

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

ROLUL TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS DE MODULARE NEUROHORMONALĂ ÎN PROGNOZA ÎNDEPĂRTATĂ A PACIENȚILOR CU DISFUNȚIE SISTOLICĂ ISCHEMICĂ A VENTRICULULUI STÂNG

Eleonora Vataman, prof. univ., dr. hab. în medicină,
Dorin Lîsîi, conf. cerc., dr. în medicină, **Silvia Filimon**, cercet. șt., dr. în medicină,
Oxana Priscu, cerc. șt., dr. în medicină, **Aliona Grivenco**, cerc. șt.,
Larisa Morcov, șefă Dispensar Cardiologic, **Snejana Cucută**, cerc. stagiar
IMSP Institutul de Cardiologie

Din 900 milioane de locuitori ai țărilor membre ale Societății Europene de Cardiologie nu mai puțin de 10 milioane au insuficiență cardiacă (IC) [1]. Prevalența insuficienței cardiace (IC) în populația Europei de Vest este estimată la 1-2%, iar incidența este aproximativ de 5-10 la 1000 de persoane pe an [2]. Prognoza pacienților cu IC este nefavorabilă, deoarece după 1 an de la apariția semnelor de IC supraviețuiesc 70% din pacienți, conform rezultatelor studiului Framingham, iar după 5 ani rămân în viață numai 35% din acești bolnavi [3]. Aproximativ jumătate din pacienții cu IC decedază subit, adică când starea lor clinică și hemodinamică este stabilă și de aceea identificarea pacienților cu risc înalt de moarte subită este deosebit de importantă, deoarece ei trebuie supuși unei tactici de tratament mai agresive [4].

Ghidurile recente recomandă blocada neurohormonală cu beta-adrenoblocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei II, antagoniștii receptorilor angiotenzinei II și antagoniștii aldosteronei, ca o parte din strategia de tratament a pacienților cu IC, deoarece administrarea remediilor din aceste grupe de medicamente ameliorează prognoza pacienților cu insuficiență cardiacă prin reducerea ratei de mortalitate și internări repetate [5, 6].

Scopul acestui studiu a constat în supravegherea de durată a pacienților cu diferit grad de insuficiență cardiacă sub influența tratamentului medicamentos cu efect de modulare neurohormonală și determinarea parametrilor clinici și funcționali, care pot influența prognoza pacienților cu insuficiență cardiacă.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 191 de pacienți cu insuficiență cardiacă (IC), clasa funcțională (CF) II - III NYHA, de origine ischemică, care a fost confirmată prin datele clinice, ECG, ECG în efort fizic, EcoCG, și la necesitate, ale coronaroangiografiei și cu disfuncție sistolică a VS (FE a VS < 50%).

Criteriile de excludere au fost: prezența fibrilației atriale, a blocului atrioventricular și sino-atrial de gradul II-III, pacienți cu angor pectoral instabil, insuficiență cardiacă CF IV NYHA, valvulopatii, hipertensiune arterială necontrolată, prezența patologiei concomitente severe – patologie bronhopulmonară cu IR II-III, insuficiență renală și hepatică, anemii, maladii ale aparatului locomotor sau sechele ale unui accident vascular cerebral cu consecințe, care pot limita activitatea pacientului. Caracteristica clinică a pacienților la momentul includerii în studiu este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica clinică a lotului de studiu

Vârsta medie (ani)	58,2 ± 0,7
Bărbați	160 (83,8%)
Femei	31 (16,2%)
Infarct miocardic vechi	185 (96,9%)
Infarct miocardic non Q	37 (20%)
Anevrism al VS	96 (51,9%)
Coronaroangiografia	57 (29,8%)

Angioplastia coronariană	21 (11%)
By-pass aorto-coronar	20 (10,5%)
Hipertensiune arterială	141 (73,8%)
Diabet zaharat, tip 2	39 (20,4%)
Accident vascular cerebral	11 (5,8%)
Bronhopneumopatie cronică obstructivă	14 (7,3%)
Fumători	41 (21,5%)
Angor pectoral	159 (83,2%)
IC CF II NYHA	59 (30,9%)
IC CF III NYHA	132 (69,1%)

Pacienții incluși în studiu au fost investigați la etapa inițială, la 3, 6 și 12 luni de supraveghere. Conform chestionarului, s-au efectuat următoarele investigații: examenul clinic; ECG standard în 12 derivații; radiografia cutiei toracice; testul „mers plat 6 min.”; înregistrarea ECG în 24 de ore, conform metodei Holter (sistemul Philips Zymed Digitrak+), cu analiza variabilității ritmului cardiac și duratei intervalului QT; elasticitatea arterială și indicii hemodinamicii centrale s-au determinat prin intermediul dispozitivului „SV Profilar CR 2000” (HDI Minnesota); examenul EcoCG a fost efectuat în regim bidimensional la aparatul ALLOCA (Japonia) după metoda Harvi Feidhenbaum; metodele de laborator au inclus determinarea analizei generale a sângelui; aprecierea bilirubinei generale, directe și indirecte, prin metoda calorimetrică; alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, creatinina prin metoda kinetică.

Pacienții incluși în studiu au administrat următoarele grupuri de medicamente: nitrați – 63,1% din pacienți, acid acetilsalicilic – 98,1%, furosemidă – 67,5%, spironolactonă – 86,3%, beta – adrenoblocante – 97,2%, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei II – 100%, tratament hipolipimeant cu statine – 54,4%, antidiabetice orale – 18,8%.

Rezultate

1. Evaluarea parametrilor clinici și instrumentali pe parcursul perioadei de supraveghere

Pe parcursul a 12 luni de supraveghere din studiu au fost eliminați 12 pacienți (6,3%), din cauza incomplianței. Rata de mortalitate a constituit 9,9% (19 pacienți). În grupul de pacienți cu IC CF II NYHA au decedat 4 pacienți (6,8%) vs 15 pacienți (11,4%) din cei cu IC CF III NYHA ($p < 0,05$).

Rata de respitalizări a fost de 6,2% la 3 luni, 13,9% la 6 luni și 37,1% la 12 luni de studiu. Au fost mai multe internări repetate la pacienții cu IC CF III NYHA (tabelul 2).

Tabelul 2

Rata de respitalizări la pacienții cu IC CF II și III (NYHA)

Re-spitalizări	3 luni		6 luni		12 luni	
	IC CF II NYHA	IC CF III NYHA	IC CF II NYHA	IC CF III NYHA	IC CF II NYHA	IC CF III NYHA
N-au avut	56 (98,3%)	64(90,1%)	53 (98,2%)	65 (78,3%)	42 (84%)	58(52,7%)
Din motive cardiace	1 (1,7%)	7 (9,9%)*	1 (1,8%)	15 (18,1%)*	7 (16%)	52 (47,3%)*
Din alte motive	0	0	0	3 (3,6%)	0	0

Notă: * - diferența dintre grupuri este semnificativă ($p < 0,001$)

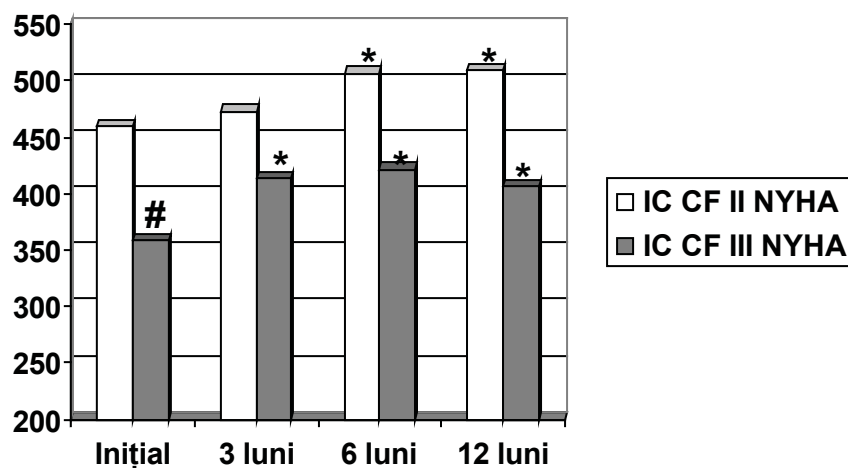
În urma efectuării testului „mers plat 6 min.” la pacienții din lotul de studiu s-a constatat, că pe parcursul perioadei de supraveghere s-au redus valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD), ale frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) în repaus și TAD la sfârșitul efortului, iar distanța parcursă în test s-a majorat concludent la 3, 6 și 12 luni de supraveghere (tabelul 3).

Rezultatele testului „mers plat 6 min.” la etapele de studiu

Parametrul	Inițial (138 pct)	3 luni (74 pct)	6 luni (84 pct)	12 luni (107 pct)
TAS inițial (mmHg)	130 ± 1,4	127 ± 1,5	127 ± 1,3*	125 ± 1,2*
TAD inițial (mm Hg)	84,8 ± 1,0	85,1 ± 1,3	82,3 ± 0,9*	80,8 ± 0,8*
FCC inițial (bt/min)	74,8 ± 0,9	68,8 ± 1,2*	68,4 ± 0,8*	71,8 ± 1,0*
Distanța (m)	385 ± 8,8	449 ± 11,2*	453 ± 10,3*	415 ± 12,6*
TAS finală (mm Hg)	156 ± 2,0	156 ± 2,5	153 ± 2,0	152 ± 2,0
TAD finală (mm Hg)	100 ± 1,2	104 ± 1,9	99,2 ± 1,5	96,1 ± 1,3*
FCC finală (bt/min)	93,8 ± 1,1	90,5 ± 1,5	89,0 ± 1,0*	93,0 ± 1,2

Notă: * - $p < 0,05$, comparativ cu valorile inițiale

Distanța parcursă în testul „mers plat 6 min.” s-a majorat atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA (figura 1).



Notă: * - $p < 0,05$, comparativ cu valorile inițiale

- diferența dintre grupuri este semnificativă ($p < 0,05$)

Figura 1. Distanța (m) parcursă de pacienții cu IC CF II și III (NYHA) în testul „mers plat 6 min.” la etapele de studiu

Valorile parametrilor de timp ai variabilității ritmului cardiac au avut o tendință de creștere pe parcursul perioadei de supraveghere, dar numai la 6 luni de supraveghere s-au constatat majorări concludente ale valorilor ASDN și SDANN (tabelul 4). Dintre parametrii spectrali ai variabilității ritmului cardiac s-au modificat concludent parametrii TotP și HfP, valorile cărora la 6 luni s-au majorat cu 18,7% și 38,5%, respectiv, și la 12 luni de supraveghere – cu 22,8% și 26,8%, respectiv. Raportul dintre componentele de frecvență joasă și înaltă ale variabilității ritmului cardiac (Low/High) a avut o tendință de descreștere pe parcursul perioadei de supraveghere.

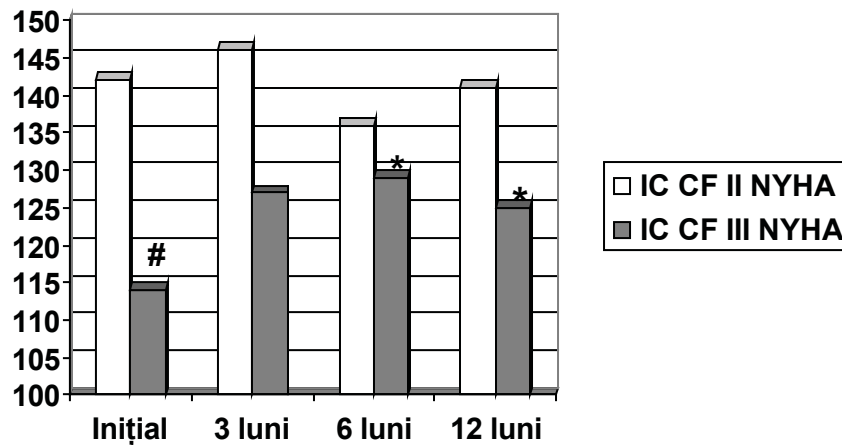
Parametrii variabilității ritmului cardiac la etapele de studiu

Parametrul	Inițial (140 pct)	3 luni (65 pct)	6 luni (73 pct)	12 luni (105 pct)
SDNN (ms)	121 ± 4,8	135 ± 8,3	131 ± 4,9	125 ± 4,5
ASDNN (ms)	57,7 ± 2,8	65,2 ± 5,6	69,3 ± 5,7*	61,0 ± 2,3
SDANN (ms)	96,9 ± 3,6	108 ± 6,5	115 ± 5,9*	104 ± 4,0

RMSSD (ms)	59,1 ± 4,9	61,3 ± 8,6	63,8 ± 6,2	56,7 ± 4,7
TotP (ms ²)	29648 ± 1757	30000 ± 2698	35196 ± 2650*	36418 ± 2203*
LfP (ms ²)	9456 ± 1026	9311 ± 1576	10992 ± 1448	10981 ± 1183
HfP (ms ²)	7054 ± 821	8139 ± 1440	11020 ± 1272*	10085 ± 868*
Low/high	1,34 ± 0,18	1,14 ± 0,22	0,99 ± 0,21	1,09 ± 0,19

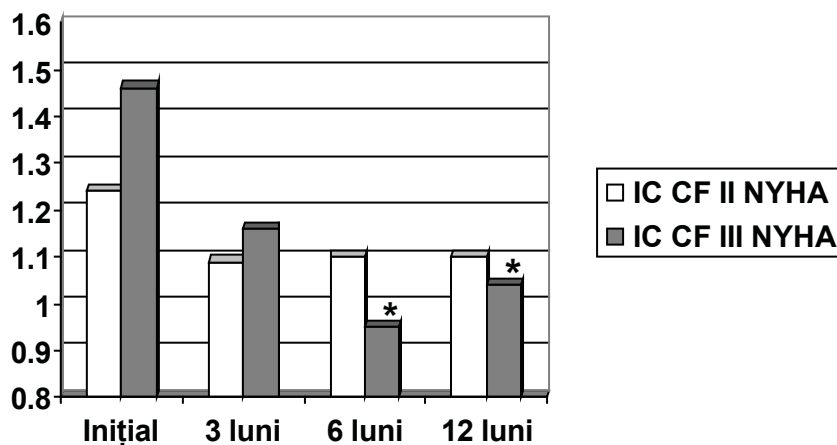
Notă: * - p < 0,05, comparativ cu valorile inițiale

Inițial, valoarea parametrului SDNN a fost mai mică la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată (CF III NYHA). Dar, pe parcursul perioadei de supraveghere s-a constatat o majorare concludentă a acestui parametru al variabilității ritmului cardiac în acest grup de pacienți (figura 2). Indicele, ce reflectă raportul între componentele de frecvență joasă și înaltă ale variabilității ritmului cardiac (low/high), a avut o tendință de micșorare la pacienții cu IC CF II NYHA și s-a redus concludent după 6 și 12 luni de supraveghere la pacienții cu IC CF III NYHA (figura 3).



Notă: * - p < 0,05, comparativ cu valorile inițiale;
- diferența dintre grupuri este semnificativă (p < 0,05)

Figura 2. Modificările parametrului SDNN (ms) la pacienții cu IC CF II și III NYHA la etapele de studiu



Notă: * - p < 0,05, comparativ cu valorile inițiale

Figura 3. Indicele raportului între componentele de frecvență joasă și înaltă ale variabilității ritmului cardiac (low/high) la pacienții cu IC CF II și III NYHA la etapele de studiu

Analiza rezultatelor ecocardiografiei au demonstrat, că după 6 și 12 luni de supraveghere s-a micșorat concludent diametrul telesistolic (DTS) al VS și presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) (tabelul 5). S-a ameliorat funcția de contracție a miocardului VS la pacienții incluși în studiu

– la 3, 6 și 12 luni s-a obținut o creștere semnificativă a FE a VS. La sfârșitul perioadei de supraveghere s-a micșorat indicele sfericității în sistolă a VS.

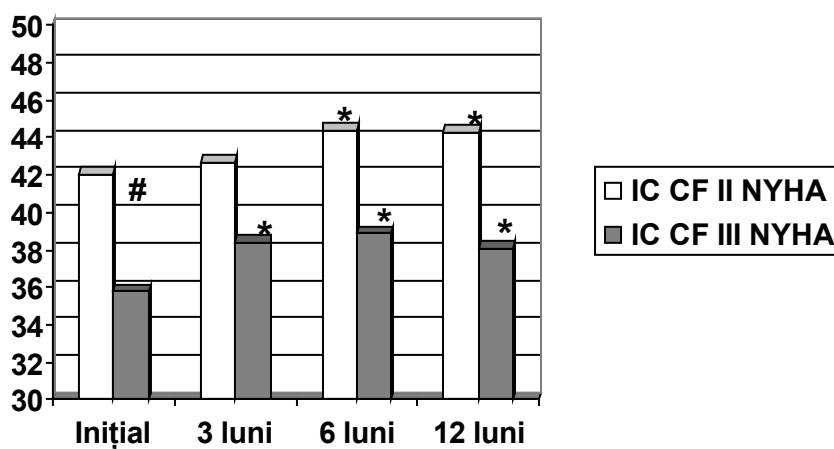
Tabelul 5

Dinamica parametrilor ecocardiografici la etapele de studiu

Parametrul	Inițial (190 pct)	3 luni (67 pct)	6 luni (128 pct)	12 luni (158 pct)
Diametrul AS (mm)	47,6 ± 0,4	47,6 ± 0,7	47,1 ± 0,5	47,9 ± 0,5
DTS al VS (mm)	53,3 ± 0,7	50,6 ± 1,6	51,0 ± 0,9*	51,2 ± 0,8*
DTD al VS (mm)	64,1 ± 0,8	61,7 ± 1,0	62,0 ± 0,8	63,4 ± 0,7
VTS al VS (ml)	134 ± 4,7	144 ± 8,9	126 ± 5,4	129 ± 4,9
VTD al VS (ml)	210 ± 5,9	215 ± 11,8	202 ± 6,8	207 ± 6,5
FE a VS (%)	37,7 ± 0,5	40,1 ± 0,9*	41,0 ± 0,9*	39,6 ± 0,7*
ISf în sistolă (un)	0,73 ± 0,01	0,68 ± 0,03	0,72 ± 0,02	0,69 ± 0,02*
ISf în diastolă (un)	0,80 ± 0,01	0,77 ± 0,04	0,80 ± 0,02	0,79 ± 0,02
PSAP (mmHg)	48,5 ± 1,2	47,5 ± 2,2	45,2 ± 1,2*	45,8 ± 1,1*

Notă: * - p < 0,05, comparativ cu valorile inițiale

Funcția de pompă a miocardului VS a fost mai redusă la pacienții cu insuficiență cardiacă mai avansată (CF III NYHA). Pe parcursul perioadei de supraveghere s-a constatat majorarea fracției de ejeecție a VS atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA (figura 4).



Notă: * - p < 0,05, comparativ cu valorile inițiale;

- diferența dintre grupuri este semnificativă (p < 0,05)

Figura 4. Dinamica fracției de ejeecție a VS (%) la pacienții cu IC CF II și III NYHA la etapele de studiu

2. Determinarea prognozei mortalității și spitalizărilor repetate

Au fost efectuate comparații între grupul de pacienți decedați și cei supraviețuitori, ale tuturor parametrilor anamnestici, clinici, instrumentali și de laborator incluși în chestionarul studiului. Diferențele semnificative între grupuri sunt prezentate în tabelul 6. S-a constatat, că pacienții decedați la momentul includerii în studiu au avut FCC în repaus și efort fizic mai înaltă, durata complexului QRS mai mare, indicii variabilității ritmului cardiac mai mici, durata intervalului QT mai mare, impedanța vasculară totală în repaus și în efort izometric dozat (EID) mai mică, indicii debitului bătaie și debitului cardiac în EID mai reduși, diametrul AD mai mare și nivelul bilirubinei totale în ser mai înalt.

Parametrii clinici și instrumentali la pacienții decedați și rămași în viață

Parametrul	Supraviețuitori	Decedați	P
FCC, bt/min	80,8 ± 1,0	87,3 ± 2,7	0,031
Durata QRS, ms	91 ± 2,1	102 ± 5,0	0,047
FCC finală în test „mers plat 6 min”, bt/min.	93,1 ± 1,2	98,3 ± 2,2	0,046
SDNN, ms	128 ± 5,3	108 ± 7,5	0,043
Total power, ms ²	30740 ± 1944	22626 ± 2996	0,030
QT Avg, msec	414 ± 11,1	517 ± 38,1	0,016
QTc > 450 msec, %	32,8 ± 4,6	65,0 ± 12,8	0,045
Impedanța vasculară totală, dyne x sec x cm ⁻⁵	152 ± 6,5	130 ± 8,7	0,043
Indicele debitului bătaie în EID, ml/m ²	37,3 ± 0,9	32,5 ± 1,9	0,038
Indicele debitului cardiac în EID, L/min/m ²	2,49 ± 0,03	2,24 ± 0,08	0,009
Impedanța vasculară totală în EID, dyne x sec x cm ⁻⁵	173 ± 6,8	142 ± 11,2	0,027
Diametrul AD, mm	44,9 ± 0,4	49,1 ± 1,6	0,018
Bilirubina totală, mmol/l	18,8 ± 1,3	28,7 ± 3,9	0,045

Notă: FCC – frecvența contracțiilor cardiace; EID – efort izometric dozat; AD – atriul drept

S-a efectuat analiza discriminantă a tuturor variabilelor parametrilor clinici și instrumentali la etapa inițială, pentru determinarea valorii lor predictive în prognoza de 1 an a mortalității. Combinația a 24 de variabile clinice și instrumentale, ca: vârsta, prezența infarctului miocardic vechi cu unda Q, diabetul zaharat și BPCO (bronhopneumopatie cronică obstructivă), indicele masei corporale, valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice, FCC în repaus, prezența semnelor radiologice de congestie în plămâni și a tulburărilor de conducere intraventriculare, distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”, valorile SDNN și ale indicelui debitului cardiac, diametrele VS în sistolă și diastolă, grosimile peretelui posterior al VS și a SIV, volumele telesistolice și telediastolice ale VS, fracția de ejeție a VS, presiunea sistolică în artera pulmonară, valorile creatininei, bilirubinei și hemoglobinei în ser, au demonstrat o precizie înaltă în determinarea prognozei pentru cei rămași în viață (91%) și pentru cei decedați (93%).

În urma analizei discriminante s-a depistat, că combinarea unui număr mai mic de variabile poate avea o putere predictivă destul de înaltă. De exemplu, în cazul combinării a 5 parametri, ca: prezența diabetului zaharat, FCC în repaus, fracția de ejeție a VS, nivelul bilirubinei totale și al hemoglobinei în ser, prognoza pentru supraviețuire a fost de 79,7%, iar pentru mortalitate – 71,5%.

Au fost efectuate comparații ale parametrilor clinici și instrumentali pentru determinarea diferențelor concludente între grupul de pacienți fără spitalizări repetate și cei cu respitalizări pe parcursul unui an de supraveghere (tabelul 7). S-a constatat, că în grupul de pacienți care au avut spitalizări repetate, au fost: mai puțini pacienți, la care în antecedente s-a efectuat revascularizare prin angioplastie coronară, mai mulți fumători și cu BPCO, mai puțini cu studii superioare, angajați la vreun serviciu și cei care au fost incluși în programul de reabilitare fizică la domiciliu, mai mulți cu IC CF III NYHA, cu semne radiologice de congestie în plămâni și cu bloc de ramură stângă al f. Hiss. Pacienții cu respitalizări au avut: FCC în repaus și în efort fizic mai înaltă, distanța parcursă în test „mers plat 6 min” mai mică, parametrii de timp ai variabilității ritmului cardiac (SDNN și ASDNN), debitul cardiac și indicele elasticității arterelor mici în EID mai mici, diametrele telesistolice și telediastolice ale VS, diametrul AS, volumul telediastolic al VS mai mari, iar fracția de ejeție a VS mai redusă.

**Parametrii clinici și instrumentali în grupurile de pacienți cu
spitalizări repetate și fără hospitalizări**

Parametrul	Fără spitalizări	Cu spitalizări	P
Angioplastie coronară	20 pct (18,2%)	1 pct (1,3%)	0,001
Fumători	13 pct (11,8%)	28 (37,3%)	0,001
BPCO	5 pct (4,5%)	9 (12%)	0,045
Studii superioare	56 pct (50,9%)	13 pct (17,3%)	0,001
Angajați	27 pct (25,5%)	9 pct (12%)	0,004
Reabilitare fizică	76 pct (69,1%)	26 pct (34,7%)	0,001
IC CF II NYHA	50 pct (45,5%)	9 pct (12%)	0,001
IC CF III NYHA	60 pct (54,5%)	66 pct (88%)	0,001
Stază venoasă în plămâni (radiologic)	51 pct (46,4%)	56 (74,7%)	0,001
Bloc de ramură stângă al f. Hiss	9 pct (8,2%)	12 pct (16%)	0,035
FCC în repaus (bt/min.)	77,2 ± 1,2	87,2 ± 1,3	0,001
Distanța parcursă în test „mers plat 6 min”, m	422 ± 11,2	327 ± 10,4	0,001
FCC finală în test „mers plat 6 min.”, bt/min.	91,1 ± 1,3	97,7 ± 2,0	0,007
SDNN, ms	129 ± 7,2	110 ± 5,1	0,039
ASDNN, ms	62,7 ± 4,2	51,9 ± 2,8	0,035
Debitul cardiac, L/min.	5,3 ± 0,13	4,8 ± 0,14	0,048
Indicele elasticității arterelor mici în EID, ml/mm Hg x 100	4,6 ± 0,32	3,4 ± 0,29	0,011
DTS VS, mm	51,0 ± 1,0	55,3 ± 0,9	0,003
DTD VS, mm	62,0 ± 1,0	67,3 ± 1,4	0,004
Diametrul AS, mm	46,1 ± 0,55	49,5 ± 0,62	0,001
VTD VS, ml	196 ± 8,5	221 ± 7,9	0,037
FE VS, %	38,9 ± 0,66	36,0 ± 0,94	0,013

Notă: BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă; EID – efort izometric dozat

Combinarea următoarelor variabile a demonstrat o putere predictivă înaltă: vârsta, revascularizarea prin angioplastie coronară până la includerea în studiu, prezența diabetului zaharat, fumatul, aderarea la programul de reabilitare fizică la domiciliu, CF NYHA a IC, prezența tulburărilor de conducere intraventriculare și distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”. Prognoza spitalizărilor repetate în acest caz a fost posibilă la 85,4% din pacienții respitalizați.

Discuții. Rata de mortalitate la pacienții incluși în studiu a fost de 9,9%, ceea ce este sub media anuală de mortalitate a pacienților cu IC demonstrată în studiile populaționale și care constituie în mediu 30% [3, 4]. Acest fapt poate fi explicat prin neincluderea în studiu a pacienților cu forme acute de IC, complianța înaltă a pacienților și aderarea lor la tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II (100%), beta-adrenoblocante (97,2%) și spironolactonă (86,3%). Aceste remedii cu efect de modulare neurohormonală sunt incluse în ghidurile moderne de tratament a IC cronice, datorită dovezilor obținute în studiile clinice, rezultatele cărora au relatat reducerea mortalității și morbidității la pacienții cu IC, care au administrat IECA II, beta-adrenoblocante și antagonișii aldosteronei [5, 6]. În studiul nostru s-a demonstrat o rată de mortalitate și spitalizări repetate mai înaltă la pacienții cu IC CF III NYHA, comparativ cu acei cu IC CF II NYHA. Clasa funcțională NYHA este recunoscută ca un indicator important al severității IC și odată cu avansarea clasei funcționale NYHA crește rata de mortalitate și morbiditate [2, 7].

Cercetările efectuate au demonstrat o corelare strânsă între rezultatele testului „mers plat 6 min.” și clasa funcțională NYHA. De asemenea, s-a constatat, că distanța parcursă în acest test corelează și cu indicii hemodinamicii centrale [8]. În studiul nostru s-au obținut rezultate similare și anume: în grupul de pacienți cu IC CF III NYHA funcția de pompă a miocardului VS a fost mai re-

dusă, distanța parcursă în timpul testului „mers plat 6 min.” a fost mai mică comparativ cu grupul de pacienți cu IC CF II NYHA. Pe parcursul perioadei de supraveghere distanța parcursă de pacienți în testul „mers plat 6 min.” s-a majorat concludent, inclusiv la pacienții cu IC mai avansată. Rezultatele testului au o valoare predictivă înaltă în prognozarea mortalității la pacienții cu IC [9, 10]. În studiul nostru s-a demonstrat, că distanța parcursă în test „mers plat 6 min.” este una din variabile, care are valoare predictivă pentru prognozarea respitalizărilor pe parcursul la 1 an.

Determinarea variabilității ritmului cardiac este una dintre metodele indirecte de evaluare a activității componentelor sistemului nervos vegetativ [11]. În insuficiența cardiacă reducerea parametrilor variabilității ritmului cardiac are o relație directă cu creșterea nivelului plasmatic al norepinefrinei, care este un indicator important al activării neuroendocrine și progresării simptomelor de insuficiență cardiacă cronică. Mecanismul de reducere a parametrilor variabilității ritmului cardiac în insuficiența cardiacă cronică constă în alterarea balanței simpato-vagale în urma hiperactivității simpatică și diminuării activității parasimpatice [12]. În studiul nostru s-a constatat, că parametrul de timp al variabilității ritmului cardiac (SDNN) a avut o valoare mai mică la pacienții cu IC mai avansată (CF III NYHA), dar pe parcursul perioadei de supraveghere acest parametru s-a majorat concludent în acest grup de pacienți, ceea ce indică la diminuarea hiperactivității simpatică sub influența tratamentului cu efect de modulare neuro-hormonală. Valoarea inițială a acestui parametru a fost mai mică la pacienții decedați și în grupul de pacienți cu spitalizări repetate. Se consideră, că componentele de frecvență înaltă ale variabilității ritmului cardiac (HfP) reflectă activitatea parasimpatică, iar cele de frecvență joasă (LfP) mai mult activitatea simpatică. Raportul LfP/HfP se consideră un indice important de evaluare în dinamică a tonusului sistemului nervos vegetativ [13]. Reducerea raportului dintre LfP și HfP (Low/High), mai concludentă la pacienții cu IC CF III NYHA, demonstrează creșterea activității parasimpatice sub influența tratamentului de modulare neurohormonală. Conform ultimelor studii stimularea parasimpatică are un efect cardioprotector la pacienții cu IC [13].

Pe parcursul perioadei de supraveghere s-a obținut o dinamică pozitivă a parametrilor ecocardiografici: s-a redus diametrul telesistolic al VS, presiunea sistolică în artera pulmonară, indicele sfericității în sistolă și s-a majorat fracția de ejeție a VS. Funcția de pompă a VS s-a ameliorat atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA. Diametrul telesistolic al VS, fracția de ejeție a VS și presiunea sistolică în artera pulmonară sunt unele dintre variabile cu cea mai mare consistență în ceea ce privește predicția independentă a evoluției IC [5].

Determinarea factorilor, care influențează rata mortalității și morbidității în IC, este importantă, deoarece poate ajuta la identificarea pacienților, care necesită o monitorizare mai intensă, un tratament sau intervenții mai agresive [14]. În studiul nostru, în urma analizei discriminante s-a demonstrat, că combinarea a 24 de variabile are o putere predictivă înaltă – s-a prognozat mortalitatea în 93% din cazuri. Acești parametri se includ în cele peste 40 de variabile prezentate în ghidul Societății Europene de Cardiologie [5], care au o influență deosebită în evoluția IC. În urma evaluării a 7599 de pacienți cu IC, înrolați în studiul CHARM, s-a obținut un model, care a inclus 21 de variabile, cu o putere de predicție înaltă a mortalității și spitalizărilor repetate [14]. Cea mai mare putere de precizie au avut 3 variabile: vârsta peste 60 de ani, prezența diabetului zaharat și fracția de ejeție a VS mai mică de 45%. Alți predictorii independenți ai riscului înalt au fost: clasa funcțională NYHA mai avansată, cardiomegalia, spitalizarea recentă (în ultimele 6 luni) din motiv de IC, sexul masculin, indicele masei corporale mai redus și tensiunea arterială diastolică mai mică. Pe o cohortă de mai mult de 11000 de pacienți a fost validat un model de prognozare a mortalității la pacienții cu IC – The Seattle Heart Failure Model [7]. În baza acestui scor s-a determinat, că fiecare din următoarele variabile: CF NYHA, etiologia ischemică a IC, doza de diuretice, FE a VS, TA sistolică, nivelul de sodiu, hemoglobină, acid uric și colesterol în ser, procentajul de limfocite au o putere predictivă independentă. De asemenea, s-a demonstrat că adăugarea la tratament a beta-adrenoblocanților, IECA II și antagoniștilor aldosteronei reduce mortalitatea prognozată de la 20% până la 8%. În studiul nostru am demonstrat, că combinarea a numai 5 variabile: prezența diabetului zaharat, FCC în repaus, fracția de ejeție a VS, nivelul bilirubinei totale și al hemoglobinei în ser are o putere predictivă destul de înaltă în prognozarea mortalității și poate fi folosită pe larg în depistarea pacienților cu risc înalt.

Concluzii:

1. Rata de mortalitate și spitalizări repetate a fost mai înaltă la pacienții cu clasa funcțională NYHA mai avansată.
2. În urma tratamentului medicamentos de modulare neurohormonală la pacienții din studiu s-a mărit distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”, s-au ameliorat parametrii variabilității ritmului cardiac, s-a majorat fracția de ejeție a VS. Dinamică pozitivă a fost obținută atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA.
3. Combinarea a 5 variabile: prezența diabetului zaharat, FCC în repaus, fracția de ejeție a VS, nivelul bilirubinei totale și al hemoglobinei în ser poate fi folosită pe larg în depistarea pacienților cu risc înalt de deces.
4. Predictorii importanți pentru prognozarea spitalizărilor repetate au fost: vârsta, revascularizarea prin angioplastie coronară până la includerea în studiu, prezența diabetului zaharat, fumatul, aderarea la programul de reabilitare fizică la domiciliu, CF NYHA a IC, prezența tulburărilor de conducere intraventriculare și distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”.

Referințe bibliografice

1. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of CHF of European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2005; 26: 1115-1140.
2. Arend Mosterd, Arno W Hoes. *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart 2007; 93: 1137-1146.
3. Lloyd-Jones D M, Larson M G, Leip E P, et al. *Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham heart study*. Circulation 2003; 106: 3068-72.
4. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I; et al. *Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model*. Circulation. 2007; 116(4): 392-398.
5. Authors/Task Force Members Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur Heart J 2008 29: 2388-2442.
6. Mariell Jessup, William T. Abraham, Donald E. Casey et al. *Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults, A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation published online Mar 26, 2009; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064.
7. Levy W C, Mozaffarian D, Linker D T, et al. *The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure*. Circulation 2006; 113: 1424-33.
8. Carlo Rostagno, Giorgio Galantini, Marco Comeglio et al. *Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure*. Eur J of Heart Failure.2(2000)273-280.
9. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ et al. *The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure*. Chest 1996;110:325-332.
10. Roul G, Germain P, Bareiss P. *Does the six-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure?* Am Heart J 1998; 136: 449-457.
11. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. *Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study*. Lancet. 2006; 367: 1674-1681.
12. Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, et al. *Neurohumoral activation in congestive heart failure: correlations with cardiac function, heart rate variability and baroreceptor sensitivity*. Am Heart J 1999; 137: 666-71.
13. Brian Olshansky, Hani N. Sabbah, Paul J. Hauptman et al. *Parasympathetic Nervous System and Heart Failure. Pathophysiology and Potential Implications for Therapy*. Circulation. 2008; 118: 863-871.
14. Stuart J. Pocock, Duolao Wang, Marc A. Pfeffer et al. *Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure* European Heart Journal 2006 27(1): 65-75.

Rezumat

191 de pacienți cu IC CF II – III NYHA de origine ischemică și cu disfuncție sistolică a VS au fost supravegheați pe parcursul a 12 luni. Pacienții au beneficiat de tratament medicamentos de modulare neuro-

hormonală: IECA II au administrat 100% din pacienți, beta-adrenoblocante – 97,2%, spironolactonă – 86,3%. S-au efectuat următoarele investigații: ECG, EcoCG, monitorizarea ECG în 24 de ore, cu analiza variabilității ritmului cardiac și intervalului QT, elasticitatea arterială, test „mers plat 6 min.”.

Rata de mortalitate în 12 luni a constituit 9,9% (6,8% la pacienții cu IC CF II NYHA vs 11,4% la acei cu IC CF III NYHA, $p<0,05$). Rata de respitalizări a fost mai mare la pacienții cu IC CF III NYHA – 88% vs 12% ($p<0,001$).

Pe parcursul perioadei de supraveghere la pacienții din studiu s-a mărit distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”, s-au ameliorat parametrii variabilității ritmului cardiac, s-a majorat fracția de ejeție a VS. Dinamică pozitivă a fost obținută atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA.

S-a obținut un model accesibil de prognozare a mortalității, care a inclus 5 variabile: prezența diabetului zaharat, FCC în repaus, fracția de ejeție a VS, nivelul bilirubinei totale și al hemoglobinei în ser.

Predictori importanți pentru prognozarea spitalizărilor repetate au fost: vârsta, revascularizarea prin angioplastie coronară până la includerea în studiu, prezența diabetului zaharat, fumatul, aderarea la programul de reabilitare fizică la domiciliu, CF NYHA a IC, prezența tulburărilor de conducere intraventriculare și distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”.

Summary

In this study 191 patients, with chronic heart failure, NYHA functional class II – III, with ischemic LV systolic dysfunction, were included. 100% of patients received angiotensin – converting inhibitors, 97, 2% – beta-blockers and 86, 3% – spironolacton.

Mortality rates for 1 year was 9, 9% (6, 8% – in patients with NYHA functional class II vs. 11,4% – in patients with NYHA functional class III, $p<0,05$). Hospitalization in 12 months was significantly less in group of patients with NYHA functional class II than those with NYHA functional III – 12% vs 88% ($p<0,001$).

During 12 months of observation the distance in the 6 min walk test was increased, the parameters of heart rate variability and ejection fraction of LV improved. Positive dynamic of these parameters obtained in both groups: with NYHA functional class II and III.

We developed a prognostic model that includes 5 variables predictors for death: diabetes, resting heart rate, LV ejection fraction, levels of bilirubin and hemoglobin.

We also developed predictor variables for heart failure hospitalization: age, PTCA in anamnesis, diabetes, smoking, including in ambulatory rehabilitation program, NYHA functional class, left bundle branch block, distance in 6 min walk test.

Резюме

В исследование были включены 191 пациент с сердечной недостаточностью (СН) функциональный класс (ФК) II – III NYHA, ишемического генеза и с систолической дисфункцией левого желудочка. Все пациенты принимали ингибиторы АПФ, 97,2% – бета-адреноблокаторы и 86,3% – спиронолактон. Длительность периода наблюдения составила 12 месяцев. Были проведены следующие исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, мониторинг ЭКГ в течение 24 часов с анализом вариабельности сердечного ритма, тест с 6 минутной ходьбой.

За время исследования смертность составила 9,9% (6,8% у больных с СН ФК II NYHA vs 11,4% у пациентов с СН ФК III NYHA, $p<0,05$). Повторных госпитализаций было больше у пациентов с СН ФК III NYHA – 88% vs 12% ($p<0,001$).

К концу исследования было достигнуто достоверное увеличение пройденного расстояния в тесте с 6 минутной ходьбой, улучшение параметров вариабельности сердечного ритма, увеличение ФВ ЛЖ. Положительная динамика была достигнута у всех пациентов вне зависимости от функционального класса NYHA.

Были определены параметры, которые имеют прогностическое значение для прогноза смертности: наличие сахарного диабета, ЧСС в покое, ФВ ЛЖ, уровень билирубина и гемоглобина в крови.

Для прогнозирования повторных госпитализаций были определены следующие клинико-инструментальные параметры: возраст, наличие чрескожной ангиопластики в анамнезе, ФК NYHA, наличие внутрисердечных нарушений проводимости, расстояние в 6 минутном тесте с ходьбой.