

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**Indici de performanta cardiaca derivati din evaluarea
hemodinamica neinvaziva si invaziva la pacientii cu
insuficienta cardiaca:
studiu ecocardiografic si prin cateterism cardiac**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CHIONCEL OVIDIU

Student-doctorand:

ANTOHI ELENA-LAURA

ANUL 2021

Cuprinsul tezei

Lista cu lucrările științifice publicate:	5
Abrevieri.....	6
I. Partea generală	7
I.1. Introducere	7
I.2. Definiția și stadializarea insuficienței cardiace. Insuficiența cardiacă avansată. Stratificarea prognosticului.....	8
I.3. Concepte fiziopatologice hemodinamice în insuficiența cardiacă.....	11
I.4. Limitele parametrilor frecvent utilizați pentru evaluarea performanței cardiace.....	17
4.1. Frația de ejeție a ventriculului stâng.	17
4.2. Alți indici de contractilitate miocardică.	22
I.5. Cuplajul ventriculo-arterial	27
5.1. Conceptul de curbă presiune-volum și conceptul de elanță.....	27
5.2. Calculul (măsurarea) elanțelor și al cuplajului ventriculo-arterial.....	29
5.3. Semnificația cuplajului ventriculo-arterial	34
I.6. Modificările hemodinamice identificate în insuficiența cardiacă avansată.	37
I.7. Ținte terapeutice hemodinamice utilizate în insuficiență cardiacă severă	44
7.1. Presiunile de umplere	44
7.2. Debitul cardiac.....	45
7.3. Cuplajul ventriculo-arterial.....	45
I.8. Ameliorarea înțelegerii hemodinamicii.....	48
II. Partea specială.....	50
II.1. Analiza consecințelor matematice folosirii formulelor simplificate pentru cuplajul atrio-ventricular și fracția de ejeție a ventriculului stâng	51
II.1.1. Obiective	51
II.1.2. Metodă	52
II.1.3. Rezultate și discuții	62
II.1.4. Concluzii	62
II.2. Studiu invaziv de cateterism cardiac drept și stâng pentru evaluarea formulelor elanței efective arteriale la un grup de pacienți cu insuficiență cardiacă avansată	63

II.2.1. Obiective	63
II.2.2. Metodă	64
II.2.3. Rezultate	67
II.2.4. Discuții	72
II.2.5. Limite	74
II.2.6. Concluzii	75
II.3. Investigarea hemodinamicii complexe prin ecocardiografie transtoracică la pacienții cu insuficiența cardiacă cronică avansată.	76
II.3.1. Obiective	76
II.3.2. Metodă	76
II.3.3. Rezultate	81
II.3.4. Discuții	90
II.3.5. Limite ale studiului	94
II.3.6. Concluzii	95
II.4. Ameliorarea formulelor pentru calculul non-invaziv al elastantei ventriculare și al cuplajului ventriculo-arterial, la pacienții cu IC cronică cu FE redusă.	96
II.4.1. Introducere	96
II.4.2. Obiective	97
II.4.3. Metodă	98
II.4.4. Rezultate	101
II.4.5. Discuții	124
II.4.6. Limite	130
II.4.7. Concluzii	131
II.5. Concluzii generale și contribuții personale.....	132
Bibliografie	136
Anexa - copii ale articolele publicate	162

Partea generală - Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) rămâne o afecțiune foarte frecventă cu o prevalență estimată de 8.52 : 1000 indivizi, determinând rate de invaliditate și mortalitate semnificativ crescute, precum și costuri economice majore (1). În mod tipic, pacienții cu IC se află pe o traiectorie inexorabilă de deteriorare progresivă ce presupune episoade acute de decompensare severă a simptomelor (necesitând uneori spitalizare) alternativ cu perioade de 'acalmie' - traiectorie clasică ce a fost descrisă de către Mihai Gheorghide (2). Unele modificări fizio-patologice structurale și hemodinamice preced apariția simptomelor (ex. injuria miocardică acută, scăderea debitului cardiac și mai ales creșterea presiunilor de umplere intracardiace) sau dimpotrivă, permit un răspuns excelent la terapiile neurohormonale și/sau diuretice, fiind menținut un status clinic asimptomatic (2-4).

Cei mai utilizați parametri de performanță cardiacă rămân, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și cuplajul ventriculo-arterial (VAC). Deși valoarea prognostică și în a ghida terapiile este indiscutabilă (5), FEVS are numeroase limite descrise în extenso (6), ce încă nu au fost deplin incorporate în practica clinică zilnică.

Pornind de la relația descrisă de Starling între lungimea sarcomerului și forța de contracție, Suga și Sagawa au arătat că variația în timp a raportului instantaneu între presiunea și volumul VS exprimă dinamica variațiilor contractilității intrinseci a VS independent de condițiile de umplere (7). Aceasta funcție de timp definește 'stiffness-ul' miocardic (însemnând 'duritatea' contracției) și reprezintă elastața ventriculară (E_{es}): $E_{es}(t) = P(t)/(V(t)-V_0)$. Aceiași autori pionieri ai hemodinamicii, într-o serie de articole fundamentale, au creat reprezentarea grafică a acestei variații în timpul ciclului cardiac (cunoscută astăzi sub denumirea de curba presiune-volum), ilustrând efectele modificării presarcinii sau ale postsarcinii și au integrat conceptul relației între presiunea și volumul VS la momentul final al sistolei (ESPVR) (8-10).

Raportul între elastața efectivă arterială (E_a) și elastața ventriculară (E_{es}) definește VAC și reprezintă interdependența între VS și circulația periferică. Unii autori (mai puțin frecvent) folosesc raportul invers și definesc $VAC = E_{es}/E_a$.

Rolul VAC în IC este discutat simplificat în unul din documentele recente ale ESC (11) fiind deosebit de relevant pentru practica clinică în scenariile critice de terapie intensivă atât pentru socul cardiogen cât și non-cardiogen (12, 13). De altfel, s-a dovedit că VAC se corelează cu nivelul peptizilor natriuretici și are valoare prognostică (14, 15).

Măsurarea cu acuratețe a VAC necesită tehnici invazive sofisticate utilizând catetere special destinate cuantificării presiunilor și volumului intraventricular (tehnici, metode și utilitate clinică revizuite adesea (ex. articolul lui Bastos (16)).

Între anii 1990 și 2000 au fost dezvoltate formule ce permit calcularea Ees și Ea pe un singur ciclu cardiac "single-beat" (fără a mai necesita măsurători iterative și sub intervenții hemodinamice pentru a descrie curbe presiune-volum) (17-24). Acestea au putut fi extrapolate pentru evaluarea non-invazivă - prin ecocardiografie transtoracică. Aceste formule sunt însă complexe (în special pentru Ees) și extrapolează valoarea Ees dintr-un singur ciclu cardiac presupunând o relație liniară.

VAC optim este considerat apropiat valorii 1 (17, 18).

În IC cu FE redusă, VAC va fi semnificativ crescut - consecința a scăderii contractilității (exprimate prin Ees), compensate de creșterea Ea (19-21). Capacitatea circulației periferice de a compensa deficitul de contractilitate al VS și a asigura astfel un cuplaj adecvat este un indicator mai bun de prognostic decât Ees (15). Unul din factorii determinanți ai VAC este V_0 . V_0 reprezintă volumul teoretic al VS la presiune 0 mmHg. Pentru inimi normale, nedilate, valoarea estimată a V_0 prin studii invazive este apropiată de 0 ml. De aceea, întâlnim adesea utilizarea formulelor simplificate, care neglijează V_0 .

O lucrare amplă a lui Warriner și co. a analizat modificarea curbei PV odată cu progresia IC prin stadiile clasificării de la A la D, urmărind pacienții IC cu disfuncție sistolică VS și excluzând IC cu FE VS păstrată (23). Analiza statistică a arătat însă, că din punct de vedere hemodinamic, nu au existat diferențe semnificative statistice între normali versus stadiile A sau B de IC, precum nu au existat diferențe între stadiile C versus D. Global însă, PVL la indivizii normali și cei din stadiile A și B au fost semnificativ diferite față de PVL la pacienții din stadiile C și D prin alterarea Ees.

VAC în IC acută/cronică reprezintă un parametru critic pentru descrierea performanței cardiace și o țintă terapeutică viabilă. Accelerarea dezvoltării posibilităților terapeutice în IC din ultimii ani, a readus în atenție semnificația alterărilor hemodinamice. Evaluarea clinică a hemodinamicii pacienților cu IC utilizează parametri mult prea simpli, prea puțini. Descrierea în profunzime, concludentă, a modificărilor hemodinamice în IC rămâne încă un subiect de cercetare, mai ales sub aspectul non-invaziv. De altfel, caracterizarea hemodinamică a pacienților cu IC este enumerată printre lipsurile majore de cunoaștere în documentul definiției universale a IC (24).

Partea specială

Scopul cercetării:

În cadrul acestei cercetări am urmărit următoarele puncte prin 4 studii separate ce au decurs logic unul din celălalt:

1. analiza teoretică a consecințelor matematice folosirii formulelor simplificate pentru FEVS și VAC;
2. studiu pilot pentru a caracteriza non-invaziv hemodinamica complexă a pacienților cu IC cronică avansată cu FEVS redusă comparativ cu un grup control de pacienți asimptomatici;
3. compararea formulelor pentru elastanța efectivă arterială prin măsurători obținute invaziv; evaluarea acurateții măsurătorilor non-invazive (ecocardiografie transtoracică) versus măsurători standard invazive (cateterism cardiac drept și stâng) pentru parametri hemodinamici uzuali;
4. identificarea unor formule non-invazive surogat mai simple, accesibile practicii clinice care să aproximeze elemente hemodinamice esențiale precum Ees și VAC la pacienți cu IC cronică, pornind de la parametri bazali, definiții ai funcției sistolice a VS.

Cercetarea s-a desfășurat cu acordul comisiei de etică a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare ‘Prof. Dr. C.C. Iliescu’, la pacienți evaluați clinic și paraclinic (invaziv și non-invaziv) conform unor indicații strict clinice de rutină, care au semnat toți formularele de consimțământ informat la debutul internării, datele fiind anonimizate.

II.1. Analiza consecințelor matematice folosirii formulelor simplificate pentru cuplajul atrio-ventricular (VAC) și fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS).

Formulele matematice pentru Ees și Ea sunt frecvent utilizate în raportarea datelor de hemodinamică. Pentru a stabili un protocol adecvat de evaluare practică a hemodinamicii pacienților cu IC, am analizat din punct de vedere teoretic consecințele matematice ale diferitelor formule și elementele care pot fi ulterior integrate clinic.

1.2.1. Limitele fiziologice ale formulelor simplificate pentru FEVS și VAC în termeni de elastație.

Fiecare din cele 2 fracții reprezintă un număr fără unitate de măsură. Valorile lor exprimate în numere raționale se pot suprapune ceea ce poate conduce la o înțelegere limitată. Mai mult decât atât, ambele fracții pot fi scrise în termeni de elastație..

Utilizând formulele matematice pentru Ea și respectiv a Ees, VAC poate fi exprimat astfel:

$$VAC = \frac{Ea}{Ees} = \frac{\frac{ESP(mmHg)}{SV(ml)}}{\frac{ESP(mmHg)}{ESV-V0(ml)}} = \frac{ESV-V0(ml)}{SV(ml)}$$

(ESP presiunea telesistolă, ESV volum telesistolă, V0 volumul teoretic la presiune 0mmHg, SV volumul bătaie).

Simplificarea ESP conduce la un raport strict volumetric cu înțeles echivoc:

- raportul ar putea fi adecvat folosit strict pentru situația particulară a $V0=0ml$ (o aproximare acceptabilă pentru inimile normale) când VAC se reduce la raportul $(ESV(ml))/(SV(ml))$; fracția este apare fiziologic neverosimilă, prea simplistă pentru definiția cuplajului ventricular;

- pe de altă parte, semnificația matematică a valorii lui $V0$ diferit de 0 ml în această fracție, devine contrară datelor experimentale: cu cât $V0$ va fi mai mare (așa cum am amintit anterior, valori mari au fost calculate în studii la pacienți cu inimi dilatate), cu atât VAC va fi mai mic (în timp ce pentru VS remodelat cu disfuncție sistolică, VAC este tipic crescut);

- calcularea lui $V0$ pornind de la diferite formule derivate din studii non-invasive pe un singur ciclu cardiac este problematică și conduce la rezultate improbabile:

$$Ees = ESP/(ESV-V0) \longrightarrow V0 = (Ees*ESV-ESP)/Ees \text{ sau } V0 = ESV - ESP/Ees.$$

—> $V0$ va fi 0 ml sau pozitiv doar dacă $ESV \geq ESP/Ees$, însemnând valori semnificativ mari ale ESV!

1.2.2. Variațiile VAC sunt matematic mai sensibile decât variațiile FEVS

Pentru o variație a FEVS între 0.55 la 0.65 (+18%) și aproximând $V_0=0\text{ml}$, VAC va avea o variație negativă mult mai importantă de -34% (pentru VAC calculat ca raportul clasic E_a/E_{es}) sau și mai sensibilă de +52% când este calculat ca raportul E_{es}/E_a .

1.2.3. Compararea FEVS cu VAC la inimi normale

Utilizând formulele simplificate, presupunând $V_0=0\text{ml}$, FEVS poate fi exprimată în termeni de elastanțe de asemeni: $FEVS = E_{es}/(E_{es}+E_a)$.

De aici rezulta formula matematică ce exprimă relația dintre cei doi parametri este: $VAC = E_a/E_{es} = 1/FEVS - 1$, sau mai adesea citată în literatură: $FEVS = 1/(1+E_a/E_{es})$.

V_0 poate fi considerat matematic egal cu 0ml în situația specifică în care $FEVS=0.62$. Când FEVS este 62% ≈ 0.618 , adică $1/\Phi$, raportul $E_{es}/(E_{es}+E_a)$ se supune legii matematice a lui Euclid, devenind egal cu formula $VAC = E_{es}/(E_{es}+E_a) = E_a/E_{es} = 1/\Phi = 0.618$.

Astfel, relația între E_{es} și E_a va fi guvernată de factorul Phi:

$$E_{es} = \Phi * E_a (=1.618 * E_a).$$

Această egalitate matematică între FEVS și VAC este posibilă doar pentru valoarea 0.618 și pentru V_0 egal cu 0ml , așa cum reiese din rezolvarea unui sistem complex de ecuații. Aceasta este condiția fiziologică a inimilor normale, nedilate.

1.3.4. FEVS și VAC se află matematic într-o relație inversă

Legeți prin această formulă ($VAC = E_a/E_{es} = 1/FEVS - 1$), cei 2 parametri au relație divergentă curviliniară, cu un punct de încrucișare la $1/\Phi$ (0.618). Îndepărtarea de la acest punct de intersecție către stânga sau dreapta, descrie o anomalie fiziologică, pentru că V_0 are o valoare necunoscută. Pentru intervalul de normalitate al FEVS (0.55-0.65), intervalul corespunzător de normalitate al VAC ar trebui să fie între 0.82 și 0.54. Pentru un interval de normalitate al FEVS mai larg (ex. de la 0.5 la 0.65), incluzând zona gri ambiguă a FEVS (0.5-0.55), intervalul de normalitate al VAC este calculat între 1 și 0.54. Datele din literatură aparent susțin acest interval - valoarea normală a VAC în studiile invazive la oameni fiind raportată 1.0 - 0.36. Dar utilizarea acestei formule ($E_a/E_{es} = 1/FEVS - 1$) în aceste interval devine o imposibilitate pentru fiziologia normală, pentru că un raport $VAC > 1$ ar corespunde unei FEVS < 0.5 care este punctul de decuplaj.

II.1.4. Concluzii

Atât timp cât utilizăm formule simple bazate pe indici fără unități de măsură și relații liniare, ne aflăm în pericolul că regulile matematice să redevă rezultate - informații nefiziologice. Am demonstrat că pentru inimile normale, FEVS și raportul Ea/Ees vor fi egale la valoarea 0.618 iar V_0 va fi 0ml - cele 2 elastante fiind în relație prin factorul Phi. Pentru această valoare, relația între FEVS și VAC este redusă la proprietatea fundamentală a numărului Phi, fiind adevărată doar pentru valori ale V_0 egale cu 0ml. Raportul Ea/Ees rămâne un instrument clinic valoros, prin variațiile mai dinamice decât cele ale FEVS, la pacienții cu IC cu FE redusă și/sau condiții hemodinamice instabile, dar, dimpotrivă apare mai puțin robust la pacienții cu IC cu FE păstrată.

Relația fundamentală între cord și periferie exprimată prin VAC rămâne puțin folosită probabil datorită tendinței de a o reduce la un indice volumetric, astfel pierzându-și înțelesul fundamental. Trebuie perseverat în efortul de a evita suprasimplificarea și de a îmbunătăți conceptul VAC pentru a-i crește utilitatea clinică.

II.2. Studiu invaziv de cateterism cardiac drept și stâng pentru evaluarea formulelor elastanței efective arteriale la un grup de pacienți cu insuficiență cardiacă avansată

Am inclus prospectiv 12 pacienți cu IC avansată. Pacienții prezentaseră o decompensare recentă a IC, dar toți au fost evaluați în condiția cea mai apropiată posibil de euvolemie, ghidat de criterii clinice și ecografice. Acești pacienți au fost evaluați ecocardiografic transtoracic și în aceeași zi și prin cateterism cardiac drept și stâng. Ea a fost calculată invaziv prin cateterism cardiac ($Ea(i)$) folosind cele 2 formule disponibile pentru determinări pe un singur ciclu cardiac - formulă originală mai complexă a lui Segers și respectiv, cea simplificată a lui Kelly. Ulterior valorile Ea obținute invaziv prin formula lui Kelly au fost comparate cu valorile obținute non-invaziv.

Am găsit o corelație liniară pozitivă excelentă, înalt semnificativă statistic, între valorile $Ea(i)$ prin formulă lui Kelly și valorile $Ea(i)$ prin formulă lui Segers, cu coeficient de corelație $R=0.9527$, $p=0.00000171$, cu un interval de confidență îngust (95%CI [0.8359 , 0.987]), coeficient de covariație pozitiv 0.3797. Comparând valorile $Ea(i)$ Kelly cu Ea determinată ecocardiografic, am obținut corelații pozitive semnificative:

$Ea(i)$ Kelly - $Ea(eco)$ Kelly aproximând ESP că fiind $0.9TAS$; $r=0.8047$, $p=0.01601$, 95%CI

[0.2309 , 0.9632]. După știința noastră, acest lucru nu a fost descris anterior, neexistând studii specifice pentru compararea formulelor hemodinamice la această categorie specifică de pacienți. Formulă Kelly utilizează parametri rapid accesibili și de aceea este frecvent utilizată în practică clinică în context de pacient critic de terapie intensivă. Descrierea acestei relații este deosebit de relevanță practicii clinice, întrucât extinderea utilizării Ea în evaluarea de rutină a pacientului cu IC este astăzi obligatorie.

II.3. Investigarea hemodinamicii complexe prin ecocardiografie transtoracică la pacienții cu IC cronică avansată.

Am dorit să investigăm prin ecocardiografie transtoracică, hemodinamică unui grup de pacienți cu IC cronică avansată comparativ cu a unui grup de pacienți asimptomatici cu anomalii structurale/funcționale minore. Am efectuat un studiu prospectiv în care am selectat 18 pacienți cu IC avansată (stadiul D al clasificării actuale a IC) și 12 pacienți asimptomatici (stadiul B al clasificării actuale a IC).

Parametrii ecocardiografici ai funcției VS (precum FEVS, forță de ejeție VS), dimensiunile VS, precum și parametrii hemodinamici CPO, VAC își mențin capacitatea de a separa pacienții cu IC avansată de pacienții cu pre-IC, dar sunt dependenți de condițiile de umplere și își pierd capacitatea discriminatorie pentru a stratifica suplimentar pacienții cei mai severi.

Am identificat o distribuție asimetrică a Ea în grupul de pacienți cu IC avansată ce se menține și în grupul global de pacienți, valorile sale fiind independente de FEVS sau de forță de ejeție a VS. Corelațiile au fost precare cu cu ESVi și cu raportul timpilor sistolici, dar am identificat o corelație semnificativă statistică cu valorile Ees ($r=0.766$, $p<0.001$). Fenotipurile Ea sunt foarte diverse pentru același interval îngust al FEVS, dar variația Ea nu ar trebui considerată haotică. Corelația puternică cu Ees sugerează o 'adaptare' a hemodinamicii periferice ce poate îmbracă diferite modele. Evaluarea completă a modificărilor contractilității necesită evaluarea dinamicii Ees, întrucât la inimi severe remodelate, FEVS nu mai este suficient de informativă.

II.4. Ameliorarea formulelor pentru calculul non-invaziv al elastantei ventriculare și al cuplajului ventriculo-arterial, la pacienții cu IC cronică cu FE redusă.

Sumar: Integrarea unor parametri fundamentali precum timpii sistolici, tensiunea sistolică, volumul bătaie alături de FEVS poate crea formule noi, simple, bine corelate cu formulă lui Chen pentru Ees, ce depășesc dezavantajele FEVS însăși și ai VAC că indici fără dimensiune fiziologică.

Pentru cei mai severi pacienți cu IC, FEVS este depășită de alți indici ecocardiografici mai robuști. Pe de altă parte, am arătat că răspunsul hemodinamic periferic este foarte heterogen chiar în condiții clinice foarte asmenatoare, VAC însuși fiind mai dinamic decât FEVS. Am demonstrat de asemeni că VAC, fără o valoare cunoscută corectă a V_0 , va fi redus la o valoare fără unități de măsură, că simplu raport volumetric, eșuând în a reflecta realitatea hemodinamica.

Calcularea non-invazivă a Ees este probabil aproximativă, dar chiar și această aproximare este esențială înțelegerii hemodinamicii pacienților cu IC. Dar formulele publicate până la acest moment pentru Ees, sunt complexe, dificil de utilizat și că urmare sunt asimilate cu dificultate practicii clinice.

Am urmărit să testăm diferiți indici de hemodinamica ai sistemului cardiovascular, calculați/măsurați non-invaziv prin ecocardiografie transtoracica pentru a evalua capacitatea lor de a prezice IC sever simptomatică, dincolo de FEVS. Acești parametri au inclus Ees, Ea, VAC, CPO și timpii sistolici. De asemeni am testat relația între formula lui Chen pentru Ees și formule simple bazate pe timpii sistolici, presiuni și volume.

Am investigat 33 de pacienți, cu evaluări ecocardiografice transtoracice valide (ce au fost efectuate pentru indicații clinice de rutină), pe care i-am împărțit în 2 grupuri:

- grupul A – 12 pacienți la risc de IC sau cu IC asimptomatică (stadiile A și B);
- grupul B – 21 pacienți cu IC simptomatică (stadiul C) și IC avansată (stadiul D) cu FE redusă; deși pacienții au fost analizați într-un moment fără congestie sistemică (clinic și aparent euvolemici), aveau niveluri semnificativ crescute ale peptizilor natriuretici

Printre indicii noi, am căutat să identificăm pe cei mai discriminativi între grupurile A și B, precum și pe cei cu cea mai bună corelație pentru Ees și/sau VAC.

Formula Chen pentru Ees a fost slab corelată pozitiv cu FEVS și corelată negativ cu ESVi. Faptul de a fi mult mai bine corelată cu PEP, raportul PEP/LVET și cu PP, sugerează potențialul de a combina presiunea, timpul și volumul pentru a crea un indice compus conținând elementele fundamentale pentru formulă propusă de Chen.

Am dezvoltat formule bazate pe parametri fundamentali precum TAS, PEP, FEVS, SV pentru care am găsit un coeficient excelent de corelație cu valorile Ees calculate prin formula Chen. Am dezvoltat astfel un model de regresie:

$Ees\text{ precisă (mm Hg/ml)} = 0.225677 * TAS^{0.866345} * PEP/LVET^{-0.549979} * LVEF^{0.325433} * SV^{-1.005615}$ (mm Hg/ml); (R = 0.952030; R² = 0.906360; R² adj. = 0.892983; p < 0.001).

Modelul propus a avut cel mai bun indice de predicție a Ees, având avantajul utilizării unor indici de putere minori (și evitând astfel complexitatea ridicării la puterea 7 a raportului de timpi sistolici precum este necesar în formula Chen). Raportul PEP/LVET și FEVS s-au corelat semnificativ (Figura II.4.5.a), cu un coeficient excelent de determinare a VAC (R = 0.9343; R² = 0.8730; R² adj. = 0.8645; p < 0.001), rezultând următoarea ecuație logaritmică de regresie (reprezentată grafic în Figura II.4.5.b):

$VAC\text{ precis} = 7.057490 * PEP/LVET^{0.552265} * LVEF^{-0.297602}$. Această ecuație nu are unități de măsură.

Concluzii si contribuții personale

Cercetarea acestei teze descrie mai multe elemente noi, nepublicate anterior.

În primul studiu, am demonstrat că pentru inimile normale, FEVS și VAC for fi egale doar pentru valoarea 0.618, iar în această situație V0 poate avea doar valoarea de 0ml.

Odată ce se instalează situația patologică și FEVS se depărtează de această valoare, relația nu mai este liniară, iar calcularea VAC prin formulă simplificată volumetrică, duce la pierderea înțelesului fundamental și la valori neverosimile. Am fundamentat această judecată matematică în ultimul studiu, în care valorile VAC simplificat se depărtează de distribuția normală, așteptată. Calcularea Ees și a VAC prin formulele simplificate nu ar trebui utilizată în practica clinică.

În grupurile de pacienți cu IC simptomatică cu FEVS redusă, am căutat să investigăm dacă formula simplificată dezvoltată de Sunagawa (168) și Kelly (163) pentru Ea produce rezultate comparabile cu formulă mult mai elaborată a lui Segers (166). În al doilea studiu, am demonstrat că valorile Ea obținute prin formula simplificată sunt comparabile și excelent corelate cu valorile Ea obținute prin formulă elaborată. Astfel, calculul Ea prin formulă simplă ESP/SV este accesibil și robust în practică clinică. De asemeni, am obținut corelații semnificative între măsurătorile fundamentale invazive și cele ecocardiografice, cu excepția

CPO. CPO este un marker puternic prognostic, dar este validat în studii invazive. Măsurarea ecocardiografică pare a fi mai relevantă (comparând din perspectiva corelației pozitive semnificative statistic) pentru formula propusă de Chemla. Acest studiu a servit și ca studiu de validare internă a relevanței cercetării hemodinamice prin ecocardiografie.

În al treilea studiu, am identificat o heterogenitate importantă hemodinamică la pacienții cu IC avansată comparativ cu un grup de pacienți asimptomatici, manifestată printr-o variație importantă a valorilor Ea. Această observație a mai fost descrisă doar într-o meta-analiză recentă (196). Această meta-analiză identifică Ees ca fiind parametrul definitoriu pentru evoluția pacienților prin diferitele stadii de IC (de la A la D). Coroborând acest element cu observația din studiul nostru în care răspunsul hemodinamic periferic (măsurat prin formula Ea) a fost independent de parametrii clasici precum FEVS, ESV, dar s-a corelat semnificativ cu Ees (calculată conform formulei Chen), considerăm că interacțiunea VA este definitorie la pacienții cu IC.

În partea finală a cercetării am investigat dacă formula deosebit de complexă dezvoltată de Chen (111) pentru Ees poate fi înlocuită prin formule simplificate.

Considerăm ca incorporarea unor parametri fundamentali, cu semnificație fiziologică, ușor de măsurat precum TAS, PEP, SV poate fi o soluție pentru a îmbunătăți relevanța clinică a indicilor fără unitate de măsură precum FEVS, VAC. Astfel, am identificat câteva formule pornind de la astfel de parametri, ce au fost excelent corelate cu formula lui Chen pentru Ees și cu VAC. Am arătat că raportul simplu între TAS și PEP poate fi foarte informativ la pacienții cu IC simptomatică, fiind semnificativ corelat cu formula lui Chen pentru Ees și având capacitate de a discrimina pacienții severi. Modelele de regresie propuse pe baza acestor formule prezic cu un risc de eroare de sub 5% valorile Ees prin formula lui Chen pentru Ees și respectiv VAC. Aceste măsurători simple răspund problemei de a încorpora formule prea complexe cu nivel crescut de eroare în practică clinică.

Considerăm că translatarea în practică clinică a calculului Ea, Ees și VAC este necesară și în prezent accesibilă. Trebuie perseverat în efortul de a evita suprasimplificarea și de a îmbunătăți conceptul VAC pentru a-i crește utilitatea clinică.

Bibliografie selectiva

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J.* 2020(5:15.).
2. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6A):11G-7G.
3. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1891-901.
4. Brener MI, Rosenblum HR, Burkhoff D. Pathophysiology and Advanced Hemodynamic Assessment of Cardiogenic Shock. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2020;16(1):7-15.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
6. Antohi EL, Chioncel O. Understanding cardiac systolic performance beyond left ventricular ejection fraction. *Exploration of Medicine.* 2020;1(1):75-84.
7. Suga H, Sagawa K. Mathematical interrelationship between instantaneous ventricular pressure-volume ratio and myocardial force-velocity relation. *Ann Biomed Eng.* 1972;1(2):160-81.
8. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM. End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol.* 1977;40(5):748-53.
9. Sagawa K. The ventricular pressure-volume diagram revisited. *Circ Res.* 1978;43(5):677-87.
10. Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation.* 1981;63(6):1223-7.
11. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment,

clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):402-24.

12. Guarracino F, Baldassarri R, Pinsky MR. Ventriculo-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. *Crit Care.* 2013;17(2):213.
13. Monge Garcia MI, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):795.
14. Antonini-Canterin F, Enache R, Popescu BA, Popescu AC, Ginhina C, Leiballi E, et al. Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(11):1239-45.
15. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(13):1165-72.
16. Bastos MB, Burkhoff D, Maly J, Daemen J, den Uil CA, Ameloot K, et al. Invasive left ventricle pressure-volume analysis: overview and practical clinical implications. *Eur Heart J.* 2020;41(12):1286-97.
17. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol.* 1983;245(5 Pt 1):H773-80.
18. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res.* 1985;56(4):586-95.
19. Chirinos JA. Ventricular-arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment. *Artery Res.* 2013;7(1).
20. Mihaileanu S. Left Ventricular Contactile Reserve. In: Dorobanțu M. RF, Metra M. (eds), editor. *Current Approach to Heart Failure*: Springer, Cham; 2016.
21. Chirinos JA, Sweitzer N. Ventricular-Arterial Coupling in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):12-8.
22. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology.* 1991;74(1):172-83.
23. Warriner DR, Brown AG, Varma S, Sheridan PJ, Lawford P, Hose DR, et al. Closing the loop: modelling of heart failure progression from health to end-stage using a meta-analysis of left ventricular pressure-volume loops. *PLoS One.* 2014;9(12):e114153.

24. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-80.

25. Morrow DA, Fang JC, Fintel DJ, Granger CB, Katz JN, Kushner FG, et al. Evolution of critical care cardiology: transformation of the cardiovascular intensive care unit and the emerging need for new medical staffing and training models: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(11):1408-28.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE in cadrul cercetarilor doctorale

- Mihaileanu S, **Antoși EL**. Revisiting the relationship between left ventricular ejection fraction and ventricular-arterial coupling. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):2214-2222. doi: 10.1002/ehf2.12880. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32686316; PMCID: PMC7524249. - Factor de impact 4.411

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.12880>

- **Antoși EL**, Geavlete O., Radu R., Chioncel O., Mihaileanu S. Echocardiographic Hemodynamic Heterogeneity of Advanced Heart Failure Patients as Compared to Patients with „Pre-Heart Failure”, *Romanian Journal of Cardiology*, 2021 Jul, doi: 10.47803/rjc.2021.31.2.351 - revista indexata BDI

https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2021/07/RRC_art-11.pdf

- **Antoși EL**, Chioncel C. Understanding the cardiac systolic performance beyond left ventricular ejection fraction. *Explor Med.* 2020;1:75-84. <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00006> - revista indexata BDI

<https://www.explorationpub.com/Journals/em/Article/10016>

- Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, Harjola VP, **Antoși EL**, Arrigo M, Gal TB, Celutkiene J, Collins SP, DeBacker D, Iliescu VA, Jankowska E, Jaarsma T, Keramida K, Lainscak M, Lund LH, Lyon AR, Masip J, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nikolaou M, Piepoli M, Price S, Rosano G, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, Anker SD, Filippatos G, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug;22(8):1315-1341. doi: 10.1002/ejhf.1922. Epub 2020 Jul 16. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2021 Feb;23(25):345. PMID: 32469155.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.1922>