



**ULBS**

Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

Școala doctorală interdisciplinară

Domeniul de doctorat: MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

Rezumat

**APRECIERI PRIVIND ABORDAREA TERAPIEI  
ACTUALE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ DE  
ETIOLOGIE ISCHEMICĂ**

doctorand:

**FLORINA-GABRIELA BOLEA (BATÂR)**

conducător științific:

**PROF. UNIV. IOAN MANIȚIU**

SIBIU 2019

# Cuprins

I Stadiul actual al cunoașterii	3
1.1. Definiție	3
1.2. Epidemiologie	3
1.3. Etiopatogenie	3
1.4. Investigarea cardiomiopatiei ischemice	4
1.5. Diagnostic pozitiv	7
1.6 Tratamentul în insuficiența cardiacă ischemică	7
1.7 Prognostic	8
II Contribuții personale	9
2. Studiul I-Morbiditatea și mortalitatea în insuficiența cardiacă ischemică în funcție de simptomatologie și strategia terapeutică	9
2.1. Implicații clinice, ecocardiografice și angiografice asupra simptomatologiei la pacienții cu insuficiența cardiacă de etiologie ischemică	11
2.2 Strategia terapeutică de revascularizare la populația din studiu	13
2.3 Terapia medicamentoasă din insuficiența cardiacă ischemică	15
2.3.1 . Aderența la recomandările actuale ale Ghidului de Insuficiență Cardiacă din 2016 al Societății Europene de Cardiologie	16
2.3.2 Noi terapii vasodilatatoare cu efect potențial benefic în insuficiența cardiacă ischemică	17
Concluzii generale	19
Bibliografie	21

Teza de doctorat cuprinde 152 de pagini, are o iconografie constituită din 46 de figuri și 24 de tabele.

Teza este structurată în trei părți principale: partea generală ce cuprinde stadiul actual al cunoașterii, partea specială ce cuprinde contribuțiile personale și bibliografia.

Bibliografia cuprinde un număr de 248 de referințe bibliografice.

Cuvinte cheie: insuficiența cardiacă, cardiopatia ischemică, nicorandil, farmacoterapie, revascularizare

## Stadiul actual al cunoașterii

### 1.1 Definiția

Insuficiența cardiacă ischemică este un sindrom clinic caracterizat prin simptomatologie tipică (dispnee, fatigabilitate) ce poate fi acompaniată de semne (jugulare turgescențe, edeme periferice, raluri crepitante)[1] având ca și cauză a disfuncției cardiace boala ischemică coronariană ce determină un debit cardiac scăzut și / sau presiuni intracardiace crescute în repaus sau în timpul efortului.

Boala ischemică coronariană este consecința afectării miocardului de o inadecvată ofertă de oxigen față de necesar. Ischemia miocardică apare, de obicei, în context de ateroscleroză coronariană dar poate reflecta și o componentă dinamică a rezistenței vasculare coronariene [2]. Boala cardiacă ischemică grupează mai multe categorii de afecțiuni, și anume boala coronariană stabilă, angina instabilă, infarctul miocardic și moartea cardiacă subită [3].

Cardiomiopatia ischemică descrie situația în care ischemia miocardică determină disfuncție miocardică cu manifestări clinice de insuficiență cardiacă.

Insuficiența cardiacă este clasificată folosind numeroase criterii. Dintre acestea cel mai utilizat este fracția de ejeție a ventriculului stâng și clasa funcțională NYHA.

### 1.2. Epidemiologie

Bolile cardiovasculare sunt cauza principală de mortalitate atât la femei cât și la bărbați la nivel mondial.

Insuficiența cardiacă este o problemă majoră de sănătate publică, cu o prevalență de peste 5,8 milioane în SUA și 23 milioane pe glob.

### 1.3 Etiopatogenie

Ischemia miocardică este rezultatul unui dezechilibru între aprovizionarea și cererea de oxigen la nivel miocardic. Ischemia este considerată ca hipoxie miocelulară sau condiția care rezultă atunci când oxigenul furnizat unei regiuni a mușchiului inimii este insuficient pentru a satisface nevoile. Reducerea acută a fluxului coronarian și, prin urmare, furnizarea de oxigen miocardului, este de obicei mecanismul sindromului coronarian acut. În acest caz, leziunile recente la placă (de exemplu ruptura, eroziunea, hemoragia), adesea suprapuse cu tromboză și / sau microembolism duc la disfuncție endotelială și reactivitate sporită, reducând brusc fluxul sanguin coronarian ceea ce va conduce la leziuni ischemice miocitare acute.

În contrast, o creștere bruscă a nevoii de oxigen, în contextul unei capacități limitate de creștere a aportului de oxigen, este de obicei mecanismul ischemiei în boala coronariană cronică [4].

Mecanismele ischemiei miocardice: stenoze fixe sau dinamice ale arterelor coronariene epicardice, disfuncție microvasculară și spasmul coronarian epicardic focal sau difuz. Cauza principală a aportului deficitar de oxigen a miocardului este ateroscleroza arterelor coronariene epicardice, principalele vase de conductanță ale circulației coronariene.

Factorii de risc convenționali pentru dezvoltarea bolii cardiace ischemice sunt: hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabet zaharat, sedentarism, obezitatea, fumatul și istoric familial de boală ischemică

Aceștia influențează prognosticului, probabil prin efectul lor asupra progresiei bolii aterosclerotice. Ischemia miocardică deprimă performanța ventriculară, încă de la reduceri ale fluxului coronarian de peste 50%, fiind direct proporțională cu severitatea ischemiei. Performanța ventriculară este modificată segmentar, în teritoriu miocardic corespunzător trunchiului arterial afectat. Este influențată funcția sistolică și diastolică segmentară și globală a ventriculului stâng.

La pacienții cu cardiomiopatie ischemică este important de recunoscut miocardul hibernant și miocardul siderat pentru că acestea sunt procese ischemice reversibile, în comparație cu țesutul necrotic și fibroză [5].

Consecința infarctului miocardic este remodelarea ventriculară ce cuprinde atât zonă infarctată cât și cea non-infarctată și presupune modificări în dimensiunea ventriculului stâng, a formei sale și a grosimii pereților ce vor influența funcția VS

#### 1.4 Investigarea cardiomiopatiei ischemice

În fața unei suspiciuni de cardiomiopatie ischemică e nevoie de o evaluare completă a pacientului atât din punct de vedere al evaluării disfuncției ventriculare, cât și a stabilirii gradului de extindere a ischemiei dar și a reversibilității acesteia. Prin urmare, se utilizează o gama largă de investigații, de la cele uzuale de laborator, la cele imagistice complexe invazive și neinvazive.

Investigații de laborator de rutină fac parte hemoleucograma, ionograma, creatinina, glicemia, colesterolul total, LDL-colesterolul, HDL-colesterolul, trigliceridele, enzimele hepatice, statusul proteic și analiza sumarului de urină. Peptidele natriuretice sunt hormoni secretați la nivel cardiac și cerebral. Cele mai utilizate în practica curentă sunt BNP și NT-proBNP, precursorul acesteia. Acești markeri sunt crescuți semnificativ în condițiile creșterii presiunilor de umplere intracardiacă, așa cum frecvent este cazul în sindroamele coronariene acute și în insuficiența cardiacă.

Electrocardiograma (ECG) de repaus face parte din evaluarea standard a unui pacient suspect de insuficiență cardiacă, dar și a pacientului diagnosticat cu IC în antecedente care se prezintă pentru un episod de decompensare. Tahicardia sinusala sau aritmiile supraventriculare apar în insuficiența cardiacă decompensată. Există modificări care oferă informații importante despre etiologia ischemică a IC. Modificările morfologice ale QRS-ului ce apar în patologia ischemică atât depolarizarea cât și repolarizarea ventriculară.

Radiografia toracică rămâne o componentă utilă a evaluării în IC, în special atunci când prezentarea clinică este ambiguă. Un desen al opacităților alveolare în forma de “fluture” este tiparul clasic de congestie pulmonară ce apare în IC.

Ecocardiografia este cea mai des folosită examinare, larg disponibilă, la pacienții cu suspiciune de IC, pentru stabilirea diagnosticului. Ea oferă informații imediate despre volumele camerelor, funcția sistolică și diastolică ventriculară stângă, grosimea parietală, funcția valvulară și hipertensiunea pulmonară [6]. Ecocardiografia este un termen folosit pentru a însuma toate tehnicile imagistice care folosesc ultrasunete, inclusiv ecocardiografia bidimensională/tridimensională, Doppler pulsat și continuu, Doppler color, Doppler tisular (TDI), ecocardiografia de contrast și imagistica de deformare (strain și strain rate). Ecocardiografia transtoracică (ETT) este metoda de elecție pentru evaluarea funcției miocardice sistolice și diastolice atât a ventriculului drept, cât și a celui stâng. Ecocardiografia este o investigație crucială în diagnosticul și urmărirea pacienților cu insuficiență cardiacă. Această explorare aduce informații cu privire la geometria cardiacă, funcția sistolică respectiv diastolică a ventriculului stâng, evaluarea complicațiilor, evaluarea tulburărilor de cinetică.

Evaluarea funcției sistolice a VS se utilizează calcularea FEVS, metoda Simpson biplan modificată. Măsurarea debitului cardiac și măsurarea excursiei sistolice a planului inelului mitral (MAPSE) sunt determinați ecocardiografic a funcției sistolice.

Evaluarea funcției diastolice VS: presiunile ridicate de umplere sunt principala consecință fiziologică a disfuncției diastolice. Presiunile de umplere sunt considerate ridicate atunci când presiunea medie în capilarul blocat pulmonar (PCWP) este  $> 12$  mm Hg sau când PEDVS este  $> 16$  mm Hg atriale drept (AD) sunt utilizate pentru a determina presiunea sistolică a AP [7]. Evaluarea fluxului diastolic transmitral utilizând Dopplerul pulsat apreciază presiunile de umplere a VS. Măsurătorile de primă linie a fluxului diastolic mitral sunt viteza maximă de umplere diastolică precoce (E) și viteza maximă de umplere diastolică târzie (viteza A), raportul E / A, timpul de decelerare a undei E (TDI) și timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) [8]. Măsurătorile complementare includ durata undei A (obținută la nivelul inelului mitral) și timpul de umplere diastolică.

Evaluarea funcției segmentare a VS: evaluarea vizuală (contractilitate normală/hipokinezie/akinezie/diskinezie): bazată pe estimarea vizuală a îngroșării și deplasării parietale poate fi suficientă în determinarea imediată a ischemiei dar este insuficientă pentru mărimea infarctului și a zonei afectate

O metodă semicalitativă este scorul de cinetică parietală regională; fiecărui segment îi este atribuit un scor bazat pe aprecierea vizuală a contractilității (0-5). Indexul de contractilitate parietală reprezintă raportul dintre suma scorurilor alocate fiecărui segment examinat și numărul segmentelor examinate, realizând astfel integrarea cineticii segmentare ca indice al cineticii globale [9].

Metodele cantitative de apreciere a funcției segmentare sunt evaluarea vitezilor miocardice și a deformării miocardice. Sunt două modalități ecocardiografice principale pentru evaluarea deformării miocardice: imagistica Doppler tisulară (TDI) și speckle tracking (STI). Deformarea

miocardică este definită ca schimbarea fracționată a lungimii unui segment miocardic în raport cu lungimea inițială și este exprimată ca procentaj. Rata de deformare este derivatul temporal al acesteia și oferă informații despre viteza cu care se produce deformarea, exprimată în [sec-1]. În cazul utilizării clinice, deformarea tridimensională complexă a cordului este descrisă, în mod obișnuit, de componente longitudinale, circumferențiale și componente ale tensiunii radiale.

Ecocardiografia de stres este cea mai bună metodă imagistică, din punct de vedere al raportului cost-eficiență și cost-beneficiu, de evaluare neinvazivă a ischemiei sau a viabilității miocardice, furnizând date diagnostice și prognostice cu o bună acuratețe (detectează boala coronariană cu Sensibilitate de 83% și o Specificitate de 85%). Factori stresori ce pot fi utilizați în cadrul ecocardiografiei de stres pentru a demasca stenozele coronariene: efort fizic, dobutamină, dipiridamol, adenozină, ergonovină.

Imagistica de rezonanță magnetică cardiacă are indicații clasice pentru evaluarea anatomică a cordului și a vaselor mari, iar mai recent a primit un rol central pentru caracterizarea miocardică, cu aplicații în studiul viabilității miocardice și imagistica postinfarct.

Rezonanța magnetică este tehnica gold standard în cuantificarea volumelor și a maselor ventriculare datorită naturii sale tridimensionale ce nu se bazează pe simulare geometrică [10]. Acuratețea măsurătorilor în determinarea volumului și a masei ventriculului stâng au fost demonstrate prin numeroase studii în vivo și in vitro. În ultimii ani, RMC a dezvoltat o tehnică de evaluare a ischemiei și viabilității miocardice. În faza cronică a bolii cardiace ischemice RMC devine explorarea de bază în stratificarea și ghidarea intervenției terapeutice [11]. Utilizarea RMC de perfuzie sau RMC de stres cu dobutamina este recomandată postinfarct datorită riscului crescut de reparație a evenimentelor ischemice. Volumul de distribuție a gadoliniumului este mult mai mare în țesutul cicatricial decât în miocardul viabil. La testarea cu dobutamina se pune în evidență miocardul hibernant ce poate beneficia de revascularizare. Pentru determinarea miocardului viabil se utilizează achiziționarea imaginilor de contrast tardiv (la 10-30 minute după injectarea de gadolinium).

Determinarea miocardului viabil și a țesutului cicatricial prin RMC s-a demonstrat a fi un factor predictiv în răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă

Scintigrafia miocardică este o piatră de temelie în evaluarea pacienților cu boală cardiacă ischemică suspectată, datorită preciziei sale înalte de diagnosticare, având și capacitatea de a defini gradul, severitatea și localizarea anomaliilor de perfuzie miocardică, contribuind în mare măsură la managementul clinic.

Coronarografia este investigația “gold standard” pentru stabilirea prezenței și severității bolii coronariene ischemice. Este utilizată pentru a evalua pacienții cu disfuncției sistolică atunci când există un grad înalt de suspiciune clinică a etiologiei ischemice [12].

Coronarografia este o explorare invazivă a arterelor coronariene utilizată pentru diagnosticarea anatomică a bolii cardiace ischemice. Se realizează utilizând catetere ce se introduc pe cale femorală sau radial până la nivelul ostiilor arterelor coronare, cu injectare de substanță de contrast și efectuare de incidente radiologice

Angiografia coronariană este recomandată la pacienții cu IC care prezintă angină pectorală refractară la terapia medicamentoasă [13] cu condiția ca pacientul să fie compatibil cu revascularizarea coronariană. Angiografia coronariană se mai recomandă la pacienții cu antecedente de aritmii ventriculare simptomatice sau cu stop cardiac resuscitat. Angiografia coronariană ar trebui luată în considerare la pacienții cu IC și probabilitate pre-test intermediară spre crescută de a avea boală coronariană și ischemie, în cadrul testelor de stres non-invazive, pentru a stabili etiologia ischemică și severitatea bolii coronariene

În evaluarea capacității funcționale a pacientului cu insuficiență cardiacă apare deseori dezbatere cu privire la evaluarea capacității funcționale cu ajutorul TECP sau a testului de mers pe jos de 6 minute (6MWT). 6MWT are avantajul de a fi ușor de realizat și un cost minim. Cu toate acestea, TECP, spre deosebire de 6MWT, permite evaluarea organelor care limitează schimbul de gaze. De aceea este deosebit de relevant pentru pacienții cu IC, care tind să fie în vârstă cu comorbidități care pot duce la limitări pulmonare sau ortopedice.

### 1.5 Diagnostic pozitiv

O anamneză detaliată trebuie realizată întotdeauna. IC este neobișnuită la un pacient fără antecedente medicale (de exemplu, o cauză potențială a leziunilor cardiace), în timp ce anumite trăsături, în special infarctul miocardic, cresc foarte mult probabilitatea de IC ischemică la un pacient cu simptome și semne adecvate .

Imagistica cardiacă joacă un rol central în diagnosticarea și în ghidarea tratamentului insuficienței cardiace.

### 1.6 Tratamentul în insuficiența cardiacă ischemică

Scopurile tratamentului la pacienții cu IC sunt îmbunătățirea stării clinice, a capacității funcționale și a calității vieții, prevenirea spitalizării și reducerea mortalității.

#### Tratamentul farmcologic

- Singura intervenție care s-a dovedit a fi fără echivoc benefică în îmbunătățirea simptomelor și prelungirea vieții la pacienții cu disfuncție de VS este tratamentul cu IECA [14]. În ultimele decenii au fost efectuate numeroase trialuri clinice utilizând această clasă de medicamente și s-au evaluat efectele asupra supraviețuirii (mortalității, morbidității și rata respitalizării) la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică cronică
- $\beta$ -blocantele îmbunătățesc supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică cronică , reduc numărul spitalizărilor și cresc capacitatea funcțională și sunt recomandate pentru tratamentul tuturor pacienților cu IC stabilă, de clasa NYHA II-IV, de etiologie ischemică, cu FEVS<40%, în absența contraindicațiilor
- Antagoniștii aldosteronului
- Spironolactona și eplerenona blochează receptorii care leagă aldosteronul și, cu diferite grade de afinitate, alți receptori de hormoni steroidieni (corticosteroizi, androgeni). Spironolactona sau eplerenona sunt recomandate la toți pacienții simptomatici cu FEVS <35%

- Diureticele sunt recomandate pentru a ameliora semnele și simptomele de congestie la pacienții cu ICFER, dar efectul lor asupra mortalității și morbidității nu a fost studiat în trialuri clinice randomizate
- Digoxinul este recomandat, în primul rând, la pacienții cu IC și fibrilație atrială, pentru controlul frecvenței cardiace
- Ivabradina trebuie luată în considerare pentru a reduce riscul spitalizării în IC și a decesului de cauză cardiovasculară la pacienții simptomatici cu LVEF  $\leq 35\%$ , în ritm sinusal și o frecvență cardiacă de repaus  $\geq 70$  în ciuda tratamentului cu doza de beta-blocantă recomandată în ghiduri
- Sacubitril / Valsartanul combină un inhibitor de neprilizină cu un blocant al receptorilor de angiotensină. Ca inhibitor al neprilizinei, o enzimă care degradează peptidele natriuretice biologice active, această combinație crește nivelurile de peptide natriuretice circulante, rezultând efecte natriuretice, diuretice și vasodilatatoare [1]
- Nicorandil este un medicament cu proprietăți similare cu nitratul dar și de activare a canalului de potasiu sensibil la ATP (K + ATP). În virtutea acestui mecanism dual de acțiune, medicamentul acționează ca un vasodilatator coronarian și periferic echilibrat și reduce atât presarcina cât și postsarcina. Nicorandilul rămâne o terapie de bază utilă pentru pacienții cu angină pectorală. De asemenea, medicamentul a demonstrat efecte cardioprotectoare potențiale atunci când a fost utilizat ca parte a unei strategii de intervenție imediat după infarctul miocardic acut la pacienții cu risc crescut.

#### Terapia intervențională

- De revascularizare: by-pass-ul arterei coronare (CABG) și intervenția coronariană percutanată (PCI) sunt opțiunile de revascularizare miocardică utilizate pentru corectarea obstrucției arterei coronare și, prin urmare, utilizarea acestora la pacienții cu cardiomiopatie ischemică ameliorează durerea și prognosticul pacientului. Revascularizarea îmbunătățește supraviețuirea pacienților mai ales în prezența disfuncției VS
- Cu device-uri (ICD, CRT):  
Indicațiile ICD-ului la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sunt pentru prevenția primară și cea secundară a morții cardiace subite.  
RCT-ul este una dintre achizițiile terapeutice recente cele mai importante în tratamentul IC. Circa 20-30% dintre pacienții cu IC asociază grade diverse de asincronism intra/interventricular ce conduce la o scădere a eficienței sistolice a VS cu scăderea debitului cardiac, îmbunătățește performanța cardiacă la pacienți selectați și ameliorează simptomele și starea de bine și reduce morbiditatea și mortalitatea [15]. Indicațiile de resincronizare cardiacă sunt : clasă NYHA III/IV, FEVS $\leq 35$ , QRS $> 120$ ms

#### 1.7 Prognostic

Estimarea prognosticului de morbiditate, dizabilitate și deces ajută pacienții, familiile acestora și clinicienii să decidă privitor la tipul și momentul adecvat pentru anumite tratamente (în special decizia trecerii rapide la terapii avansate) și să asiste planificarea utilizării resurselor serviciilor sanitare și sociale.



## Contribuții personale

Insuficiența cardiacă este o cauză majoră de mortalitate și morbiditate având o prevalență de 2-3%, fiind cauza a 5% din spitalizări. Numărul de cazuri de insuficiență cardiacă este în continuă creștere datorită efectului cumulat de îmbătrânire al populației dar și îmbunătățirii supraviețuirii pacienților cu boli cardiovasculare datorită terapiei de revascularizare din boala coronariană.

Studiile epidemiologice estimează că aproximativ 40% din cazurile de insuficiență cardiacă cronică au etiologie ischemică. Atunci când se vorbește despre profilaxia aterosclerozei, scopul esențial este de prevenire sau întârzierea apariției acestor modificări, sursa de complicații grave și uneori ireversibile. Pierderea de țesut miocardic în urma unui infarct, respectiv în prezența unei ischemii cronice, este unul din factorii declanșatori pentru remodelarea ventriculară și dezvoltarea insuficienței cardiace. A devenit necesară identificarea unor metode de diagnostic eficiente care să identifice substratul ischemic al insuficienței cardiace în vederea instituirii unei atitudini terapeutice adecvate.

Prin această lucrare se dorește caracterizarea profilului pacientului cu insuficiență cardiacă prin investigații paraclinice uzuale (electrocardiogramă, analize de laborator) cât și prin teste cu imagistice utile în caracterizarea structurii și funcției cardiace (ecocardiografie) și a substratului acesteia (coronarografia) împreună cu examinarea capacitații de efort (testul de efort cardiopulmonar și testul de mers 6 minute).

Un alt deziderat al acestei cercetări este îmbunătățirea prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică prin utilizarea de terapii medicamentoase consacrate prin studii clinice, revascularizarea miocardică adecvată dar și medicație inovativă. S-a evaluat eficacitatea tratamentului cu Nicorandil pe un grup mic de pacienți

Lucrarea de față a fost structurată în trei studii, primul retrospectiv pe 111 pacienți de oferă o caracterizare a patologiei în discuție, iar al doilea studiu ia în discuția strategia de revascularizare a pacientului ischemic cu patologii asociate iar al treilea studiu discută terapiile medicamentoase recomandate de ghiduri și un studiu este prospectiv, pe o cohortă mică de pacienți ce studiază utilizare unui activator al canalelor de potasiu în tratamentul insuficienței cardiace.

### **Studiul I - Morbiditatea și mortalitatea în insuficiența cardiacă ischemică în funcție de simptomatologie și strategia terapeutică**

Studiul de față și-a propus realizarea următoarelor obiective:

1. Caracterizarea profilului pacienților cu insuficiență cardiacă de etiologie ischemică în funcție de severitatea simptomatologiei
2. Analizarea strategiei de revascularizare miocardică din punct de vedere al vârstei, patologiei asociate, localizării leziunilor coronariene.

### 3. Evaluarea terapiei medicamentoase și implementării recomandărilor ghidului Societății Europene de Cardiologie de Insuficiență Cardiacă la această cohortă de pacienți

#### Materiale și metode

Studiul de față este unul observațional, retrospectiv care a inclus pacienți internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu în perioada 1 ianuarie -31 decembrie 2017.

Selecția pacienților s-a efectuat consultând baza de date electronică a SCJU Sibiu. Procesul de selecție a constat în identificarea pacienților externați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă ce au efectuat coronarografie în cursul celor douăsprezece luni la Centrul de Cercetare CVASIC din cadrul SCJ Sibiu.

#### Criterii de includere:

- coronarografie efectuată la Centrul CVASIC ce a evidențiat cel puțin o leziune coronariană >50%,
- simptomatologie caracteristică insuficienței cardiace la momentul internării în Clinica de Cardiologie.

#### Criterii de excludere:

- valvulopatii primare semnificative ce pot determina simptomatologia de IC
- alte cauze decât cea ischemică care să explice simptomatologia.

Au fost selecționați 111 pacienți ce au fost urmăriți până la data 1.05.2019 a căror date s-au prelucrat și s-au analizat. Datele pacienților s-au colectat de pe fișa de externare ce a cuprins: analize de laborator, ECG, ecocardiografie, antecedente personale patologice, tratament la externare și diagnostice secundare.

S-au înregistrat durata spitalizării și evoluția post spitalizare (decesul și reinternarea pe secția Cardiologie) până la data 1 Mai 2019.

Au fost adunate date privind tratamentul primit la externare de pacienții aflați în studiu și s-a analizat aderența la ghidul de Insuficiență Cardiacă 2016 al Societății Europene de Cardiologie.

Am structurat această parte în trei studii care au urmărit separat elemente clinice, ecocardiografice, angiografice din prisma terapiei de revascularizare și a terapiei medicamentoase.

## 2.1. Implicații clinice, ecocardiografice și angiografice asupra simptomatologiei la pacienții cu insuficiența cardiacă de etiologie ischemică

### Rezultate și Discuții

În studiu au fost incluși 111 pacienți, cu vârste cuprinse între 41 și 86 de ani cu o vârstă medie a pacienților de  $62,68 \pm 0,98$  ani.

Toate caracteristicile populației de studiu și toți parametrii urmăriți la nivelul acestui grup de pacienți au fost exprimați în funcție de Clasa funcțională NYHA în care s-au încadrat pacienții la internare, fiind descrise astfel 3 loturi: clasa I și II au fost grupate iar celelalte au constituit loturi diferite.

Durata medie de spitalizare este de  $8,5 \pm 0,415$  zile cu un minim de 2 zile și un maxim de 29, fiind mai lungă în cazul pacienților ce s-au prezentat cu o simptomatologie mai gravă, aflați în Clasa funcțională NYHA III și IV decât a celor cu simptomatologie moderată.

Durata medie a spitalizării a fost diferită la cele trei clase, astfel cu cât simptomatologia la internare a fost mai gravă cu atât spitalizarea a fost mai lungă. Grupul pacienților în clasa Nyha II au avut o medie a spitalizării de 8 zile, pe când media spitalizării pacienților internați în Clasa Nyha IV a fost de 11 zile. Durata medie de spitalizarea în studiul nostru fost mai mare decât în alte studii de insuficiență cardiacă, unde durata medie de spitalizare este 6 zile

Diabetul zaharat a fost întâlnit la 41,37% din pacienții aflați în Clasa NYHA II, 36,3% din pacienții aflați în Clasa NYHA III și 33,3% din pacienții aflați în Clasa NYHA IV.

Prezența diabetului zaharat printre comorbidități a fost prezentă la 38.73% din pacienții incluși în studiu fără a fi diferențe semnificative cu rezultatele altor studii asemănătoare. În studiul ASPIRE IV [18], incidența diabetului zaharat la pacienții cu insuficiență cardiacă de etiologie ischemică a fost de 38.5% fără să existe diferențe între stadiile insuficienței cardiace iar în studiul MERIT-IF incidența diabetului zaharat a fost 37.3%

S-a observat faptul că în clasele funcționale I-II incidența hipertensiunii arteriale a fost mai mare de 50% (66,51 și respectiv 61,36) în timp ce în la stadiile avansate de insuficiență cardiacă incidența a fost de 44,4%.

Prezența hipertensiunii arteriale a fost în 62.12% din pacienții din studiu, fața de Registrul de Insuficiență cardiacă din Spania în care incidența hipertensiunii la pacienții cu insuficiență cardiacă este de 55,9% [16] iar în EURObservational Registry este 58% [17]. Incidența hipertensiunii arteriale la pacienții cu insuficiență cardiacă în registrul OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) a fost de 62%

Prezența accidentului vascular cerebral la pacienții din studiu a fost de 8,10% cu o incidentă mai crescută la grupul cu insuficiență cardiacă Clasă NYHA II 10,34%.

La grupul cu insuficiență cardiacă severă incidența infarctului miocardic în antecedente a fost mai crescută (44,44%) decât la celelalte grupuri (31,37%).

S-a observat că fibrilația atrială este asociată cu Clasa funcțională NYHA III și IV într-un procent crescut deci tulburările de ritm de asociază cu insuficiența cardiacă severă. Aceleași rezultate s-au observat și în alte studii unde ritmul sinusal este prezent la 87,7%, procentul fiind de 100% în stadiul II și scăzând odată cu agravarea simptomatologiei [18].

Prin prisma acestor date se poate interpreta faptul că fibrilația atrială poate să fie o consecință a progresiei insuficienței cardiace sau agravarea simptomatologiei poate fi consecința apariției fibrilației atriale, legătura dintre ele fiind bidirecțională, complexă și dificil de evaluat.

S-a evaluat prezența sindromului coronarian acut în momentul includerii în studiu. 21,6% din pacienți au prezentat sindrom coronarian acut la intrarea în studiu. 58% din pacienții cu SCA au fost în Clasa NYHA II, 42% în Clasa NYHA III și nici unul în Clasa NYHA IV.

Ecocardiografia s-a efectuat la 98 pacienți evaluându-se funcția sistolică a ventriculului stâng prin fracția de ejeție și funcția diastolică a VS. Fracția de ejeție a ventriculului stâng a avut o medie de 45,1%. Disfuncția sistolică de VS a fost întâlnită la 70% din pacienții incluși în studiu. S-a remarcat că nici un pacient din Clasa funcțională NYHA IV nu a avut FEVS > 50%.

Au existat diferențe semnificative din punct de vedere a severității simptomatologiei la cele trei grupuri realizate în funcție de FEVS, astfel că s-a conturat o corelație negativă între FEVS și clasa funcțională NYHA, care se explică prin faptul că severitatea simptomatologiei este mai mare cu atât FEVS este mai mică.

În ceea ce privește disfuncția diastolică au existat diferențe între cele trei grupuri de pacienți ( $p=0,021$ ), astfel că în grupul NYHA II disfuncția a fost ușoară (relaxare alterată: 80% din pacienți) iar în grupurile cu simptomatologie severă disfuncția diastolică a fost mai avansată.

Toți pacienții au avut o coronarografie efectuată la intrarea în studiu cu cel puțin o leziune arterială. 42,34% din pacienți au avut leziuni triconariene și 34,23% au avut leziuni biconariene. 23,45% au avut o singură leziune coronariană, dintre aceștia 57,75 s-au aflat în clasa NYHA II.

Caracteristicile angiografice ale leziunilor coronariene pot avea o mare influență asupra severității simptomatologiei insuficienței cardiace. Localizarea stenozelor semnificative hemodinamic determină teritoriul miocardic ce este afectat de ischemie.

Numărul de vase afectate nu s-a corelat cu severitatea simptomatologiei în studiul nostru, astfel că pacienții cu simptomatologie ușoară au avut în egală măsură leziuni uniconariene, biconariene și triconariene. Totuși pacienții cu leziuni triconariene s-au aflat în clasa funcțională III și IV preponderent.

S-a observat faptul că cea mai afectată arteră coronară la majoritatea grupurilor de pacienți este Artera descendentă anterioară, incidența afectării ADA fiind de 80%, cu excepția Clasei NYHA IV unde cea mai afectată este artera coronară dreaptă (88,8%).

S-au comparat curbele de supraviețuire ale pacienților în funcție de încadrarea în Clasa funcțională NYHA la internare.

Nu s-au observat diferențe semnificative statistice între cele trei grupe de pacienți încadrați cu privire la end-pointul ales, reinternare sau deces ( $p=0,260$ ).

În urma studiului nostru se poate concluziona că severitatea simptomelor de la internare este factor de prognostic pentru evoluția pacienților. Aceste rezultate sunt întărite de date din literatura de specialitate ce susțin Clasa Nyha ca un puternic factor prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă.

## **2.2 Strategia terapeutică de revascularizare la populația din studiu**

### Rezultate și Discuții

Se observă că strategia terapeutică este asemănătoare pentru cele două grupe de vârstă, jumătate din pacienți au fost tratați intervențional, un sfert au primit indicație de revascularizare chirurgicală și un sfert au fost tratați conservator.

În cadrul studiului nostru vârsta nu a jucat un rol în alegerea strategiei terapeutice de abordare a leziunilor arterelor coronare. Atât pacienții cu vârstă sub 65 ani cât și cei mai vârstnici au primit în egală măsură terapie intervențională de revascularizare, chirurgicală sau terapie medicamentoasă optimă. Studiul efectuat de Davierwala et al nu a remarcat o strategie de revascularizare potrivită pe clase de vârstă [19], de asemenea ghidul de revascularizare al Societății Europene de Cardiologie 2018 nu a inclus în criteriile de alegere a terapiei de revascularizare vârsta [20].

În funcție de prezența SCA în momentul includerii în studiu lotul de pacienți s-a divizat în două grupuri. În grupul ce a prezentat SCA la internare, pacienții au beneficiat în mai mare măsură de PCI față de celelalte strategii terapeutice ( $p=0,027$ ), astfel ca 70,8% din pacienți au fost revascularizați intervențional 16,6% au primit indicație de by-pass și 12,5% au fost tratați conservator.

S-a analizat evoluția pacienților prin studiu de supraviețuire ce a avut ca endpoint cumulativ reinternarea pentru simptomatologie datorată insuficienței cardiace și decesul. Acest studiu aduce la cunoștință că pacienții ce s-au prezentat, la includerea în studiu, cu sindrom coronarian acut au avut semnificativ statistic mai puține evenimente pe perioada de urmărire.

Pacienții ce au avut un infarct miocardic în istoric au fost revascularizați chirurgical în număr mai mare, semnificativ statistic ( $p=0,05$ ) decât pacienții fără infarct în antecedente.

Majoritatea pacienților fără boală renală cronică au fost revascularizați intervențional (50%) iar dar dintre pacienții cu boală renală cronică doar 21% au beneficiat de PCI, majoritatea au avut indicație de revascularizare chirurgicală.

S-a observat că pacienții cu diabet zaharat au beneficiat, în mai mare măsură de revascularizare chirurgicală față de celelalte metode terapeutice.

Studiul ARTS II ce a comparat evoluția pacienților ce au fost revascularizați prin PCI cu bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent vs. by-pass la pacienții diabetici a avut ca rezultate superioritate stenturilor drug eluding față de bare metal, dar inferioritate lor față de by-pass [21]. Rezultate asemănătoare a avut și trialul FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) [22] demonstrând superioritatea intervenției chirurgicale la pacienții diabetici.

Revascularizația chirurgicală a fost soluția terapeutică pentru pacienții cu disfuncție sistolică de ventricul stâng.

Datele care compară revascularizarea chirurgicală cu terapia medicamentoasă există din trialului STICH. O analiză din acest studiu a arătat că terapia chirurgicală poate fi efectuată cu rate acceptabile de mortalitate la 30 de zile (5,1%) la pacienții cu disfuncție VS (FEVS  $\leq$ 35%). O extindere a urmării trialului STICH (STICHES) cu 10 ani, susține un beneficiu semnificativ în supraviețuire a by-pass-ului combinat cu terapia medicamentoasă față de terapia medicamentoasă singură [23].

Pacienții cu leziune de trunchi de arteră coronară stângă au fost îndrumați spre revascularizare chirurgicală în 71,42% din cazuri.

S-au găsit diferențe semnificativ statistice între terapia de revascularizare în funcție de numărul leziuni coronariene ( $p=0,000$ ). Astfel ca pacienții cu o leziune au fost tratați în egală măsură conservator și prin PCI, leziunile bicoronariene au fost revascularizate intervențional în jumătate din cazuri și doar la 13% din pacienți revascularizația s-a efectuat chirurgical. Pacienții tricornarieni au primit tratament chirurgical în 81% din cazuri.

Dovezile curente indică că PCI este o alternativă adecvată la by-pass în afectarea de TACS cu complexitate anatomică ușoară și intermediară. La pacienții cu boală de TACS și complexitate anatomică scăzută, există dovezi conform cărora rezultatele privind endpointurile clinice majore sunt similare pentru PCI și by-pass. La cei cu boala de TACS și complexitate anatomică ridicată, studiile arată supraviețuire mai bună la revascularizarea chirurgicală.

## 2.3 Terapia medicamentoasă din insuficiența cardiacă ischemică

### 2.3.1 . Aderența la recomandările actuale ale Ghidului de Insuficiență Cardiacă din 2016 al Societății Europene de Cardiologie

#### Rezultate și discuții

Terapia de bază a populației din studiu este descrisă prin apartenența la clasele terapeutice clasificate în funcție de mecanismul de acțiune: betablocante (66,6%), inhibitori ai enzimei de conversie și sartani (66,6%), diuretice (47%), antiagregante (aspirina și inhibitori ai receptorilor pentru ADP, P2Y12) (83%), anticoagulante (18%), nitrați (49,5%).

Indicii de aderență au fost calculați pentru fiecare clasă de medicamente de indicație IA dar și pentru toate trei clasele (indicele global de aderență).

- Indicele de aderență la betablocante  $78,36 \pm 2,63\%$
- Indicele de aderență la IECA/sartani este  $76,02 \pm 2,71\%$
- Indicele de aderență la diuretice este  $82,06 \pm 2,98\%$
- Indicele global de aderență este  $72,96 \pm 2,45\%$ .

Există diferență semnificativă statistic între disfuncția sistolică a ventriculului stâng și nivelul de aderență al tratamentului la indicațiile ghidului, astfel că pacienții cu FEVS > 50% (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată) au un nivel de aderență mai scăzut iar pacienții cu FEVS scăzută (insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică de ventricul stâng) au o aderență mai bună la indicațiile ghidului.

Studiul nostru ilustrează aderența recomandărilor tratamentului farmacologic la indicațiile actuale ale ghidului ESC la nivel local. Rezultatele situează gradul de aderență mai jos decât alte studii efectuate pe subiecți cu caracteristici asemănătoare. Astfel indicele global de aderență este 73%, față de cel din studiul ASPIRE IV cohorta germană ce are un indice de 96. Indicele de aderență la  $\beta$ -blocante este 78%, față de 90% redatele din ASPIRE IV. Aderența IECA în lotul nostru este de 76%, de asemenea mai scăzută față de ce din lotul ASPIRE IV. Totuși rezultatele noastre relevă o aderență superioară față de studiul MAHLER în ceea ce privește aderența  $\beta$ -blocante (58% MAHLER), dar și a indicelui global 60%.

Se remarcă faptul că o aderență superioară există la pacienții cu ICFER față de cei cu ICFEP. O posibilă explicație la această observație este dificultatea de management a pacienților cu ICFEP datorită datelor limitate în medicina bazată pe dovezi, recomandările ghidurilor fiind relative.

### **2.3.2 Noi terapii vasodilatatoare cu efect potențial benefic în insuficiența cardiacă ischemică**

Scopul lucrării este demonstrarea îmbunătățirii evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă cu substrat ischemic după ce au urmat tratament cu Nicorandil. Astfel lucrarea de față și-a propus următoarele obiective:

1. Caracterizarea celor două loturi de pacienți urmărind parametrii clinici și biologici
2. Analiza parametrilor ecocardiografici la grupul de pacienți
3. Evaluarea capacitații de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă în funcție de tratament
4. Stabilirea existenței unor eventuale asocieri între parametrii biologici, funcționali și ai capacitații de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică

#### Materiale și Metode

Studiul actual este realizat prospectiv, pe un lot de 12 pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă, internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu în perioada august-octombrie 2016.

#### Criterii de includere:

- diagnosticul de insuficiență cardiacă clasă funcțională Nyha II-III;
- etiologia ischemică a insuficienței cardiace prin efectuare de coronarografie;
- ritmul sinusal;
- prezența disfuncției sistolice;
- posibilitatea efectuării probei de efort pe cicloerometru.

#### Criterii de excludere:

- prezența de valvulopatii primare semnificative;
- simptomatologie severa Clasa Nyha IV
- evenimente cardiovasculare majore în ultima lună.



Au fost selecționați 12 pacienți ce au fost împărțiți aleator în două grupuri. Primul grup, denumit Grupul Nicorandil a primit tratament cu Nicorandil 20 mg de două ori pe zi timp de 5 zile. Toți pacienții au primit tratamentul standard pentru insuficiență cardiacă ( betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie / sartani , mineralocorticoizi și diuretice). Nici un pacient nu a primit tratament cu medicație cu efect inotropic pozitiv (dopamină, dobutamină, levosimendan, noradrenalină).

A fost evaluat nivelul BNP-ului pentru fiecare pacient la intrarea în studiu și în a cincea zi folosind analizatorul Biosite Triage MeterPro și kituri imunofluorescență Quidel Triage Profiler SOB Panel .

Tuturor pacienților le-a fost efectuată evaluare ecocardiografică de același medic cardiolog. S-a utilizat ecograful Siemens Acuson CV70 cu sonda P4-2. Au fost utilizate modurile 2D, M-mode, Doppler color continuu, Doppler pulsat, Tissue Doppler.

Fiecărui pacient i s-a efectuat test de efort cardiopulmonar maximal sau limitat de simptome în a cincea zi de la intrarea în studiu. S-a utilizat aparatul Cortex Metalyser General Electric. Pacienții au fost monitorizați ECG în 12 derivații în timpul efortului. Testul de efort s-a realizat pe cicloergometru e-Bike , cu sarcină incrementală de 8-12W/min în funcție de estimarea capacității de efort a fiecărui pacient.

S-a efectuat testul de mers 6 minute pentru fiecare pacient anterior de externare. În timpul testului de mers s-a notat distanța efectuată în 6 minute, saturația oxigenului inițial, la 2 minute, la 4 minute la 6 minute și la 2 minute după oprire.

Pacienții au fost urmăriți timp de 16 luni. S-au evaluat numărul de zile de la externe până la înrăutățirea simptomatologiei cu necesitate de internare

## Rezulate și Discuții

Vârsta medie a grupului Nicorandil a fost  $63.83 \pm 4.19$  ani, iar vârsta medie a grupului Caz Martor  $69.67 \pm 5.2$  ani.

S-a comparat durata spitalizării la cele două loturi de pacienți. Durata medie de spitalizare la lotul tratat cu Nicorandil a fost mai scurtă decât la caz-martor dar fără a avea semnificație statistică ( $7.17 \pm 0.833$  respectiv  $7.33 \pm 0.760$  ).

Au fost evaluați mai muți parametri ce caracterizează funcția sistolică a ventriculului stâng și s-au comparat între cele două loturi.

FEVS globală s-a evaluat prin metoda Simpson modificată aplicată în fereastra apical patru camere. Valoarea medie în grupul Nicorandil a fost  $39.33 \pm 15.17$  iar în grupul martor  $39.83 \pm 14.75$  fără a exista semnificație statistică ( $p=0,95$ ).

Măsurarea parametrului MAPSE s-a efectuat în fereastra apical patru camere în modul M. Valoarea medie lui MAPSE în grupul Nicorandil a fost  $11.20 \pm 2.55$  iar în grupul martor  $12.08 \pm 5.12$  fără a exista diferența statistic semnificativă ( $p=0,378$ ).

În studiul nostru au fost utilizate mai multe măsurători pentru analiza în detaliu a funcției sistolice a ventriculului stâng. Excursia sistolică a planului inelar mitral (MAPSE) este un marker ecocardiografic derivat în modul M al funcției longitudinale a ventriculului stâng.

Disfuncția diastolică a ventriculului stâng a fost evaluată prin utilizarea raportului E/A a fluxului diastolic transmitral și a raportului E/e'. S-au observat diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri de pacienți ( $p=0,05$ ), astfel că pacienții din grupul Nicorandil au avut o disfuncție diastolică mai avansată. Pacienții din grupul nicorandil au avut disfuncție diastolică avansată, jumătate din ei având un profil diastolic transmitral de tip restrictiv. În grupul martor nici un pacient nu a avut profil restrictiv, 83% au avut profil de relaxare întârziată

Valoarea medie a raportului E/e' la grupul Nicorandil a fost  $8.13 \pm 0.77$  iar la grupul martor  $6.62 \pm 2.24$ , fără a exista diferențe semnificative statistice ( $p=0,177$ ).

În acest studiu au fost măsurate nivelele BNP-ului la fiecare pacient, la momentul intrării în studiu și în ziua a cincea. S-a calculat evoluția BNP-ului ca diferența între nivelul BNP-ului la internare și nivelul BNP-ului în ziua a cincea.

Se observă reducerea în proporție mai mare a nivelului BNP-ului la a cincea zi în cazul grupului Nicorandil (221) față de grupul martor(-30), reducere ce are semnificație statistică ( $p=0,038$ ).

Valorile prognostice ale BNP-ului sunt binecunoscute, având valoare predictivă independentă asupra supraviețuirii. O metaanaliză asupra importanței valorii prognostice a BNP-ului a arătat că fiecare creștere cu 100 pg/ml s-a asociat cu o creștere de 35% a riscului relativ de deces.

Evaluarea capacității de efort s-a realizat prin două teste consacrate în acest domeniu, Testul de efort cardiopulmonar și testul de mers 6 minute.

S-a măsurat rata consumului maxim de oxigen la pacienții din studiu și s-a comparat media celor două grupuri.  $VO_2$  mediu la grupul Nicorandil a fost mai scăzut decât la grupul martor (grup Nicorandil  $9.20 \pm 1.09$ , respectiv grup martor  $11.20 \pm 2.9$ ). Consumul maxim de oxigen a fost scăzut la ambele grupuri sub valoarea prag de 14 ml/kg/min.

Rezerva respiratorie este un parametru de prognostic independent important la pacienții cu insuficiență cardiacă și se calculează ca raportul  $VE/VCO_2$ , unde VE este ventilația minut și  $VCO_2$  este volumul de dioxid de carbon expirat.

S-au comparat mediile rezervei respiratorii la cele două loturi de pacienți. În grupul Nicorandil rezerva respiratorie este superioară grupului martor (panta  $VE/VCO_2$  este mai mică), având semnificație statistică ( $p=0,022$ ). Valoarea medie a rezervei respiratorii în grupul Nicorandil este  $32.30 \pm 2.58$  iar în grupul martor  $37.70 \pm 3.38$ .

Rezerva ventilatorie ilustrează în ce măsură ventilația minut a atins valori apropiate de ventilația maximă în timpul TE. Valorile acesteia nu sunt influențate de vârstă. Panta VE / VCO<sub>2</sub> este un predictor puternic a evenimentelor la pacienții cu insuficiență cardiacă [24]. O pantă VE / VCO<sub>2</sub> > 34 până la 36 identifică pacienți cu IC cu risc crescut și oferă informații importante despre prognostic, superioare VO<sub>2</sub>max [25].

Distanța de mers în șase minute a fost măsurată pentru fiecare pacient. S-au comparat mediile distanțelor celor două grupuri și s-a observat că grupul tratat cu Nicorandil a avut o distanță medie mai mare (396±87,1 metri) față de grupul martor (320,83±118 metri) fără ca diferența să fie statistic semnificativă (p=0,234).

Distanța medie parcursă de pacienții din studiul nostru a fost 355 metri, mai crescută la grupul trata cu nicorandil (396 metri) față de grupul martor (320 metri). Distanța medie parcursă la testul de mers 6 minute în trialul HF-ACTION a fost 377 metri, testul fiind efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă și FEVS<50%, caracteristici asemănătoare cu cele ale populației studiului nostru

Presiunile de umplere a ventriculului stâng s-au corelat puternic negativ cu rata consumului de oxigen, astfel cu cât presiunile de umplere au fost mai crescute, consumul maxim de oxigen a fost mai scăzut, având semnificație statistică (r=-0,787, p=0,02). Mai multe studii din literatura de specialitate au demonstra aceasta corelație.

Presiunile de umplere estimate prin raportul E/e' s-au corelat negativ puternic cu durata testul de efort cardiopulmonar, cu semnificație statistică, astfel ca durata testului a fost cu atât mai lungă cu cât presiunile diastolice din VS au fost mai scăzute (r=-0,725, p=0,042).

A fost analizată relația dintre rezerva respiratorie și distanța parcursă la testul de mers 6 minute și s-a observat o corelație negativă semnificativă statistic între panta VE/VCO<sub>2</sub> și distanța de mers (r= -0.663, p=0.037), astfel rezerva respiratorie este mai mare la distanța parcursă este mai mare. Datele analizate în studiul nostru observă o corelație semnificativă între distanța de mers în timpul TM6M și eficiența ventilatorie măsurată în timpul TECP (r= -0,663, p=0,037). În studiul lui Forman et al s-au publicat rezultate asemănătoare cu privire la corelația celor doi parametri (r=-0,26, p=0,0001) [26], folosind baza de date a trialului HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training).

## **Concluzii generale**

1. Durata spitalizării la pacienții cu insuficiență cardiacă se corelează cu gravitatea simptomatologiei.
2. Fibrilația atrială se asociază cu agravarea simptomatologiei.
3. FEVS se corelează invers cu clasa funcțională NYHA.
4. Gradul disfuncției diastolice se corelează direct cu severitatea simptomatologiei.

5. Nu există corelație între numărul de leziuni coronariene și severitatea simptomatologiei insuficienței cardiace.
6. Nu există corelație între localizarea leziunilor coronariene și severitatea simptomatologiei insuficienței cardiace.
7. Strategia de revascularizare nu implică vârsta în planul decizional.
8. Pacienții ce se prezintă cu sindrom coronarian acut sunt revascularizați preponderent intervențional.
9. Prezența infarctului miocardic în antecedente înclină spre revascularizare chirurgicală.
10. Pacienții cu boală cronică de rinichi au fost revascularizați chirurgical.
11. Pacienții cu diabet zaharat au fost revascularizați chirurgical.
12. Disfuncția sistolică a ventriculului stâng a determinat decizia de revascularizare chirurgicală.
13. Boala uni- și bivasculară coronariană a fost corectată intervențional, iar boala trivasculară a fost rezolvată chirurgical.
14. Stenoza trunchiului arterei coronare stângi a fost tratată chirurgical.
15. Nu există diferențe semnificative între supraviețuirea cele trei abordări de revascularizare întrucât lotul a fost heterogen.
16. Clasele de medicamente utilizate în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă sunt: IECA / sartani, diuretice, vasodilatatoare, antitrombotice și  $\beta$ -blocante.
17.  $\beta$ -blocante au fost prezente la 66,6% din pacienți în terapia recomandată la externare, fiind în proporție mai mare la pacienții cu ICFER.
18. Mortalitatea a fost mai mică la pacienții ce au avut în tratament  $\beta$ -blocante.
19. IECA și sartanii au fost indicați la 66,6% din pacienți la externare, aceștia având o mortalitate mai scăzută
20. Jumătate din pacienți au fost tratați cu diuretice, fără a le îmbunătății prognosticul.
21. Aderența globală la recomandările ghidului de management al insuficienței cardiace a Societății Europene de Cardiologie este 73%, fiind sub media europeană actuală.
22. Aderența globală la recomandările ghidului este superioară pentru ICFER.
23. Terapia cu vasodilatatoare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică are un efect benefic îmbunătățind capacitatea de efort.

## Bibliografie

1. Ponikowski P, V. A. . 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure . European Heart Journal ,2016; 2129–2200.
2. Sabatine MS, C. C. Approach to the patient with chest pain. În Braunwalds Heart Disease. Philadelphia: Elsevier.2012; p. 1076.
3. Wong, ND . Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. Nature Reviews. Cardiology. 2014;11 (5): 276–89
4. Pepine C , Nichol WW. The Pathophysiology of Chronic Ischemic Heart D iseas . Clin. Cardiol. 2007: I4-I9
5. Mereuta A. Angina pectorala stabila. In: Ginhina C, editor. Mic tratat de cardiologie. 2nd ed. Editura Academiei Romane (2017), 270-286
6. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:2539–2550
7. Bouchard JL, Aurigemma GP, Hill JC, Ennis CA, and Tighe D.A. Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. Am J Cardiol. 2008; 101: 1673–1676
8. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. J Am Soc Echocardiogr. 1997; 10: 271–291
9. Jurcut R, Andrei O, Ghinghina C. Evaluarea ischemiei miocardice. In Ginhina C. Esențialul în ecocardiografie. 2ed. Ed Medicală Antaeus. 2013. P 75-109
10. Bellenger NG, Burgess M, Ray SG, et al: Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by two-dimensional echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance: Are they interchangeable?. Eur Heart J 2000; 21:1387
11. Schwitter J, Aray A: Assessmant of cardiac ischaemia and viability: role os cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J 2011; 32: 799-813
12. Greenberg B, Kahn AM. Clinical assessment of heart failure. În Braunwalds Heart Disease. Philadelphia: Elsevier.2012; p. 505

13. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvechio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, Stewart R, Jhund PS, Desvigne-Nickens P, Panza JA, Bonow RO, Sun B, San TR, Al-Khalidi HR, Rouleau JL, Velazquez EJ, Cleland JGF. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2092–2100.
14. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al . Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669–677.
15. Sohaib SMMA, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015;3:327–336.
16. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel, O, Leiro MC, Drozd J. (2010), EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*, 12: 1076-1084
17. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Sanz-Julve M Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry .*Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):785–793
18. Morbach C, Wagner M, Güntner S, et al. Heart failure in patients with coronary heart disease: Prevalence, characteristics and guideline implementation - Results from the German EuroAspire IV cohort. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):108
19. Davierwala PM, Mohr FW. Myocardial revascularization: do age and sex matter?. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):E1244–E1248.
20. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019 Jan 7;40(2):87-165
21. A.P. Kappetein, S.J. Head, M.C. Morice, et al., SYNTAX Investigators Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial *Eur J Cardiothorac Surg*, 43 (2013), pp. 1006-1013
22. P.W. Serruys, Y. Onuma, S. Garg, et al., for the ARTS II Investigators 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. 1093-110

23. M.E. Farkouh, M. Domanski, L.A. Sleeper, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes *N Engl J Med*, 367 (2012), pp. 2375-2384
24. Jaussaud J, Aimable L, Douard H. The time for a new strong functional parameter in heart failure: the VE/VCO<sub>2</sub> slope. *Int J Cardiol* 2011;147:189–90.
25. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, Beckers P, Vrints C, Vissers D. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation—a systematic review and descriptive meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;182:476–86
26. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2653–2661