

ECUAȚIA DEREGLĂRILOR DE RITM CARDIAC, INSUFICIENȚEI CARDIACE ȘI TRATAMENTULUI CU DIGOXINĂ ÎN VALVULOPATIILE MITRALE ASOCIATE

Aurel Dănilă

Catedra Medicină internă nr. 5 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The evaluation of cardiac rhythm disturbances, congestive heart failure and their treatment with digoxin in associated mitral valvular heart diseases

The study of 1004 cases with mitral valvular heart diseases and analysis of 426 data of necropsy was performed. The retrospective results showed that in 61.7% the mitral valves were affected, in 22.4% - mitral and aortic valves, in 3.6% - mitral and tricuspid valves, in 2.9% - mitral-aortic-tricuspid valves were damaged. Because the prevalence of associated mitral valvular heart diseases (VM>I and VM>S) was obvious, a thorough analysis of ventricular rhythm disturbances at patients with chronic atrial fibrillation, digitalization and continuous treatment with digoxin was made. Intoxication with digoxin in dependence of the patient's age, the stage of heart failure, the type of valvular heart diseases, correlation of digoxin concentration in blood and body weight of examined patients were evaluated.

Rezumat

Analizând 1004 de fișe medicale și 426 de necropsii ale pacienților cu valvulopatii reumatismale, s-a constatat în media datelor clinice cu cele din necropsiiile efectuate, că aparatul valvular mitral a fost afectat în 61,7%, cel aortal – în 9,4%, cel mitral-aortal- în 22,4%, mitral-tricuspidian- 3,6% și mitral-aortal-tricuspidian- în 2,9 la sută. Dat fiind că valvulopatiile mitrale asociate luate împreună (VM>I și VM>S) au fost cel mai frecvent întâlnite, în prezenta comunicării am analizat minuțios dereglările de ritm ventricular pe fundalul fibrilației atriale cronice, digitalizarea și tratamentul continuu de durată cu digoxină, cât și intoxicațiile digitale în funcție de vârsta pacienților, stadiul insuficienței cardiace congestive, tipul valvulopatiilor mitrale, concentrației digoxinei în ser și de ponderea corporală a bolnavilor explorați.

Aproape inexplicabilă până în prezent problema așa zisei ecuații a prevalenței joase a valvulopatiilor reumatismale în țările industriale dezvoltate, pe când în regiunile lumii puțin dezvoltate economic, aceste afecțiuni se sesizează destul de frecvent, rămânând un subiect actual de sănătate publică.

Cardiopatiile reumatismale au început să se manifeste din nou pe la sfârșitul secolului trecut și începutul mileniului trei sub forme, uneori, de epidemii întinse ale reumatismului articular acut atât la adulți, cât și la copiii din America de Nord și alte regiuni ale globului pământesc, demonstrând capacitatea acestei boli de a reapărea atât în țările dezvoltate, cu atât mai mult în țările puțin dezvoltate, neavând aproape nici o eficiență vizibilă profilaxiile moderne asupra agenților microbieni, cât și unele măsuri locale ale medicilor practici.

Majoritatea atacurilor inițiale apar la copiii de 6-15 ani și la adulți până pe la 30-35 ani. Mult mai rar apar în a patra și a cincea decadă de vârstă, iar uneori există atacuri reumatismale chiar și la vârstnici și bătrâni. Astfel, longevitatea vârstnică a pacienților cu valvulopatii reumatismale crește, întâlnindu-se frecvent la bătrâni și chiar la longevivi. Prin urmare, insuficiența cardiacă cronică (ICC) și dereglările de ritm supraventriculare și ventriculare sunt cele mai frecvente complicații în valvulopatiile mitrale asociate.

Deși la sfârșitul secolului al XX-lea și începutul mileniului al treilea reumatismul articular acut și valvulopatiile reumatismale se întâlnesc mai rar, noi am studiat minuțios 1004 fișe

medicale și 426 de necropsii ale pacienților spitalizați cu valvulopatii reumatismale în clinicile spitalelor municipale nr. 1, 2, 3, 4 și în Spitalul Clinic Republican (tabelele 1 și 2).

Pornind de la datele incluse în aceste tabele, observăm că cel mai frecvent febra reumatică afectează aparatul valvular mitral (circa 90 la sută), apoi în descreștere valvulele aortale circa 30% și pe ultima treaptă se plasează valvulele tricuspidiene (aproape 10 la sută).

Dat fiind faptul, că scopul acestui studiu a fost de a analiza în cel mai minuțios aspect toate tipurile de valvulopatii mitrale (tabelele 3 și 4) la cei 643 de pacienți explorați și 253 de necropsii în funcție de tipul valvulopatiei mitrale și vârsta bolnavilor, am constatat că la pacienții tineri și maturi predomină insuficiența mitrală pură (38,9 la sută), iar la bolnavii mai în vârstă ($\geq 60-75$ de ani) prevalează valvulopatiile mitrale asociate cu prevalența stenozei mitrale (16,3%).

Tabelul 1

**Evaluarea clinico-anatomică a valvulopatiilor postreumatismale
în 1004 cazuri clinice și 426 de necropsii**

Tipul valvulopatiilor postreumatismale	Cazuri clinice		Necropsii	
	Nr. pacienți	%	Nr. pacienți	%
Mitrală izolate și asociate	643	64	253	59,4
Aortale izolate și asociate	101	10,1	37	8,7
Mitralo-aortale asociate	226	22,5	95	22,3
Mitralo-tricuspidiene asociate	16	1,6	24	5,6
Mitralo-aortale-tricuspidiene asociate	18	1,8	17	4
În total	1004	100	426	100

Tabelul 2

**Clasificarea clinico-anatomică a valvulopatiilor mitrale postreumatismale
în 643 de cazuri clinice și 253 de necropsii**

Tipul valvulopatiilor postreumatismale	Cazuri clinice		Necropsii	
	Nr. pacienți	%	Nr. pacienți	%
Insuficiența mitrală (IM)	266	41,4	23	9,1
Valvulopatie mitrală asociată cu prevalența insuficienței (VMA>I)	114	17,7	59	23,3
Stenoză mitrală (SM)	76	11,8	47	18,6
Valvulopatie mitrală asociată cu prevalența stenozei (VMA>S)	187	29,1	124	49,0
În total	643	100	253	100

Cînd analizăm datele necropsiilor efectuate observăm că predomină pacienții cu valvulopatii mitrale asociate cu prevalența stenozei mitrale (49 la sută), iar insuficiența mitrală pură s-a sesizat numai în 9,1 la sută (tabelul 2).

Datele clinice și necropsiile la pacienții de vîrstă 60 -75 de ani ne demonstrează situația mai aproape de adevăr în ceea ce privește descernarea valvulopatiilor mitrale în funcție de tipul și vîrsta pacienților (tabelele 3, 4).

Tabelul 3

Frecvența valvulopatiilor mitrale în funcție de tipul valvulopatiei și vîrsta pacienților investigați în 643 de cazuri clinice

Tipul valvulopatiei mitrale	Nr. pacienților	Pînă la 59 de ani		După 60 de ani	
		Nr.	%	Nr.	%
Insuficiența mitrală (IM)	266	250	38,9	16	2,5
VMA>I	114	71	11,0	43	6,7
Stenoză mitrală (SM)	76	61	9,5	15	2,3
VMA>S	187	97	15,1	90	14,0
În total	643	479	74,5	164	25,5

Tabelul 4

Frecvența valvulopatiilor mitrale în funcție de tipul și vîrsta pacienților studiați în 253 de necropsii

Tipul valvulopatiei mitrale	Nr. pacienților	Pînă la 59 de ani		După 60 de ani	
		Nr.	%	Nr.	%
Insuficiența mitrală (IM)	23	13	5,1	10	4,0
VMA>I	59	34	13,4	25	9,9
Stenoză mitrală (SM)	47	35	13,8	12	4,8
VMA>S	124	58	22,9	66	26,1
În total	253	140	55,2	113	44,8

Așa dar, involuntar apare întrebarea: prin ce se explică acest fapt divers? În primul rînd, la tineri și maturi mai frecvent ne întîlnim cu hiperdiagnostica insuficienței mitrale, apoi cu prolapsul de valvă mitrală, travaliul cardiac hiperkinetic, diverse insuficiențe mitrale funcționale, făc dificilă diagnostica acestei valvulopatii la tineri. Iar prevalența după 60 de ani, atît în clinică, cît și la necropsii, a valvulopatiilor mitrale asociate cu predominarea stenozelor mitrale, reeșite din tabelele 2, 3 și 4, pot fi argumentate prin evaluarea în timp a insuficiențelor mitrale în valvulopatiile mitrale asociate cu prevalența stenozei mitrale.

Analizînd datele noastre, obținute pe parcursul ultimilor 30 de ani (vezi monografia „Valvulopatiile mitrale la vîrstnici și senili”, Chișinău, „Știința” 1987, 248 pp., în limba rusă), cît și datele unei lucrări fundamentale despre evoluția valvulopatiilor mitrale în Japonia pe parcursul a 25 de ani (S. Kawakito), în care autorul a constatat că pînă la vîrsta de 15 ani insuficiența mitrală predomină (62,8%), iar stenoza mitrală și valvulopatiile mitrale asociate se întîlnesc numai la 2,8%, respectiv, în 9,8 la sută. După 25 de ani, aceste valvulopatii la acești pacienți au evaluat astfel: stenoza mitrală și valvulopatia mitrală asociată s-au plasat pe primul loc (51,7%), iar insuficiența mitrală pură pe ultimul loc (10,1%), ceea ce corespunde aproape integral datelor noastre din tabelele de mai sus.

Dacă observăm atent că în toate tratatele fundamentale din cardiologia modernă și manualele didactice universitare, descrierea tabloului clinic al valvulopatiilor se începe cu stenoza mitrală, apoi insuficiența mitrală, apoi urmează în acest mod valvulopatiile aortale și tricuspidiene, iar tipurile de valvulopatii asociate cu dereglările lor hemodinamice particulare,

aproape că nu sunt relatate. Atunci iarăși ne întrebăm: procedăm noi oare judicios în această ecuație complexă? Cred că nu este încă târziu să ne revedem tratatele fundamentale de medicină, diiscriind amănunțit și specificul clinico-auscultativ al dereglărilor hemodinamice, explorărilor fundamentale, diagnosticul diferențial etc. al valvulopatiilor asociate, care cum am arătat anterior predomină pe primele locuri dintre toate valvulopatiile dobândite.

Este arhicunoscut faptul că tahiaritmiile reduc perioada de umplere ventriculară, iar disociația dintre contracția atrială și cea ventriculară, caracteristică mai multor aritmii, duce la pierderea pompei atriale pe măsură ce ICC avansează.

Extrasistoliile ventriculare (ExV) și episoadele de tahicardie ventriculară asimptomatice sunt manifestări responsabile aproape pentru o jumătate bună din decesele de moarte subită datorată, se pare, fibrilațiilor ventriculare cu stop cardiac, restul deceselor datorându-se în majoritate insuficienței pompei cardiace. Aici evidențiem că majoritatea episoadelor de fibrilație ventriculară încep cu o tahicardie ventriculară marcată prin trei sau mai multe ExV consecutive depistate mai frecvent la monitorizarea ECG Holter de 24 ore.

Administrarea tonicardicelor digitale (Digoxină) în tartamentul insuficienței cardiace congestive și a dereglărilor de ritm supraventricular, cât și cel ventricular cu sindromul congestiv clasic este mai mult prezent în stadiile avansate de boală, dar poate fi și în stadiile precoce de ICC. Așa dar, asocierea digoxinei în tratamentul complex al pacienților cu ICC și valvulopatii mitrale asociate cu fibrilație atrială tahisistolică și disfuncții ventriculare în prezența ExV de diferite gradații înregistrate prin monitorizarea ECG Holter de 24 ore, prezintă un concept clinico-farmacocinetic actual și primordial.

Scopul acestei comunicări este dedicat studiului dereglărilor de ritm cardiace în valvulopatiile mitrale asociate cu includerea în tratamentul acestora a dozelor minimale de digoxină în funcție de vârsta pacienților, stadiul de insuficiență cardiacă, prevalența stenozei sau insuficienței mitrale sub controlul concentrației drogului în serul sanguin.

Material și metode

S-au inclus în studiu ECG - monitorizare Holter de 24 ore (39 bărbați și 56 femei), 95 de pacienți cu vârsta medie de $52,5 \pm 1,1$ ani. Împărțindu-i după vârstă, pînă la 60 de ani au fost 54 de pacienți (vârsta medie $44,3 \pm 1,3$ ani), iar de la 60 de ani pînă la 75 de ani erau 41 de bolnavi (vârsta medie $62,8 \pm 0,6$ ani). ECG obișnuită în 12 derivații s-a studiat la 182 de pacienți. Utilitatea clinică a ECG obișnuită este o metodă ușor de aplicat, neinvazivă și efină. Pe lîngă detectarea fibrilației atriale, a aritmiilor ventriculare, a tulburărilor de conducere și a ischemiei miocardice prin această înregistrare se depistează sindromul de QT prelungit, hipo- și hipercaliemia cu mare risc de moarte subită. Ecocardiografia (Eco-CG) este cea mai sensibilă metodă neinvazivă de diagnosticare a valvulopatiilor mitrale (VM). Eco-CG Doppler color bidimensională și în modulul M furnizează informații deosebit de utile: estimarea gradientului transvalvular și a dimensiunii orificiului mitral, prezența și severitatea insuficienței mitrale asociate, îngroșarea valvulelor, prezența vegetațiilor, deformarea aparatului subvalvular, dimensiunile camerelor cardiace, aprecierea tuturor indicilor hemodinamici, inclusiv volumul telediastolic, fracția de ejeție și viteza scurtării fibrelor musculare a pereților anteroposteriori ai ventricolului stîng (% ΔS), calculate la 101 pacienți prin sistema „Marc 600”, firma ATL (USA) și „Cardio-200”, firma „Contron” (RFG) prin formula Simson.

Monitorizarea continuă Holter /24 ore și digitalizarea la 165 de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate și ICC de stadiul I-II-III-IV (NYHA) au fost efectuate după suspendarea tuturor medicamentelor pe parcursul a 4-5 zile, cînd uneori pacienților foarte gravi li se permiteau de urgență vasodilatatoare, opioide sau diuretice, fără ca să se constate o hipokaliemie (K^+ fiind $4,46 \pm 0,1$ mmol/l, după digitalizare $4,51 \pm 0,12$ mmol/l). Monitorizarea Holter s-a efectuat cu monitoringul Medilog MR 14 (firma „Oxford Medical System”, Marea Britanie). Bolnavii cu clearance-ul creatininei mai jos de 50 ml/min au fost excluși din lotul de cercetare. Majoritatea pacienților (152 din 165) aveau fibrilație atrială cronică forma tahisistolică și numai 13 erau cu tahicardie sinusală și disfuncții ventriculare. Examinarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin metodele standart variaționale, iar înregistrarea extrasistoliilor ventriculare în medie pe oră au

fost calculate inițial în numerar, apoi din cauza depistării datelor obținute ale ExV, ultimele s-au transformat prin formula $\log(N+1)$, o adaptare modernă pentru a putea face concluzii statistice performante. Indicii de valori medii s-au estimat după criteriul t-Student și al analizei regresiv corelative.

Rezultate

Prin studiul electrocardiografic obișnuit în cele 12 derivații la 184 de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate (94 de vîrstă pînă la 60 de ani și 90 de la 60 pînă la 80 de ani), fibrilația atrială s-a depistat în 55,6% din cei maturi și-n 85,6% din bătrîni; la 21,2% dintre cei maturi și 31,1% din lotul doi s-au înregistrat diferite dereglări de conducere atrioventriculară; extrasistoliile ventriculare, concomitent s-au înregistrat la 13,1% și la 50,0% pacienți bătrîni. Astfel, chiar înregistrarea simplă a ECG depistează mai des aceste dereglări la pacienții în vîrsta de la 60 pînă la 75-85 de ani.

Instalarea fibrilației atriale la aproape 90 la sută dintre pacienții vîrstnici cu VM generează tulburări hemodinamice care sunt o consecință a pierderii funcției de pompă a atriilor, a sincronismului atrioventricular și a ritmului ventricular neregulat.

Cît privește înregistrarea ExV prin metoda Holter/24 ore la 95 de pacienți cu valvulopatii mitrale în funcție de vîrstă, prevalența stenozei (VM>S) sau a insuficienței mitrale (VM>I) și frecvența gradațiilor dereglărilor de ritm ventricular (cl. Lown), menționăm că ExV la pacienții maturi cu VM>S s-au înregistrat în 66,7 la sută și respectiv în 95,2% la pacienții peste 60 de ani. La subiecții cu VM>I extrasistoliile ventriculare de diferite gradații s-au înregistrat sută la sută la toți bolnavii monitorizați. Creșterea frecvențelor de ExV depinde și de stadiul ICC. Astfel, la pacienții cu VM>S pînă la 60 de ani cu ICC st. I și II ExV s-au înregistrat în 52,9 la sută, pe cînd la cei peste 60 de ani ele erau depistate în 90,9 la sută, iar la bolnavii cu ICC st. III-IV ExV s-au înregistrat concomitent la 90,0 și 100%. ExV politope la pacienții maturi cu VM>S s-au depistat în 14,8 la sută, pe cînd la cei bătrîni în 47,6 la sută, iar la pacienții maturi cu VM>I, ExV politope s-au înregistrat în 62,9 la sută și în 95,0 la sută la cei bătrîni. Cu creșterea ICC frecvența ExV politope cresc în ambele loturi, însă la cei cu ICC st. III și IV ele au fost sesizate sută la sută. Extrasistoliile ventriculare maligne clasele IVa și IVb mai des s-au înregistrat la bolnavii cu valvulopatii mitrale cu prevalența insuficienței mitrale (VM>I), mai frecvent în stadiile III și IV de ICC, și, invers, la pacienții cu VM>S st. I și II aceste extrasistolii nu s-au depistat deloc.

Tabelul 5

Frecvența gradațiilor de aritmii ventriculare (cl. Lown) în funcție de vîrstă, tipul de asociere al valvulopatiilor mitrale (VM>S și VM>I) și ICC (NYHA), monitorizare ECG Holter/24 ore

Vîrsta (ani)	Maximul gradațiilor (cl. Lown)	ICC st. I – II				ICC st. III - IV			
		VM>S		VM>I		VM>S		VM>I	
		n	%	n	%	n	%	n	%
36-59	0- (0)	7	41,2	0	-	1	10	0	-
	I – (1)	10	58,8	14	93,3	9	90	3	25
	II – (2)	0	-	1	6,7	0	-	9	75
	III – (3)	0	-	7	46,7	4	40	12	100
	IVa – (4)	0	-	5	33,3	5	50	11	91,7
	IVb – (5)	0	-	4	26,7	4	40	6	50
			n=17		n=15		n=10		n=12
60-75	0- (0)	1	9,1	0	-	0	-	0	-
	I – (1)	10	90,9	8	80	8	80	3	30
	II – (2)	0	-	2	20	2	20	7	70
	III – (3)	4	36,3	7	70	9	90	10	100
	IVa – (4)	3	27,3	7	70	4	40	9	90
	IVb – (5)	0	-	3	30	1	10	7	70
			n=11		n=10		n=10		n=10

Notă: „n” – numărul pacienților explorați, în paranteze gradațiile au fost transferate în puncte codate (1-2-3-4-5) pentru a calcula statistic media aritmiilor ventriculare.

În tahicardiile ventriculare înscriindu-se trei și mai multe ExV consecutive cu o frecvență mai mare de 100 bătăi pe minut s-au înregistrat foarte rar la pacienții cu VM>S, comparativ cu cei cu VM>I. Astfel, monitorizarea Holter de 24 ore ne-a demonstrat clar, că ExV se înregistrează mai frecvent la pacienții cu VM>I și ICC st. III-IV, iar maximul gradațiilor de aritmii ventriculare, crește paralel cu stadia de ICC și tipul de prevalență a stenozei sau insuficienței mitrale, depinzând ceva mai puțin de vârsta pacienților (tabelul 5).

Tabelul 6

Media frecvențelor cardiace (MFC) și maximul mediei gradațiilor (MG) al aritmiilor ventriculare (AV) după cl. Lown al pacienților cu valvulopatii mitrale în funcție de vîrstă, tipul VM și ICC (NYHA)

Vîrsta, ani	ICC I - II						ICC III - IV					
	VM>S (1)			VM>I (2)			VM>S (3)			VM>I (4)		
	Nr. pacienți	MF C	Mg al AV în puncte	Nr pacienți	MFC	Mg al AV în puncte	Nr. pacienți	MFC	Mg al AV în puncte	Nr. pacienți	MFC	Mg al AV în puncte
36-59	17	78,8 ±3,9	0,59± 0,12	15	75,6± 3,9	2,73± 0,46	10	85,0± 3,1	3,0± 0,6	12	86,6± 4,5	4,42± 0,19
60-75	11	75,8 ±4,1	1,91± 0,46	10	77,3± 5,5	3,4± 0,4	10	83,8± 5,7	3,3± 0,3	10	82,7± 3,4	4,6± 0,2
P ₁₋₂ <0,001 *<0,05			P ₂₋₄ <0,01 *<0,05			P ₁₋₃ <0,001 *<0,05			P ₃₋₄ <0,05 *<0,01			

Notă: veridicitate în loturile comparabile 1-2-3-4;

* - veridicitate între tineri și bătrîni.

Media frecvențelor cardiace (MFC) și maximul mediei gradațiilor (MG) de aritmii ventriculare (AV) la pacienții cu valvulopatii mitrale în funcție de vîrstă, tipul VM și stadiul de ICC este prezentat în tabelul 6, din care reeșă că frecvențele cardiace într-o minută nu se deosebesc veridic în funcție de vîrstă și tipul de asociație al valvulopatiilor mitrale ($p > 0,1$), iar maximul mediei gradațiilor în aritmiile ventriculare la pacienții de o vîrstă mai înaintată cu aceeași stadiu de ICC însă la care creșterea mediei gradațiilor veridic a fost mai mare, considerîndu-se de $1,91 \pm 0,46$ ($p < 0,01$), demonstrînd nocivitatea acestora chiar și-n stadiile incipiente de insuficiență cardiacă. Cum se observă din acest tabel, MG aritmiilor ventriculare progresează veridic în stadiile III și IV de insuficiență cardiacă atît la bolnavii cu VM>S, cît și la pacienții cu VM>I, ajungînd pînă la $3,3 \pm 0,3$ și concomitent pînă la $4,6 \pm 0,2$ puncte ($p < 0,001$). Aici trebuie de subliniat și faptul că la bolnavii cu VM>I maximul mediei gradațiilor se înregistrează mai frecvent, și mai maligne decît la pacienții cu VM>S ($p < 0,001$), reliefindu-se că la pacienții bătrîni ExV sunt mai periculoase, deseori provocînd moartea subită. Important este și faptul că din 48 de pacienți cu VM>S, numai la doi bolnavi cu ICC st. III și IV s-au înregistrat mai mult de 30 de ExV pe oră, iar la cei 47 de pacienți cu VM>I, acest număr de ExV pe oră s-a depistat la 4 bolnavi cu ICC st. I și II și la 16 subiecți cu ICC st. III și IV, stabilindu-se că și frecvența înregistrării de ExV maligne conform claselor III-IVa și IVb (cl. Lown), prevalînd mult mai multe la pacienții cu VM>I (tabelele 6 și 7).

Dat fiind că prin monitorizarea Holter/24 ore înregistrarea ExV a fost destul de dispersată de la caz la caz, clasificarea Lown a fost adaptată prin cifre codate (0-0, I-1, II-2, III-3, IVa-4, IVb-5), iar ExV s-au calculat în mediu pe oră pînă la 30 și mai mult de 30 de extrasistole ventriculare. Transformarea dispersiilor înregistrate ale ExV prin formula $\log(N+1)$ ne-a permis o prelucrare statistică mai minuțioasă a ExV/oră pe toată perioada nictemerală. Media

frecvențelor cardiace pe minut în timpul monitorizării s-a calculat prin împărțirea tuturor complexurilor ECG/24 ore la timpul nictemiral în minute.

Tabelul 7

Media frecvenței extrasistoliilor ventriculare ExV/oră în funcție de vîrstă, tipul valvulopatiei mitrale și stadiul de ICC, monitorizare Holter/24 ore

Vîrsta (ani)	Media ExV/oră	ICC I - II				ICC III - IV			
		Nr. pacienți	VM>S (1)	Nr. pacienți	VM>I (2)	Nr. pacienți	VM>S (3)	Nr. pacienți	VM>I (4)
36-59	<u>Nr. total</u> Log(N+1)	17	<u>0,11±0,04</u> 0,03±0,01	15	<u>8,0±2,6</u> 0,82±0,14	10	<u>6,18±2,28</u> 0,64±0,15	12	<u>97,4±21,7</u> 1,9±0,14
60-75*	<u>Nr. total</u> Log(N+1)	11	<u>2,61±1,9**</u> 0,29±0,12	10	<u>18,9±5,8</u> 1,02±0,14	10	<u>16,0±5,3</u> 0,94±0,16	10	<u>156,8±83,5</u> 1,81±0,18
			P ₁₋₂ <0,001 *<0,001		P ₂₋₄ <0,001 *<0,01		P ₁₋₃ <0,001 *<0,001		P ₃₋₄ <0,001 *<0,01

Notă: *- veridicitate statistică între loturile bătrînilor; în numărător – numărul total al ExV/oră și în numitor – numărul total al ExV/oră în log(N+1);

** - veridicitate între lotul 36-59 ani și 60-75 ani.

Astfel, reeșind din tabelul 7 media frecvenței ExV/oră în funcție de vîrstă, tipul valvulopatiei mitrale și stadia de ICC efectuate prin monitorizarea Holter/24 ore ne demonstrează că în VM>I extrasistolele ventriculare se înregistrează mult mai frecvent comparativ cu VM>S începînd cu stadiile inițiale de insuficiență cardiacă și terminînd cu cele mai tardive (p<0,001). Concomitent cu creșterea stadii de insuficiență cardiacă această discrepanță se evidențiază și mai mult atît prin numărul ExV în numerar, cît și în log(n+1), diferențele fiind veridice între toate loturile comparabile (p<0,001). Cît privește vîrsta pacienților, trebuie de menționat faptul că din toate loturile comparabile, diferențele au fost veridice numai în lotul pacienților bătrîni față de cei mai tineri cu VM>S și ICC st. I-II (p<0,001), iar în celelalte loturi diferențele au fost destul de pronunțate, dar ne semnificative, probabil din cauza dispersărilor numărului de ExV/oră, concluzionînd că vîrsta înaintată în loturile de bătrîni deasemenea mărește nu numai numărul de ExV, dar și apariția ExV de gradații înalte (p<0,001 și p<0,01), care nu rareori pot provoca și moarte subită.

Predominanța înregistrării ExV la pacienții cu prevalența insuficienței mitrale, posibil, se mai poate elucida și prin prezența volumului ventricolului sîng crescut concomitent cu severitatea regurgitării și dilatării atrului sîng. Aceste ambi componente a dereglărilor hemodinamice în VM>I cu timpul deteriorează funcțiile ventricolului sîng, simultan provocînd și creșterea marcată a complianței atriale sîngi, care împreună declanșează apariția fibrilației atriale, edemului pulmonar, cît și dereglări de ritm ventricular. Pentru a soluționa aceste deziderate, cu ajutorul ecocardiografiei Doppler spectral am studiat volumul telediastolic al VS, fracția de eiecție (FE) și viteza scurtării fibrelor musculare a pereților antero-posteriori ai VS (%ΔS).

În acest studiu au fost selectați 80 de bolnavi (tabelul 8) cu valvulopatii mitrale asociate, împărțiți în două loturi în dependență de mărimea volumului telediastolic (VTD) al VS: la 40 de pacienți VTD a fost egal sau mai mic de 170 ml, iar în al doilea lot au intrat 40 de bolnavi cu VTD>170 ml. Indicele 170 ml a fost stabilit din considerente că împărțește veridic loturile pacienților. Astfel, în primul lot de 36-59 de ani au intrat 20 de bolnavi cu VTD ≤ 170 ml (în medie 128,4±6,3 ml), iar în al doilea lot 20 de bolnavi cu aceeași vîrstă, însă cu VTD >170 ml (în medie 218,4 ±9,3 ml). Maximul mediei gradațiilor (MG) al aritmiilor ventriculare în primul lot a fost de 1,4±0,3 puncte, iar în al doilea – de 3,45±0,36 puncte (p<0,001). ExV în primul lot cu VTD≤170 ml sau înregistrat în număr 1,82±0,66 pe oră, în log(N+1) – 0,27±0,08/oră, iar în al

doilea lot cu VTD>170 ml, ExV s-au înregistrat în număr de 29,8±12,18/oră, iar în log(N+1) – 1,0±0,15/oră, (p<0,001).

Tabelul 8

Media extrasistoliilor ventriculare ExV/oră la 80 de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate în funcție de vîrstă și volumul telediastolic (VTD, ml) al ventricolului stîng, monitorizare Holter/24 ore

Vîrsta (ani)	Media ExV/oră	VTD≤170 ml		VTD>170 ml		p
		ExV/oră ₍₁₎	VTD, ml ₍₂₎	ExV/oră ₍₃₎	VTD, ml ₍₄₎	
36-59	<u>Nr. total</u> Log(N+1)	<u>1,82±0,66</u> 0,27±0,08	128,4±6,3 (n=20)	<u>29,8±12,2</u> 1,00±0,15	218,4±9,3 (n=20)	P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001
60-75*	<u>Nr. total</u> Log(N+1)	<u>15,1±6,2*</u> 0,72±0,14*	133,7±1,97 (n=20)	<u>80,5±44,0</u> 1,29±0,16	201,2±6,27 (n=20)	P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₄ <0,001
		p<0,01	p>0,1	p>0,1	p>0,1	

Notă: * - veridicitatea statistică în funcție de vîrstă.

Între 20 de bolnavi cu vîrsta de la 60 pînă la 75 de ani cu VTD≤170 ml (în medie 133,7±1,97 ml) și alți 20 de bolnavi cu VTD>170 ml (în medie 201,2±6,3 ml), maximul mediei gradațiilor ExV înregistrate a fost concomitent de 2,17±0,39 și 4,1±0,2 puncte (p<0,001), iar numărul ExV/oră în numerar s-au marcat concomitent 15,1±6,2 și 80,5±44,0, iar în log(N+1) – 0,72±0,14 și la 1,29±0,16 pacienți bătrîni cu valvulopatii mitrale asociate (p<0,01).

Așa dar, concludent s-a demonstrat că cu cît VTD este mai mare, cu atît mai frecvent se înregistrează ExV, iar simultan cu mărirea VTD crește nu numai numărul ExV, dar și înregistrarea ExV de gradații înalte, vicioase pentru prognosticul vieții pacienților. Aceste deziderate au fost argumentate și prin aprecierea indicilor fracției de ejeecție și vitezei de scurtare ai fibrelor musculare a pereților antero-posteriori ai VS (%ΔS), determinăți prin EcoCG.

Astfel, la bolnavii maturi pînă la 60 de ani și la cei bătrîni pînă la 75 de ani cu VTD≤170 ml FE a fost concomitent de 61,1± 1,79 și 61,1±1,97%, iar la pacienții cu VTD>170 ml, simultan, a fost de 52,9±2,57 și 49,2±1,9%, argumentînd veridic diferențele dintre cele două loturi comparabile (p<0,001), la care, viteza scurtării fibrelor musculare a VS (%ΔS) la pacienții maturi și bătrîni cu VTD≤170 ml au fost concomitent de 35,1±1,15 și 33,1±1,27%, iar la cei cu VTD>170 ml, %ΔS s-au sesizat simultan 28,3±1,56 și 26,1±1,1%, diferențele statistice fiind veridice (p<0,001). Așa dar, am constatat că cu cît VTD este mai mare, cu atît mai mult se micșorează și FE, cît și %ΔS, care la îndul lor favorizează disfuncțiile ventriculare paralel cu cele atriale, ambele provocînd atît dereglări de ritm supraventricular, cît și ventricular.

Analizînd VTD la 95 de pacienți în dependență de prevalența stenozei sau a insuficienței mitrale am constatat că la bolnavii maturi cu VM>S și ICC st. I-II volumul telediastolic a fost în medie 135,3±11,0 ml, iar la cei vîrstnici 153,5±8,0 ml, pe cînd la pacienții cu VM> I acești indici concomitent au fost 176,3±8,7 ml și 189,6±10,7 ml (p<0,001). Pe de altă parte la bolnavii maturi cu VM>S și ICC st. III-IV VTD a fost 155,3±12,5 ml, iar la bătrîni 167,8±12,9 ml, pe cînd la pacienții cu VM>I și aceeași stadiu de ICC acești indici concomitent au fost: 182±10,9 și 206,4±21,9 ml (p<0,001).

Întregind aceste date hemodinamice trebuie confirmat că VTD la pacienții cu VM>I este veridic mai mare și defectuos chiar de la stadiile incipiente de insuficiență cardiacă, reflectînd obiectiv nu numai prevalența insuficienței mitrale, ci și disfuncțiile timpurii atriale și cele ventriculare, care stau la baza dereglărilor de ritm cardiac.

Dat fiind faptul, că în era modernă tratamentul dereglărilor de ritm pe fundalul valvulopatiilor mitrale cu insuficiență cardiacă cronică se perfecționează, iar glicozidele digitale rămîn mai bine de două secole drogurile de elită în tratamentul insuficienței cardiace congestive, cît și în terapeuica tahicardiilor paroxistice din fibrilația atrială și a altor tahicardii ventriculare, în ultimul timp multe trialuri referitoare la tratamentul cu digoxină demonstrează

supraviețuirea pacienților, reducând nevoia de spitalizări repetate [4,5,11]. În doze mici și moderate digoxina mai are și un efect de acțiune antiaritmică în aritmiile ventriculare, iar intoxicațiile digitale devenind tot mai rare și mai bine controlabile. Prin stimularea moderată a contractilității miocardului, digoxina îmbunătățește golirea ventriculară, ce duce la creșterea debitului cardiac și fracției de ejeție, stimulează diureza, scade volumul telediastolic al ventricolului insuficient, ducând la ameliorarea simptomelor produse de congestia vasculară pulmonară și de presiunea venoasă sistemică crescută [12,15,18]. Iată de ce în SUA administrarea digoxinei în cardiologie ocupă locul patru din tot tratamentul cardiovascular. Farmacocinetic, digoxina se reabsoarbe cel mai mult în stomac, duoden și partea proximală a intestinului subțire, iar excreția medie de 25-30 la sută din totalul acumulat în ser/24 ore se efectuează în majoritate prin rinichi .

În tabelul 9, prin monitorizarea Holter/24 ore am înregistrat frecvența ExV/oră pînă și după digitalizare în funcție de concentrația drogului în ser (ng/ml) și tipul de asociere al valvulopatiei mitrale, împărțind pacienții în 3 loturi: cu concentrația digoxinei de la 0,4 pînă la 1,09 ng/ml, de la 1,1 pînă la 1,79 și în al treilea lot au intrat pacienții cu concentrația drogului de la 1,8 pînă la 2,5 ng/ml.

Parametrii 1,09 și 1,79 ng/ml i-am determinat pentru că ne împărțeau loturile egale și statistic veridice în funcție de concentrația drogului în ser. Aici se subliniază că concentrația digoxinei în diapazonul de la 0,4 pînă la 2,0 ng/ml are o acțiune ionotrop pozitivă fără intoxicații digitale vizibile. Din tabel mai reiese că numărul ExV după digitalizarea pacienților cu ambele tipuri de valvulopatii mitrale asociate s-au micșorat veridic cu $0,17 \pm 0,07$ și $0,31 \pm 0,8$ ExV/oră în $\log(N+1)$ la toți bolnavii din primul lot care au avut digoxina în ser $0,83 \pm 0,03$ și $0,82 \pm 0,09$ ng/ml, demonstrînd că digoxina în diapazonul acestor concentrații are o acțiune antiaritmică ($p < 0,001$) și, invers proporțional, la pacienții cu VM>I și concentrația drogului în medie de $2,16 \pm 0,35$ ng/ml din diapazonul 1,8-2,5 ng/ml, drogul a avut o acțiune proaritmogenă ($p < 0,001$). În loturile de pacienți cu dimensiunile de concentrație de la 1,1 pînă la 1,79 ng/ml, digoxina a avut o acțiune ionotrop pozitivă, iar ExV/oră înregistrate n-au avut diferențele veridice, nici simptome de intoxicații digitale, concentrația medie a drogului fiind de $1,25 \pm 0,13$ și $1,27 \pm 0,1$ ng/ml ($p > 0,1$).

Trebuie să menționăm că în primul lot de pacienți cu VM>S și acțiune antiaritmică a drogului 6 bolnavi au fost cu ICC st. III-IV, care deseori favorizează mărirea numărului de ExV. Și în lotul de bolnavi cu VM>I și acțiune proaritmogenă a digoxinei , deasemenea au fost 6 pacienți cu ICC st. III și IV. Necătuind la aceea că stadiile de ICC au fost asemănătoare, la bolnavii cu VM>S, volumul telediastolic și fracția de ejeție cu disfuncțiile VS sunt mai minore și, probabil, au favorizat mai ușor acțiunea antiaritmică a drogului, pe cînd la pacienții cu VM>I disfuncțiile hemodinamice ale VS sunt mai drastice, din ce cauză și dereglările de ritm ventricular sunt mai frecvente și mai nocive, iar digoxina din ser în medie de $2,16 \pm 0,35$ ng/ml a favorizat și mai mult acțiunea proaritmogenă a drogului. Menționăm, că bolnavi cu intoxicații digitale nici în al treilea lot nu s-au înregistrat. Deasemenea, atenționăm, că maximul mediei gradațiilor ExV în puncte codate pînă și după digitalizare la pacienții cu VM>S din primul lot a fost în medie de $2,8 \pm 0,5$ puncte și, respectiv, $1,2 \pm 0,4$ puncte ($p < 0,05$), iar frecvența cardiacă concomitent a fost de $93,0 \pm 2,7$ și $71,9 \pm 2,6$ bătăi/min, adică s-a micșorat după digitalizare cu $22,0 \pm 3,8$ la sută ($p < 0,001$).

În lotul pacienților cu VM>I și concentrația digoxinei în ser $> 1,8$ ng/ml acțiunea proaritmogenă s-a manifestat prin mărirea numărului de ExV > 30 /oră la 80% din bolnavi, iar ExV de gradații înalte (IVa și IVb) s-au înregistrat concomitent după digitalizare în 90 și 100%, acțiunea proaritmogenă fiind înregistrată și veridică aproape sută la sută ($p < 0,001$).

Pentru a argumenta mai fundamental acțiunea antiaritmică și proaritmogenă a digoxinei noi am selectat 21 de pacienți cu ExV, la care s-au înregistrat mai mult de 10 ExV/oră, neluîndu-se în considerație tipul de valvulopatie mitrală (tabelul 10).

Frecvența extrasistoliilor ventriculare ExV/oră pînă și după digitalizare în funcție de concentrația digoxinei în ser (ng/ml) și tipul de asociere în valvulopatiile mitrale (VM>S și VM>I), ECG monitorizare Holter/24 ore

Tipul de VM	Digoxina în ser 0,4-1,09 ng/ml					Digoxina în ser 1,1-1,79 ng/ml					Digoxina în ser 1,8-2,5 ng/ml				
	Nr. pacienți	ExV/oră pînă la digitalizare	ExV/oră după digitalizare	Diferența ExV/oră log (N+1)	Digoxina în ser ng/ml	Nr. pacienți	ExV/oră pînă la digitalizare	ExV/oră după digitalizare	Diferența ExV/oră log (N+1)	Digoxina în ser ng/ml	Nr. pacienți	ExV/oră pînă la digitalizare	ExV/oră după digitalizare	Diferența ExV/oră log (N+1)	Digoxina în ser ng/ml
VM>S*	11/6	8,1±2,9 log (N+1) 0,67*±0,16	3,37±1,2 log (N+1) 0,45±0,12	(-) 0,17±0,07 p<0,05	0,83±0,03	8/3	0,97±0,6 log (N+1) 0,2*±0,08	1,07±0,5 log (N+1) 0,23±0,09	(+) 0,028±0,05 p>0,1	1,25±0,13	6/4	4,55±3,2 log (N+1) 0,29*±0,12	2,30±0,8 log (N+1) 0,37±0,13	(+) 0,09±0,14 p>0,1	2,05±0,13
VM>I**	9/3	40,4±18,7 log (N+1) 1,27**±0,19	19,8±9,6 log (N+1) 0,96±0,19	(-) 0,31±0,08 p<0,001	0,82±0,09	11/5	38,5±22,4 log (N+1) 1,12**±0,24	51,1±31,1 log (N+1) 1,29±0,29	(+) 0,11±0,09 p>0,1	1,27±0,1	10/6	24,1±11,5 log (N+1) 1,0**±0,19	85,4±25,5 log (N+1) 1,76±0,13	(+) 0,76±0,19 p<0,001	2,16±0,35
P * **		<0,05			>0,1		<0,01			>0,1		<0,01			>0,1

Notă: Nr. pacienților cu ICC st I-II în numerar și în numărător st. III-IV (NYHA);

* - veridicitate ExV/oră între pacienții cu VM>S și VM>I.

**

Acțiunea antiaritmică și proaritmogenă a digoxinei în funcție de concentrația drogului în ser, tipul valvulopatiilor mitrale și volumul telediastolic al VS (monitorizare Holter/24 ore)

Indicii explorați	Acțiune antiaritmică (1)			Acțiune ionotrop pozitivă (lot de control) (2)			Acțiune proaritmogenă (3)			Nr. total al pacienților	P ₁₋₂ P ₂₋₃
	Nr. pacienților	VM>S	VM>I	Nr. pacienților	VM>S	VM>I	Nr. pacienților	VM>S	VM>I		
	9/7	7/5	2/2	36/14	19/7	17/7	10/7	2/2	8/5		
Concentrația digoxinei în ser, ng/ml	0,9*±0,17			1,33±0,07			1,87*±0,22				<0,05 <0,05
Volumul telediastolic (ml)	167,7±6,7			153,3±6,3			202,0*±10,5				<0,05 <0,001
Maximul mediei gradațiilor ExV în puncte codate	3,63±0,6			2,46±0,31			4,7*±0,15				<0,05 <0,001
Media potasiului în ser, (mmol/l)	4,6±0,13			4,45±0,06			4,47±0,12				>0,1 >0,1
Diferența ExV/oră log(N+1)	(-) 0,74*±0,12			0,032±0,042			(+) 0,952*±0,13				<0,001 <0,001
Clearanceul creatininei endogene (ml/min)	82,1±1,7			90,5±6,2			76,7±1,9				>0,1 <0,05

La includerea în aceste loturi de înregistrare a ExV/oră s-au exclus pacienții cu hipo- sau hiperpotasemie în ser, care pot favoriza dereglările de ritm ventricular. Deasemenea s-au exclus bolnavii cu clearance-ul creatininei mai mic de 50 ml/min, adică cei cu filtrația renală scăzută și care mai ușor pot face intoxicații digitale, într-un cuvânt am exclus toți factorii secundari ce pot provoca apariția aritmiilor ventriculare. După cum se constată din tabel, acțiunea veridică antiaritmică a digoxinei se consideră micșorarea cu 50 la sută și mai mult a ExV după degitalizare și tratament. Asemenea efect s-a obținut la 9 bolnavi, concentrația drogului în ser a cărora a fost de la 0,59 până la 0,96 ng/ml (în medie 0,9±0,17 ng/ml). Micșorarea numărului de extrasistolii în procente a fost de 76,8±4,47, cu deviere de la 54,3 până la 91,1 la sută. Concentrația digoxinei în ser și volumul telediastolic la acești pacienți au fost semnificativ mai mici decât la pacienții la care acțiunea antiaritmică a drogului lipsea (p<0,05). Majoritatea bolnavilor din acest lot au fost cu VM>S, iar la 7 din 9 s-a constatat și ICC de stadiile III-IV, care după cum am menționat contribuie la mărirea frecvenței și apariția mai multor ExV de gradații înalte, aici însă acțiunea antiaritmică a drogului a fost pozitivă. Acest fenomen ne demonstrează că funcționalitatea VS la bolnavii cu VM>S este satisfăcătoare chiar și la pacienții cu stadiile avansate de insuficiență cardiacă congestivă.

Acțiunea proaritmogenă, conform criteriilor V. Velebit et al., se consideră când mărirea frecvenței ExV este mai mare de 4 ori. Deasemenea cresc și ExV de gradații maligne, ce pot provoca oricând tahicardii ventriculare cu fibrilație ventriculară cu stop cardiac. Maximul mediei gradațiilor ExV în puncte codate la acești bolnavi a fost foarte înalt, în medie 4,7±0,15 (p<0,001), iar concentrația digoxinei în ser a deviat între 1,25 și 2,25 ng/ml, în medie 1,87±0,22

ng/ml. Volumul telediastolic în acest lot a oscilat între 165 și 255 ml, în medie 202±10,9 ml. Semnificativ este că la 8 din cei 10 bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate a prevalat insuficiența mitrală. Toți pacienții nu aveau nici un simptom de intoxicație glicozidică, iar concentrația K⁺ în ser a fost în limitele admisibile, astfel acțiunea aritmogenă se explică exclusiv numai datorită drogului administrat.

Așadar, pacienții cu valvulopatii mitrale asociate și cu ICC de stadiile III-IV cu concentrația digoxinei în ser mai mare de 1,8 ng/ml, cu volumul telediastolic crescut peste 170 ml, se pot agrava prin apariția ExV de gradații înalte cu mărirea frecvenței aritmiilor ventriculare.

La finele acestei comunicări este necesar să punem în discuție și intoxicația digitalică, care este tot afiș de actuală ca și vechimea administrării acestor droguri.

Cum s-a constatat din examinarea a 165 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate, 33,3 la sută au fost subponderali, iar 26,1% - supraponderali. Restul pacienților au fost cu ponderabilitatea normală. Intoxicația digitalică s-a apreciat la 47 de pacienți (28,5%), dintre care jumătate au fost subponderali, iar 17 – supraponderali. Numai 7 bolnavi cu greutate normală au avut simptome de intoxicație glicozidică.

Deoarece odată cu vârsta înaintată se micșorează și masa musculară, iar obezitatea la bătrâni nu este rară și, știind, că digoxina și concentrația acesteia în mușchii scheletali este de 20 de ori mai înaltă, pe când în miocard este chiar de 50 de ori mai mare decât în serul sanguin, necumulându-se deloc în stratul adipos subcutanat și în grăsimile depozitate. Astfel, riscul de intoxicație cu glicozidele digitalice la bătrâni este cu mult mai mare decât la pacienții maturi și tineri. Luând în considerație aceste deziderate, noi, în tabelul 11 am studiat indicii de digitalizare și concentrația de digoxină în ser cu tratamentul de lungă durată în funcție de vârstă, ponderea corporală și stadiul de ICC la cei 165 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate.

Tabelul 11

Indicii de digitalizare și concentrația de Digoxină în ser în tratamentul de întreținere în funcție de vârstă, ponderea corporală și stadia de ICC

Vârsta (ani)	Stadia de ICC	Pondere corporală (kg)	Pacienții cu ponderea în normă sau puțin ridicată				P ₁₋₃ 2-4	Pondere corporală (kg)	Pacienții cu ponderea scăzută				P ₅₋₇ 6-8	P ₁₋₅ 2-6 3-7 4-8
			Digitalizarea cu Digoxină		Tratamentul de întreținere				Digitalizarea cu Digoxină		Tratamentul de întreținere			
			Doza mg /24 ore	Digo xină în ser ng/ml	Doza mg /24ore	Digoxină în ser ng/ml			Doza mg /24ore	Digo Xină în ser ng/ml	Doza mg/24 ore	Digo-xină în ser ng/ml		
1	2	3	4	5	6	7	8							
36-59	I-II st. (n=49)	78,0 ± 2,1 (n=29)	0,53* ± 0,03	1,4 ± 0,08	0,39* ± 0,02	1,08* ± 0,07	<0,001 <0,01	57,6 ± 1,2 (n=20)	0,57 ± 0,04	2,16 ± 0,15	0,34 ± 0,03	1,32 ± 0,08	<0,001 <0,001	>0,1 <0,001 >0,1 <0,05
	III-IVst. (n=42)	77,3 ± 2,8 (n=23)	0,87* ± 0,09	1,68 ± 0,13	0,43* ± 0,03	1,22* ± 0,1	<0,001 <0,01	60,3 ± 1,1 (n=19)	0,61 ± 0,09	2,6 ± 0,16	0,38* ± 0,04	1,66* ± 0,15	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001 >0,1 <0,05
P (I-II)-(III-IV)		>0,1	<0,001	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1		
60-75	I-IIst (n=40)	78,2 ± 1,5 (n=33)	0,44** ± 0,03	1,3 ± 0,12	0,26** ± 0,015	0,78**± 0,07	<0,001 <0,001	61,3 ± 1,8 (n=7)	0,56 ± 0,09	2,12 ± 0,2	0,25** ± 0,03	0,97** ± 0,07	<0,001 <0,001	>0,1 <0,001 >0,1 <0,05
	III-IVst. (n=34)	74,5 ± 1,5 (n=25)	0,51** ± 0,04	1,67 ± 0,1	0,29** ± 0,02	0,88**± 0,07	<0,001 <0,001	61,3 ± 0,7 (n=9)	0,60 ± 0,06	2,64 ± 0,16	0,28** ± 0,02	1,09** ± 0,07	<0,001 <0,001	>0,1 <0,001 >0,1 <0,05
P (I-II)-(III-IV)		>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1		

Notă: În paranteze „n” – numărul pacienților explorați

*, ** - veridicitate ICC stadia I-II și III-IV după vârstă

După cum reese din tabel, dozele digoxinei la digitalizare, comparativ cu dozele de întreținere la tratamentul de durată, cât și concentrațiile de drog în ser sunt veridice mai mari în toate loturile de explorări (p<0,05). Aceste date demonstrează că selectarea dozei optimale

impirice de digoxină atît la saturabilitate, cît și la tratamentul de întreținere au fost selectate empiric bine, luîndu-se în considerare, desigur și cantitatea de drog excretată prin rinichi/24 ore.

Dat fiind că doza de digitalizare la pacienții din lotul de 36-59 de ani cu pondere normală sau puțin mărită a fost aproape identică – $0,53 \pm 0,03$ și $0,57 \pm 0,04$ mg/24 ore, concentrația digoxinei în ser la pacienții cu ponderea scăzută ($57,6 \pm 1,6$ kg) a fost mult mai mare ($2,16 \pm 0,15$ ng/ml) comparativ cu lotul martor și greutatea corporală $78,0 \pm 2,1$ kg, unde concentrația în ser a drogului a fost numai de $1,4 \pm 0,08$ ng/ml ($p < 0,001$). La tratamentul de lungă durată, doza de întreținere a drogului a fost $0,39 \pm 0,02$ mg/24 ore, iar concentrația în sînge la pacienții cu ponderea normală era de $1,08 \pm 0,07$ ng/ml, comparativ cu bolnavii cu ponderea scăzută unde doza de întreținere a fost de $0,34 \pm 0,03$ mg/24 ore, iar concentrația în ser veridic a fost mai mare – $1,32 \pm 0,08$ ng/ml ($p < 0,05$), din care cauză la unii bolnavi pot apărea simptomele minore de intoxicație digitalică.

O serie de capcane invizibile se întîlnesc în digitalizarea și tratamentul de durată la pacienții cu vîrsta între 60 și 75 de ani. Astfel, la cei cu ponderea $74,5 \pm 1,5$ kg, doza de digitalizare era $0,51 \pm 0,04$ mg/24 ore, iar concentrația drogului în ser numai de $1,67 \pm 0,1$ ng/ml, comparativ cu bolnavii cu ponderea mai mică de $61,3 \pm 0,7$ kg și doza de digitalizare $0,60 \pm 0,06$ mg/24 ore, care s-a cumulat pînă la concentrația de $2,64 \pm 0,16$ ng/ml, doză care ușor poate devia în intoxicație digitalică, din ce cauză, noi recomandăm în prezent la acești bolnavi doze mici de digoxină la tratamentul de întreținere de la $0,125$ pînă la $0,375$ mg/24 ore, doze la care, practic, nu se întîlnesc intoxicații digitalice. Aproape aceeași legitate s-a păstrat și în celelalte loturi comparabile. Important este, că la pacienții cu ponderea în medie de la $57,6$ pînă la $61,3$ kg în toate loturile comparabile după digitalizare, concentrația drogului în ser a fost $> 2,12$ ng/ml, doze cu capcane ideopatiche în tratamentul modern al insuficienței cardiace congestive. Pentru a demonstra complicitatea în tratamentul acestor bolnavi vă demonstrăm 2 figuri cu curbele unice de digitalizare a 4 pacienți în funcție de ponderea corporală și vîrsta pacienților.

Pacientul „L” de 46 de ani cu ponderea corporală numai de 55 kg și ale bolnavului „D” de 40 de ani, însă cu ponderea de 91 de kg, ultimul primind doza zilnică de digoxină de $0,625$ mg, adică de 2 ori și ceva mai mare decît a primului pacient. În finalul cumulării drogului exprimat prin 2 curbe pe parcursul a 6 zile, clar se demonstrează concentrația digoxinei în ser de $4,7$ ng/ml la pacientul cu ponderea numai de 55 kg comparativ cu celălalt, ponderea căruia este de aproape de două ori mai mare. Ultimul primind o doză mai mare și fiind mai tînăr, a avut concentrația drogului în ser la a 6-a zi numai de $1,8$ ng/ml (figura 1).

Alt factor de risc în digitalizarea bolnavilor este vîrsta înaintată a pacientului supus saturației cu digoxină (figura 2). Prin curbele acumulării zilnice a digoxinei în ser la pacienta „M” de 60 de ani (75 kg), care a început cumularea cu digoxină în doză de $0,375$ mg/24 ore, iar de la a 3-a zi din cauza unor anorexii și a greții ușoare s-a trecut la doza de $0,25$ mg, ca la a 6-a zi să se constate concentrația drogului în ser de $2,8$ ng/ml, concentrație care-i provoca simptomele ușoare de intoxicație glicozidică. În continuare, după o zi de reținere am continuat tratamentul de lungă durată numai cu $0,125$ mg/24 ore, care, ulterior, în timp a păstrat concentrația drogului în ser cu oscilațiile între $0,56$ și $0,88$ ng/ml cu un efect ionotrop pozitiv. Curba digitalizării pacientului „T” de 49 ani (77 kg), care a primit digoxină în doză de $0,75$ mg/24 ore, la a 6-a zi concentrația drogului în ser a fost numai de $1,9$ ng/ml, concentrație ce ne-a permis să menținem doza de întreținere timp îndelungat între $0,25$ și $0,375$ mg/24 ore, de asemenea, cu efect ionotrop pozitiv. Așa dar, diferența numai de 11 ani mai mare în primul caz ne demonstrează cît de enigmatică este ecuația digitalizării în funcție de vîrsta pacientului.

Făcînd bilanțul rezultatelor obținute în această comunocare, deși nu se poate enunța o regulă simplă de tratament al tulburărilor de ritm pe fundalul ICC în valvulopatiile mitrale asociate, am vrea să subliniem în baza datelor obținute, că chiar la tratamentul complex modern cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie, vasodilatatoare, betablocante etc., digitalicele totdeauna au fost și sunt utile în combinațiile cu celelalte remedii la diferite etape compensatorii și decompensatorii hemodinamice. Cît privește tratamentul dereglărilor de ritm la acești pacienți, deasemenea, este foarte complicat în funcție de mai mulți factori nocivi. Iată de ce digoxina, care

contribuie nu numai la creșterea contractilității miocardice, ci are și acțiune antiaritmică în doze de la 0,125 pînă la 0,375mg/24 ore, este oricînd binevenit în tratamentul acestor bolnavi.

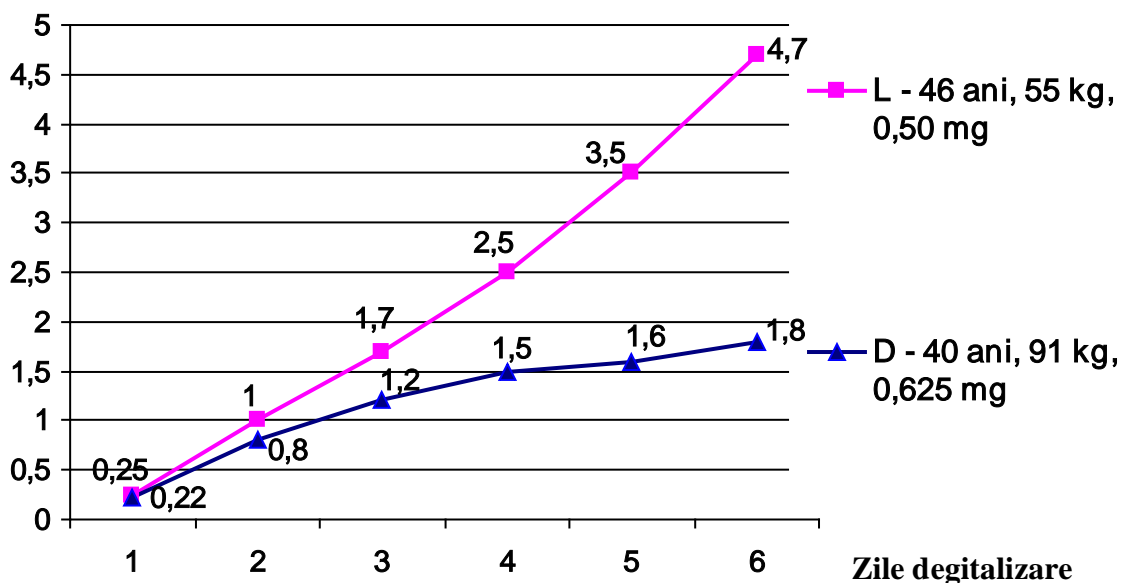


Fig. 1 Concentrația digoxinei în ser în funcție de ponderea pacienților

ng/ml în ser

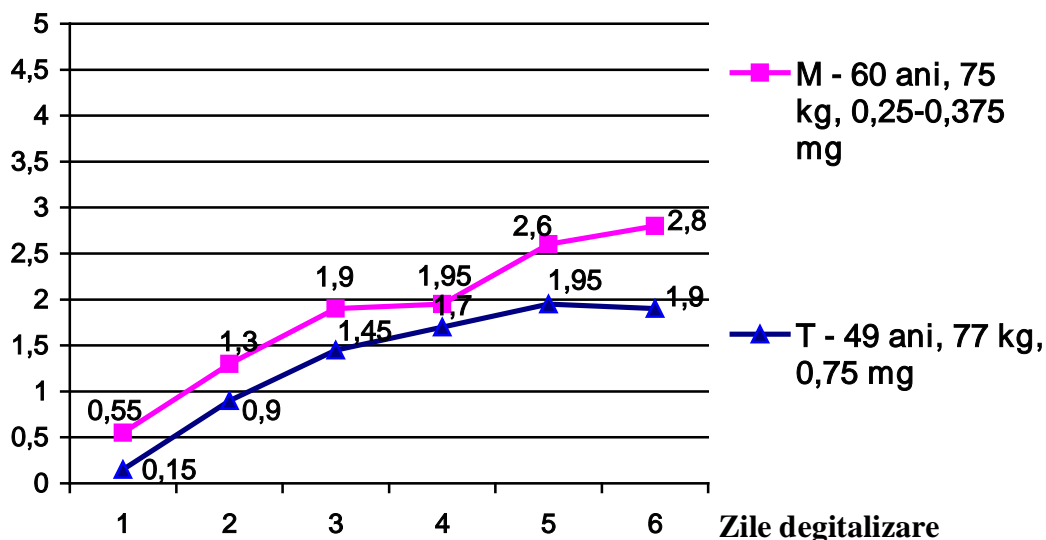


Fig. 2 Concentrația zilnică a digoxinei în ser în funcție de vârsta pacienților

Discutii

Chestionarea ecuației dereglărilor de ritm în valvulopatiile mitrale asociate, rezultatele obținute de noi demonstrează că frecvența ExV depinde direct proporțional de tipul de asociere a valvulopatiilor mitrale. Așa de exemplu, în VM>I semnificativ mai frecvent se înregistrează ExV de gradații maligne, comparativ cu VM>S, la care ExV se înscriu mult mai puțin și de gradații preponderent ușoare. Această constatare se explică, în majoritate, prin starea funcțională a ventricolului stîng în VM>I și dereglările hemodinamice, care au loc în această valvulopatie. De asemenea, o importanță considerabilă are gradul de insuficiență cardiacă : cu cît ICC este mai

avansată, cu atât și frecvența ExVeste mai mare, iar dereglările de ritm ventricular sunt preponderent de gradații înalte și maligne. Din cele expuse am observat că și digitalizarea pacienților cu valvulopatii mitrale are ligitatea sa și depinde, în mare măsură, de tipul de asociere mitrală, de stadiul de insuficiență cardiacă și de concentrația digoxinei în ser. Astfel la pacienții cu VM>S și ICC de st. I-II cu concentrația drogului în ser sub 1,1 ng/ml, digitalizarea are efect antiaritmie în 42,9 la sută. Iar la bolnavii cu VM>I și cu ICC mai mult în stadiile avansate, digitalizarea decurge deseori cu acțiune proaritmogenă la 47,6% din cazuri, accentuându-se că nivelurile serice ale drogului nu erau de acțiune toxică, K⁺ plasmatic fiind în limetele normalului. Prin urmare, mărirea numărului de ExV după digitalizare mai mult de 4 ori nu a fost cauza intoxicației glicozidice sau hipocaliemia și hiperaldosteronismul secundar, ci acțiunea proaritmogenă a drogului [8,10,16]. Această acțiune a digoxinei a fost mai frecvent întâlnită la pacienții cu VM>I și stadii avansate de ICC. Așadar, digitalizarea perorală cu doze mici de digoxină (0,25-0,375 mg/24 ore) este mult mai benefică pentru pacienții cu VM și fibrilație atrială forma tahisistolică [7,9,10,17], iar tratamentul de întreținere de lungă durată este mai avantajos în doze nictemerale de numai 0,125-0,25 mg [1,3,7], când concentrația digoxinei în ser se menține între 0,59 și 0,96 ng/ml (în medie 0,9±0,17 ng/ml). Această concentrație în ser mai are și o acțiune antiaritmie ventriculară, micșorând numărul de ExV cu 76,8±4,47%, cu devieri de la 54,3 până la 91,1 la sută [7,9,10]. De asemenea, menționăm că digoxina în doze minimale (0,25 mg/24 ore) cu o concentrație a drogului în ser numai de 0,42±0,04 și 0,45±0,02 ng/ml la pacienții cu ICC st. I-II și st. III-IV a avut acțiune ionotrop pozitivă cu reducerea frecvenței ventriculare semnificative [7,9,10].

Unii autori [2,12,15,18] au demonstrat prin studii randomizate că bolnavii, care primesc un asemenea tratament de durată cu digoxină și concentrația serică a lui de la 0,5 până la 1,2 ng/ml mult timp (ani de zile) nu fac decompensări hemodinamice, menținându-se fără agravări, fără spitalizări repetate și fără creșterea gradului de insuficiență cardiacă congestivă.

În ceea ce privește riscul de intoxicație cu digoxină, noi am constatat că acest risc crește când concentrația serică a drogului depășește 2,0 ng/ml, mai ales la pacienții geriatrici și cu stadii avansate (III-IV) de insuficiență cardiacă congestivă, cu ce sunt de acord și alți autori [2,3,11,12,13]. Trialurile efectuate pe mii de pacienți nu au demonstrat influența digoxinei asupra mortalității, iar intoxicațiile cu digoxină se mențin aproape aceleași, deși folosirea drogului în tratamentul complex a scăzut de la 31,4% în 2001 până la 23,5 la sută în 2004 [13,14]. O serie de autori menționează că intoxicațiile cu glicozizi cardiaci în ultimul timp se micșorează din următoarele circumstanțe: asocierea în medicația modernă și a altor droguri ce diminuează riscurile de toxicitate a digoxinei, aprecierea mai pe larg a drogului în ser, recomandările tratamentului de durată cu doze mici de întreținere, folosirea mai frecventă a antidotului antidigoxin Fab et al. [1,3,9,10,12]. Cu o menire profilactică, atenționăm medicii practici că intoxicațiile glicozidice cel mai frecvent se întâlnesc la vîrstnici, pacienții cu ponderea scăzută sau cu obezitate, la bolnavii cu patologii concomitente renale și filtrația renală micșorată, în stadiile avansate de ICC cu insuficiență cardiacă refractară la tratamentul modern.

Întregind această amplă comunicare, subliniem că mai mult de două secole de aplicare a digitalicelor în tratamentul cardiovascular, studiul tonicardic farmacocinetic, digitalizarea și tratamentul de întreținere, supradozajul, interacțiunile cu alte remedii medicamentoase ale digoxinei sunt actuale și în prezent.

Concluzii

1. În ultimile decenii ale secolului trecut tipurile de valvulopatii mitrale în clinicile Chișinăuiene se repartizau astfel: la tineri și maturi până la vîrsta de 60 de ani insuficiența mitrală pură era 38,9%, iar VM>I – 11,0%, în total – 49,9 la sută, stenoza mitrală izolată – 9,5%, iar VM>S – 15,1%, în total 24,6 la sută. La analiza minuțioasă a protocoalelor de necropsii insuficiența mitrală pură era 5,1%, iar VM>I - 13,4%, în total 18,5 la sută, stenoza mitrală izolată – 13,8%, iar VM>S – 22,9%, în total 37,7 la sută. În concluzie, la tineri și maturi în condițiile clinice prevalează insuficiența mitrală pură și asociată

(49,9%), pe cînd la necropsii predomină stenoza mitrală izolată și asociată (37,7%). Deci, avem o evidentă hiperdiagnostică a insuficienței mitrale la tineri.

2. Diagnostica tipurilor de valvulopatii mitrale la vîrstnicii de 60-75 de ani s-au repartizat astfel: insuficiența mitrală pură era 2,5%, VM>I – 6,7%, în total – 9,2 la sută, stenoză mitrală izolată – 2,3%, VM>S – 14,0%, în total 16,3 la sută. După analiza necropsiilor, insuficiența mitrală pură era 4,0%, iar VM>I – 9,9%, în total – 13,9 la sută, stenoză mitrală izolată – 4,8%, iar VM>S – 26,1%, în total 30,9 la sută. Concluzionînd, se poate confirma că la bătrîni predomină stenozele mitrale și valvulopatiile asociate cu prevalența stenozelor mitrale. Deci, pacienții cu insuficiență mitrală și prevalența insuficienței mitrale în valvulopatiile asociate, decedază la o vîrstă tînă și matură, avînd un pronostic mai prost, comparativ cu bolnavii cu valvulopatii asociate și prevalența stenozei mitrale.
3. Dereglările hemodinamice ale ventricolului stîng și frecvența ExV înregistrate prin monitorizarea Holter/24 ore corelează cu tipul de asociere al valvulopatiilor mitrale: în VM>I mai frecvent se înregistrează ExV atît de gradații minore, cît și de gradații înalte, comparativ cu VM>S, în care ExV sunt numeric mai puține și în majoritate de gradații ușoare ce favorizează pronosticul vieții acestora.
4. Digitalizarea pacienților cu VM>S și concentrația digoxinei în ser sub 1,1 ng/ml are un efect antiaritmîc ventricular în 42,9 la sută datorită păstrării funcționalității ventricolului stîng drept rezultat al menținerii constante a volumului telediastolic și al altor indici hemodinamici în limitele normalului.
5. Digitalizarea pacienților cu VM>I și concentrația digoxinei în ser mai mare de 1,8-2,0 ng/ml are un efect proaritmogen ventricular în 47,6 la sută datorită epuizării funcționale a ventricolului stîng, printr-un volum telediastolic mărit, fracția de ejecție micșorată și regurgitație mărită în atriul stîng, fără ca să se observe intoxicații digitale sau o hipokaliemie – toate acestea favorizînd un pronostic nefavorabil cu diverse complicații vitale.

Bibliografie selectivă

1. Adams KF, Gheorghide M, Uretski BE, et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *I Am Coll Cardiol*, 39 (6), 2002, p.946-956.
2. Ahmed A, Allman RM, De Long JF. Inappropriate use of digoxin in older hospitalised heart failure patients. *J Gerontol a Biol Sel Med*, 57 (2), M, 2002, p.138-143.
3. Bauman IL, Didomenico RI, Galanter WL. Mechanism, manifestations and management of digoxin toxicity in the modern era. *Am J Cardiovasc Drugs*, 6 (2), 2006, p.77-86.
4. Brookes CI, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998; 98: p.1762-8.
5. Brand FN, Abbott RD, Kannel Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: thirty-year follow-up in the Framingham study. *JAMA* 1985; 254: p.3449-3453.
6. Данилов А.А. Митральные пороки в пожилом и старческом возрасте. Кишинев, «Штиинца» 1987, 248с.
7. Данилов А.А. Митральный порок сердца в возрастном аспекте (клинико-морфологические сопоставления, некоторые механизмы компенсации сердечной недостаточности, особенности лечения дигоксином). Дисс. доктора мед. Наук. Москва, 1991, с.234-280.
8. Danilov AA. Actualități în valvulopatiile reumatismale dobîndite complicate cu insuficiență cardiacă congestivă. *Anale Științifice. Vol. II, USMF „N. Testemițanu”, Chișinău*, 2004, pp.5-36.
9. Dănilă AA. Glicozidele digitale și dereglările ritmului cardiac la pacienții cu valvulopatii mitrale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, nr. 2 (2), Chișinău*, 2005, pp.90-98.

10. Dănilă AA. Digitalizarea modernă și factorii de risc al intoxicațiilor digitale în tratamentul de lungă durată cu digoxină a insuficienței cardiace congestive la pacienții cu valvulopatii mitrale. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, nr.5 (9), Chișinău, 2006, pp.224-232.
11. Grosu A. Fibrilația atrială. Chișinău, Universul, 2006, 176 pp.
12. Harrison TK. Principiile medicinei interne. Vol. I, ediția II, București, 2001, pp.1383-1461
13. Hussain Z, Swindle J, Hauptman PJ. Digoxin use and digoxin toxicity in the post. DIG trial era. J Card Fail, 2006, 12 (5), p. 343-346.
14. Lader E, Egan, Hunsberger S, et al. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. J Card Fail, 2003, 9 (1), 4-12.
15. Lip G, Beevers D. ABC of Atrial Fibrillation: history, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. BMJ 1995; 311: 1361-1365.
16. Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю. лечение хронической сердечной недостаточности. Москва, Медицина, 1985, 156 стр.
17. Rajska-Neumann A, Chmielewski Z, Jowak A, et al. Symptoms of severe digoxin intoxications in patients hospitalised in geriatric ward. Prezegl Lek, 2004; 61 (4):401-404.
18. Ramsdale N, Armugan SS, Singh I et al. Europ Heart J, vol. 8, 1987, p. 164-170.
19. Rich MW, McSherry F, Williford WC, et al. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure, the DIG study. J Am Coll Cardiol, 2001; 38 (3): 806-813.
20. Kawakito S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in Japan. Jpn Circulation J, 1986, vol. 50, 1241-1245.

METODE ACTUALE DE APRECIERE A OBEZITĂȚII ȘI IMPACTUL LOR ASUPRA MALADIILOR CARDIO-VASCULARE

**Valeriu Revenco, Viorica Ochișor, Liviu Grib, Georgeta Dascal,
Ludmila Ababii, Larisa Morcov**

Catedra Cardiologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Abstract

Methods to measure obesity and their impact on the cardiovascular diseases

In this study were examined 119 patients with arterial hypertension in association with obesity in concordance with obesity particularities established with body mass index (BMI) and waist circumference (WC). The study reveals that BMI and WC had direct correlations with a jeun immunoreactive insulin ($p < 0.01$ and $p < 0.001$), a jeun C peptide ($p < 0.05$ and $p < 0.01$). BMI had a direct correlation with C peptide level after FPGT ($p < 0.001$), total cholesterol ($p < 0.05$) and LDL cholesterol ($p < 0.05$). WC had a direct correlation with a jeun glycaemia ($p < 0.001$), glycaemia after FPGT ($p < 0.001$), IRI after FPGT ($p < 0.01$) and TGL ($p < 0.001$). WC seems to have a correlation with glucose metabolism and from lipid spectrum with triglycerides and BMI correlate significantly with lipid spectrum and from glucose spectrum with insulin and C peptide.

Rezumat

Au fost evaluați 119 pacienți cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitate în funcție de particularitățile obezității apreciate prin indicii masei corporale (IMC) și circumferința taliei (CT). Studiul a constatat că atât IMC cât și CT au avut corelații directe cu unii indici ai spectrului glucidic: insulina imunoreactivă a jeun (respectiv $p < 0,01$ și $p < 0,001$), C peptida a jeun (respectiv $p < 0,05$ și $p < 0,01$). IMC a avut o corelație directă cu nivelul de C peptidă după TTGO ($p < 0,001$), Co total ($p < 0,05$) și LDL colesterol ($p < 0,05$). CT a avut o corelație directă cu glicemia a jeun ($p < 0,001$), glicemia după TTGO ($p < 0,001$), IIR după TTGO ($p < 0,01$) și nivelul