pulmonară, ca rezultat se micșorează postsarcina VD și sporește rezistența vasculară periferică, ducând la ameliorarea perfuziei coronariene [10, 14]. Așadar, diureticele și vasodilatatoarele se vor utiliza mai prudent sau se vor evita, pentru a reduce umplerea VD.

Un progres semnificativ se consideră introducerea NO-ului inhalat [26] și prostacilinei inhalate [5, 15]. Acestea reduc rezistența vasculară pulmonară, având un efect minim asupra circulației pulmonare. În consecință, perfuzia coronariană a VD nu se micșorează, iar reducerea rezistenței vasculare pulmonare facilitează ejecția VD. Cu toate acestea, includerea în tratament a vasoconstrictorului cu efect sistemic va spori restabilirea circulației pulmonare prin reglarea perfuziei coronariene. Utilizarea NO face posibilă micșorarea hipertensiunii pulmonare, pâna la normalizarea ei. Cel puțin din punct de vedere experimental, terapia cu dipiridamol va permite utilizarea concentrațiilor scăzute de NO, ca urmare se va înregistra regresivitatea hipertensiunii pulmonare [4, 5, 15].

În contrast cu sindroamele acute, managementul pe termen lung al hipertensiunii pulmonare și consecințele sale în IVD se sprijină pe medicații de prostaglandine (infuzie continuă, administrare cutanată, inhalată și orală), blocante a endotelinei-1 (bosentan) și pe inhibitori de fosfodiesterază tip V, care pot duce la scăderea rezistenței pulmonare.

Toate studiile privind factorii de risc pentru complicațiile cardiace perioperatorii anestezice și chirurgicale includ IC, inclusiv în formele sale incipiente, fiind un factor de primă importanță [15, 16]. Există o paralelă clară între FE scăzută și riscul postoperatoriu crescut pentru ICA a VS [14, 16]. În plus, pacienții cu funcție cardiacă redusă pot tolera slab anestezia. Acest lucru nu este surprinzător, deoarece inhalarea anestezicelor manifestă calități inotrope negative, pentru că reduc fluxul de calciu transmembranar și eliberarea de calciu activat din reticulul din sarcoplasma miocitului [6, 14, 16]. Este demonstrat că și protoxidul de azot manifestă proprietăți inotrope negative [6]. Agenții de inducție intravenoasă, cum ar fi propofolul [18], au proprietăți inotrope negative.

Din arsenalul de medicamente anestezice actuale, doar etomidata este lipsită de inotropie negativă. În mod similar, benzodiazepina și opioidele nu inhibă contractilitatea. Acest fapt este foarte avantajos, deoarece în prezența miocardului deteriorat efectele de inotropism negativ sunt slab tolerate. Spre deosebire de alți agenți, xenona nu provoacă depresia miocardului [5, 16], dar costul înalt exclude utilizarea ei pe larg.

Mulți alți factori contribuie la agravarea funcției cardiace în perioada postoperatorie. În special ischemia latentă la pacienții hipertensivi [8, 16, 18] și hipoxemia nocturnă [8, 12, 16, 14] sunt mai des înregistrate ca niște cauze precipitante de IC. În plus, retenția de lichide poate induce IVSA.

Concluzii

Insuficiența cardiacă are multiple etiologii, două dintre cele mai frecvente fiind boala coronariană și boala cardiacă hipertensivă. Insuficiența cardiacă poate fi rezultatul disfuncției sistolice sau diastolice. Ultima nu este întotdeauna recunoscută, iar în termene de durată are implicații grave, în special la pacienții hipertensivi.

Atât disfuncția sistolică, cât și cea diastolică poate fi exacerbată prin anestezie și incidente perioperatorii. Insuficiența ventriculară stângă este frecvent întâlnită, însă nici insuficiența ventriculară dreaptă nu trebuie să fie disconsiderată drept cauză a insuficienței circulatorii generale, mai ales în cazul insuficienței acute de ventricul drept sau celei acute spre cronică, indusă de dezacordul de postsarcină și ischemia ventriculului drept în prezența arterelor coronariene normale. Managementul acestei condiții poate fi diferit de cel al insuficienței de ventricul stâng.

Bibliografie

1. Aurigemma G.P., Gaasch W.H. *Clinical practice. Diastolic heart failure*. In: N. Eng. J. Med., 2004; nr. 351: p. 1565-1574.
2. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. *Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study*. The PEP investigators. In: Eur. J. Heart. Fail, 1999; nr. 1, p. 211-217.
3. De Keulenaer G., Brutsaert D. *Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease?* In: Eur. J. Heart. Fail, 2007; nr. 9(2), p.136-143
4. Foubert L., De Wolf D., Mareels K. et al. *Intravenous dipyrindamole enhances the effects of inhaled nitric oxide and prevents rebound pulmonary hypertension in piglets*. In: *Pediatr. Res.*, 2002; nr. 52, p. 730-768.
5. Goto T., Hanne P., Ishiguro Y. et al. *Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anesthesia*. In: *Anesthesia*, 2004; nr. 59, p.1178-1183.
6. Groban Leanne, Kitzman Dalane. *Diastolic Function: A Barometer for Cardiovascular Risk*. In: *Anesthesiology*, June 2010, vol. 112, Issue 6, p. 1303-1306.

7. Kaul T.K., Fields B.L. *Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis*. In: *Cardiovas. Surg.*, 2000; nr. 8, p. 1-9.
8. Kristensen S.D. et al. *2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management*.
9. Kinch J.W., Ryan T.J. *Right ventricular infarction*. In: *N. Engl. J. Med.*, 1994; nr. 330, p. 1211-1217.
10. Leather H.A., Segers P., Berends N. et al. *Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension*. In: *Crit. Care Med.*, 2002; nr. 30, p. 2548-2552.
11. MacCarthy P.A., Kearney M.T., Nolan J. et al. *Prognosis in heart failure with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort study*. In: *BMJ*, 2003; nr. 327, p. 78-79.
12. Murrau C. et al. *Ghidul ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice*. 2012, p. 217, 184-185, 188.
13. Nass N., McConnell M.V., Godhaber S.Z. et al. *Recovery of regional right ventricular function after thrombolysis for pulmonary embolism*. In: *Am. J. Cardiol.*, 1999, nr. 83, p. 804-806.
14. Price L.C., Wort S.J., Finney S.J., Marino P.S., Brett S.J. *Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review*. In: *Critical Care*, September 2010, nr. 14, p. 169.
15. Pirracchio R., Cholley B., De Hert S., Solal A.C., Mebaza A. *Diastolic heart failure in anaesthesia and critical care*. In: *Br. J. Anaesth.*, 2007; nr. 98, p. 707-721.
16. Vandenheuvel M.A., Bouchez S., Wouters P.F., De Hert S.G. *A pathophysiological approach towards right ventricular function and failure*. In: *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2013 Jul; nr. 30(7), p. 386-394.
17. Varsan R.S., Benjamin E.J. *Diastolic heart failure – no time to relax*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2001; nr. 344, p. 56-59.
18. Vatamanu E., Lișii D. *Insuficiența cardiacă la adult/Protocol clinic național*. Chișinău 2012.
19. Weinberg E.O., Thienelt C.D., Katz S.E. et al. *Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy*. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, nr. 34, p. 264-273.
20. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial*. In: *Lancet*, 2003; nr. 362, p. 777-781.

Cornelia Guțu-Bahov, dr. med., conf. univ.,
IMSP SCM Sf. Treime, șef secție reanimare;
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022444035; mob.: 069182306
E-mail: cornelia.bahov@gmail.com