

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ INTERNĂ

**VALOAREA DIFERENȚIATĂ PREDICTIVĂ
PENTRU PROGNOSTIC SEVER A SCORURILOR DE
RISC PENTRU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL
LA PACIENȚI CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. DR. GHEORGHE ANDREI DAN

STUDENT-DOCTORAND:

ANDREEA CRISTINA LINȚ (căs. IVĂNESCU)

BUCUREȘTI

2021

CUPRINS

INTRODUCERE	3
PARTEA GENERALĂ	6
Scoruri de risc tromboembolic utilizate la pacienți cu FA	6
Scorul CHADS ₂	7
Scorul CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	7
Scorul R ₂ CHADS ₂	8
Scorul ATRIA.....	8
Scorul ABC.....	8
Scorul Garfield-AF	8
Scorurile de risc tromboembolic și predicția evenimentelor adverse	9
PARTEA SPECIALĂ	10
Ipoteză de lucru și obiective	10
Metodologia generală a cercetării	11
Rezultate	12
Studiul I: Valoarea predictivă pentru mortalitate	15
Studiul II: Valoare predictivă pentru sindrom coronarian acut	23
Studiul III: Valoarea predictivă pentru insuficiență cardiacă decompensată	26
Studiul IV: Valoarea predictivă pentru aritmii ventriculare	28
Studiul V: Valoarea predictivă pentru evenimente hemoragice	30
Discuții	33
Obiectivul mortalitate	33
Obiectivul insuficiență cardiacă decompensată.....	34
Obiectivul evenimente hemoragice	36
Obiectivul sindrom coronarian acut.....	37
Obiectivul aritmii ventriculare.....	37
Limitele studiului	37
Concluzii	38
Contribuții personale și perspective noi de cercetare	39
BIBLIOGRAFIE	41
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN CADRUL STUDIILOR DOCTORALE	45

INTRODUCERE

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă tulburare de ritm cardiac susținută, afectând 2-4% din populația generală [1]. Fibrilația atrială este o boală epidemică. În Europa se estimează în prezent un număr de aproximativ 8.8 milioane de pacienți cu FA în timp ce în Statele Unite ale Americii prevalența FA este între 2.7 milioane și 6.1 milioane [2]. De asemenea, cea mai mare rată a mortalității atribuită FA este în Europa [2]. Pe de altă parte, în Asia prevalența este ușor mai redusă (1-2%) [3].

De asemenea, FA este cea mai frecventă tulburare de ritm pentru care pacienții sunt spitalizați, fiind responsabilă de aproximativ 33% de spitalizările legate de tulburări de ritm cardiac [4].

Fibrilația atrială reprezintă o problemă de sănătate publică în întreaga lume iar prevalența și incidența acesteia sunt în continua creștere

Prevenția și abordarea terapeutică a fibrilației atriale este deosebit de importantă și din punct de vedere economic atât pentru pacient cât și pentru sistemele de sănătate. Costurile fibrilației atriale sunt legate atât de managementul afecțiunii propriu-zise cât și de cel al complicațiilor aritmice, la care se adaugă costuri indirecte cum ar fi tratamentul pacienților cu recuperare incompletă după un eveniment vascular sau costuri non-medicale, legate de pierderea capacității de muncă [5].

Fibrilația atrială crește riscul de accident vascular cerebral ischemic, evenimente trombo-embolice, insuficiență cardiacă și deces. De asemenea, determină creșterea spitalizărilor, scade calitatea vieții și capacitatea de efort [6].

Diagnosticul FA înaintea apariției complicațiilor reprezintă o prioritate în cele mai recente ghiduri Europene, în special pentru beneficiul legat de prevenția accidentului cerebral ischemic [7].

Accidentul vascular cerebral trombo-embolic reprezintă cea mai frecventă și temută complicație a FA. Rata AVC ischemic la pacienți cu FA non-reumatismală este de aproximativ 5% pe an fiind de două până la șapte ori rata AVC la pacienți fără FA. Riscul de AVC nu este atribuit numai fibrilației atriale; modificări endoteliale și creșterea markerilor de inflamație sunt de asemenea întâlniți la pacienții cu această aritmie chiar și în afara episoadelor aritmice. Riscul atribuit AVC pentru FA este estimat la 1,5% la cei cu

vârsta între 50-59 ani și atinge 23,5% la cei între 80 și 89 ani [2], sau chiar 36% la această categorie de vârstă după unele studii [8]. Rata emboliei sistemice sau cerebrale la pacienții cu fibrilație atrială variază semnificativ inter-individual, de la sub 1% la peste 10% pe an, fiind influențată și de prezenta factorilor de risc adiționali. Astfel, decizia clinicianului în legătură cu prevenția tromboembolică necesită o stratificare a riscului.

Tratamentul anticoagulant oral poate preveni majoritatea AVC ischemice la pacienții cu FiA și prelungește supraviețuirea. Cu toate acestea, rata reziduală a mortalității este în continuare crescută (3-4% pe an) [9]. Aceste observații au implicații foarte importante legate de estimarea costurilor legate de FA și justifică preocupările internaționale de cercetare în domeniul FA.

De-a lungul timpului au fost realizate multiple sisteme de factori de risc pentru a facilita evaluarea pacienților cu fibrilație atrială și pentru stratificarea riscului. Primele scoruri de stratificare a riscului au fost dezvoltate începând cu sfârșitul anilor 1990 iar de atunci au fost rafinate și validate pe populații tot mai mari. Ghidul european actual recomandă folosirea scorului CHA₂DS₂-VASc pentru evaluarea riscului tromboembolic la pacienții cu FA [10]. Acest scor a fost introdus pentru prima dată în ghidurile Societății Europene de Cardiologie în anul 2010, simplificând decizia de inițiere a tratamentului anticoagulant oral la pacienții cu FA. Scorul CHA₂DS₂-VASc a evoluat prin rafinarea și completarea schemei anterioare (scorul CHADS₂) cu așa-numiții factorii ”modificatori de risc” pentru AVC. Scorul CHA₂DS₂-VASc are marele avantaj de a identifica pacienții aflați cu adevărat la risc mic de AVC și care cel mai probabil nu necesită medicație antitrombotică.

Cu toate că scorul CHA₂DS₂-VASc a fost conceput pentru stratificarea riscului de AVC la pacienți cu FA, în ultimii ani a fost aplicat în studii și pe populații cu altă patologie, de exemplu pentru estimarea riscului de AVC la pacienți cu insuficiență cardiacă dar care sunt în ritm sinusal sau la pacienți post by-pass aorto-coronarian și AVC fără FA [11], [12].

Perspectiva utilizării scorului CHA₂DS₂-VASc în practica curentă înafara scopului pentru care a fost conceput, rămâne un subiect de interes pentru cercetări viitoare iar utilizarea acestuia pentru evaluarea prognosticului sever și chiar a mortalității la pacienți cu patologie cardio-vasculară conducând la optimizarea strategiilor terapeutice și la reducerea evenimentelor adverse.

FA este o patologie foarte frecvent întâlnită la pacienții clinicii noastre, astfel fiind de mare interes obținerea cât mai multor date prognostice prin folosirea scorurilor de risc

pentru AVC, dintre acestea cel mai utilizat fiind CHA₂DS₂-VASc. Așadar, această lucrare își propunea stabilirea valorii diferențiate predictive pentru prognostic sever, pe termen scurt și mediu, a scorurilor de risc pentru AVC la pacienți cu FA. Pentru aceasta, urmărim prezența modificărilor unor parametri clinici, ecografici, de laborator precum și apariția diverselor evenimente cardio-vasculare sau a decesului, și asocierea acestora cu scorurile de risc pentru AVC.

Acest studiu a urmărit ca obiective principale validarea utilității scorurilor de risc pentru AVC ca predictor ai mortalității la pacienții cu fibrilație atrială și validarea utilității scorurilor de risc pentru AVC ca predictor pentru alte elemente de prognostic sever înafara mortalității: sindrom coronarian acut, insuficiență cardiacă decompensată, aritmii ventriculare, sângerări non-minore.

PARTEA GENERALĂ

FA reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel global a cărei prevalență și incidență sunt în continua creștere în toată lumea. În Uniunea Europeană se estimează în prezent un număr de aproximativ 8,8 milioane de pacienți cu FA [2].

În ciuda progreselor în înțelegerea mecanismelor implicate în inițierea și perpetuarea FA, există încă multiple semne de întrebare, îndeosebi legat de terapia optimă a acestor pacienți.

Înțelegerea suplimentară a mecanismelor complexe de inițiere și perpetuare a FA vor îmbunătăți paradigma legată de managementul și țintele terapeutice ale acestor pacienți. În ultimii ani a apărut o schimbare a paradigmei în FA, cu punerea accentului pe managementul pacientului cu FA și nu a aritmiei per se.

În cazul pacienților cu FA, se pun două probleme de management. Una este tratamentul aritmiei per fie printr-o strategie de control al ritmului fie printr-o strategie de control a frecvenței. Iar a doua problemă este legată de terapia anticoagulantă.

Departajarea pacienților care beneficiază de tratament anticoagulant oral a fost facilitată de introducerea scorurilor de risc tromboembolic. În prezent, ghidurile recomandă folosirea scorului CHA₂DS₂-VASc [10].

De-a lungul timpului au fost identificați mai mulți factori de risc pentru AVC la pacienți cu FA, riscul individual pentru apariția unui AVC depinzând de combinația dintre acești factori de risc.

Scoruri de risc tromboembolic utilizate la pacienți cu FA

Riscul absolut pentru evenimente tromboembolice arteriale la pacienți cu FA este foarte variabil în funcție de coexistența unor factori de risc sau a unor comorbidități.

De-a lungul timpului au fost dezvoltate multiple scheme de stratificare atât a riscului ischemic cât și a celui hemoragic, cu scopul de a facilita decizia clinicianului de a recomanda tratament anticoagulant pacienților cu FA. Aceste scoruri de risc au fost dezvoltate și validate în studii pe cohorte variind de la subpopulații selectate pe diverse criterii până la populații "real-world" [13].

Printre primele studii care au evaluat factorii de risc tromboembolic în FA au fost AFI (the Atrial Fibrillation Investigators) [14] și SPAF (Stroke prevention in atrial fibrillation clinical trial)[15]. AFI a identificat trei factori de risc pentru FA: hipertensiunea

arterială, diabetul zaharat și antecedente de AVC/AIT. Investigatorii din studiul SPAF au identificat patru factori de risc independenți pentru AVC: tensiune arterială ≥ 160 mmHg, antecedente de AVC, insuficiența cardiacă recentă sau documentată ecografic și un factor compus: vârstă ≥ 75 și sex feminin. Factorii de risc pentru AVC au fost derivați din brațul de pacienți neanticoagulați (cu warfarina) a acestor cohorte.

Scorul CHADS₂

Brian Gage și colab.[16] au combinat cele două scheme de stratificare a riscului amintite anterior, obținând scorul CHADS₂, cu acuratețe superioară în predicția AVC ischemic. De asemenea scorul CHADS₂ a permis o mai bună stratificare a riscului pentru a selecta pacienții care beneficiază de medicație antitrombotică.

Validarea inițială a scorului CHADS₂ a fost pe efectuată pe pacienți din registrul NRAF (National Registry of Atrial Fibrillation) care aveau diagnostic de FA non-valvulară și care nu au primit tratament anticoagulant la externare.

Scorul CHADS₂ s-a dovedit superior în identificarea pacienților la risc înalt însă valoarea discriminatorie pentru risc mic a fost relativ similară între toate aceste scheme de stratificare a riscului [17].

Scorul CHA₂DS₂-VASc

În 2010, G. Lip et al.[8] au elaborat un nou scor de risc pentru AVC, sub acronimul "CHA₂DS₂-VASc". Acest scor a evoluat prin rafinarea și completarea scorului CHADS₂ cu așa-numiții factori "modificatori de risc" pentru AVC. Spre deosebire de scorul anterior, CHA₂DS₂-VASc are marele avantaj de a identifica pacienții aflați cu adevărat la risc mic de AVC și care cel mai probabil nu necesită medicație antitrombotică. În același an, 2010, scorul CHA₂DS₂-VASc a fost introdus pentru prima dată în ghidurile ESC (European Society of Cardiology).

În prezent, ghidul european de management al pacienților cu FA recomandă folosirea scorului CHA₂DS₂-VASc pentru estimarea riscului tromboembolic.

Scorul R₂CHADS₂

Pentru a îmbunătăți valoarea predictivă pentru AVC și embolii sistemice la pacienți cu FA, a fost create scoruri R₂CHADS₂ prin adăugarea clearance-ului creatininei la scorul deja consacrate, CHADS₂.

Dezvoltarea scorului R₂CHADS₂ a avut la bază ideea că disfuncția renală se asociază cu creșterea riscului tromboembolic. Se oferă două puncte pentru un ClCr < 60ml/min, calculat cu formula Cockcroft-Gault. Scorul R₂CHADS₂ a fost validat pe cohortele din studiile ROCKET-AF și ATRIA [18], [19].

În mod similar prin adăugarea clearance-ului creatininei sub 60ml/min a fost realizat și scorul R₂CHA₂DS₂-VASc, însă fără a avea studii semnificative de validare la pacienți cu FA.

Scorul ATRIA

Scorul ATRIA este unul dintre cele mai noi scoruri de risc propuse pentru a evalua riscul tromboembolic și a fost derivat din cohorta ATRIA [20]. Scorul ATRIA are două scheme diferite, una pentru pacienții cu antecedente de AVC și una pentru cei fără.

Acest scor a încercat să evalueze evenimentele tromboembolice severe (Rankin ≥ 3 la externare sau deces în primele 30 zile), valoare predictivă fiind mai mare pentru această categorie de pacienți decât pentru toți cei cu evenimente tromboembolice [21].

Scorul ABC

Scorul ABC care conține doar 4 variabile: vârsta (A), biomarkeri (troponina și NT-proBNP) (B), istoric de AVC/AIT (C), fiind singurul scor de risc care utilizează biomarkeri. Biomarkerii adaugă informații importante în legătură cu disfuncția cardio-vasculară subclinică și se asociază cu vulnerabilitatea vasculară. De asemenea, valoarea scorului ABC este dinamică, permițând monitorizarea statusului clinic al pacientului precum și modificarea în timp a riscului de evenimente tromboembolice. Un scor de risc dinamic poate avea utilitate în selecția tratamentului în diverse situații clinice [22].

Scorul Garfield-AF

Recent, modelul GARFIELD-AF [23] a permis stratificarea simultană a riscului de deces, evenimente trombo-embolice și hemoragice la pacienți cu FA. Pe lângă avantajul

oferit de stratificarea simultană a riscului pentru 3 tipuri diferite de evenimente severe, dezvoltatorii acestui scor au dorit obținerea unei mai bune diferențieri a pacienților la risc mic sau foarte mic de evenimente adverse.

Cu toate că în ultimii ani au fost elaborate mai multe scheme pentru stratificarea riscului la pacienți cu FA, până la acest moment CHA₂DS₂-VASc rămâne scorul cel mai validat și cel mai utilizat în practica clinică.

Scorurile de risc tromboembolic și predicția evenimentelor adverse

În ultimii ani scorurile de risc tromboembolic au fost aplicate în studii pe populații cu altă patologie, cu sau fără FA.

Exceptând AVC, datele de literatură identifică mortalitatea ca fiind cel mai frecvent urmărit obiectiv în corelație cu scorurile de risc pentru AVC.

Există mai multe dovezi pentru o legătură directă și independentă între ale valorii scorurilor CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂, R₂CHADS₂ și mortalitatea generală [19], [24]–[27]. Pentru scorurile CHA₂DS₂-VASc și CHADS₂ sunt dovezi ale unei potențiale asocieri și cu riscul de SCA [28]–[32].

Pentru scorurile ABC și Garfield, fiind mai noi, sunt date limitate despre utilitatea în afara scopului pentru care au fost elaborat [33].

Scorul ATRIA are de asemenea puține studii pentru predicția altor evenimente înafara celor tromboembolice, cu o posibilă capacitate discriminatorie superioară pentru evenimente severe [21], [34].

PARTEA SPECIALĂ

Ipoteză de lucru și obiective

Perspectiva utilizării în practica curentă a scorurilor de risc tromboembolic, înafara scopului pentru care a fost conceput, rămâne un subiect de interes pentru cercetări viitoare iar utilizarea acestuia pentru evaluarea prognosticului sever și chiar a mortalității la pacienți cu patologie cardiovasculară conducând la optimizarea strategiilor terapeutice și la reducerea evenimentelor adverse.

Așadar, această lucrare își propunea să stabilească dacă utilitatea scorurilor de risc pentru AVC poate fi extinsă pentru predicția prognosticului sever la pacienți cu FA.

Scopul principal al acestui studiu este evaluarea valorii diferențiate predictive pentru prognostic sever a scorurilor de risc pentru accident vascular cerebral la pacienți cu fibrilație atrială.

Se vor urmări, ca **obiective principale:**

1. Validarea utilității scorurilor de risc pentru AVC ca predictor ai mortalității la pacienții cu fibrilație atrială (retrospectiv)
2. Validarea utilității scorurilor de risc pentru AVC ca predictor pentru alte elemente de prognostic sever în afara mortalității: sindrom coronarian acut, insuficiență cardiacă acută, evenimente hemoragice, aritmii ventriculare (retrospectiv).

Obiectivul evenimente hemoragice a inclus toate tipurile de sângerări non-minore. Pentru uniformitate și standardizare în definirea evenimentelor hemoragice, am utilizat clasificarea BARC [35]. În studiul nostru am inclus ca end-point orice sângerare care se încadra în tipurile 2-5, excluzând tipurile 0 și 1 ale clasificării BARC.

Pentru obiectivul aritmii ventriculare am inclus episoadele de tahicardie ventriculară susținută sau nesusținută, tahicardia ventriculară polimorfă și fibrilația ventriculară. Am inclus aritmiile ventriculare obiectivate prin următoarele metode: ECG standard, telemetrie, Holter, interogarea dispozitivelor cardiace implantabile. Nu am inclus la acest obiectiv prezența extrasistolelor ventriculare indiferent de frecvența acestora.

Obiective secundare:

1. Caracterizarea relației de predicție prognostică a scorurilor de risc pentru AVC, la pacienții cu fibrilație atrială
2. Compararea puterii de predicție a mortalității de orice cauză a diferitelor scoruri de risc pentru AVC

Metodologia generală a cercetării

Am înrolat retrospectiv pacienți internați în Secția de Cardiologie a Spitalului Clinic Colentina în anul 2015, cu diagnostic de fibrilație atrială și pentru care a fost disponibilă o reevaluare printr-o nouă reinternare sau spitalizare de zi într-un interval de minim 6 luni și maxim 3 ani de la prima vizită. Mortalitatea a fost evaluată în iulie 2020. După aplicarea criteriilor de includere și excludere, un număr de 211 pacienți au fost înrolați în studiu.

Criterii de includere:

- pacienți internați în anul 2015
- vârsta de cel puțin 18 ani
- diagnostic de fibrilație atrială
- evaluare ecocardiografică, ECG și biologică în timpul internării index

Criterii de excludere:

- paciente însărcinate sau în primele 6 luni postpartum în timpul internării index
- pacienți cu boli cardiace congenitale
- pacienți cu vârsta peste 80 ani.
- imposibilitatea unei reevaluări (follow-up) după evaluarea index
- imposibilitatea obținerii tuturor datelor necesare calculării tuturor scorurilor de risc urmărite în studiu.

Pentru fiecare pacient s-au calculat următoarele scoruri de risc trombo-embolic pe baza datelor clinice și paraclinice: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, R₂CHADS₂, ABC, ATRIA, GARFIELD-AF.

Mortalitatea a fost evaluată utilizând sistemul SIUI – Platforma Informatică a Asigurărilor de Sănătate în iulie 2020, ulterior obținând data exactă a decesului de la Direcția Generală de Evidență a Persoanelor a Municipiului București.

Pacienții au fost reevaluați printr-o reinternare după o un interval mediu de 378 zile. Mortalitatea a fost evaluată după o durată medie de 5 ani și o lună.

Am ales să folosim două intervale diferite de urmărire, unul pentru mortalitate și unul pentru restul obiectivelor urmărite, datorită posibilității de evaluare facilă a mortalității prin sistemele informatice precum și a beneficiul oferit de urmărirea pe termen mai îndelungat.

Rezultate

În total au fost incluși în studiu un număr de 211 pacienți. Caracteristicile generale ale lotului studiat sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

Din punct de vedere al datelor demografice, lotul nostru de studiu are o distribuție echilibrată între sexe, cu o ușoară predominanță a femeilor (52,2%). Vârsta medie este de 66 ani, cu limite între 34 și 80 ani (Fig. 1). În subgrupul femeilor se înregistrează o vârstă medie ușor mai mare față de subgrupul bărbaților (Fig. 2).

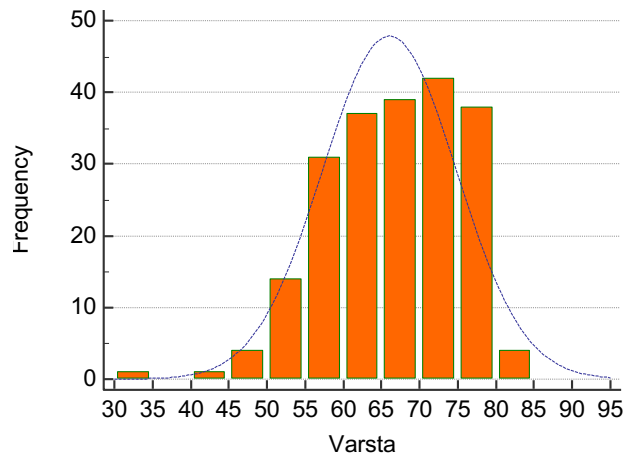


Figura.1 Distribuția pacienților în funcție de vârstă

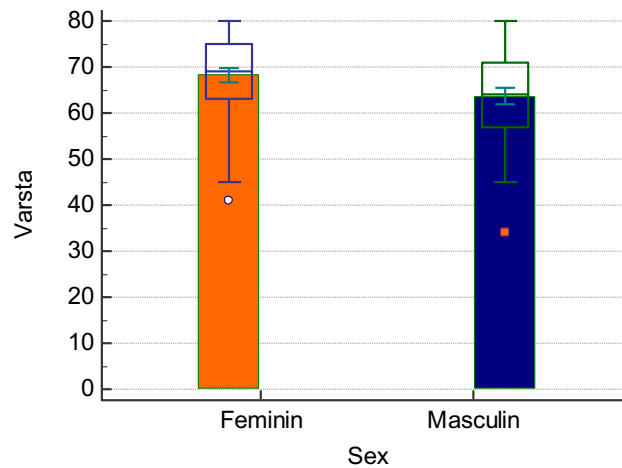


Figura.1 Comparație a vârstei medii în funcție de sex

Tabel 1 Caracteristici clinice și paraclinice ale lotului de studiu

Caracteristici clinice și paraclinice		N=211
Vârsta medie (ani)		66 ($\pm 8,79$)
Sex (bărbat)		101 (47,8%)
Tip FA:	Paroxistică	43 (20,3%)
	Persistentă	26 (12,3%)
	Permanentă	142 (67,3%)
HTA		164 (77%)
ICC		62 (29,3%)
DZ		53 (25,1%)
Dislipidemie		72 (34,1%)
Antecedente AVC/AIT		21 (9,9%)

Tabel 2 Medicația pacienților la evaluarea index

Medicația la înrolare		Total N=211
Beta blocant		160 (75,8%)
Blocant al canalelor de Ca	DHP	23 (10,9%)
	Non DHP	12 (5,68%)
IEC/sartan		158 (74,8%)
Digoxin		67 (31,7%)
Antiaritmic		44 (20,8%)
Diuretic de ansă		178 (84,3%)
Anticoagulant oral	AVK	142 (67,2%)
	NOAC	33 (15,6%)
Fără anticoagulant oral		36 (17%)
Statină		131 (62%)

Frecvența diferitelor subtipuri clinice de FA în populația de studiu este redată în Fig. 3. Se observă o predominanță a pacienților încadrați ca având fibrilație atrială permanentă.

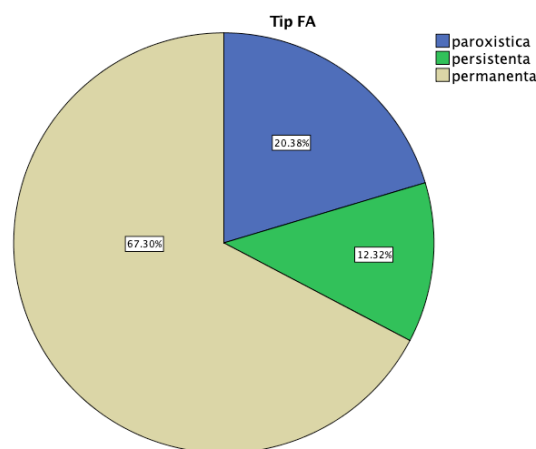


Figura 2 Distribuția pacienților în funcție de tipul FA

Distribuția pacienților în funcție de valorile scorurilor de risc pentru AVC este redată în tabelul 3.

Tabel 3 Distribuția pacienților în funcție de valoarea scorurilor de risc

CHA ₂ DS ₂ -VAsc										
Scor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nr. pacienți	3 (1,4%)	19 (8,6%)	58 (26,1%)	46 (20,7%)	44 (19,8%)	27 (12,2%)	9 (4,1%)	3 (1,4%)	2 (0,9%)	0
CHADS ₂										
Scor	0	1	2	3	4	5	6			
Nr. pacienți	17 (7,7%)	65 (30,8%)	65 (30,8%)	48 (21,6%)	12 (5,4%)	3 (1,4%)	1 (0,5%)			
R ₂ CHADS ₂										
Scor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Nr. pacienți	15 (6,8%)	51 (23%)	50 (22,5%)	43 (19,4%)	22 (9,9%)	23 (10,4%)	7 (3,4%)	0	0	
ABC										
Scor	0-1%	1-2%	2-3%	≥ 3%						

Nr. pacienți	151 (71,5%)	51 (24,1%)	6 (2,84%)	3 (1,42%)								
ATRIA												
Scor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Nr. pacienți	12 (5,4%)	23 (10,4%)	34 (15,3%)	17 (7,7%)	26 (11,7%)	31 (14%)	15 (6,8%)	18 (8,1%)	16 (7,2%)	7 (3,2%)	11 (5%)	1 (0,5%)
GARFIELD												
Scor	0-1%	1-2%	>2%									
Nr. pacienți	126 (59,7%)	73 (34,5%)	11 (5,2%)									

Tabelul 4 descrie numărul și tipul de evenimente depistate la cea de-a doua evaluare a lotului nostru de studiu.

Tabel 4 Tipul și numărul evenimentelor la reevaluare

Tip eveniment		Nr. total	Procent(%)
Deces		69	32,7
SCA	AI	2	0,9
	NSTEMI	4	1,9
	STEMI	5	2,4
Insuficiență cardiacă acută		64	30,3
Evenimente hemoragice		12	5,7
Aritmii ventriculare		14	6,6

Legenda: SCA=sindrom coronarian acut; AI=angină instabilă; NSTEMI=infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; STEMI=infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;

Studiul I: Valoarea predictive pentru mortalitate

Figura 4 prezintă distribuția pacienților din lotul de studiu în funcție de grupa de vârstă și obiectivul mortalitate. Se observă o tendință evidentă de creștere a mortalității cu înaintarea în vârstă.

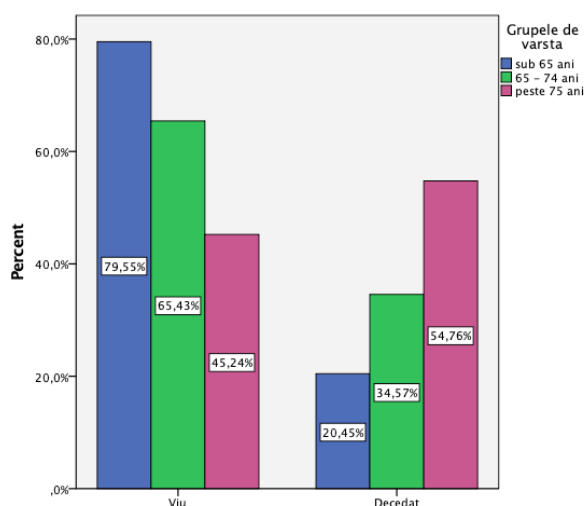


Figura 4 Distribuția pacienților din lotul de studiu în funcție de grupa de vârstă și obiectivul mortalitate

Curbele ROC arată o valoare predictivă modestă pentru mortalitate, pentru toate scorurile de risc studiate cu excepția scorului Garfield (Fig.5). Scorurile ATRIA și CHA₂DS₂-VASc au demonstrat cea mai mare putere predictivă, acestea având valori foarte apropiate între ele. Valorile curbelor ROC, interval de confidență, valoarea p și indexul Youden J, sensibilitatea și specificitatea testelor sunt detaliate în tabelul 5.

Tabel 5 C-statistics pentru obiectivul mortalitate

Scor de risc	AUC	SE	95% CI	Sensibilitate	Specificitate	Index J Youden	Z statistics	P
CHA ₂ DS ₂ - VASc	0,656	0,0383	0,588 - 0,720	76,8	45,7	0,2259	4,077	0,0001
CHADS ₂	0,624	0,0392	0,555 - 0,690	76,81	47,18	0,2399	3,171	0,0015
R ₂ CHADS ₂	0,627	0,0409	0,558 - 0,692	40,58	83,10	0,2378	3,102	0,0019
ABC	0,610	0,0433	0,540 - 0,676	39,13	83,1	0,2223	2,535	0,0112
ATRIA	0,657	0,0395	0,589 - 0,721	49,28	76,06	0,2533	3,985	0,0001
Garfield	0.543	0.0430	0.473 - 0.611	59.42	52.82	0.1224	0.996	0.3192

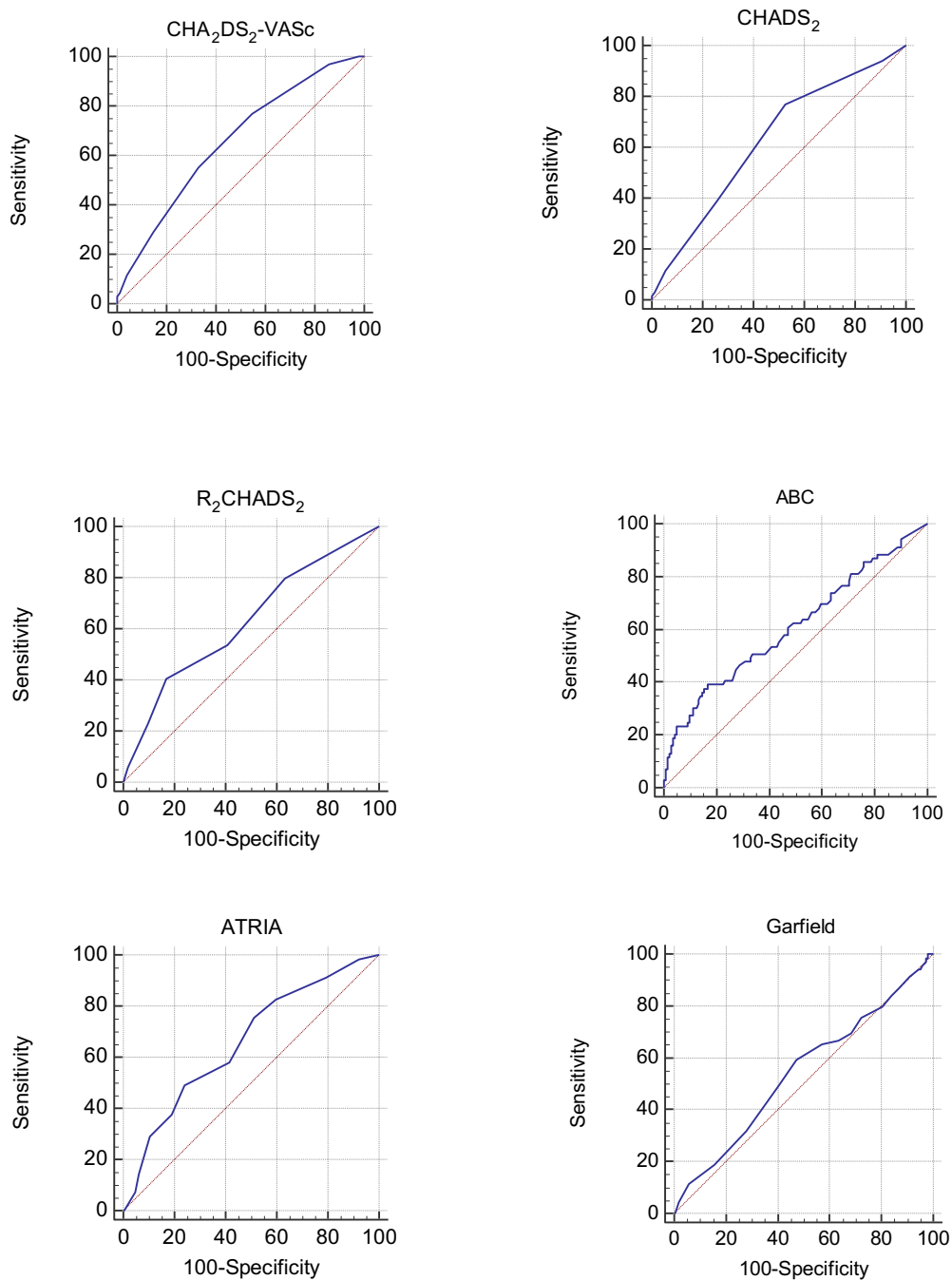


Figura 5 Curbele ROC pentru obiectivul mortalitate

Studiul comparativ al curbelor ROC folosind metoda DeLong a evidențiat diferențe semnificative statistic între scorurile Garfield și CHA₂DS₂-VASc ($p=0,04$), Garfield și ATRIA ($p= 0,03$).

Coeficientul de corelație arată o legătură modestă pentru ATRIA, CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂ și R₂CHADS₂ în a prezice mortalitatea la 5 ani iar pentru celelalte scoruri corelația este inexistentă (Tab. 6).

Tabel 6

Scor de risc	CHA ₂ DS ₂ -VASc	CHADS ₂	R ₂ CHADS ₂	ABC	ATRIA	Garfield
Coeficient de corelație r	0,262	0,2038	0,2228	-0,1017	0,2575	-0,06
p	P=0,0001	P=0,0029	P=0,0011	P=0,1488	P=0,0002	P=0,36
95% CI pt r	0,131-0,383	0,070-0,329	0,090-0,347	-0,236-0,036	0,126-0,379	-0,195-0,07

Pentru o valoare a scorului CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 , riscul relativ de deces 2,02 (p=0,004) comparativ cu cei cu o valoare a scorului mai mica decât 3, iar raportul cotelor este 2,71 (p=0,002). Pentru o valoare a scorului CHADS₂ ≥ 3 , riscul relativ pentru mortalitate este de 1,47 (p=0,04) cu raportul cotelor 1,82 (p=0,05). Pentru celelalte scoruri de risc, valorile RR și OR sunt mult mai modeste (Tabel 7).

Table 7 RR și OR pentru mortalitate

Scor	RR (95% CI)	Z statistics	P (pt RR)	OR (95%CI)	Z statistics	P (pt OR)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,0229 (1,245 - 3,285)	2,847	0,004	2,7179 (1,419- 5,203)	3,017	0,002
CHADS ₂	1,4766 (1,005 - 2,168)	1,988	0,04	1,8243 (0,989- 3,363)	1,926	0,05
R ₂ CHADS ₂	1,4118 (0,958 – 2,080)	1,74	0,08	1,6746 (0,938 – 2,989)	1,744	0,08
ATRIA	1,5604 (1,052 - 2,314)	2,212	0,02	1,9404 (1,083 - 3,476)	2,229	0,02
ABC	1,4101 (0,876 - 2,267)	1,418	0,15	1,6388 (0,847- 3,168)	1,468	0,14
Garfield	0,98 (0,55 – 1,74)	0,06	0,94	0,9711 (0,41 - 2,27)	0,06	0,94

Folosind analiza discriminantă (AD) pentru a analiza dependența dintre scorurile de risc și mortalitate, ca metodă explicativă, se observă că media scorurilor de risc ATRIA și CHA₂DS₂-VASc este substanțial diferită la grupul de pacienți care au decedat față de grupul de pacienți care au supraviețuit (Tabel 8). Semnificația statistică a acestor diferențe a fost testată cu ajutorul analizei de varianță (testul ANOVA pentru egalitatea mediilor) (Tabel 9). Valorile lui F (testul Fisher) arată că toate scorurile de risc studiate au o putere discriminatorie semnificativă, coeficientul Wilks Lambda arătând cea mai mare putere discriminatorie pentru R₂CHADS₂ urmată de ABC (tabel 9). Condiția ca variabilele independente să fie slab corelate este dovedită în tabelul 10.

Tabel 8

		Mean	Std. Deviation
Subgrup supraviețuire	ABC	,7815	,44040
	Garfield	1,01	,06018
	CHA ₂ DS ₂ - VASc	2,9225	1,43943
	CHADS ₂	1,7676	1,09587
	R ₂ CHADS ₂	2,2465	1,45956
	ATRIA	3,9014	2,70620
Subgrup decedați	ABC	1,0941	,81238
	Garfield	0,9397	0,51779
	CHA ₂ DS ₂ - VASc	3,7681	1,52571
	CHADS ₂	2,2609	1,15875
	R ₂ CHADS ₂	2,9855	1,64936
	ATRIA	5,4348	2,72504

Tabel 9

	Wilks' Lambda	F	Sig.
ABC	,941	13,129	,000
Garfield	,996	0,856	,356
CHA ₂ DS ₂ -VASc	,931	15,406	,000
CHADS ₂	,958	9,060	,003
R ₂ CHADS ₂	,950	10,921	,001
ATRIA	,934	14,841	,000

Tabel 10

Pooled Within-Groups Matrices						
		ABC	Garfield	CHA ₂ DS ₂ - VASc	R ₂ CHADS ₂	ATRIA
Correlation	ABC	1,00 0	,209	,345	,264	,330
	Garfield	,045	1,000	,072	-,032	,000
	CHA ₂ DS ₂ - VASc	,345	,403	1,000	,662	,753
	CHADS ₂	0,33 2	,399	0,825	,814	,648
	R ₂ CHADS ₂	,264	,392	,662	1,000	,631
	ATRIA	,330	,320	,753	,631	1,000

Am efectuat de asemenea o analiză a supraviețuirii folosind curbele Kaplan-Meier. Cu ajutorul testului logrank am comparat curbele de supraviețuire pe subgrupuri în funcție de valoarea scorurilor de risc, rezultând o influență semnificativă statistic asupra duratei de supraviețuire pentru scorurile CHA₂DS₂-VASc și ABC (Fig. 6-7; Tab.11).

Analiza curbelor de supraviețuire arată că atât pacienții cu un scor CHA₂DS₂-VASc \geq 4 cât și cei cu un scor între 2-3, au o supraviețuire la 5 ani mai mică decât pacienții cu CHA₂DS₂-VASc=0-1. Similar, toate subgrupurile de pacienții cu scor ABC <2% au avut o supraviețuire la 5 ani mai mică decât pacienții cu scor ABC \geq 2%.

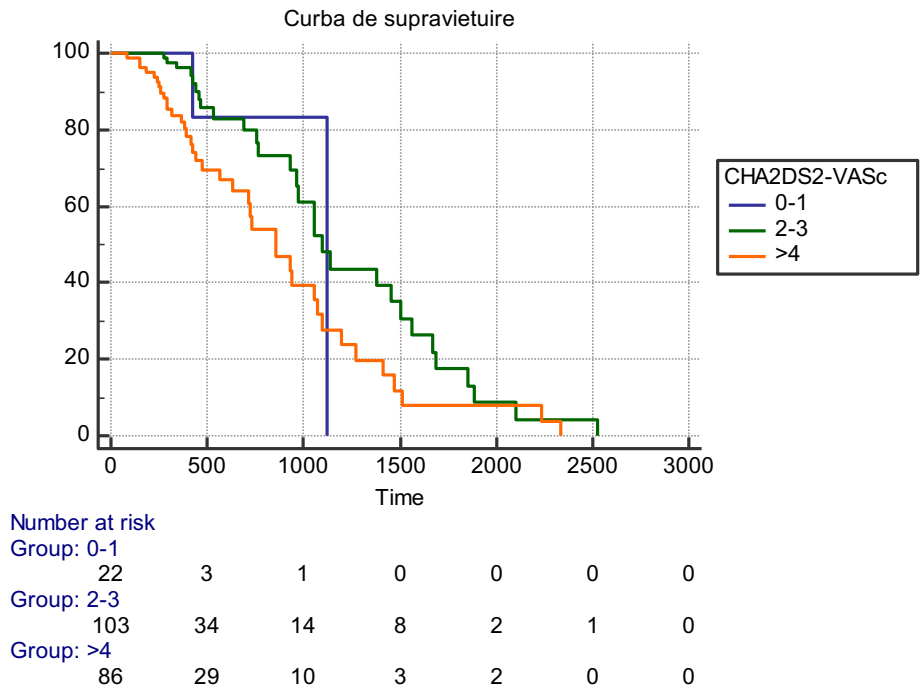


Figura 6 Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea la 5 ani stratificată în funcție de valoarea scorului CHA₂DS₂-VASc

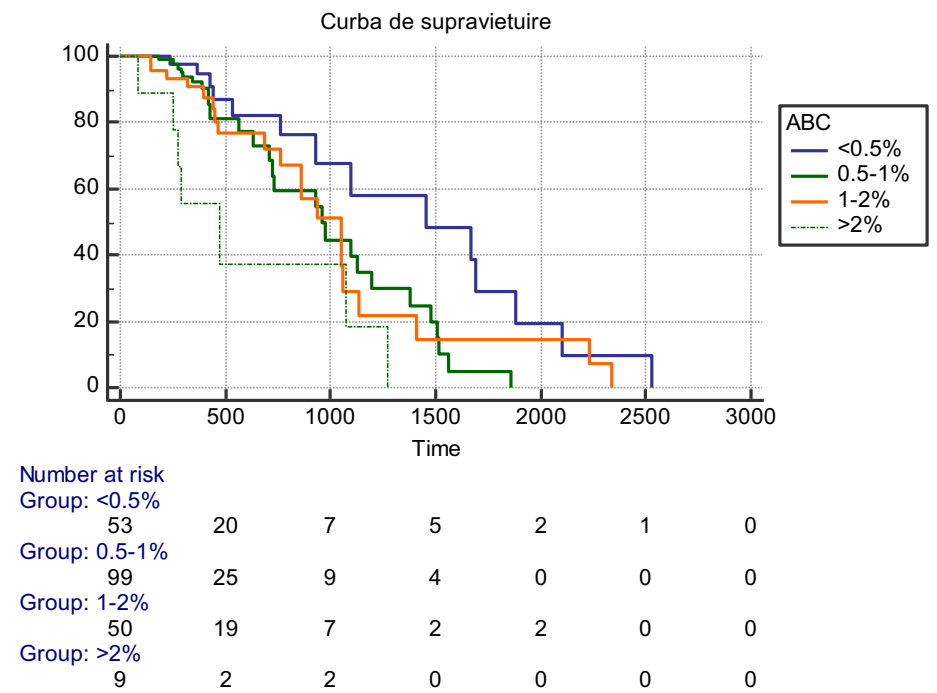


Figura 7 Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea la 5 ani stratificată în funcție de valoarea scorului ABC

Tabel 11 Detaliile testului logrank pentru scorurile de risc care pentru care am obținut semnificație statistică

	CHA₂DS₂-VASc	ABC
Chi-squared	8.1316	12.8568
DF	2	3
Significance	P = 0.0171	P = 0.0050

Riscul relativ de deces pentru un scor ABC > 2% este de 4,6 mai mare comparativ cu un scor ABC<0,5% (HR 4,6066; 95%CI 1,2511-16,9616) iar pentru o valoare a scorului CHA₂DS₂-VASc > 3, riscul relative de deces este de 1,9 ori mai mare comparative cu un scor de maxim 2 (HR 1,9092; 95%CI 1,1663-3,1255).

Folosind regresia univariată, am identificat multipli predictori independenți pentru mortalitate (Tab. 12). Introducând acești parametri într-o regresie multivariată, au rămas vârsta (p=0,005) și diametrul telediastolic VS (p=0,003) ca predictori, surclasând restul parametrilor.

Tabel 12 Predictori independenți pentru mortalitate

	OR (95%CI)	P	Chi-squared
Vârsta	1.0761 (1.0356 - 1.1183)	< 0.0001	17.38
Anemia	6.3607 (2.1660 - 18.6788)	0.0003	12.96
Clasa NYHA	1.8559 (1.4418 - 2.3889)	<0.0001	26.7
PAPs	1.0195 (1.0019 - 1.0374)	0.02	4.9
Troponina	1.0572 (1.0039 - 1.1134)	0.026	4.98
DTDVS	1.0908 (1.0469 - 1.1364)	<0.0001	20.6
FE	0.95 (0.929-0.977)	0.0001	15.15

Legendă: PAPs= presiunea sistolică în artera pulmonară; DTDVS=diametru telediastolic al ventriculului stâng; FE=fracția de ejecție

Studiul II: Valoare predictive pentru sindrom coronarian acut

Analizând curbele ROC pentru obiectivul sindrom coronarian acut, observăm că nici unul dintre scorurile de risc studiate nu a atins pragul de semnificație statistică iar ariile de sub curbele ROC au valori cel mult modeste (Tab. 13 și Fig. 8).

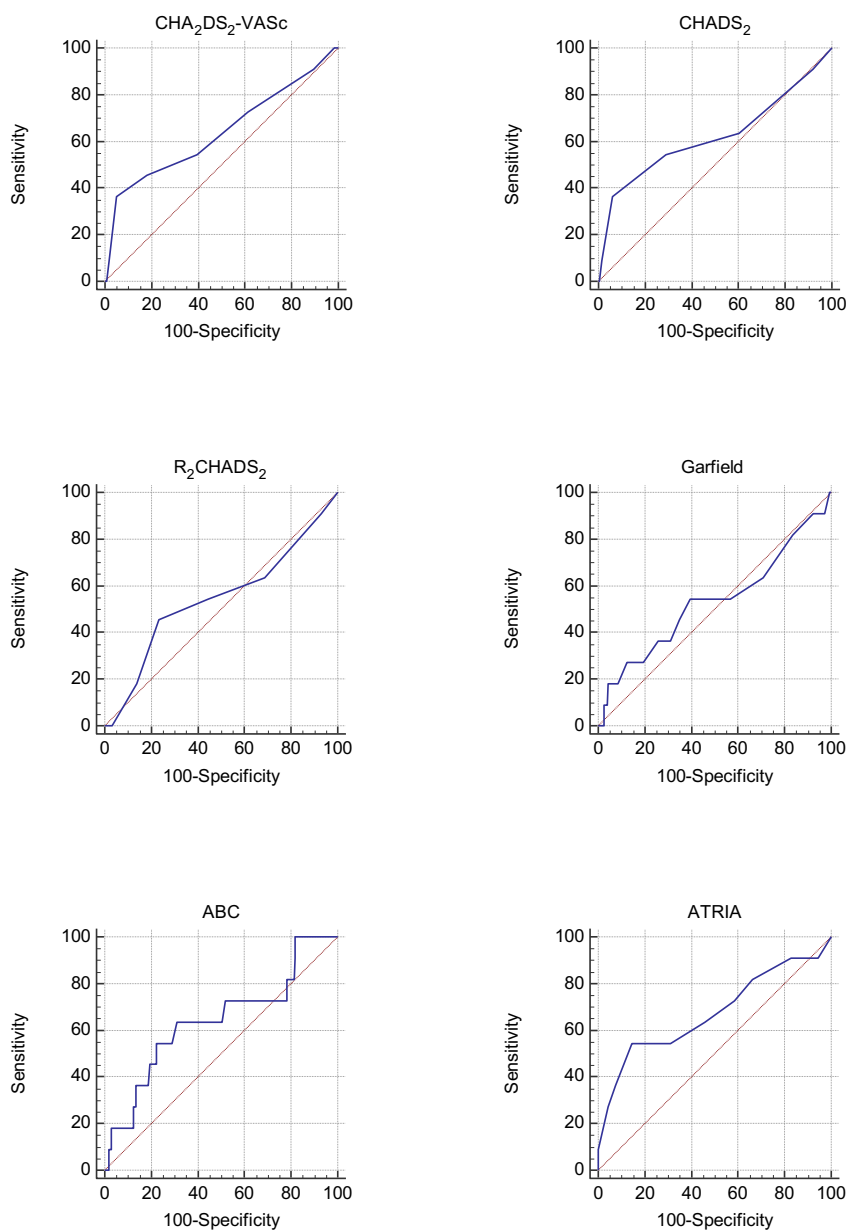


Figura 8 Curbele ROC pentru SCA

Tabel 13

Scor de risc	AUC	SE	95% CI	Sensibilitate	Specificitate	Index J Youden	Z statistics	P
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,638	0,105	0,569 - 0,703	36,36	95,00	0,3136	1,312	0,1894
CHADS ₂	0,621	0,112	0,552 - 0,687	36,35	94,00	0,3036	1,085	0,2781
R ₂ CHADS ₂	0,542	0,104	0,472 - 0,610	45,45	76,50	0,2195	0,403	0,68
ABC	0,640	0,097	0,571 - 0,705	63,64	69,00	0,3264	1,437	0,15
ATRIA	0,675	0,105	0,607 - 0,737	54,55	85,5	0,4005	1,671	0,09
Garfield	0,532	0,108	0,462 - 0,600	54,55	60,50	0,1505	0,293	0,7

Studiul comparativ al curbelor ROC folosind metoda DeLong a evidențiat diferențe semnificative statistic între scorurile R₂CHADS₂ și ATRIA (p=0,002), R₂CHADS₂ și CHADS₂ (p=0,001).

Coeficientul de corelație arată o legătură slabă pentru CHA₂DS₂-VASc și ATRIA în a prezice riscul de SCA iar pentru celelalte scoruri corelația nu a fost dovedită (Tab. 14).

Tabel 14

Scor de risc	CHA ₂ DS ₂ -VASc	CHADS ₂	R ₂ CHADS ₂	ABC	ATRIA	Garfield
Coeficient de corelație r	0,1382	0,1274	0,036	0,119	0,1646	0,039
Nivel de semnificație p	0,045	0,064	0,6	0,08	0,016	0,56
95% CI pentru r	0,003-0,268	-0,007-0,258	-0,099-0,170	-0,016-0,25	0,03 - 0,293	-0,095-0,174

Pacienții cu o valoare a scorului CHADS₂ ≥3 au un risc relativ pentru sindrom coronarian acut de 3,06 și o rată a cotelor de 3,35, comparativ cu pacienții cu un scor mai mic decât 3.

Analiza discriminantă arată o diferență substanțială a mediilor pentru scorurile ATRIA și CHA₂DS₂-VASc (Tab. 15). Testul ANOVA pentru egalitatea mediilor (Tab. 16) confirmă semnificație statistică a acestor diferențe (pentru ATRIA p=0.017 și pentru CHA₂DS₂-VASc p=0.044, coeficientul Wilks Lambda arătând puterea discriminatorie cea mai mare pentru CHA₂DS₂-VASc (0.98) însă cu o valoare foarte apropiată de cea pentru scorul ATRIA (0.97).

Tabel 15

Sindrom coronarian acut		Mean	Std. Deviation
Subgrup fără SCA	CHADS ₂	1.8894	1.0999
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	3.1457	1.4784
	R ₂ CHADS ₂	2.4724	1.5531
	ABC	.8682	.59379
	ATRIA	4.2915	2.7183
	Garfield	.9874	.57295
Subgrup cu SCA	CHADS ₂	2.5455	1.6348
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	4.0909	2.0226
	R ₂ CHADS ₂	2.7273	1.7939
	ABC	1.1900	.76088
	ATRIA	6.3636	3.7221
	Garfield	1.0909	.64878

Tabel 16

	Wilks' Lambda	F	p
CHADS ₂	.983	3.504	.063
CHA ₂ DS ₂ -VASc	.981	4.089	.044
R ₂ CHADS ₂	.999	.276	.600
ABC	.986	2.970	.086
ATRIA	.973	5.813	.017
Garfield	.998	.335	.563

Am identificat boala coronariană aterosclerotică ca unic predictor independent pentru obiectivul sindrom coronarian acut. Acest parametru a fost identificat prin regresia univariată, obținând o valoare OR 8.6299 (95%CI 1.7585 - 42.3507), p=0.002.

Studiul III: Valoarea predictivă pentru insuficiență cardiacă decompensată

Având în vedere valorile obținute pentru aria de sub curbele ROC, CHADS₂ și R₂CHADS₂ au fost singurele scoruri de risc care au demonstrat o modestă valoare predictivă pentru episoade de insuficiență cardiacă decompensată. Celelalte scoruri de risc nu s-au corelat cu acest obiectiv (Tab. 17 și Fig. 9).

Tabel 17

Scor de risc	AUC	SE	95% CI	Sensibilitate	Specificitate	Index J Youden	Z statistics	P
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,550	0,0420	0,480-0,619	12,50	95,92	0,08418	1,197	0,2314
CHADS ₂	0,614	0,0397	0,545-0,680	73,44	44,90	0,1834	2,874	0,0041
R ₂ CHADS ₂	0,597	0,0413	0,527-0,664	54,69	59,18	0,1387	2,347	0,0189
ABC	0,535	0,0456	0,464-0,605	22,22	91,43	0,1365	0,767	0,4431
ATRIA	0,515	0,0412	0,446-0,584	73,44	35,37	0,08812	0,372	0,7102
Garfield	0,581	0,0437	0,512-0,649	58,73	55,41	0,1414	1,865	0,06

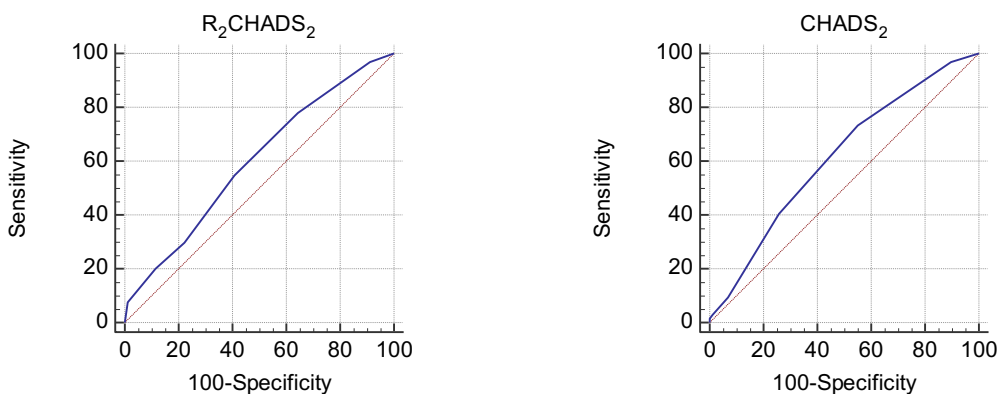


Figura 9 Curbele ROC pentru insuficiența cardiacă decompensată

Comparând curbele ROC pentru aceste 2 scoruri de risc folosind metoda DeLong, nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistic ($p=0,53$).

Coeficientul de corelație a confirmat corelația modestă pentru aceste două scoruri fără însă a evidenția și alte corelații (Tab. 18).

Tabel 18

Scor de risc	CHA ₂ DS ₂ -VASc	CHADS ₂	R ₂ CHADS ₂	ABC	ATRIA	Garfield
Coeficient de corelație r	0,1107	0,1866	0,1641	0,08643	0,01557	0,0905
Nivel de semnificație p	0,1087	0,0066	0,0171	0,2201	0,8221	0,19
95% CI pt r	-0,024-0,242	0,052-0,313	0,029-0,292	-0,051-0,221	-0,119-0,15	-0,04-0,22

Pacienții cu o valoare a CHADS₂≥3 au un risc relative de 1,57 (p=0,02) și o rată a cotelor de 2,12 (p=0,03) pentru o viitoare internare cu insuficiență cardiacă decompensată.

Totuși, analiza descriminantă nu arată o diferență notabilă a mediilor pentru niciunul dintre scorurile de risc (Tab. 19).

Tabel 19

Insuficiență cardiacă acutizată		Mean	Std. Deviation
Fără ICA	CHADS ₂	1.7808	1.11722
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	3.0822	1.45984
	R ₂ CHADS ₂	2.3151	1.51659
	ABC	.8747	.57734
	ATRIA	4.3699	2.91492
	Garfield	.9596	.58963
Cu ICA	CHADS ₂	2.2500	1.12687
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	3.4531	1.63231
	R ₂ CHADS ₂	2.8750	1.60851
	ABC	.9087	.67020
	ATRIA	4.4688	2.5632
	Garfield	1.0688	.54010

Folosind regresia univariată, am evidențiat mai mulți parametri ca predictori independenți pentru insuficiență cardiacă decompensată (Tab. 20). Am introdus acești parametri într-o regresie multivariată unde clasa NYHA, anemia și tratamentul cu digoxin au surclasat restul parametrilor.

Tabel 20 Predictori independenți pentru insuficiență cardiacă decompensată

	OR (95%CI)	P	Chi-squared
Clasa NYHA	2.339 (1.7458 - 3.1337)	<0.0001	42.86
FE	0.93 (0.91-0.96)	<0.0001	24.19
Anemia	5.5686 (1.986-15.61)	0.0007	11.46
Diametru AS	1.0728 (1.0273 - 1.1203)	0.0007	11.58
Tratament cu digoxin	2.5439 (1.3679 - 4.7308)	0.003	8.67
Tratament cu furosemid	1.0267 (1.0122 - 1.0414)	0.0001	14.9
DTDVS	1.062 (1.0222 - 1.1033)	0.001	10.03
PAPs	1.0403 (1.0196 - 1.0615)	<0.0001	17.5

Legendă: AS=atriul stâng; DTDVS=diametrul telediastolic al ventriculului stâng; PAPs=presiunea sistolică în artera pulmonară; NYHA=clasificarea New York Heart Association; FE=fracția de ejeție.

Studiul IV: Valoarea predictivă pentru aritmii ventriculare

Doar 14 (6,63%) pacienți din lotul de 211 au avut aritmii ventriculare obiectivate la reevaluare sau în intervalul de timp dintre cele două evaluări.

Analiza curbei ROC infirmă o potențială corelație între din scorurile de risc tromboembolic și riscul de apariție a tulburărilor de ritm ventriculare (Tabel 21).

Tabel 21

Scor de risc	AUC	SE	95% CI	Sn	Sp	Index J Youden	Z statistics	P
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,522	0,070	0,452 - 0,591	92,86	20,30	0,1316	0,307	0,7587
CHADS ₂	0,501	0,073	0,432 - 0,570	0,00	91,37	0,086	0,0147	0,9882
R ₂ CHADS ₂	0,501	0,079	0,431 - 0,570	0,00	92,39	0,07614	0,00688	0,9945
ABC	0,506	0,120	0,436 - 0,577	60,00	19,17	0,2083	0,0542	0,9568
ATRIA	0,591	0,069	0,521 - 0,658	71,43	48,22	0,1965	1,302	0,1930
Garfield	0,628	0,075	0,559 - 0,694	71,43	61,93	0,3336	1,74	0,089

Coeficientul de corelație a confirmat lipsa unei posibile corelații între valoarea scorurilor de risc studiate și riscul de aritmii ventriculare (Tabel 22).

Tabel 22

Scor de risc	CHA ₂ DS ₂ -VASc	CHADS ₂	R ₂ CHADS ₂	ABC	ATRIA	Garfield
Coeficient de corelație r	-0,03505	-0,00007949	0,002030	0,01084	-0,07934	0,07284
Nivel de semnificație p	0,6127	0,9991	0,9766	0,8780	0,2512	0,2922
95% CI pentru r	-0,169-0,1005	-0,135-0,135	-0,133-0,137	-0,127-0,148	-0,212-0,056	-0,06-0,2059

Analiza discriminantă arată o diferență a mediilor doar pentru scorul ATRIA (tabel 23), însă testul ANOVA pentru egalitatea mediilor (tabel 24) nu arată o semnificație statistică a acestei diferențe(p=0.2).

Tabel 23

Aritmii ventriculare		Mean	Std. Deviation
Subgrup fără aritmii V	CHADS ₂	1.9235	1.14992
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	3.2092	1.54326
	R ₂ CHADS ₂	2.4847	1.57049
	ABC	.8882	.59891
	ATRIA	4.4592	2.82541
	Garfield (TE)	.9816	.58087

Subgrup cu aritmii V	CHADS ₂	1.9286	.99725
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	3.0000	1.17670
	R ₂ CHADS ₂	2.5000	1.50640
	ABC	.8414	.71830
	ATRIA	3.5714	2.47182
	Garfield (TE)	1.1500	.49264

Tabel 24

Scor	Wilks' Lambda	F	Sig.
CHADS ₂	1.000	.000	.987
CHA ₂ DS ₂ -VASc	.999	.247	.620
R ₂ CHADS ₂	1.000	.001	.972
ABC	1.000	.077	.781
ATRIA	.994	1.309	.254
Garfield	.995	1.117	.292

Am identificat prin regresie univariată, diametrul telediastolic al ventriculului stâng ca unic predictor independent pentru riscul de aritmii ventriculare (OR 1.0723; 95%CI 1.0102 -1.1383; p=0.002).

Studiul V: Valoarea predictivă pentru evenimente hemoragice

Se observă că evenimentele hemoragice au survenit doar în categoria de risc crescut tromboembolic, estimat prin scorul CHA₂DS₂-VASc (Fig. 10). De asemenea se observă un număr mai mare de evenimente hemoragice la pacienții cu scor ATRIA >4. (Fig. 11).

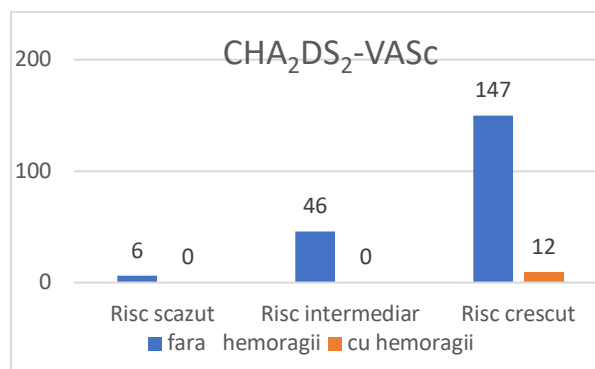


Figura 10 Distribuția pacienților în funcție de scorul CHA₂DS₂-VASc și obiectivul evenimente hemoragice

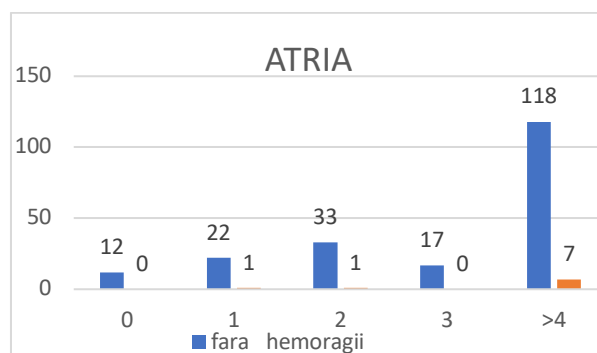


Figura 11 Distribuția pacienților în funcție de scorul ATRIA și obiectivul evenimente hemoragice

Din punct de vedere al capacității de a prezice riscul hemoragic, doar scorul CHA₂DS₂-VASc a atins pragul de semnificație statistică (Tab. 25), aria de sub curba ROC arătând o corelație bună (Fig 12).

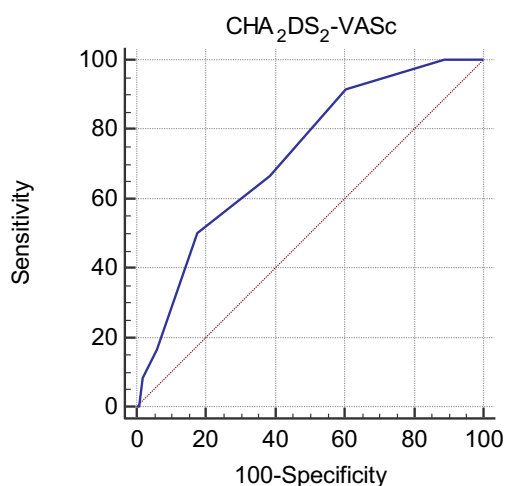


Figura 12 Curba ROC pentru evenimente hemoragice semnificative și scorul CHA₂DS₂-VASc

Tabel 25

Scor de risc	AUC	SE	95% CI	Sn	Sp	Index J Youden	Z statistics	P
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,723	0,0694	0,658 - 0,782	50	82,41	0,3241	3,216	0,0013
CHADS ₂	0,600	0,0670	0,530 - 0,666	83,33	40,70	0,2404	1,488	0,1367
R ₂ CHADS ₂	0,599	0,0751	0,529 - 0,665	41,67	76,38	0,1805	1,314	0,1890
ABC	0,564	0,0738	0,495 - 0,632	75,00	52,26	0,2726	0,871	0,3838
ATRIA	0,652	0,0811	0,584 - 0,716	58,33	69,35	0,2768	1,874	0,0609
Garfield	0,528	0,099	0,458 - 0,597	33,33	92,46	0,258	0,280	0,779

Având în vedere că scorul HAS-BLED este cel mai consacrat și frecvent utilizat în practica clinică pentru estimarea riscului hemoragic la pacienți anticoagulați, am efectuat și o comparație între acesta și scorul pentru risc trombo-embolic care s-a corelat cu riscul hemoragic în studiul nostru (CHA₂DS₂-VASc). Aria de sub curba ROC pentru HAS-BLED este 0,674 (95%CI 0,523-0,825; p=0,04), ușor inferioară față de cea obținută pentru CHA₂DS₂-VASc, însă fără ca această diferență să aibă semnificație statistică (p=0,41).

Coeficientul de corelație evidențiază însă o legătură foarte modestă (r=0,18, p=0,007) între scorul CHA₂DS₂-VASc și evenimentele hemoragice. Pentru celelalte scoruri de risc, nu există o corelație cu evenimentele hemoragice.

Analiza discriminantă arată o diferență a mediilor doar pentru scorurile ATRIA și CHA₂DS₂-VASc (Tab. 26), însă testul ANOVA pentru egalitatea mediilor confirmă semnificația statistică doar pentru CHA₂DS₂-VASc (p=0.007).

Tabel 26

Evenimente hemoragice		Mean	Std. Deviation
Subgrup fără evenim. hemoragice	CHADS ₂	1.9095	1.15113
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	3.1307	1.49849
	R ₂ CHADS ₂	2.4623	1.57228
	ABC	.8827	.61630
	ATRIA	4.3166	2.78257
	Garfield	0.986	0.571
Subgrup cu evenim. hemoragice	CHADS ₂	2.2500	.86603
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	4.3333	1.43548
	R ₂ CHADS ₂	2.9167	1.31137
	ABC	.9000	.37574
	ATRIA	5.8333	2.82307
	Garfield	1.108	0.659

Discuții

Scorurile de risc pentru AVC au fost dezvoltate ca scheme ce combină cei mai importanți factori de risc cardiovascular și diverse comorbidități. Extinderea utilității unui instrument clinic care este deja utilizat pentru toți pacienții cu FA, este atrăgătoare deoarece permite evitarea utilizării altor instrumente consumatoare de timp și oferă o mai bună înțelegere a riscurilor și strategiei de management a pacientului.

În cazul prezenței FA, este deosebit de importantă identificarea pacienților cu risc tromboembolic înalt, printr-o evaluare simplă și dinamică. Predicția riscului pentru diverse evenimente cu prognostic sever utilizând aceleași instrumente, oferă un mare avantaj în practica clinică.

Deși scorurilor de risc tromboembolic sunt utilizate în practica clinică în mod frecvent iar ghidurile actuale ale Societății Europene de Cardiologie recomandă utilizarea scorului CHA₂DS₂-VASc pentru discriminarea pacienților care beneficiază de tratament anticoagulant oral pentru profilaxie tromboembolică, puterea predictivă pentru AVC din toate studiile de validare a acestor scoruri, nu este foarte mare. Valorile ariilor de sub curba ROC pentru predicția AVC ischemic variază între 0,549 (0,435-0,662) pentru SPAF, 0,606 (0,513-0,699) pentru CHA₂DS₂-VASc și 0,638 (0,532-0,744) pentru Framingham [16]. Într-o cohortă [177] numeroasă de pacienți neanticoagulați din studiul Swedish Atrial Fibrillation, aria de sub curba ROC pentru CHA₂DS₂-VASc a fost 0,67 (0,66-0,68), similară cu cea obținută pentru CHADS₂: 0,66 (0,66-0,67) sau Framingham: 0,67 (0,66-0,68) și superioară față de SPAF: 0,63 (0,62-0,64) și AFI: 0,58 (0,58-0,59).

În studii de validare, valoarea C-statistics pentru predicția AVC ischemic a fost 0,68 (0,62 -0,74) pentru scorul Garfield [147], 0,70 (95% CI, 0,67 – 0,72) pentru ATRIA [142] iar pentru scorul ABC, 0,65 (0,61–0,69) [143].

Astfel, studiul nostru a evidențiat și pentru alte obiective, o valoare predictivă a scorurilor de risc tromboembolic, comparabilă cu cea pentru AVC ischemic. Acest lucru susține potențialul de dezvoltare pentru obiectivelor studiului nostru.

Obiectivul mortalitate

Exceptând AVC, datele de literatură identifică mortalitatea ca fiind cel mai frecvent urmărit obiectiv în corelație cu scorurile de risc pentru AVC.

Studiul de față a inclus predominant pacienți cu comorbidități, mulți dintre ei vârstnici, fapt care a influențat frecvența evenimentelor adverse inclusiv rata mortalității. Din acest motiv am exclus din lotul de studiu toți pacienții cu vârstă peste 80 de ani, în special pentru a nu influența obiectivul mortalitate.

Mai multe studii [138], [150], [152], [153], [178] au arătat la pacienți cu FA, o legătură directă și independentă între valoarea scorurilor CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂, R₂ CHADS₂ și mortalitatea generală. Teza noastră confirmă aceste rezultate, dovedind pe lotul nostru de studiu o valoare predictivă pentru mortalitate pentru toate scorurile de risc studiate cu excepția scorului Garfield. Dintre acestea, CHA₂DS₂-VASc, ABC și ATRIA au avut în studiul nostru cea mai mare putere predictivă.

În ceea ce privește scorul ABC, până în prezent am identificat un singur studiu [179] care să evalueze acest scor ca predictor de evenimente adverse la pacienți cu fibrilație atrială. Pe cohorta noastră scorul ABC a avut cea mai mare influență asupra duratei de supraviețuire deși puterea predictivă obținută prin metode statistice care nu țin cont de intervalul de timp până la deces (c-statistics, coeficient de corelație etc.) nu a fost superioară față de alte scoruri de risc. O posibilă explicație a acestui rezultat ar putea fi beneficiul relativ al biomarkerilor în a discrimina riscul real de deces pe o cohortă de pacienți selecționați. Trebuie menționat faptul că lotul nostru de studiu este format din pacienți cu scoruri ABC mici-medii, fapt ce influențează potențialele rezultate și corelații cu evenimentele adverse, inclusiv mortalitatea. În plus, biomarkerii pot avea valori crescute în contextul unei palete largi de patologie atât cardiovasculară cât și non-cardiovasculară, fără a putea discrimina riscul real de mortalitate strict pe baza valorii lor absolute.

Obiectivul insuficiență cardiacă decompensată

Predicția riscului de agravare a insuficienței cardiace este în mod special importată la pacienți cu FA, având în vedere că FA se asociază atât cu prezența insuficienței cardiace cronice cât și cu un prognostic sever în insuficiența cardiacă [180], [181]. Insuficiența cardiacă este un sindrom clinic complex, cu elemente fiziopatologice și factori de risc comuni cu fibrilația atrială [57]. Studiul Framingham a arătat că la pacienți cu insuficiență cardiacă și FA, 41% dintre pacienți au avut întâi IC, 38% au avut întâi FA iar la 21% dintre pacienți au fost puse simultan diagnosticele de IC și FA.

Cu toate că scorul ABC este un scor complex prin prisma informațiilor aduse de biomarkeri în special, în studiul nostru acest scor a avut rezultate inferioare celorlalte scoruri

majoritatea obiectivelor urmărite (cu excepția mortalității). Studiul nostru nu a evidențiat o asociere între scorul ABC și decompensările de insuficiență cardiacă. Acest lucru este în contradicție cu date recente de literatură [179] care arată valori semnificativ mai mari ale scorului ABC pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută. Totuși trebuie menționat că acesta este singurul studiu care să evalueze scorul ABC ca predictor de evenimente adverse în FA. O posibilă explicație pentru acest lucru este cohorta relativ mică, cu scor ABC predominant mic-mediu, precum și numărul mic de evenimente. În plus, scorul ABC are dezavantajul că biomarkerii prezic diverse evenimente clinice fără a le putea diferenția și stadializa bazându-ne doar pe valoarea scorului ABC.

Scorul ATRIA aduce informații suplimentare legate de rata filtrării glomerulare și de prezenta proteinuriei. În plus, utilizează o paletă mai largă de categorii de vârstă, cu potențialul de a oferi perspectivă superioară asupra riscului real al fiecărui pacient. Studiul ATRIA a demonstrat o capacitate discriminatorie superioară când obiectivele urmărite au fost limitate la evenimente severe [142]. Această constatare este deosebit de importantă, având în vedere faptul că prevenirea evenimentelor severe este mai importantă și mai relevantă pentru abordarea terapeutică a pacientului, comparativ cu prevenția evenimentelor minore. Un studiu [182] a arătat că în cazul pacienților cu IC cu FE prezervată, un scor ATRIA ≥ 8 se corelează atât cu spitalizările în general cât și cu cele pentru insuficiență cardiacă. Datele acestui studiu sunt în contradicție cu rezultatele tezei de față care nu a demonstrat o asociere între scorul ATRIA și riscul de decompensare acută a insuficienței cardiace. O posibilă explicație pentru aceste rezultate ar putea fi faptul că cohorta noastră include pacienți cu o gamă largă în ceea ce privește fracția de ejeție a ventriculului stâng, cu diferență semnificativă între subgrupul cu decompensare de insuficiență cardiacă și subgrupul fără decompensare de insuficiență cardiacă. De asemenea, obiectivul urmărit de noi nu este un eveniment major, ATRIA având cea mai bună valoare predictivă pentru evenimente majore.

În ceea ce privește scorurile CHADS₂ și CHA₂DS₂-VASc, studiul nostru a evidențiat o corelație modestă cu insuficiența cardiacă decompensată doar pentru CHADS₂. Rezultatele sunt concordante cu studii anterioare pe cohorte cu caracteristici similare [180]. Există multiple afecțiuni implicate în etiologia insuficienței cardiace decompensate. Totuși, dintre componentele scorurilor CHADS₂ și CHA₂DS₂-VASc, în studiul nostru doar insuficiența cardiacă congestivă se asociază cu riscul unor decompensări ulterioare ale IC.

Am obținut de asemenea o corelație modestă pentru scorul R₂CHADS₂ și obiectivul insuficiență cardiacă acută, arătând că suplimentarea scorului CHADS₂ cu informații legate

de funcția renală nu influențează negativ această corelație (AUC și coeficientul de corelație fiind comparabile însă ușor superioare pentru CHADS₂).

Până la acest moment, nu am identificat în literatură nici un studiu care să evalueze valoarea predictivă pentru insuficiență cardiacă, a scorului Garfield.

Obiectivul evenimente hemoragice

La 12 pacienți (5,7%) a survenit un eveniment hemoragic non-minor în intervalul de timp până la reevaluare. Doar scorul CHA₂DS₂-VASc s-a corelat în studiul nostru cu riscul de apariție a evenimentelor hemoragice. În plus, pentru acest obiectiv scorul CHA₂DS₂-VASc a obținut cea mai mare putere predictivă comparativ cu alte obiective urmărite.

Deși mai multe studii au demonstrat o corelație între scorul CHADS₂ și riscul hemoragic, inclusiv studii importante, pe cohorte foarte mari cum este o analiză de subgrup din studiul RE-LY [178], pe lotul nostru de studiu scorul CHADS₂ nu a atins pragul semnificației statistice.

Având în vedere că pentru scorul CHA₂DS₂-VASc s-a obținut o corelație bună, putem specula importanța elementelor adiționale din scorul CHA₂DS₂-VASc, față de scorul CHADS₂, în obținerea acestui rezultat. Dintre acestea, vârsta înaintată și sexul feminin sunt recunoscute pentru creșterea riscului hemoragic. În plus, putem specula faptul că o parte din pacienții pentru care creșterea scorului CHA₂DS₂-VASc este și prin prezența afectării vasculare aterosclerotice, asociază temporar tratament antiagregant plachetar la ACO, fapt ce concură la creșterea riscului de sângerare.

Trebuie menționat și rezultatul unei analize a studiului AMADEUS[183] care a evidențiat o creștere a incidenței sângerărilor semnificative clinic odată cu creșterea scorurilor CHADS₂ și CHA₂DS₂-VASc, însă fără a atinge pragul semnificației statistice. Aceste rezultate au fost confirmate și de un alt studiu[166] prospectiv, multicentric pe o cohortă de pacienți cu FA și indicație de PCI, pentru care nici scorul CHADS₂ și nici CHA₂DS₂-VASc nu s-au asociat cu evenimentele hemoragice.

Scorul Garfield nu a obținut rezultate notabile pentru acest obiectiv, însă acest fapt este explicabil prin existența unei estimări Garfield specifică pentru riscul de sângerare, pentru aceasta din urmă obținând și pe lotul nostru de studiu o corelație semnificativă statistic și comparabilă cu HAS-BLED.

Până la acest moment nu am identificat nici un studiu care să evalueze scorurile ABC, ATRIA sau R₂CHADS₂ ca predictor de evenimente hemoragice în FA.

Obiectivul sindrom coronarian acut

Lucrarea de față nu a reușit să aducă suficiente dovezi pentru a susține o legătură între valoarea scorurilor de risc tromboembolic și riscul de sindrom coronarian acut la 1 an. Cu toate acestea, există mai multe studii care au demonstrat asocierea dintre scorurile CHADS₂ [159], [160], [162] și CHA₂DS₂-VASc [161], [163] și riscul de sindrom coronarian acut. Pentru celelalte scoruri de risc nu sunt studii care să evalueze puterea predictivă pentru SCA.

Cea mai probabilă explicație pentru rezultatele studiului nostru este numărul mic de evenimente precum și durata relativ scurtă de urmărire.

Obiectivul aritmii ventriculare

Având în vedere numărul mic de evenimente de tip aritmii ventriculare din studiul de față (12 pacienți (6,63%)), nu putem avea concluzii relevante. Niciunul dintre scorurile de risc tromboembolic studiate nu s-a dovedit util în discriminarea acestor evenimente. Totuși, un studiu [165] a demonstrat utilitatea scorului CHA₂DS₂-VASc în a prezice riscul de aritmii ventriculare și MSC la pacienți cu FA.

Nu am identificat alte studii care să urmărească scorurile de risc tromboembolic în relație cu riscul aritmic.

Limitele studiului

Studiul actual a inclus un număr relativ mic de pacienți, având în vedere prevalența fibrilației atriale. Principala limitare legată de înrolare a fost faptul că aceasta a fost efectuată retrospectiv, astfel fiind excluși toți pacienții pentru care foile de observație nu includea toți parametri necesari calculării tuturor scorurilor de risc. De asemenea un număr mare de pacienți nu au putut fi reevaluați după evaluarea index.

O altă limitare importantă este durata relativ scurtă de urmărire.

Numărul mic de pacienți care au suferit complicații hemoragice, aritmice și embolii sistemice nu au permis efectuarea corelațiilor între acestea și scorurile de risc pentru AVC.

Având în vedere faptul că studiul de față a inclus doar pacienți care au fost internați pe o secție de cardiologie, rezultatele ar putea fi semnificativ diferite față de cele a unui lot cu pacienți fără comorbidități sau față de populația generală.

Concluzii

Scorurile de estimare a riscului tromboembolic la pacienți cu fibrilație atrială sunt instrumente facile pentru clinician a căror utilitate merită a fi extinsă. Dintre scorurile urmărite în cadrul cercetării noastre, scorul CHA₂DS₂-VASc a avut cele mai promițătoare rezultate.

Scorul Garfield nu s-a corelat cu niciunui dintre obiectivele urmărite în studiul nostru. Acest fapt este probabil explicat de existența a unor scoruri Garfield specifice pentru mortalitate și evenimente hemoragice.

Toate scorurile de risc studiate, cu excepția scorului Garfield, au valoare predictivă modestă pentru mortalitatea la 5 ani. Dintre acestea, scorurile ABC, CHA₂DS₂-VASc și ATRIA având cea mai mare putere predictivă.

CHADS₂ și R₂CHADS₂ au fost singurele scoruri de risc care au demonstrat o modestă valoare predictivă pentru reinternare cu insuficiență cardiacă decompensată, indiferent de etiologie.

CHA₂DS₂-VASc este singurul scor de risc tromboembolic care s-a corelat cu riscul de evenimente hemoragice în cohorta noastră. În plus, valoarea ariei de sub curba ROC pentru acest obiectiv a fost superioară față de cea pentru celelalte obiective urmărite și comparabilă cu a scorului HAS-BLED.

Numărul de evenimente înregistrare pentru obiectivele aritmii ventriculare și sindrom coronarian acut a fost mic, neputând avea rezultate concludente în legătură cu valoarea predictivă a scorurilor de risc pentru aceste obiective.

Rezultatele obținute în lucrarea de față sunt concordante cu alte publicații din domeniu, în special pentru scorurile CHA₂DS₂-VASc și CHADS₂ care sunt principalele scoruri urmărite în studii.

Teza de față arată că majoritatea scorurilor de risc tromboembolic au potențial în ceea ce privește extinderea utilității clinice în afara scopului pentru care au fost elaborate. Dintre acestea, cele mai promițătoare sunt scorurile CHA₂DS₂-VASc și ABC. Scorurile Garfield și ATRIA, deși mai noi și mai complexe, nu au adus un beneficiu adițional semnificativ pentru obiectivele noastre.

Având în vedere rezultatele comparabile ale ariilor de sub curbele ROC pentru predicția AVC ischemic față de predicția evenimentelor de prognostic sever urmărite în studiul nostru, putem concluda că există un potențial important în identificarea unui scor de risc care să

ofere clinicianului o paletă mult mai largă de informații cu caracter prognostic și implicații în alegerea strategiei terapeutice.

Având în vedere limitele cohortei noastre, aceste rezultate necesită efectuarea unui comparații cu studii cu obiectiv similar dar folosind cohorte mari și cu populație neselecționată.

Contribuții personale și perspective noi de cercetare

Lucrarea de față este singura de până la acest moment care abordează subiectul extinderii utilității scorurilor de risc pentru AVC, pe o populație din România. În plus, cel puțin până la acest moment, este singurul studiu care evaluează șase scoruri de risc tromboembolic, inclusiv scoruri mai puțin utilizate în practica curentă însă a căror potențial merită investigat. Majoritatea studiilor publicate, evaluează unu sau două scoruri de risc, urmărind un număr redus de obiective. De asemenea, obiective urmărite în studiul nostru acoperă o paletă largă de situații clinico-biologice ce implică prognostic sever.

Evaluarea unor obiective ca mortalitatea generală sau evenimentele hemoragice determină un caracter multidisciplinar al studiului de față, putând fi de interes atât pentru cardiologi, interniști cât și pentru gastroenterologi sau neurologi.

Cu toate că scorurile de risc trombo-embolic au fost de mulți ani introduse în practica curentă și în recomandările ghidurilor Europene de cardiologie, validarea acestora și pentru alte obiective înafara celui consacrat deja, deschide noi perspective de cercetare.

Având în vedere rezultatele obținute în cadrul acestei teze, ne-am propus continuarea studiului prin includerea și urmărirea prospectivă a unui număr mai mare de pacienți, pentru obiectivele care au avut rezultate promițătoare în studiul actual.

De asemenea, având în vedere numărul relativ mare de pacienți cu vârstă peste 80 ani, care au fost excluși din studiul actual, ne-am propus să formăm o nouă cohortă, fără limită de vârstă, pentru care să urmărim aceleași obiective. În momentul realizării metodologiei studiului de față, am considerat că includerea pacienților cu vârstă ce depășește speranța de viață medie din România, ar reprezenta un bias pentru obiectivele de prognostic sever urmărite, în special pentru mortalitate. Totuși, nu am anticipat numărul considerabil de pacienți care au fost excluși din cohortă strict din cauza vârstei, astfel considerăm oportună publicarea într-un studiu ulterior, a rezultatelor pe o cohortă fără limită de vârstă.

Utilizând baza de date actuală precum și datele bibliografice studiate în cadrul elaborării tezei de față, am publicat un review sistematic (anexa 1) și un articol original (anexa 2).

În cadrul activității doctorale am luat parte la proiectul ”Promovarea științei și calității în cercetare prin burse doctorale (PROSCIENCE)” din cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/187/1.5/S/155420. În cadrul acestui proiect am realizat un studiu prospectiv cu tema ”Frecvența bolilor cardio-vasculare la pacienții cu scleroză multiplă”. Din rezultatele acestei cercetări, am realizat un abstract cu titlul ” Inflamația din scleroza multiplă și consecințele cardiovasculare” sub forma unui caz clinic ce a fost prezentat ca poster, în cadrul Congresului National de Cardiologie desfășurat la Sinaia în septembrie 2015 (anexa 4).

BIBLIOGRAFIE

- [1] S. Stewart, C. L. Hart, D. J. Hole, ir J. J. McMurray, „Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study.“, *Heart*, t. 86, nr. 5, p. 516–21, 2001.
- [2] E. J. Benjamin *et al.*, *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association*, t. 139, nr. 10. 2019.
- [3] C. E. Chiang, S. Zhang, H. F. Tse, W. S. Teo, R. Omar, ir C. Sriratanasathavorn, „Atrial fibrillation management in Asia: From the Asian expert forum on atrial fibrillation“, *Int. J. Cardiol.*, t. 164, nr. 1, p. 21–32, 2013.
- [4] G. F. T. & E. B. Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition*. Elsevier, 2018.
- [5] E. Fenwick *et al.*, „Assessing the impact of censoring of costs and effects on health-care decision-making: An example using the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study“, *Value Heal.*, t. 11, nr. 3, p. 365–375, 2008.
- [6] S. Stewart, C. L. Hart, D. J. Hole, ir J. J. V. McMurray, „A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study“, *Am. J. Med.*, t. 113, nr. 5, p. 359–364, 2002.
- [7] B. A. Steinberg *et al.*, „Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: Results from the ROCKET-AF Trial“, *Eur. Heart J.*, t. 36, nr. 5, p. 288–296, 2015.
- [8] G. Y. H. Lip *et al.*, „Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation“, *Chest*, t. 137, nr. 2, p. 263–272, 2010.
- [9] C. Blomstrom Lundqvist, G. Y. H. Lip, ir P. Kirchhof, „What are the costs of atrial fibrillation?“, *Europace*, t. 13, nr. SUPPL. 2, p. 9–12, 2011.
- [10] G. Hindricks *et al.*, „2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European“, *Eur. Heart J.*, rugpj. 2020.
- [11] R. B. et al. Siquin Ye, Min Qian, Bo Zhao, „CHA2 DS2 -VAsC Score and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Sinus Rhythm“, *Eur J Heart Fail.*, 2016.
- [12] F. Biancari, M. A. Asim Mahar, ir O. P. Kangasniemi, „CHADS2 and CHA2DS2-VAsC scores for prediction of immediate and late stroke after coronary artery bypass graft surgery“, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, t. 22, nr. 8, p. 1304–1311, 2013.

- [13] G. Y. H. Lip, „Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: When, how, and why?“, *Eur. Heart J.*, t. 34, nr. 14, p. 1041–1049, 2013.
- [14] „Atrial Fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation“, *Arch Intern Med.*, t. 154, p. 1449–1157, 1994.
- [15] S. Prevention ir F. Investigators, „Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The stroke prevention in atrial fibrillation study“, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, t. 5, nr. 3, p. 147–157, 1995.
- [16] B. F. Gage ir A. D. Waterman, „Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke Results From the National Registry of Atrial Fibrillation“, *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, t. 285, nr. 22, p. 2864–2870, 2001.
- [17] B. F. Gage *et al.*, „Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin“, *Circulation*, t. 110, nr. 16, p. 2287–2292, 2004.
- [18] J. P. Piccini *et al.*, „Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Validation of the R2CHADS2 index in the ROCKET AF“, *Circulation*, t. 127, nr. 2, p. 224–232, saus. 2013.
- [19] S. Fu, S. Zhou, L. Luo, ir P. Ye, „Clinical Interventions in Aging Dovepress r 2(gFr) ChADs 2 and r 2(gFr) ChA 2 Ds 2 VASc schemes improved the performance of ChADs 2 and ChA 2 Ds 2 VASc scores in death risk stratification of Chinese older patients with atrial fibrillation“, *Clin. Interv. Aging*, p. 12–1233, 2017.
- [20] M. C. Fang, A. S. Go, Y. Chang, L. Borowsky, N. K. Pomernacki, ir D. E. Singer, „Comparison of Risk Stratification Schemes to Predict Thromboembolism in People With Nonvalvular Atrial Fibrillation“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 51, nr. 8, p. 810–815, 2008.
- [21] D. E. Singer *et al.*, „A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score“, *J. Am. Heart Assoc.*, t. 2, nr. 3, geg. 2013.
- [22] Z. Hijazi *et al.*, „Importance of persistent elevation of cardiac biomarkers in atrial fibrillation: A RE-LY substudy“, *Heart*, t. 100, nr. 15, p. 1193–1200, 2014.
- [23] K. A. A. Fox *et al.*, „Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: An integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation“, *BMJ Open*, t. 7, nr. 12, p. 1–11, 2017.
- [24] S. Apiyasawat, T. Tangcharoen, T. Wisaratapong, S. Yamwong, S. Wiboonpolprasert, ir P. Sritara, „CHA2DS2-VASc scores predict mortality after hospitalization for atrial fibrillation“, *Int. J. Cardiol.*, t. 185, p. 293–296, 2015.
- [25] E. Jover, V. Roldán, ir P. Gallego, „Predictive Value of the CHA2DS2-VASc Score in Atrial Fibrillation Patients at High Risk for Stroke Despite Oral Anticoagulation“, *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, t. 65, nr. 7, p. 627–633, 2012.
- [26] J. Oldgren *et al.*, „Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation

- receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: A subgroup analysis of the Re-Ly trial“, *Ann. Intern. Med.*, t. 155, nr. 10, p. 660–667, 2011.
- [27] T. Maehama *et al.*, „Usefulness of CHADS2 score to predict C-reactive protein, left atrial blood stasis, and prognosis in patients with nonrheumatic atrial fibrillation“, *Am. J. Cardiol.*, t. 106, nr. 4, p. 535–538, 2010.
- [28] Marja K. Puurunen *et al.*, „CHADS2, CHA2DS2-VASc and HAS-BLED as predictors of outcome in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention“, *Thromb. Res.*, t. 133, nr. 4, p. 560–566, 2014.
- [29] E. Z. Soliman *et al.*, „Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction“, *JAMA Intern. Med.*, t. 174, nr. 1, 2014.
- [30] H. Pang, B. Han, Q. Fu, ir Z. Zong, „Predictive value of CHADS 2 and CHA 2 DS 2 -VASc scores for acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation“, *Sci. Rep.*, t. 7, nr. 1, p. 1–7, 2017.
- [31] M. J. P. Raatikainen, T. Penttilä, P. Korhonen, J. Mehtälä, R. Lassila, ir M. Lehto, „The quality of warfarin therapy and CHA 2 DS 2 -VASc score associate with the incidence of myocardial infarction and cardiovascular outcome in patients with atrial fibrillation: Data from the nationwide FinWAF Registry“, *Eur. Hear. J. - Cardiovasc. Pharmacother.*, t. 4, nr. 4, p. 211–219, 2018.
- [32] S. K. Chua, H. M. Lo, C. Z. Chiu, ir K. G. Shyu, „Use of CHADS2and CHA2DS2-VASc scores to predict subsequent myocardial infarction, stroke, and death in patients with acute coronary syndrome: Data from taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry“, *PLoS One*, t. 9, nr. 10, p. 1–8, 2014.
- [33] A. Camelo-Castillo, J. M. Rivera-Caravaca, F. Marín, V. Vicente, G. Y. H. Lip, ir V. Roldán, „Predicting Adverse Events beyond Stroke and Bleeding with the ABC-Stroke and ABC-Bleeding Scores in Patients with Atrial Fibrillation: The Murcia AF Project“, *Thromb. Haemost.*, 2020.
- [34] W. Zhu *et al.*, „CHA2DS2-VASc and ATRIA Scores and Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction“, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2020.
- [35] R. Mehran *et al.*, „Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium“, *Circulation*, t. 123, nr. 23, p. 2736–2747, birž. 2011.
- [36] Y. Koeda *et al.*, „CHADS2 and modified CHA2DS2-VASc scores for the prediction of congestive heart failure in patients with nonvalvular atrial fibrillation“, *J. Arrhythmia*, t. 33, nr. 5, p. 488–493, 2017.
- [37] M. A. Mamas, J. C. Caldwell, S. Chacko, C. J. Garratt, F. Fath-Ordoubadi, ir L. Neyses, „A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure“, *Eur. J. Heart Fail.*, t. 11, nr. 7, p. 676–683, 2009.

- [38] D. Kotecha ir J. P. Piccini, „Atrial fibrillation in heart failure: What should we do?“, *Eur. Heart J.*, t. 36, nr. 46, p. 3250–3257, 2015.
- [39] S. Apostolakis, D. A. Lane, H. Buller, ir G. Y. H. Lip, „Comparison of the CHADS2 , CHA2DS2 -VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial“, *Thromb. Haemost.*, t. 110, nr. 5, p. 1074–1079, 2013.
- [40] et. al. Ling Kuo , Tze-Fan Chao, Chia-Jen Liu, „Usefulness of the CHA2DS2-VASc Score to Predict the Risk of Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Patients with Atrial Fibrillation“, *Am. J. Cardiol.*, 2018.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN CADRUL STUDIILOR DOCTORALE

1. **Ivănescu, Andreea Cristina MD1,***; Buzea, Cătălin Adrian MD, PhD1,2; Delcea, Caterina MD1,2; Dan, Gheorghe-Andrei MD, PhD1,2 Stroke Risk Scores as Predictors of Severe Outcomes in Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review, American Journal of Therapeutics: May/June 2021 - Volume 28 - Issue 3 - p e319-e334 doi: 10.1097/MJT.0000000000001357
2. **Ivănescu AC**, Dan GA. Stroke risk scores to predict hospitalization for acute decompensated heart failure in atrial fibrillation patients. Rom J Intern Med. 2021;59(1):73-82. Published 2021 Mar 5. doi:10.2478/rjim-2020-0032
3. **Andreea Ivănescu** -The importance of innovative treatments in reducing the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. Ro Med J. 2020;67(Suppl5) doi 10.37897/RMJ.2020.S5.9
4. Inflamația din scleroza multiplă și consecințele cardiovasculare (Poster). Autori: **A. Ivănescu**, R. Popescu, A. Iernici, R. Gheorghe, G.A. Dan, Congresul National de Cardiologie 2015, Sinaia, Romania (Lucrare realizată în cadrul POSDRU)