

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE MEDICINĂ INTERNĂ I**

DRAGOMIR T. TIBERIU LIVIU



TEZĂ DE DOCTORAT
PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE ALE
PACIENTULUI VÂRSTNIC CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător Științific

PROF. UNIV. DR. MIRELA CLEOPATRA TOMESCU

**Timișoara
2016**

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate.....	VI
Lista abrevierilor.....	VII
Indexul Figurilor.....	VIII
Indexul Tabelelor.....	IX
Mulțumiri.....	XI
I. INTRODUCERE	XII

II.PARTEA GENERALA

2.1 Insuficiența cardiacă	1
2.1.1 Definiția insuficienței cardiace	1
2.1.2 Clasificarea insuficienței cardiace.....	2
2.2 Fiziopatologia insuficienței cardiace.....	2
2.2.1 Mecanisme adaptative ale inimii.....	2
2.2.2 Contractilitatea miocardului afectat	3
2.2.3 Fiziopatologia insuficienței cardiace diastolice	4
2.2.4 Mecanisme celulare și moleculare ale disfuncției miocardice	4
2.2.5 Reglările neurohormonale, autocrine și paracrine	5
2.3 Cauzele insuficienței cardiace	6
2.4 Manifestările clinice	7
2.5 Semne obiective	10
2.6 Investigații paraclinice	11
2.6.1 Electrocardiograma.....	11
2.6.2 Radiografia toracică	11
2.6.3 Ecocardiografia.....	12
2.7 Evaluarea funcției sistolice.....	12
2.7.1 Integrala viteză-timp.....	12
2.7.2 Dt/dp - rata de creștere a presiunii în ventriculul stâng.....	13
2.7.3 Vitezele miocardice	14
2.7.4 Accelerația izovolumetrică	15
2.8 Evaluarea funcției diastolice	15
2.8.1 Evaluarea fluxului transmitral	15
2.8.2 Fluxul venos pulmonar	17
2.8.3 Viteza de propagare a fluxului mitral	17
2.8.4 Vitezele inelului mitral.....	18
2.9 Tratatamentul insuficienței cardiace.....	19
2.9.1 Schimbarea stilului de viață	19
2.9.2 Terapia farmacologică	20
2.9.3 Tratatamentul insuficienței cardiace cu fracție de eiecție redusă.....	20
2.9.4 Tratatamentul insuficienței cardiace cu fracție de eiecție preservată...	26

2.9.5 Tratamentul intervențional în insuficiența cardiacă cu FEVS scăzută	26
2.9.6 Tratamentul tulburărilor de ritm și de conducere în insuficiența cardiacă	27
2.9.7 Managementul comorbidităților în insuficiența cardiacă	29

III. PARTEA SPECIFICĂ

Capitolul I	31
CAUZELE ȘI FACTORII DE PREDICȚIE AI REINTERNĂRILOR LA PACIENȚII CU VÂRSTA PESTE 65 DE ANI, INTERNAȚI PENTRU INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIA DE EJEȚIE A VENTRICULULUI STÂNG PREZERVATĂ	
3.1 Evaluarea ecocardiografică a pacienților	32
3.2 Analize de laborator	33
3.3 Evaluarea parametrilor statusului clinic al pacienților	34
3.3.1 Evaluarea calității vieții pacienților	34
3.3.2 Evaluarea riscului de depresie	35
3.3.3 Evaluarea capacității de efort	36
3.4 Monitorizarea pacienților după externare	37
3.5 Colectarea datelor	38
3.6 Analiza statistică	40
3.7 Rezultate	41
3.7.1 Caracteristicile lotului de pacienți	41
3.7.2 Distribuția comorbidităților	42
3.7.3 Schema de tratament a pacienților	44
3.7.4 Analiza rezultatelor parametrilor biologici	45
3.7.5 Analiza variabilelor independente asociate cu reinternările	47
Capitolul II	55
FACTORII ASOCIAȚI CU INTERNĂRI PRELUNGITE, CU REINTERNĂRI ȘI CU DECES LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU INSUFICIENȚA CARDIACĂ	
3.8 Evaluarea ecocardiografică a pacienților	56
3.9 Monitorizarea pacienților după externare	56
3.10 Colectarea datelor	56
3.11 Analiza statistică	58
3.12 Rezultate	58
3.12.1 Caracteristicile lotului de pacienți	58
3.12.2 Distribuția comorbidităților	60
3.12.3 Analiza variabilelor independente asociate cu internările prelungite	61
3.13 Particularități ale insuficienței cardiace la pacientul vârstnic	66
4. Discuții	71
4.1 Caracteristicile lotului de pacienți	71
4.1.1 Caracteristicile lotului de pacienți în funcție de vârstă	71
4.1.2 Caracteristicile lotului de pacienți în funcție de comorbidități	73
4.1.3 Caracteristicile lotului de pacienți în funcție de tratamentul urmat	73
4.1.4 Caracteristicile lotului de pacienți în funcție de mediul de proveniență	75

4.2 Impactul comorbidităților asupra evoluției insuficienței cardiace	75
4.3 Relatia dintre parametrii biologici și prognosticul insuficienței cardiace..	79
4.4 Reinternările pentru decompensarea insuficienței cardiace și contribuția personală	82
4.5 Internările prelungite și contribuția personală.....	86
4.5 Influența tratamentului asupra evoluției bolii	87
4.5.1 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).....	88
4.5.2 Inhibitorii receptorilor de angiotensină (ARB) 88	
4.5.3 Betablocantele	89
4.5.4 Diureticele.....	90
4.5.5 Statinele.....	91
CONCLUZII	93
CONTRIBUȚII PROPRII	95
LIMITELE STUDIULUI	96
CONCLUZII FINALE.....	97
BIBLIOGRAFIE	98
ANEXE	I

INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă este un sindrom clinic care, din punct de vedere epidemiologic, se află într-o continuă creștere în țările dezvoltate economic, în contrast cu boala cardiacă ischemică, aceasta din urmă fiind în scădere. Acest fapt se datorează procesului de îmbătrânire a populației și progreselor importante făcute în ultimul secol în diagnosticul și tratamentul bolilor cardiace. Atenția deosebită care se acordă studierii aspectelor de diagnostic și de tratament în insuficiența cardiacă are multiple cauze, insuficiența cardiacă fiind o boală invalidantă, cu un prognostic prost pe termen lung, care are impact negativ asupra calității vieții pacientului și are un cost economic considerabil individual și general la nivelul societății.

Insuficiența cardiacă are o prevalență mai crescută la persoanele în vârstă și reprezintă cauza principală de internare în spital la bătrâni. Creșterea incidenței și prevalenței insuficienței cardiace și înțelegerea faptului că mulți bolnavi nu sunt tratați optimal, impune urgent accesul larg al clinicienilor la ghidurile de diagnostic și de tratament derivate din experiența clinică internațională bazată pe dovezi. Calitatea vieții și prognosticul pe termen lung în insuficiența cardiacă rămân rezervate, supraviețuirea la 5 ani fiind cu un prognostic mai prost chiar față de majoritatea neoplaziilor.

Rolul important pe care îl are insuficiența cardiacă în practica clinică este relevat și de multitudinea studiilor desfășurate pe loturi mari de pacienți. Cu toate progresele înregistrate în cardiologie, epidemiologia insuficienței cardiace este puțin cunoscută și gravitatea bolii persistă cu o prevalență și o incidență care au tendința să crească tot mai mult, cunoscut fiind faptul că insuficiența cardiacă este o boala caracteristică populației cu o vârstă medie cuprinsă între 74 și 75 ani.

Pacienții cu insuficiență cardiacă au o calitate a vieții mai proastă față de cei cu alte boli cronice, cum ar fi bronșita cronică, emfizemul pulmonar, insuficiența renală cronică, artrita. Frecvent, pacienții de peste 70 ani, aflați în insuficiență cardiacă asociază și alte comorbidități: în 27% din cazuri diabet zaharat, în 16% din cazuri insuficiență renală cronică, în 32% din cazuri patologie pulmonară și în 20% din cazuri anemie.

O mai bună înțelegere și cunoaștere a relațiilor dintre boala de bază și comorbiditățile asociate ar permite o terapie adecvată atât a insuficienței cardiace cât și a comorbidităților, care așa cum știm au impact negativ asupra evoluției bolii cardiace. De asemenea o mai bună cunoaștere și înțelegere a elementelor care influențează mortalitatea pe termen lung, ne-ar permite o abordare mai corectă a acestor pacienți și inițierea unui program de management terapeutic ținut.

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul I

CAUZELE ȘI FACTORII DE PREDICȚIE AI REINTERNĂRIILOR LA PACIENȚII CU VÂRSTA PESTE 65 DE ANI, INTERNAȚI PENTRU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU FRAȚIA DE EJEȚIE A VENTRICULULUI STÂNG PREZERVATĂ

Populația care a fost studiată a fost reprezentată de pacienți adulți (cu vârstă ≥ 18 ani) internați în Clinica de Cardiologie ASCAR, a Spitalului Municipal de Urgență din orașul nostru Timișoara, începând cu data de 1 ianuarie 2013 până în data de 31 decembrie 2013, la internare prezentând un prim episod de insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng pastrată. Toți pacienții eligibili au fost incluși în acest studiu prospectiv.

Pacienții eligibili au fost cei spitalizați consecutiv pentru un prim episod de insuficiență cardiacă (HF) fiind împărțiți în una din cele două grupe de vârstă (pacienții vârstnici – cei în vârstă ≥ 65 ani și pacienții non-vârstnici – cei cu vârstă < 65 ani). Au fost analizate caracteristicile clinice, abordările terapeutice și rezultatele clinice în timpul perioadei de urmarire de 1 an.

Evaluarea ecocardiografică a pacienților a fost efectuată în primele 24 de ore de la spitalizare, folosind un ecocardiograf VIVID S5 General Electric, un ecocardiograf de înaltă performanță clinică. Imagini în modul M și 2D, Doppler pulsat și continuu, ca și Doppler tisular au fost obținute pentru toți pacienții. Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost calculată folosind metoda Simpson. După evaluarea fluxului mitral anterograd și al parametrilor doppler tisular a fost determinat raportul E/E' 17.

Biomarkerii serici determinați la includerea în studiu au fost peptidul natriuretic atrial (BNP) și fracțiunea N-terminală a peptidului natriuretic atrial (NT-proBNP), și au servit ca markeri ai disfuncției ventriculare stângi.

Factorul de necroză tumorală (TNF- α), interleukina 6 (IL-6), și proteina C reactiva de înaltă sensibilitate (hs-CRP) au fost considerați ca fiind markeri de inflamație sistemică.

BNP a fost măsurat cu ajutorul testelor imunologice de fluorescență (Triage[®]; Biosite Incorporated, San Diego, CA, USA). Intervalul normal al valorilor BNP a fost între 5 și 5000 picograme/ml. Dozarea **NT-proBNP** s-a realizat prin electrochemiluminiscență Roche. Determinarea **TNF- α** s-a dozat prin metoda chemiluminiscență DPC. **IL-6** a fost determinată prin metoda turbidimetrie Abbot având o valoare de referință < 7 pg/ml.

În ceea ce privește evaluarea calitatii vieții, cu o zi înainte de externare pacienții au completat chestionarele **Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ)** 18, chestionare care evaluează calitatea vieții pacienților cu insuficiență cardiacă. Pacientul a primit chestionarul MLHFQ, a avut suficient timp la dispoziție pentru completarea lui, nu a fost influențat în alegerea răspunsului. Dacă au existat probleme în citirea sau înțelegerea itemului, unul dintre membrii echipei de studiu a ajutat pacientul strict în rezolvarea acelei probleme. Un scor MLHFQ sub 40 itemi a fost interpretat ca o afectare ușoară a calității vieții, un scor MLHFQ cuprins între 40 și 70 itemi a fost interpretat ca o afectare moderată a calității vieții, în timp ce un scor MLHFQ peste 70 itemi a fost interpretat ca o afectare severă a calității vieții pacientului cu insuficiență cardiacă.

Pentru o evaluare mai complexă a statusului psihic al pacienților incluși în lotul de studiu, am ales ca ei să completeze încă un chestionar care permite evaluarea impactului factorilor organici asupra statusului psihic al pacientului, cu ajutorul scalei Fahrenberg. Acest chestionar conține 14 itemi, iar variantele de răspuns sunt doar două, respectiv "0" = absent

sau "1" = prezent. Vorbim de risc crescut de depresie în cazul în care scorul global este mai mare de 7.

Unul dintre parametrii importanți folosiți în studiul de față a fost evaluarea capacității de efort a pacienților.

Am ales acest tip de test deoarece este simplu, fără costuri, bine tolerat de categoria de pacienți vârstnici despre care discutăm în lucrarea prezentă, adaptat pacienților din această categorie, care prezintă insuficiență cardiacă și alte comorbidități, reflectând capacitatea funcțională pentru eforturile de tip submaximal din viața de zi cu zi.

La externare, pacienții și familiile lor au fost rugați să anunțe medicul curant, cât mai repede, în cazul apariției de probleme medicale care necesită îngrijiri medicale de urgență sau internare.

Pacienții au fost contactați telefonic la 6 luni de la înrolarea în studiul prezent, pentru a se obține informații referitoare la evoluția afecțiunilor cardiovasculare, dacă au apărut decompensări ale insuficienței cardiace, sau dacă au fost internați datorită decompensării insuficienței cardiace. În cazul internărilor în spital, au fost cerute informații suplimentare referitoare la diagnosticul de internare/externare și eventualele modificări aduse schemei de tratament.

Datele au fost colectate și analizate folosind programul MEDCALC 12.3.0.0 pentru Windows.

Variabilele continue au fost exprimate ca valoare medie \pm 1 deviație standard în cazul distribuției normale, sau ca mediană când distribuția nu a fost normală; au fost comparate între grupuri prin teste t Student.

Variabilele categorice au fost prezentate ca procente de frecvență și analizate cu un test chi-pătrat pentru variabilele binare.

Pentru predictorii independenți identificați prin regresie logistică multivariată a fost folosită analiza ariei de sub curbă (AUC).

Asocierea variabilelor cu rezultatele obținute din urmărirea pacienților a fost analizată calculând odds ratio (OR) împreună cu intervalele de confidență în analiza de regresie logistică univariată.

Analiza bivariată a fost realizată combinând câte două variabile din cadrul analizei univariate și anume acelea care un au avut un prag de semnificație statistică ($p < 0,05$).

Pentru analiza multivariată a datelor s-a utilizat metoda regresiei multiple, care a permis analiza relației lineare dintre o variabilă dependentă și una sau mai multe variabile independente. Prin analiza multivariată au fost analizate toate caracteristicile care puteau fi asociate cu reinternările.

CAPITOLUL II

FACTORII ASOCIAȚI CU INTERNĂRI PRELUNGITE, CU REINTERNĂRI ȘI CU DECES LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Populația care a fost studiată a fost reprezentată de toți pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, care au fost extenați din Clinica de Cardiologie a Spitalului Municipal Timișoara cu diagnosticul de insuficiență cardiacă la debut, începând cu luna ianuarie și până în luna noiembrie 2013. Toți pacienții consecutivi având vârsta de ≥ 65 de ani, externați cu diagnostic de insuficiență cardiacă acută la debut și cu o fracție de ejeție $\leq 45\%$ au fost incluși în acest studiu și au fost urmăriți timp de un an.

Evaluarea ecocardiografică a pacienților a fost efectuată în primele 24 de ore de la spitalizare, utilizând un ecocardiograf Siemens VIVID S5, un ecocardiograf de înaltă performanță clinică. Au fost efectuate măsurători în modul M, 2D, Doppler pulsant, continuu, și Doppler tisular. Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost calculată folosind metoda Simpson. FEVS a fost calculată utilizând metoda Simpson. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă a fost definită ca insuficiența cardiacă cu o valoare a fracției de ejeție ≤ 45 . Etiologia ischemică a insuficienței cardiace a fost considerată la pacienții cu istoric de boală arterială coronariană, infarct miocardic documentat sau angină.

Internările prelungite, reinternările și decesele au fost evaluate ca evenimente nefavorabile. Pacienții cu internarea inițială de lungă durată au fost considerați aceia la care internarea a depășit 75% din lungimea medie, măsurată în zile. Reinternările de orice cauză au fost înregistrate pe o perioadă de urmărire de 1 an. Cauzele de reinternare au fost evaluate prin analizarea documentelor medicale ale pacientului. Reinternările datorate agravării insuficienței cardiace, fibrilației atriale, crizelor hipertensive, sindroamelor coronariene acute, tromboembolismului pulmonar, accidentelor vasculare cerebrale, sau ischemiei periferice au fost considerate ca fiind de cauză cardiovasculară. Alte cauze de reinternare au fost considerate de cauză noncardiovasculară.

Decesele de cauză cardiovasculară au fost definite ca decese datorate insuficienței cardiace, infarctului miocardic acut, aritmiilor maligne (moarte subită) sau disecției aortice. Alte cauze de deces au fost considerate ca și cauze noncardiovasculare. Cauza decesului a fost obținută din documentele spitalului sau din contactarea telefonică a medicului curant.

Datele au fost exprimate ca medie \pm 1 deviație standard când au fost normal distribuite; au fost exprimate ca mediană în cazul distribuției anormale. Datele categorice au fost prezentate ca număr (procent).

Asocierea dintre variabile și rezultate a fost analizată prin calcularea odds ratio (OR) și a intervalului de încredere în analiza univariată. Analiza multivariată a inclus variabile semnificativ independente care au fost validate la analiza univariată.

Pentru predictorii independenți care au fost identificați la regresia logistică multivariată a fost realizată analiza ariei de sub curbă (AUC). Rata de mortalitate cumulativă observată pe parcursul perioadei de urmărire de 1 an a fost analizată utilizând curbele Kaplan-Meier. O valoare $P < 0,05$ a fost considerată ca semnificativă statistic. Analiza statistică a fost efectuată folosind programul MedCalc 12.3.0.0 pentru Windows.

DISCUȚII

Primul lot de pacienți studiat a inclus 178 de pacienți, cu o vârstă medie de 64.6 ± 8.6 ani. Pacienții au fost împărțiți în două grupe și anume pacienții cu vârstă ≥ 65 ani și pacienții cu vârstă < 65 de ani. Din totalul pacienților incluși în acest studiu 80 (45%) dintre pacienți au fost femei, 98 dintre pacienți (55%) au fost bărbați. Un număr de 98 (55%) dintre pacienți au fost în vârstă ≥ 65 ani, și diferența de 80 (45%) de pacienți au fost cu vârstă < 65 ani.

Vârsta medie a pacienților studiați în primul studiu a fost de 64.6 ± 8.6 ani, pe când în cel de-al doilea studiu a fost > 65 de ani; în primul lot vârsta este sub vârsta medie din studiile principale în care au fost incluși pacienți cu insuficiență cardiacă.

La grupul de pacienți vârstnici predomină insuficiența cardiacă NYHA IV (semnificație statistică $P = 0,0007$), hipertensiunea arterială ($P < 0,0001$), fibrilația atrială ($P = 0,0001$), sindromul metabolic ($P < 0,0001$), obezitatea ($P < 0,0002$) și boala cronică de rinichi ($P < 0,0001$). Toate aceste comorbidități au înaltă semnificație statistică. La grupul de pacienți tineri predomină insuficiența cardiacă NYHA III ($P = 0,0007$). Mai mult decât atât pacienții

vârstnici din studiul nostru au avut o condiție fizică precară ($P=0,029$), o calitate a vieții redusă, după cum rezulta din chestionarele folosite ($P=0.005$) precum și un risc mai mare de depresie ($P=0.002$).

Cel de-al doilea studiu a fost un studiu prospectiv care a înrolat 71 de pacienți cu insuficiență cardiacă la debut cu FEVS $<45\%$. 50% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar vârsta medie a participanților a fost de 72,5ani.

Pacienții vârstnici au avut o frecvență cardiacă mai mică la internare ($P= 0,001$) comparativ cu pacienții tineri, și a fost mai probabil să prezinte fibrilație atrială ($P= 0,0001$).

În ceea ce privește distribuția comorbidităților în primul lot de pacienți studiat am observat că cele mai frecvente comorbidități prezente sunt hipertensiunea, etiologia non-ischemică a insuficienței cardiace, insuficiența cardiacă clasa NYHA IV și boala arterială coronariană.

Cea mai frecventă comorbiditate prezentă la lotul de pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție $< 45\%$ a fost boala cronică de rinichi (63%); infecțiile bacteriene au afectat 56% dintre pacienți; 45% dintre pacienți prezentau boală pulmonară cronică obstructivă și 36% aveau fibrilație atrială. Din totalul pacienților incluși în acest studiu 55% prezentau una sau mai multe comorbidități.

Dacă este să fac câteva referințe în ceea ce privește schema de tratament a acestor pacienți, pot să observ că în lotul de pacienți cu vârsta ≥ 65 ani cele mai frecvente tratamente recomandate au fost cu betablocantele, furosemidul și spironolactona, procent cu semnificație statistică. Acești pacienți au primit mai frecvent tratament cu diuretice ($P< 0001$).

Atitudinea terapeutică în cazul pacienților vârstnici este diferită atunci când este comparată cu cea a pacienților non-vârstnici cu ICPEP, dar doar în ceea ce privește o rată mai mare de prescriere a diureticelor (86% vs 57%; $P<0.0001$). Acest lucru poate fi explicat prin prevalența mai mare a clasei funcționale NYHA IV în acest grup. Rata de prescripție a betablocanților este de 88% în studiul nostru în rândul pacienților vârstnici și de 83% în grupul pacienților nonvârstnici, ceea ce depășește rata descrisă în studiile CHARM-Preserved trial (55%), I-Preserve (59%) sau în Euro Heart Failure Survey (39%).

Mediul de proveniență rural sau urban al pacienților noștri poate fi un factor de influență al evoluției insuficienței cardiace, și implicit al unui număr crescut de reinternări în cazul pacienților din mediul rural, prin adresabilitatea scăzută pe de o parte, și prin accesul redus la serviciile medicale de specialitate pe de altă parte.

Analizele pe sex-specifice au indicat faptul că bărbații din mediul urban au avut un risc semnificativ mai mic de mortalitate decât bărbații din mediul rural (AOR, 0,89; 95% CI, 0.83-0.96). În schimb, nu a fost observată nici o diferență între femeile din mediul urban și cele din mediul rural (AOR, 1.02; 95% CI, 0.94-1.10). Pacienții din mediul urban au fost mai susceptibili de a avea vizite la medic în primul an după diagnosticarea insuficienței cardiace (AOR, 1,09; 95% CI, 1.02-1.17) și au prezentat o rată mai mică de spitalizare (AOR, 0,71; 95% CI, 0.68-0.74) și de vizite în serviciul de urgență (AOR, 0,62; 95% CI, 0.60 - 0.65), decât pacienții din mediul rural.

Comorbiditățile cu semnificație statistică evidențiate în grupul de pacienți vârstnici al primului lot de pacienți studiat au fost hipertensiunea într-un procent de 88% dintre pacienți ($P<0,0001$) și insuficiența cardiacă clasa NYHA IV la un procent de 78% dintre pacienți ($P=0,0007$). Fibrilația atrială a fost prezentă în grupul pacienților vârstnici într-un procent de 52% ($P=0,0001$), iar boala cronică de rinichi într-un procent de 63% ($P<0,0001$). Obezitatea și sindromul metabolic au ocupat și ele un loc fruntas în categoria de pacienți vârstnici reprezentând un procent de 72% ($P<0,0001$) pentru sindromul metabolic și un procent de 61% ($P<0,0002$) pentru obezitate. Comorbiditățile prezente în lotul de pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție $< 45\%$, nici acestea nu au fost de neglijat. Cea mai frecventă comorbiditate prezentă la lotul de pacienți studiat a fost boala cronică de rinichi (63%); infecțiile bacteriene au afectat 56% dintre pacienți; 45% dintre pacienți prezentau boala pulmonară cronică obstructivă și 36% aveau fibrilație atrială. Din totalul pacienților incluși în acest studiu 55% prezentau una sau mai multe comorbidități.

Valorile markerilor inflamatori au fost semnificativ crescute la pacienții vârstnici ($P < 0,001$ pentru TNF- α și hs-CRP; $P = 0,0001$ pentru IL-6), în timp ce valorile peptidelor natriuretice nu au fost semnificativ diferite atunci când au fost comparate cu ale pacienților tineri cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție pastrată.

În ceea ce privește biomarkerii, pacienții vârstnici cu IC-FEP din studiul nostru au prezentat nivele mai mari ale BNP, atât la vizita de înrolare cât și la vizita de follow-up de la 1 an. Peptidele natriuretice, care reflectă o postsarcină crescută, au fost asociate independent cu reinternările de cauză cardiovasculară, în special cu decompensările insuficienței cardiace ($P = 0,001$ pentru nivel $BNP > 450 \text{ pg/ml}$ și $P = 0,008$ pentru nivel $NT\text{-}proBNP > 477 \text{ pg/ml}$). Per global, pacienții cu IC-FEP prezintă nivele mai mici ale BNP și NT-proBNP atunci când sunt comparați cu pacienții cu IC-FER, dar pentru un anumit nivel al BNP, riscul de mortalitate și de agravare a insuficienței cardiace a fost cel puțin la fel de mare ca al pacienților cu fracție de ejeție scăzută. Într-un studiu publicat de Veldhuisen și colaboratorii, pacienții cu IC-FEP în grupul de mijloc al valorilor BNP ($251\text{--}750 \text{ pg/ml}$) au avut o rată de hazard de 1,5 pentru deces și hospitalizare pentru insuficiență cardiacă. Faptul că BNP este principalul indicator al evenimentelor, și că adăugarea FE are valoare prognostică limitată în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acută, ar putea fi valabil și în cazul pacienților cu IC-FEP. Peptidele natriuretice ar putea fi folosite pentru estimarea evoluției pacienților cu IC-FEP prin utilizarea unor modele de risc corespunzătoare. În studiul nostru, deși nu am identificat diferențe semnificative între pacienții vârstnici și non-vârstnici cu IC-FEP în ceea ce privește peptidele natriuretice, am observat că valoarea lor prognostică a efectelor adverse a fost diferită în cele două grupe. Reinternările datorate agravării insuficienței cardiace au fost prezise de nivelele $BNP > 450 \text{ pg/ml}$ în grupul pacienților vârstnici și de nivele $> 390 \text{ pg/ml}$ în grupul pacienților non-vârstnici.

La evaluarea efectuată după un an de urmarire, valoarea peptidelor cardiace BNP și NT pro-BNP nu a diferit semnificativ între cele două grupe de vârstă ale pacienților cu insuficiență cardiacă, însă valorile biomarkerilor inflamatorii au fost semnificativ mai mari în grupul pacienților vârstnici ($P < 0,001$ pentru TNF alfa și hs-CRP; $P = 0,0001$ pentru IL-6).

În urma evaluării la un an de la includerea în studiu, 116 pacienți (65%) au fost reinternati. Dintre reinternări, 54 (30%) au fost cauzate de agravarea insuficienței cardiace și 27 (15%) au prezentat cauze non-cardiovasculare de reinternare. În grupul pacienților vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) 72 pacienți (73%) au fost reinternati; 40 pacienți (41%) datorita agravării insuficienței cardiace; 12 pacienți (12%) datorita altor cauze de insuficiență cardiacă; și 20 pacienți (20%) datorita unor cauze noncardiovasculare.

Referitor la reinternări, rata totală a reinternărilor pe parcursul perioadei de urmarire de 1 an, nu a fost semnificativ diferită în cele 2 grupuri (73% vs 52%, $P = 0,101$). Rata internărilor pentru agravarea insuficienței cardiace a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților vârstnici (41% vs 6.8%). În acest grup reinternările totale au avut urmatorii predictori: $BNP > 450 \text{ pg/ml}$ ($P = 0,0001$); scor de risk Fahrenberg pentru depresie $> 7,4$ ($P = 0,002$); distanța parcursă la testul de mers de 6 minute $\leq 248 \text{ m}$ ($P = 0,009$) și nivelele TNF-alfa $\geq 10,1 \text{ pg/ml}$ ($P = 0,027$). Predictori independenți ai reinternărilor de cauza cardiovasculară în grupul pacienților vârstnici au fost: nivelele NT-proBNP $\geq 458 \text{ pg/mL}$ ($P = 0,001$) scorul de risk Fahrenberg pentru depresie $> 7,4$ ($P = 0,006$). Agravarea insuficienței cardiace în grupul pacienților vârstnici a fost prezisă de nivelele $BNP > 450 \text{ pg/ml}$ ($P = 0,007$) și de nivelele NT-proBNP $> 477 \text{ pg/ml}$ ($P = 0,013$), în timp ce reinternările de alte cauze cardiovasculare au fost prezise de un scor MLHFQ > 46 ($P = 0,041$) și nivelele IL-6 $> 2,1 \text{ pg/ml}$ ($P = 0,047$). Riscul de reinternare de cauza noncardiovasculară printre vârstnici a fost prezis de nivelele TNF – alfa $> 10,1 \text{ pg/ml}$ ($P = 0,003$).

Rata reinternărilor a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților vârstnici ($P < 0,019$). Reinternările datorate agravării insuficienței cardiace au fost semnificativ mai frecvente în grupul pacienților vârstnici (41% vs 18%; $P < 0,016$), în timp ce reinternările datorate altor cauze cardiovasculare au fost mai frecvente în grupul pacienților tineri (28%

vs. 12%, $P < 0.02$). Reinternările datorate cauzelor noncardiovasculare au fost ușor mai crescute în grupul pacienților vârstnici (29% vs 9%, $P = 0.006$), dar fără semnificație statistică.

Variabilele independente asociate cu reinternările în timpul perioadei de urmărire de 1 an în grupul pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă au fost:

- nivelul BNP > 450 pg/ml (sensibilitate 73%; specificitate 66%)
- nivelul TNF-alfa ≥ 10.1 pg/ml (sensibilitate 64%, specificitate 52%)
- scorul de depresie $> 7,4$ (sensibilitate 62%, specificitate 59%)
- distanța de mers ≤ 248 m la 6MWT (sensibilitate 68%, specificitate 64%).

În lotul celor 71 de pacienți mediana duratei internărilor initiale a pacienților cu insuficiență cardiacă a fost de 8 zile (între 5-12 zile). O durată de internare prelungită a fost observată la 34 pacienți (48%). În absența unei definiții standardizate a internării prelungite, am decis să folosim o valoare de 75 % din durata internării medii măsurată în zile. Factorii asociați cu o durată de internare mai mare de 12 zile au inclus pacienții care proveneau din mediul rural, pe aceia cu clasa funcțională NYHA IV, și pe cei cu mai multe coorbidități, cu boală cronică de rinichi, și pe cei cu exacerbări infecțioase ale BPCO. Analiza multivariată a indicat că singurul predictor independent al spitalizării prelungite a fost exacerbarea infecțioasă a BPCO ($P < 0.001$).

Rata de reinternare a celor 71 de pacienți vârstnici cu ICFER a fost de 27% în timpul perioadei de urmărire de 1 an, cu evenimente cardiovasculare (17%) cu incidența mai mare decât evenimentele noncardiovasculare (10%) observate în acest grup ($P = 0.329$). Factorii asociați cu reinternările pacienților vârstnici au inclus internarea inițială cu durată prelungită, ca și coorbiditățile, infecțiile și exacerbările infecțioase ale BPCO. În timpul analizei multivariate, au fost identificați doi predictorii independenți ai reinternărilor printre vârstnicii incluși în studiu: prezența comorbidităților, urmată de durata prelungită a internării inițiale. O posibilă explicație a acestor rezultate este ca pacienții care au necesitat o durată prelungită de internare ar fi avut un status al sănătății precar și o nevoie mai mare pentru asistență medicală ambulatorie postinternare decât pacienții la care aceste îngrijiri nu au fost necesare.

CONCLUZII

- Pacienții incluși în studiu au fost aceia care la internare au prezentat un prim episod de insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng pastrată, aceștia fiind predominant vârstnici, cu vârsta ≥ 65 de ani, de sex feminin, provenind din mediul urban
- Comorbiditățile prezente sunt multiple, de la hipertensiune, obezitate, sindrom metabolic, până la boala cronică de rinichi, BPOC, infecții bacteriene; incidența lor este crescută în funcție de sexul pacientului și vârsta de debut; în grupul pacienților vârstnici unde predomină femeile, cele mai frecvente comorbidități au fost obezitatea, hipertensiunea arterială și sindromul metabolic.
- Statusul inflamator este mai mare la grupul pacienților vârstnici, fiind femei, cu valori de înaltă semnificație statistică a valorilor IL-6, TNF-alfa și PCR.
- Rata reinternărilor pentru decompensarea insuficienței cardiace a fost mai mare la pacienții vârstnici, însoțită de o prezență semnificativă statistic a inflamației la evaluarea de 1 an.

- Independent de evoluția biomarkerilor (BNP, markerii inflamatiei, riscul de depresie) exista o tendinta de inrautatile a calității vieții acestor pacienți
- Valorile TNF-alfa au fost semnificativ statistic mai mari în grupul pacienților vârstnici, atât la includerea în studiu cât și la evaluarea de 1 an. Aceasta regula a fost respectata și în cazul valorilor IL-6 și proteinei C reactive. Toate aceste elemente indica prezenta unui sindrom inflamator la pacienții vârstnici incluși în studiul de fata.
- Comorbiditățile cele mai frecvente au fost hipertensiunea, obezitatea, sindromul metabolic, boala cronică de rinichi, fibrilație atrială, toate cu o frecvență mai mare la categoria de pacienți vârstnici, cu insuficiența cardiacă clasa NYHA IV.
- In grupul pacienților vârstnici(cu vârsta ≥ 65 de ani) 72 pacienți (73%) au fost reinternati; 40 pacienți (41%) datorita agravării insuficienței cardiace; 12 pacienți (12%) datorita altor cauze de insuficiența cardiacă; și 20 pacienți (20%) datorita unor cauze noncardiovasculare
- Nivelul $\text{BNP} > 450$ pg/ml a fost factor de predicție independent al reinternărilor pentru decompensarea insuficienței cardiace
- Nivelul $\text{TNF-alfa} \geq 10.1$ pg/ml a fost factor de predicție independent al reinternărilor pentru decompensarea insuficienței cardiace
- Scorul de depresie $> 7,4$ a fost factor de predicție independent al reinternărilor pentru decompensarea insuficienței cardiace
- Distanța de mers ≤ 248 m la 6MWT a fost factor de predicție independent al reinternărilor pentru decompensarea insuficienței cardiace
- Reinternările datorate cauzelor cardiovasculare în grupul pacienților vârstnici au fost prezise independent de nivelele peptidelor natriuretice, $\text{NT-proBNP} > 458$ pg/ml și de un scor al depresiei $\geq 7,4$
- Variabilele independente care au estimat reinternările în grupul pacienților vârstnici datorate agravării insuficienței cardiace au fost un nivel $\text{BNP} > 450$ pg/ml și un nivel $\text{NT-proBNP} > 477$ pg/ml
- Reinternările de cauza noncardiovasculara în grupul pacienților vârstnici cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție pastrata au fost prezise independent de nivelele markerilor inflamatori ($\text{TNF-alfa} > 10$ pg/ml)
- Reinternările datorate cauzelor noncardiovasculare au fost usor mai crescute în grupul pacienților vârstnici, dar fără semnificatie statistica
- Durata prelungita a internarii a fost independent asociată cu exacerbarile infecțioase ale BPCO
- Durata prelungita a internarii a fost asociată cu prezenta comorbidităților ($P < 0.01$) și cu internarea initiala cu durata prelungita
- In timpul perioadei de urmarire de un an, s-au produs 7 decese (9,8%), dintre care 4 (5,6%) au fost de cauza cardiovasculara, în timp ce 3 dintre ele (4,2%) au fost de cauza noncardiovasculara.
- Schema de tratament a pacienților a cuprins cel mai frecvent IECA, ARB, betablocante, diuretice și statine
- Calitatea vieții pacienților nu a cunoscut o imbunatatire pe perioada studiului în ciuda tratamentelor administrate, pacienții fiind vârstnici, cu multiple comorbidități.

- Calitatea vieții evaluată prin MLHFQ a fost similară la evaluarea de 1 an deși pacienții vârstnici au prezentat o distanță de mers mai mică la testul 6 MWT și un risc semnificativ mai mare pentru depresie.

CONTRIBUTII PROPRII

1. BNP și NT-proBNP, cei doi markeri folosiți în diagnosticul insuficienței cardiace, au fost și markeri de prognostic, deoarece au fost predictorii independenți ai reinternărilor datorate decompensării insuficienței cardiace
2. TNF-alfa, marker al inflamației, a fost și el predictor independent al reinternărilor datorate decompensării insuficienței cardiace, precum și al reinternărilor de cauză noncardiovasculară la pacientul vârstnic
3. Insuficiența cardiacă a fost mai frecventă la femei, obeze sau cu sindrom metabolic, care provin din mediul urban
4. Sindromul inflamator la pacientul nostru vârstnic a fost bine reprezentat prin prezența unor valori crescute ale markerilor inflamatori atât la includerea în studiu cât și la evaluarea finală

BIBLIOGRAFIE

1. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data metaanalysis. *Heart* 2011;97:959-963.
2. 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)
3. Carp C, Bruckner I. Ion, Branea I, Balanescu S, Barsan M, Arsenescu C et al, *Tratat de cardiologie, Volumul I*, 2002
4. Ginghina C, și colaboratorii, *Mic tratat de cardiologie*, Bucuresti, 2010.
5. Braunwald E, Ross J., Sonnenblick, *Mechanisms of Contraction of Normal and Failing Heart*, 2nd edition, Boston, Little, Brown and Co, 1976
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–1847.
7. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes., *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 17;48(8):1527-1537.
8. Hiroshi Kato; Shoichi Kubota; Takuya Goto; Toshihiro Haba; Makoto Yamamoto, Post-systolic strain index measured by 2D speckle tracking echocardiography predicts congestive heart failure in very elderly hypertensive patients, *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10_S): doi:10.1016/S0735-1097(15)61217-7
9. Salman Waheed; John Gottdiener; Paulo H Chaves; Anne B Newman; Jie J Cao, Heart Failure and Mortality in the Elderly With Impaired Cardiac and Pulmonary Function, *Circulation*. **2013**; 128: **A11042**
10. Kosmala W, Wang M, Wang T, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *JACC*. 2013;62(15): 1330–1338.
11. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyrna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003;22:649–53.
12. OPERA-HF: Depression elevates mortality risk Sokoreli I, et al. Abstract P320. Presented at: Heart Failure 2015; May 23-26, 2015; Seville, Spain.
13. Adelina Marioara Mavrea, Tiberiu Dragomir, Diana Aurora Bordejevic, Mirela Cleopatra Tomescu, Oana Ancusa, Iosif Marincu, Causes and predictors of hospital readmissions in patients older than 65 years hospitalized for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in western Romania, *Clinical Intervention in Aging*, 2015;10 979–990
14. Factors associated with prolonged hospitalization, readmission, and death in elderly heart failure patients in western Romania, Istvan Gyalai-Korpos, Oana Ancusa, Tiberiu Dragomir, Mirela Cleopatra Tomescu, Iosif Marincu, *Clinical Intervention in Aging*, 2015;10 561–568

