

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



*Implicații prognostice ale tehnicilor ecocardiografice moderne de
evaluare a cordului drept la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Dr. Maria Dorobanțu

DOCTORAND: Aura Elena Vîjîiac

2023

CUPRINS

Lista cu abrevieri.....	3
Introducere.....	4
PARTEA GENERALĂ.....	4
1. Remodelarea ventriculului drept în cardiomiopatia dilatativă.....	4
1.1. Noțiuni de anatomie a ventriculului drept.....	4
1.2. Noțiuni de fiziologie a ventriculului drept.....	4
1.3. Modificări fiziopatologice ale ventriculului drept în cardiomiopatia dilatativă.....	5
1.4. Evaluarea ecocardiografică a ventriculului drept.....	5
1.4.1. Evaluarea dimensiunilor liniare ale ventriculului drept.....	5
1.4.2. Evaluarea funcției sistolice a ventriculului drept.....	5
1.4.3. Evaluarea funcției diastolice a ventriculului drept.....	5
1.4.4. Evaluarea funcției globale a ventriculului drept.....	5
1.5. Impactul clinic al disfuncției ventriculare drepte în cardiomiopatia dilatativă.....	6
2. Cuplarea ventriculo-arterială dreaptă.....	6
2.1. Noțiuni de fiziologie și fiziopatologie a cuplării ventriculo-vasculare.....	6
2.2. Evaluarea non-invazivă a cuplării ventriculo-arteriale drepte.....	6
2.3. Impactul clinic al decuplării ventriculo-arteriale drepte.....	6
3. Remodelarea atriului drept în cardiomiopatia dilatativă.....	7
3.1. Noțiuni de anatomie a atriului drept.....	7
3.2. Noțiuni de fiziologie a atriului drept.....	7
3.3. Modificări fiziopatologice ale atriului drept în cardiomiopatia dilatativă.....	7
3.4. Evaluarea ecocardiografică a atriului drept.....	7
3.5. Impactul clinic al disfuncției atriale drepte în cardiomiopatia dilatativă.....	8
PARTEA SPECIALĂ.....	8
4. Ipoteza de lucru. Obiectivele generale.....	8
5. Metodologia generală a cercetării.....	8
5.1. Parametrii urmăriți.....	9
5.1.1. Date clinice.....	9
5.1.2. Date biologice.....	9
5.1.3. Date electrocardiografice.....	9
5.1.4. Date ecocardiografice.....	9

5.2. Statistica studiului.....	10
6. Caracteristicile lotului de studiu.....	10
7. Studiul I. Disfuncția ventriculului drept, dinamica și rolul prognostic al acesteia la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă.....	11
7.1. Introducere.....	11
7.2. Material și metodă.....	11
7.3. Rezultate.....	11
7.4. Discuții.....	12
7.5. Concluzii.....	13
8. Studiul II. Disfuncția atriului drept, dinamica și rolul prognostic al acesteia la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă.....	14
8.1. Introducere.....	14
8.2. Material și metodă.....	14
8.3. Rezultate.....	14
8.4. Discuții.....	15
8.5. Concluzii.....	17
9. Studiul III. Cuplarea ventriculo-arterială dreaptă estimată non-invaziv la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă.....	17
9.1. Introducere.....	17
9.2. Material și metodă.....	18
9.3. Rezultate.....	18
9.4. Discuții.....	19
9.5. Concluzii.....	20
10. Concluzii. Contribuții personale.....	20
10.1. Concluzii finale.....	20
10.2. Contribuții personale și elemente de originalitate.....	21
10.3. Direcții viitoare de cercetare.....	22
Bibliografie selectivă.....	24
Lucrări științifice publicate din tema tezei de doctorat.....	30

LISTA CU ABREVIERI

2D – bidimensională	PAPS – presiunea sistolică în artera pulmonară
3D – tridimensională	RVOT-SF – fracția de scurtare a tractului de ejecție al ventriculului drept
AD – atriu drept	SAD _{cd} – strain de conduct al atrului drept
AIV-VD – accelerația izovolumică a ventriculului drept	SAD _{ct} – strain de contracție al atrului drept
AS – atriu stâng	SAD _{res} – strain de rezervor al atrului drept
FAC-VD – modificarea fracționată a ariei ventriculului drept	STE – ecografie speckle tracking
FEVD – fracția de ejecție a ventriculului drept	TAPSE – excursia sistolică a inelului tricuspidian
FEVS – fracția de ejecție a ventriculului stâng	V _{activ AD} – volum activ de ejecție al atrului drept
FGAD _{activă} – fracția de golire activă a atrului drept	V _{max AD} – volum maxim atriu drept
FGAD _{pasivă} – fracția de golire pasivă a atrului drept	V _{min AD} – volum minim atriu drept
FGAD _{totală} – fracția de golire totală a atrului drept	V _{pasiv AD} – volum pasiv de ejecție al atrului drept
GLS-VD – strain global longitudinal al ventriculului drept	V _{preA AD} – volum atriu drept corespunzător sistolei atriale
ICAD – indice de cuplare atrială dreaptă	V _{total AD} – volum total de ejecție al atrului drept
ICAVC – indice de cuplare atrioventriculară combinată	VBVD – volum-bătaie al ventriculului drept
ICAVD – indice de cuplare atrioventriculară dreaptă	VD – ventricul drept
IRAD – indice de rigiditate al atrului drept	VS – ventricul stâng
LS-PLVD – strain longitudinal al peretelui liber al ventriculului drept	VTDVD – volum telediastolic al ventriculului drept
NYHA – New York Heart Association	VTSVD – volum telesistolic al ventriculului drept

INTRODUCERE

Cardiomiopatia dilatativă reprezintă una dintre cauzele majore de insuficiență cardiacă și cea mai frecventă indicație de transplant cardiac la nivel mondial. [1] În ciuda terapiilor farmacologice și intervenționale inovative, mortalitatea la 10 ani a pacienților rămâne peste 40%. [2] Comparativ cu ventriculul stâng (VS), ventriculul drept (VD) a fost considerat mult timp mai puțin important, mai dificil de evaluat prin ecocardiografie și în consecință a fost mult mai puțin studiat. Tehnicile ecografice moderne de tip speckle-tracking (STE) și ecocardiografia tridimensională (3D) au fost folosite în ultimul deceniu pentru evaluarea rolului VD în patologia cardiovasculară [3, 4], însă impactul clinic și superioritatea prognostică a acestora în cardiomiopatia dilatativă nu sunt pe deplin clarificate.

Deși e recunoscut faptul că atriu drept (AD) este o cavitate dinamică, cu trei funcții fazice care pot fi evaluate folosind ecografia 3D și STE [5], caracterizarea AD și rolul lui în cardiomiopatia dilatativă sunt necunoscute. Un concept emergent în literatura recentă este evaluarea non-invazivă a cuplării ventriculo-arteriale drepte, însă importanța acesteia în cardiomiopatia dilatativă nu a fost evaluată. Nu există studii care să compare diverse estimări non-invazive ale cuplării ventriculo-vasculare pe același lot de pacienți.

Pornind de la aceste premise, lucrarea de față și-a propus să evalueze extensiv cordul drept (AD, VD, cuplarea ventriculo-arterială dreaptă) prin tehnici inovative la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă, cu scopul de a îmbunătăți stratificarea prognostică.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1

Remodelarea ventriculului drept în cardiomiopatia dilatativă

1.1. Noțiuni de anatomie a ventriculului drept

Spre deosebire de forma elipsoidă a VS, forma complexă a VD îl face dificil de încadrat în orice model geometric. Din punct de vedere microscopic, la nivelul VD se întâlnesc două tipuri de fibre miocardice: un strat subendocardic, cu dispunere longitudinală și un strat subepicardic, cu dispunere circumferențială.

1.2. Noțiuni de fiziologie a ventriculului drept

Contrația VD are trei componente: longitudinală, radială și antero-posterioară. [6] Scurtarea fibrelor longitudinale asigură ~70% din contrația ventriculară. [7] VD tolerează mai

bine suprasolicitățile de volum, însă e foarte sensibil la modificările bruște ale postsarcinii, creșteri mici ale rezistenței vasculare pulmonare putând determina scăderi importante ale debitului cardiac al VD. [8]

1.3. Modificări fiziopatologice ale ventriculului drept în cardiomiopatia dilatativă

În practică, cea mai frecventă cauză de insuficiență ventriculară dreaptă este insuficiența cardiacă stângă. [9] Inițial, VD se adaptează la creșterea postsarcinii prin hipertrofie și creșterea contractilității, dar în timp va apărea dilatarea VD și disfuncție sistolo-diastolică. [9] Afectarea VD în cardiomiopatia dilatativă nu e doar consecința postsarcinii crescute, ci implică și interdependența ventriculară sau afectarea directă a VD de către același proces miopatic.

1.4. Evaluarea ecocardiografică a ventriculului drept

Până în prezent, nu există un unic parametru ideal pentru evaluarea ecocardiografică a VD [10], prin urmare ghidurile curente recomandă o evaluare integrativă, multi-parametrică, folosind ferestre ecografice multiple. [11, 12]

1.4.1. Evaluarea dimensiunilor liniare ale ventriculului drept

Dimensiunile liniare ale VD cuprind diametrele transversale, diametrul longitudinal, diametrul tractului de ejeție și grosimea peretelui liber al VD.

1.4.2. Evaluarea funcției sistolice a ventriculului drept

Parametrii convenționali includ excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE), viteza sistolică a inelului tricuspidian lateral (unda S), accelerația miocardică în timpul contracției izovolumice (AIV-VD), fracția de scurtare a tractului de ejeție (RVOT-SF) și modificarea fracționată a ariei VD (FAC-VD). Parametrii inovativi includ strain-ul global longitudinal (GLS-VD), strain-ul peretelui liber (LS-PLVD) și fracția de ejeție (FEVD) 3D.

1.4.3. Evaluarea funcției diastolice a ventriculului drept

Clasic, funcția diastolică e evaluată pe seama profilului diastolic al fluxului transtricuspidian și a vitezilor tisulare ale inelului tricuspidian lateral.

1.4.4. Evaluarea funcției globale a ventriculului drept

Indicele de performanță miocardică, sau indicele Tei, este un parametru care reflectă funcția globală (sistolică + diastolică) ventriculară.

1.5. Impactul clinic al disfuncției ventriculare drepte în cardiomiopatia dilatativă

Majoritatea studiilor care au evaluat disfuncția VD în cardiomiopatia dilatativă au utilizat parametri ecocardiografici convenționali [13, 14]. Un studiu recent a raportat că LS-PLVD e singurul predictor de evenimente adverse în cardiomiopatia dilatativă. [15] FEVD 3D a fost predictor independent de evenimente majore într-un studiu retrospectiv ce a înrolat pacienți cu diverse boli cardiovasculare. [16]

CAPITOLUL 2

Cuplarea ventriculo-arterială dreaptă

2.1. Noțiuni de fiziologie și fiziopatologie a cuplării ventriculo-vasculare

Circulația pulmonară poate acomoda creșteri importante ale volumului sanguin cu minime creșteri ale presiunii sistolice în artera pulmonară (PAPS). [17] În caz de hipertensiune pulmonară, circulația pulmonară se va transforma într-un sistem de rezistență înaltă și complianță scăzută, modificări ce vor duce la o decuplare ventriculo-vasculară. Deși decuplarea apare după o evoluție îndelungată a suprasarcinii de presiune, ea precede insuficiența cardiacă dreaptă clinic manifestă. [17]

2.2. Evaluarea non-invazivă a cuplării ventriculo-arteriale drepte

Estimarea cuplării ventriculo-arteriale drepte se poate realiza non-invaziv, diverși parametri ecografici corelându-se cu standardul de aur reprezentat de cuplarea ventriculo-vasculară dreaptă măsurată prin cateterism cardiac drept. [18–20]

2.3. Impactul clinic al decuplării ventriculo-arteriale drepte

Raportul TAPSE/PAPS s-a dovedit a fi predictor de mortalitate la pacienți cu insuficiență cardiacă stângă. [21, 22] Într-un studiu recent, raportul TAPSE/PAPS s-a dovedit a fi cel mai important predictor al toleranței la efort la pacienți cu fracție de ejeție a VS (FEVS) redusă. [23] GLS-VD/PAPS și LS-PLVD/PAPS au fost predictorii independenți ai decesului la pacienți cu insuficiență cardiacă stângă [24] și ai răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă. [25] Într-un studiu pe 1004 pacienți vârstnici, fiecare scădere cu 0.5 unități a raportului FEVD/PAPS s-a asociat cu o creștere cu 65% a riscului de deces sau spitalizare. [26]

CAPITOLUL 3

Remodelarea atriului drept în cardiomiopatia dilatativă

3.1. Noțiuni de anatomie a atriului drept

AD este o structură de formă elipsoidă, situată deasupra VD, către dreapta și posterior față de acesta, care are trei componente: vestibulul, auriculul și compartimentul venos. [27] Orificiul auriculului drept este mai larg comparativ cu cel al auriculului stâng, ceea ce permite circulația favorabilă a fluxului sanguin și explică de ce trombii apar mai rar în auriculul drept comparativ cu cel stâng. [28]

3.2. Noțiuni de fiziologie a atriului drept

Mecanica atrială presupune trei funcții fazice, de-a lungul ciclului cardiac: (1) funcția de rezervor, corespunzătoare stocării volumului de sânge adus de cele două vene cave; (2) funcția de conduct, corespunzătoare trecerii pasive a sângelui înspre VD și (3) funcția de pompă, corespunzătoare sistolei atriale și pompării active a sângelui înspre VD.

3.3. Modificări fiziopatologice ale atriului drept în cardiomiopatia dilatativă

În cardiomiopatia dilatativă, dilatarea inelului tricuspidian secundară remodelării VD se va repercuta asupra AD, care se va destinde pentru a acomoda suprasarcina de volum reprezentată de volumul regurgitant tricuspidian. Pe lângă suprasarcina de volum, AD va fi supus și unei suprasarcini presionale în cardiomiopatia dilatativă. Un studiu recent de rezonanță magnetică a arătat că toate cele trei funcții fazice ale AD sunt afectate în contextul creșterii postsarcinii VD. [29]

3.4. Evaluarea ecocardiografică a atriului drept

Tehnicile moderne ecocardiografice permit evaluarea funcției fazice a AD. Prin STE se obțin curbe de strain pentru AD, pe baza cărora se poate măsura strain-ul longitudinal maxim corespunzător etapei de rezervor (SAD_{res}), de conduct (SAD_{cd}), sau respectiv de pompă (SAD_{ct}) a atriului. Prin ecografie 3D se calculează volumele atriale maxim ($V_{max AD 3D}$), minim ($V_{min AD 3D}$) și cel corespunzător golirii atriale ($V_{preA AD}$). Pe baza acestora, se vor calcula volumele 3D total ($V_{total AD 3D}$), pasiv ($V_{pasiv AD 3D}$) și activ ($V_{activ AD 3D}$) de ejeecție, alături de fracțiile de golire 3D totală ($FGAD_{totală 3D}$), pasivă ($FGAD_{pasivă 3D}$) și activă ($FGAD_{activă 3D}$). [5]

3.5. Impactul clinic al disfuncției atriale drepte în cardiomiopatia dilatativă

Volumul maxim AD 2D s-a dovedit un predictor independent de deces, transplant cardiac sau spitalizare la pacienți cu FEVS<35% [30] și pacienți cu cardiomiopatie dilatativă. [31] Funcția fazică a AD la pacienți cu insuficiență cardiacă a fost evaluată prin rezonanță magnetică într-un studiu recent, care a concluzionat că atât funcția de rezervor, cât și funcția de conduct a AD sunt predictorii independenți de deces. [32] Până în prezent, funcția fazică a AD derivată din ecocardiografie 3D nu a fost studiată la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă. De asemenea, nu există date privind rolul prognostic al strain-ului de AD sau al parametrilor volumetrici 3D ai AD în această patologie.

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 4

Ipoteza de lucru. Obiectivele generale

Pornind de la premisa ca funcția cordului drept e insuficient studiată în cardiomiopatia dilatativă, ipoteza cercetării doctorale a fost faptul că evaluarea extensivă a cordului drept prin tehnici ecocardiografice inovative va aduce informații prognostice suplimentare, cu posibil impact asupra managementului acestor pacienți.

Obiectivul principal al studiului a constat în investigarea relației dintre afectarea cordului drept (AD, VD, cuplare ventriculo-arterială) și apariția evenimentelor cardiovasculare majore, urmărind identificarea unor noi factori de prognostic.

Obiectivele secundare au fost următoarele:

- evaluarea prevalenței afectării morfo-funcționale a VD, AD și a decuplării ventriculo-arteriale drepte
- evaluarea unor corelații între afectarea cordului drept și severitatea simptomelor
- comparația dintre impactul clinic și prognostic furnizat de tehnicile ecocardiografice moderne și cele conferite de tehnicile ecocardiografice convenționale

CAPITOLUL 5

Metodologia generală a cercetării

Lucrarea de față este un studiu prospectiv desfășurat în perioada ianuarie 2019 – decembrie 2021 în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București. Au fost evaluați 173 de pacienți consecutivi cu cardiomiopatie dilatativă. Criteriile de includere au fost:

pacienți adulți cu VS dilatat și FEVS<40%, în absența leziunilor coronariene semnificative sau anomaliilor semnificative de pre/ postsarcină. Criteriile de excludere au fost: boli respiratorii severe cu posibil impact asupra cordului drept, fibrilație atrială la momentul includerii, fereastră ecografică inadecvată, stare generală gravă, comorbidități cu speranță de viață < 1 an.

Pacienții înrolați au fost evaluați clinic și ecocardiografic la momentul includerii în studiu (T1) și la 12 luni (T2), la T1 consemnându-se în plus date biologice și electrocardiografice. Întrucât cordul drept e sensibil la condițiile de umplere, și pentru a minimiza efectul acestora asupra măsurătorilor ecografice, ambele ecografii, atât la T1, cât și la T2, s-au efectuat la pacienți stabili din punct de vedere al fenomenelor congestive, care nu au necesitat modificări ale dozei de diuretic în cele 72 de ore premergătoare ecocardiografiei.

5.1. Parametrii urmăriți

5.1.1. Date clinice

S-au consemnat date demografice, factori de risc, clasa NYHA, tratamentul, și în plus, la momentul T2, apariția evenimentelor cardiovasculare majore. Pentru studiul de față, endpoint-ul a fost unul compozit, evenimentele cardiovasculare majore fiind definite drept decesul de cauză cardiovasculară sau de orice cauză, transplant cardiac, moarte subită cardiacă resuscitată sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă decompensată.

5.1.2. Date biologice

S-au consemnat glicemia, creatinina și peptidul natriuretic (NT pro-BNP).

5.1.3. Date electrocardiografice

S-au consemnat ritmul, durata complexului QRS și prezența blocului de ram stâng.

5.1.4. Date ecocardiografice

Pentru VD, pe lângă dimensiunile liniare și parametrii convenționali de funcție sistolică (TAPSE, unda S, AIV-VD, RVOT-SF, FAC-VD), am înregistrat următorii parametri derivați din tehnicile moderne: GLS-VD, LS-PLVD, dispersia mecanică a VD, tracțiunea apicală a VD, volumele telediastolic (VTDVD), telesistolic (VTSVD) și volumul-bătaie (VBVD) și FEVD.

Pentru cuplarea ventriculo-arterială dreaptă au fost utilizați următorii parametri-surogat non-invazivi: raportul TAPSE/PAPS, raportul GLS-VD/PAPS, raportul LS-PLVD/PAPS, raportul FEVD/PAPS, raportul VBVD/VTSVD.

Pentru AD, pe lângă volumele 2D și fracțiile de golire corespunzătoare, am înregistrat următorii parametri derivați din tehnicile moderne: SAD_{res} , SAD_{cd} , SAD_{ct} , dispersia mecanică a AD, $V_{max\ AD\ 3D}$, $V_{min\ AD\ 3D}$, $V_{preA\ AD}$, $V_{total\ AD\ 3D}$, $V_{pasiv\ AD\ 3D}$, $V_{activ\ AD\ 3D}$, $FGAD_{totală\ 3D}$, $FGAD_{pasivă\ 3D}$, $FGAD_{activă\ 3D}$. În plus, am evaluat o serie de indici noi, extrapolând pentru AD formule folosite pentru atriu stâng (AS): indicele de rigiditate al AD (IRAD), indicele de cuplare atrială dreaptă 3D (ICAD 3D), indicele de cuplare atrioventriculară dreaptă 3D (ICAVD). Mai mult, am definit doi noi indici atriali: indicele de rigiditate biatrială (suma dintre IRAD și indicele de rigiditate al AS) și indicele de cuplare atrioventriculară combinată (ICAVC) (suma dintre ICAVD și indicele de cuplare atrioventriculară stângă 3D).

VS și AS au fost evaluați morfo-funcțional prin ecografie 2D, dar și prin STE (strain global longitudinal de VS, strain atrial) și ecografie 3D (volume și fracții de ejeție corespunzătoare).

5.2. Statistica studiului

În funcție de distribuție, variabilele continue au fost comparate utilizând testul t (Student) sau Mann-Whitney U, iar variabilele categorice utilizând testul chi pătrat sau testul Fisher exact. Pentru a evalua asocierile existente între diverși parametri, s-au calculat coeficienții de corelație Pearson sau Spearman, în funcție de normalitatea distribuției. Pentru a evalua corelația dintre diverși parametri funcționali și clasa NYHA, s-a folosit testul Jonckheere-Terpstra pentru trend. Pentru a evalua abilitatea diverșilor parametri de a prezice un eveniment s-a folosit regresia Cox univariată și multivariată. Pentru analiza comparativă a supraviețuirii între două grupe de pacienți s-a utilizat funcția Kaplan-Meier și testul log-rank. Pentru a evalua acuratețea unui parametru de a prezice apariția evenimentului urmărit, s-a folosit analiza curbelor ROC și a ariilor respective de sub curbă (AUC – area under the curve). Valorile cut-off cu putere discriminatorie optimă pentru fiecare parametru au fost alese pe baza indicelui Youden maxim. Ipotezele testate au fost considerate semnificative statistic la valori ale $P < 0.05$.

CAPITOLUL 6

Caracteristicile lotului de studiu

Dintre cei 173 de pacienți evaluați inițial, au fost excluși 10 pacienți care asociau boli respiratorii, 18 cu stare generală gravă, 2 cu neoplazii active cu speranță de viață sub 1 an, 15 cu fibrilație atrială persistentă și 7 cu fereastră ecografică inadecvată. Astfel, lotul final de studiu a cuprins 121 de pacienți, cu vârsta medie 59 ± 14 ani, dintre care 73.6% bărbați. Valoarea

medie a FEVS a fost $25\pm 7\%$. Pe parcursul perioadei de urmărire de 19 ± 11 luni, 55 pacienți (45.5%) au înregistrat evenimente cardiovasculare majore, dintre care 26 decese, un transplant cardiac, 5 morți subite resuscitate și 23 spitalizări pentru decompensare cardiacă.

CAPITOLUL 7

Disfuncția ventriculului drept, dinamica și rolul prognostic al acesteia la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă

7.1. Introducere

Obiectivele specifice au fost: evaluarea prevalenței disfuncției VD; evaluarea dinamică a funcției VD; evaluarea rolului prognostic al disfuncției de VD; evaluarea relației dintre disfuncția VD și severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă.

7.2. Material și metodă

Pacienții incluși în lotul de studiu au fost evaluați ecocardiografic la momentul includerii și la 12 luni, consemnându-se o serie de parametri morfo-funcționali ai VD, atât convenționali, cât și derivați din STE și ecografie 3D. Apariția evenimentelor cardiovasculare majore a fost urmărită telefonic, consemnându-se evenimentul și data apariției acestuia.

7.3. Rezultate

TAPSE, unda S, FAC-VD, GLS-VD, LS-PLVD, VTSVD, VBVD și FEVD au fost semnificativ mai afectați la pacienții care au înregistrat evenimente adverse. Dintre parametrii de funcție diastolică, unda A_t și raportul E/A_t , au înregistrat diferențe semnificative între pacienții cu și fără evenimente. PAPS medie în lotul de studiu a fost 41 mm Hg. Prevalența disfuncției sistolice de VD a fost cuprinsă între 31.4% și 56.2% pe baza tehnicilor convenționale, și între 59.5% și 74.4% pe baza tehnicilor moderne. TAPSE, unda S și FEVD au înregistrat un trend de scădere semnificativ statistic odată cu creșterea clasei NYHA ($p=0.008$, $p=0.013$ și respectiv $p=0.009$ pentru trend); aceștia fiind de altfel singurii parametri care au avut o dinamică semnificativ diferită între loturile cu și fără evenimente. Singurii parametri funcționali VD care au înregistrat variații semnificative de la T1 la T2 au fost RVOT-SF, GLS-VD și FEVD.

Pe baza regresiei Cox univariate, următorii parametri au fost predictorii semnificativi ai endpoint-ului primar: TAPSE, unda S, FAC-VD, GLS-VD, LS-PLVD, tracțiunea apicală a VD, VTSVD, VBVD, FEVD, unda A_t , raportul E/A_t și raportul E/e' . Folosind curbele ROC,

FEVD s-a dovedit a avea cea mai bună valoare predictivă, cu o AUC de 0.88 ($p < 0.001$), o FEVD < 43% având sensibilitate de 86% și specificitate de 77% pentru predicția evenimentelor adverse. Utilizând cut-off-urile derivate din analiza ROC și curbele Kaplan-Meier, se remarcă faptul că pacienții cu TAPSE < 17 mm, unda S < 9.5 cm/s, FAC-VD < 35%, FEVD < 43% (log-rank $p < 0.001$ pentru toți), GLS-VD > -9.6% (log-rank $p = 0.001$) și LS-PLVD > -14.9% (log-rank $p = 0.001$) au avut o evoluție mai nefavorabilă.

Pentru a testa valoarea prognostică independentă a parametrilor funcționali de VD, aceștia au fost introduși în regresia Cox multivariată, alături de parametri cu rol predictor bine stabilit. Au fost construite trei modele multivariate:

- Modelul 1: vârsta, clasa NYHA
- Modelul 2: vârsta, clasa NYHA, FEVS
- Modelul 3: vârsta, clasa NYHA, FEVS, volumul maxim al AS, PAPS

Toți cei șase parametri testați, TAPSE, unda S, FAC-VD, GLS-VD, LS-PLVD și FEVD, au fost predictori independenți în toate cele trei modele. O valoare a FEVD < 43% s-a asociat cu un risc de ~8 ori mai mare de evenimente majore (HR=7.9, 95% CI 3.6–17.1, $p < 0.001$).

7.4. Discuții

În acest studiu, am demonstrat că prevalența disfuncției sistolice, diastolice și globale de VD în rândul pacienților cu cardiomiopatie dilatativă este crescută. Toți parametrii de funcție sistolică a VD, atât cei convenționali, cât și moderni, au fost semnificativ mai afectați la pacienții cu evenimente cardiovasculare majore. TAPSE, unda S, FAC-VD, GLS-VD, LS-PLVD și FEVD au fost predictori independenți pentru evenimente cardiovasculare majore. Cea mai bună valoare predictivă a avut-o FEVD, pacienții cu FEVD < 43% având un risc de ~8 ori mai mare pentru evenimente adverse.

Rolul prognostic al parametrilor convenționali de tipul TAPSE, undei S și FAC-VD la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă este deja cunoscut [13, 14, 33], rezultatele studiului de față fiind concordante cu datele existente. În cercetarea de față, atât LS-PLVD, cât și GLS-VD au fost predictori pentru endpoint-ul primar. Recent, două studii au raportat valoare predictivă de evenimente majore pentru LS-PLVD [34] și de mortalitate pentru GLS-VD și LS-PLVD [35] la pacienți cu insuficiență cardiacă cu FEVS redusă de diverse etiologii. Un alt studiu recent a raportat rolul prognostic al LS-PLVD la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă. [15]

În studiul de față, FEVD a fost cel mai bun predictor independent pentru evenimente majore. Superioritatea FEVD față de parametrii convenționali se datorează cel mai probabil

faptului că FEVD este singurul parametru care integrează toate cele trei componente ale contracției ventriculare. Date recente din literatură subliniază importanța contracției radiale și antero-posterioare a VD în determinarea performanței globale. [36] O cercetare din 2021 despre tiparele de contracție a VD a decelat un rol prognostic independent al contracției antero-posterioare a VD pentru deces sau respitalizare, inclusiv atunci când FEVD e prezervată. [37]

Rolul prognostic al FEVD 3D la pacienți cu diverse boli cardiovasculare a fost raportat în câteva studii recente [16, 38, 39]; toate acestea au fost însă retrospective și au înrolat pacienți heterogeni cu insuficiență cardiacă de diverse etiologii. De asemenea, FEVD s-a dovedit un predictor independent pentru deces cardiac sau spitalizare la pacienți cu insuficiență cardiacă cu FEVS prezervată, într-un studiu prospectiv recent. [40] Într-un studiu din 2023, Tokodi și colaboratorii au folosit un algoritm deep-learning pentru calculul FEVD pe baza imaginilor 2D, pe care l-au validat într-un lot de pacienți cu diverse boli cardiovasculare, demonstrând rolul prognostic al FEVD [41]. Pacienții au fost însă înrolați retrospectiv, și doar 14% dintre ei aveau o cardiomiopatie primară. Astfel, până în prezent, cercetarea doctorală de față rămâne singurul studiu prospectiv care a evaluat prin ecografie 3D rolul disfuncției de VD în cardiomiopatia dilatativă. [42]

Limitele studiului

Principala limitare a studiului derivă din design-ul acestuia – unicentric, cu un număr mic de pacienți urmăriți pe o perioadă relativ redusă. O altă limitare e un posibil bias de selecție, datorită excluderii pacienților cu fereastră inadecvată sau cu fibrilație atrială. Până în prezent nu sunt stabilite valori de referință pentru strain-ul de VD în cardiomiopatia dilatativă. Pentru strain-ul de VD am folosit software dezvoltat pentru VS și adaptat pentru VD; e posibil ca valorile cut-off din analiza ROC să nu fie aplicabile pentru alte software-uri existente.

7.5. Concluzii

Evaluarea multi-parametrică a funcției VD la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă aduce informații prognostice importante. Rolul prognostic al ecocardiografiei 3D este superior tehnicilor convenționale, FEVD fiind parametrul cu cea mai bună valoare predictivă pentru evenimente cardiovasculare majore.

CAPITOLUL 8

Disfuncția atriului drept, dinamica și rolul prognostic al acesteia la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă

8.1. Introducere

Obiectivele specifice au fost: evaluarea prevalenței disfuncției AD; evaluarea dinamică a funcției AD; evaluarea rolului prognostic al disfuncției de AD.

8.2. Material și metodă

Pacienții incluși în lotul de studiu au fost evaluați ecocardiografic la momentul includerii și la 12 luni, consemnându-se o serie de parametri morfo-funcționali ai AD, atât convenționali, cât și derivați din STE și ecografie 3D.

8.3. Rezultate

Prevalența dilatării atriale pe baza volumelor indexate 3D V_{\max} AD, V_{\min} AD și V_{preA} AD a fost 53%, 65% și respectiv 60%. Pe baza fracțiilor de golire 3D $FGAD_{\text{totală}}$, $FGAD_{\text{activă}}$ și $FGAD_{\text{pasivă}}$, 76%, 60% și respectiv 59% dintre pacienți au avut afectată funcția fazică de rezervor, de pompă și respectiv de conduct. Pe baza strain-ului atrial, 93%, 74% și respectiv 89% dintre pacienți au avut SAD_{res} , SAD_{cd} și SAD_{ct} anormale. Se remarcă însă că atât folosind tehnicile STE, cât și ecografia 3D, cel mai frecvent a fost afectată funcția de rezervor a AD.

Următorii parametri au înregistrat diferențe semnificative între lotul cu și fără evenimente: toate volumele atriale 2D și 3D, $FGAD_{\text{totală}}$ și $FGAD_{\text{pasivă}}$ 3D, SAD_{res} , SAD_{cd} , SAD_{ct} , ICAD 2D și 3D, ICAVD, ICAVC, IRAD și indicele de rigiditate biatrială.

În ce privește dinamica parametrilor morfo-funcționali ai AD pe parcursul perioadei de urmărire, următorii parametri au înregistrat creșteri semnificative: toate volumele atriale 2D, V_{\max} AD 3D, V_{preA} AD 3D, V_{total} AD, V_{activ} AD 3D, ICAVD, ICAVC – reflectând astfel o agravare a disfuncției AD pe parcursul celor 12 luni.

Pe baza regresiei Cox univariate, următorii parametri au fost predictorii semnificativi ai endpoint-ului primar: V_{\max} AD, V_{\min} AD și V_{preA} AD indexate, 2D și 3D, V_{activ} AD 2D și 3D, $FGAD_{\text{pasivă}}$ 3D, $FGAD_{\text{totală}}$ 3D, SAD_{res} , SAD_{cd} , SAD_{ct} , dispersia mecanică a AD, ICAD 2D și 3D, ICAVD, ICAVC, IRAD și indicele de rigiditate biatrială.

Pe baza analizei ROC, volumele 3D au avut AUC mai crescute comparativ cu volumele 2D, iar parametrii de strain atrial au avut AUC mai mari comparativ cu fracțiile de golire 3D. Cele mai mari AUC s-au înregistrat pentru SAD_{res} și indicele de rigiditate biatrială (AUC=0.70

și respectiv AUC=0.73, $p < 0.001$ pentru ambii), o valoare a $SAD_{res} < 20\%$ având sensibilitate de 86% și specificitate de 53% pentru predicția evenimentelor majore, iar un indice de rigiditate biatrială > 1.70 având sensibilitate de 78% și specificitate de 72% pentru predicția evenimentelor adverse.

Utilizând cut-off-urile derivate din analiza ROC și curbele Kaplan-Meier, se remarcă o evoluție mai nefavorabilă pentru pacienții cu $V_{min} AD$ indexat $> 21 \text{ ml/m}^2$, $V_{preA} AD$ indexat $> 25 \text{ ml/m}^2$, $SAD_{cd} > -5\%$, $FGAD_{pasivă} 3D < 17\%$, $ICAD 3D > 2.1$, $ICAVD > 0.21$, $ICAVC > 0.44$ (log-rank $p=0.001$ pentru toți), $SAD_{res} < 20\%$, $SAD_{ct} > -5\%$, $IRAD > 0.76$, indice de rigiditate biatrială > 1.70 (log-rank $p < 0.001$ pentru toți), $FGAD_{totală} 3D < 33\%$, $V_{max} AD 3D$ indexat $> 40 \text{ ml/m}^2$ (log-rank $p=0.005$ pentru ambii).

Pentru a testa valoarea prognostică independentă, parametrii semnificativi în analiza univariată au fost introduși în regresia Cox multivariată, alături de parametri cu rol predictor bine stabilit. Au fost construite două modele multivariate:

- Modelul 1: vârsta, FEVS, volumul maxim al AS, gradul regurgitării tricuspidiene
- Modelul 2: parametrii din modelul 1 și LS-PLVD

$V_{min} AD 3D$, $V_{preA} AD 3D$, $FGAD_{pasivă} 3D$, SAD_{res} , $ICAD 3D$, $ICAVD$, $ICAVC$ și indicele de rigiditate biatrială au rămas predictorii independenți de evenimente majore în ambele modele. SAD_{cd} , SAD_{ct} și $IRAD$ și-au păstrat valoarea prognostică doar în modelul 1.

8.4. Discuții

În acest studiu am demonstrat că prevalența dilatării de AD și a disfuncției de rezervor, conduct și pompă a AD în rândul pacienților cu cardiomiopatie dilatativă este crescută. Dimensiunile AD (atât 2D, cât și 3D) și majoritatea parametrilor funcționali derivați din STE și ecografie 3D au fost semnificativ mai afectați la pacienții care au înregistrat evenimente majore. SAD_{res} , SAD_{cd} , SAD_{ct} , $V_{min} AD 3D$, $V_{preA} AD 3D$ și $FGAD_{pasivă} 3D$ au fost predictorii independenți pentru endpoint-ul primar după ajustare pentru vârstă, FEVS, volumul maxim al AS și gradul regurgitării tricuspidiene; cu excepția SAD_{cd} și SAD_{ct} , toți au rămas predictorii independenți după ajustare suplimentară pentru LS-PLVD. Cea mai bună valoare predictivă pentru endpoint-ul primar dintre parametrii funcționali ai AD a avut-o SAD_{res} , pacienții cu $SAD_{res} < 20\%$ înregistrând un risc de 2.5 ori mai mare pentru evenimente cardiovasculare majore după ajustare pentru toate variabilele.

În plus, indicii atriali evaluați pentru prima dată în cadrul studiului de față – $ICAD$, indicele de rigiditate biatrială, $ICAVD$, $ICAVC$ – au fost predictorii independenți pentru

endpoint-ul primar în ambele modele multivariate. Cea mai bună valoare predictivă dintre indicii atriali a avut-o indicele de rigiditate biatrială, o valoare >1.70 asociindu-se cu un risc de 2.9 ori mai mare pentru evenimente adverse.

Există foarte puține date în literatură referitoare la funcția AD în insuficiența cardiacă stângă, iar majoritatea au folosit rezonanța magnetică. Studiile existente au raportat alterarea funcției de rezervor [32, 43] și de conduct a AD [32], alături de un rol prognostic pentru SAD_{res} și SAD_{cd} . [32, 44]. Cercetarea de față este prima raportare din literatură a alterării tuturor celor trei funcții fazice ale AD la pacienți cu FEVS redusă [45] și prima care raportează valoarea predictivă a tuturor celor trei funcții fazice ale AD în cardiomiopatia dilatativă. De asemenea, este prima cercetare a morfologiei și funcției AD la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă folosind atât STE, cât și ecografie 3D pe același lot de pacienți.

În ce privește rigiditatea non-invazivă a AD, singurul studiu existent în literatură a demonstrat rolul predictiv pentru deces al rigidității AD la pacienți cu scleroză sistemică. [46] Cercetarea de față este prima care evaluează rigiditatea non-invazivă a AD în cardiomiopatia dilatativă, demonstrându-i rolul prognostic independent. Mai mult decât atât, am propus un indice de rigiditate combinat, care ia în calcul rigiditatea ambelor atri – acest indice fiind de altfel cel mai bun predictor pentru endpoint-ul primar în studiul de față. Rigiditatea atrială e un marker al disfuncției diastolice ventriculare [47], dar, întrucât ia în calcul strain-ul atrial de rezervor, va reflecta modificări precoce de mecanică atrială, care apar înaintea modificărilor volumelor atriale. Aceasta poate fi o posibilă explicație pentru valoarea prognostică superioară a indicelui de rigiditate biatrială.

În ultimii doi ani, câțiva autori au evaluat indicele de cuplare atrio-ventriculară stângă prin rezonanță magnetică [48] sau ecografie 2D [49], demonstrându-i rolul predictiv pentru apariția fibrilației atriale sau pentru deces. [48, 49] Singurul studiu care a evaluat ICAVD, folosind aceeași formulă derivată din rezonanță magnetică, a fost publicat în 2023, autorii concluzionând că indicele are un rol predictiv pentru aritmii maligne într-o populație pediatrică cu tetralogie Fallot corectată. [50] Cercetarea de față este primul studiu care evaluează cuplarea atrio-ventriculară la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și prima evaluare a cuplării prin ecografie 3D; este primul studiu care evaluează atât cuplarea atrio-ventriculară stângă, cât și dreaptă, pe același lot de pacienți; în plus, este primul studiu care definește un indice de cuplare atrio-ventriculară combinată și îi evaluează rolul prognostic. ICAVD și ICAVC au fost predictorii independenți pentru endpoint-ul primar în studiul de față. Indicele de cuplare atrio-ventriculară evaluează relația hemodinamică dintre atriu și ventricul în diastolă. Studii recente sugerează ca volumul telediastolic atrial se corelează mai bine cu presiunile de umplere

ventriculare și e un marker de prognostic mai bun comparativ cu volumul telesistolic atrial. [51, 52] Astfel poate fi explicată superioritatea prognostică a ICAVD comparativ cu alți parametri funcționali ai AD. Cardiomiopatia dilatativă, deși o boală primară a ventriculului stâng, determină modificări morfo-funcționale la nivelul tuturor cavităților, astfel putându-se explica rolul prognostic al ICAVC – un indice care combină interacțiunea hemodinamică dintre toate cele patru cavități ale cordului.

Limitele studiului

Dincolo de limitările deja menționate în Capitolul 7, merită amintit faptul că valorile considerate normale pentru strain-ul de AD se încadrează într-un interval foarte larg, ceea ce face discutabilă utilitatea strain-ului de AD în practica clinică. [53] Până în prezent nu sunt stabilite valori de referință pentru strain-ul de AD derivate din cohorte de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă. În plus, nu există valori normale de referință în populația generală pentru indicii noi din cadrul cercetării de față (IRAD, indicele de rigiditate biatrială, ICAD, ICAVD, ICAVC).

8.5. Concluzii

Toate cele trei funcții fazice ale AD sunt afectate la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă. Rolul prognostic al tehnicilor ecografice moderne este superior tehnicilor convenționale, SAD_{res} fiind parametrul cu cea mai bună valoare predictivă pentru evenimente cardiovasculare majore. Atât indicele de rigiditate biatrială, cât și ICAVC – doi indici definiți pentru prima dată în cadrul cercetării de față – au fost predictorii independenți pentru evenimente adverse.

CAPITOLUL 9

Cuplarea ventriculo-arterială dreaptă estimată non-invaziv la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă

9.1. Introducere

Obiectivele specifice au fost: evaluarea non-invazivă a cuplării ventriculo-arteriale drepte; compararea diversilor parametri-surogat de cuplare care au fost deja validați în literatură; evaluarea rolului prognostic al decuplării ventriculo-arteriale drepte în cardiomiopatia dilatativă; evaluarea relației dintre cuplarea ventriculo-arterială și severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă.

9.2. Material și metodă

Cuplarea ventriculo-arterială dreaptă a fost estimată non-invaziv folosind următorii cinci parametri surogat: raportul TAPSE/PAPS, raportul GLS-VD/PAPS, raportul LS-PLVD/PAPS, raportul FEVD/PAPS și raportul VBVD/VTSVD.

9.3. Rezultate

Toți cei cinci parametri au fost semnificativ mai afectați în rândul pacienților cu evenimente adverse ($p=0.002$ pentru GLS-VD/PAPS, $p<0.001$ pentru toți ceilalți), reflectând o decuplare ventriculo-arterială mai pronunțată. Gradul de decuplare ventriculo-vasculară a fost cu atât mai accentuat cu cât pacientul a fost mai simptomatic, trendul scăderii TAPSE/PAPS, FEVD/PAPS, VBVD/VTSVD și respectiv al creșterii GLS-VD/PAPS, LS-PLVD/PAPS odată cu creșterea clasei NYHA fiind semnificativ statistic.

Folosind regresia Cox univariată, toți cei cinci parametri-surogat au fost predictori semnificativi de evenimente adverse ($p=0.001$ pentru TAPSE/PAPS și GLS-VD/PAPS, $p<0.001$ pentru toți ceilalți). Pe baza analizei ROC, toți cei cinci parametri de cuplare ventriculo-arterială dreaptă au avut valori predictive bune pentru evenimente adverse, cu AUC peste 0.68 ($p<0.001$ pentru toți). Cea mai bună valoare predictivă pentru endpoint-ul primar a avut-o VBVD/VTSVD (AUC=0.88, $p<0.001$), o valoare sub 0.74 a acestuia având o sensibilitate de 86% și o specificitate de 77% pentru predicția evenimentelor majore.

Pentru a testa puterea prognostică independentă a parametrilor de cuplare ventriculo-arterială dreaptă, am folosit un model multivariat ce a inclus vârsta, clasa NYHA, FEVS și volumul maxim al AS. Toți cei cinci parametri de cuplare ventriculo-vasculară s-au dovedit predictori independenți pentru evenimente majore în regresia Cox multivariată. Un raport VBVD/VTSVD sub 0.74 s-a asociat cu un risc de 7.5 ori mai mare de evenimente adverse (HR=7.5, 95% CI 3.5–16.2, $p<0.001$).

Pentru a evalua relația dintre cuplarea ventriculo-arterială dreaptă și severitatea simptomelor, am folosit regresia logistică multinomială, cu scopul de a analiza abilitatea parametrilor de cuplare de a determina clasa NYHA. Modelul folosit în regresie a inclus, pe lângă parametrul de cuplare, vârsta, FEVS și volumul maxim al AS. TAPSE/PAPS, FEVD/PAPS și VBVD/VTSVD au fost predictori independenți ai clasei NYHA în regresia multinomială ($p=0.028$, $p=0.013$ și respectiv $p=0.011$).

9.4. Discuții

În studiul de față, am demonstrat că toți cei cinci parametri de cuplare ventriculo-arterială dreaptă au fost semnificativ mai afectați în rândul pacienților cu evenimente adverse. Gradul de decuplare ventriculo-arterială dreaptă a fost cu atât mai accentuat cu cât clasa NYHA a fost mai mare. TAPSE/PAPS, FEVD/PAPS și VBVD/VTSD au fost predictorii independenți ai clasei NYHA. Toți cei cinci parametri de cuplare ventriculo-arterială dreaptă au fost predictorii independenți ai endpoint-ului primar, după ajustare pentru vârstă, clasa NYHA, FEVS și volumul maxim al AS. VBVD/VTSD a avut cea mai bună valoare predictivă, pacienții cu VBVD/VTSD < 0.74 înregistrând un risc de 7.5 ori mai mare de evenimente majore.

Cercetarea de față este prima care a evaluat valoarea prognostică a cuplării ventriculo-arteriale drepte la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și prima care a evaluat comparativ mai multe metode ecografice de estimare non-invazivă a cuplării ventriculo-vasculare drepte în aceeași cohortă de pacienți. Cel mai studiat surogat ecografic al cuplării ventriculo-arteriale drepte, raportul TAPSE/PAPS, s-a dovedit a avea un rol prognostic în insuficiența cardiacă cu FEVS redusă. [19, 22, 54] Bosch și colaboratorii au raportat că GLS-VD/PAPS e un predictor independent de mortalitate sau spitalizare la pacienți cu insuficiență cardiacă [22], în vreme ce un alt studiu a raportat că atât GLS-VD/PAPS, cât și LS-PLVD/PAPS, sunt predictorii independenți de deces la pacienți cu FEVS < 45%. [24]

Primul studiu din literatură care a evaluat raportul FEVD/PAPS drept surogat de cuplare ventriculo-vasculară dreaptă a fost publicat în 2018 și a inclus o cohortă de pacienți vârstnici cu insuficiență cardiacă, la care FEVD/PAPS s-a dovedit a avea rol predictiv pentru deces sau spitalizare. [26] Singurul alt studiu care a evaluat utilitatea acestui raport a înrolat pacienți cu hipertensiune pulmonară precapilară; [55] astfel, cercetarea de față este prima care evaluează raportul FEVD/PAPS la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă. Singurul studiu care a evaluat rolul prognostic al raportului VBVD/VTSD a inclus pacienți pediatrici cu hipertensiune pulmonară [56]; așadar, până în prezent, singurele date privind utilitatea acestui raport în insuficiența cardiacă stângă derivă din cercetarea doctorală de față. [57, 58]

Limitele studiului

Dincolo de limitările deja menționate în Capitolele 7 și 8, principala limitare e dată de lipsa validării parametrilor non-invazivi de cuplare prin comparație cu standardul de aur derivat din cateterism cardiac. Până în prezent nu sunt stabilite valori normale de referință în populația generală pentru parametrii non-invazivi de cuplare dreaptă, și nici valori de referință derivate

din cohorte de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă. Astfel, nu putem stabili dacă valorile cut-off desprinse din analiza ROC sunt aplicabile altor populații sau cohorte de pacienți.

9.5. Concluzii

Cuplarea ventriculo-arterială dreaptă e afectată la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și e un predictor independent pentru evenimente adverse. Evaluarea non-invazivă a cuplării se poate face prin tehnici ecografice convenționale sau moderne. Dintre parametrii non-invazivi de cuplare testați, raportul VBVD/VTSVD a avut cea mai bună valoare predictivă pentru evenimente majore.

CAPITOLUL 10

Concluzii. Contribuții personale

10.1. Concluzii finale

Concluziile cercetării de față pot fi sumarizate astfel:

1) Prevalența disfuncției de VD în cardiomiopatia dilatativă este crescută, fiind mai mare atunci când e apreciată prin tehnici ecocardiografice moderne

2) TAPSE, viteza sistolică a inelului tricuspidian, FAC-VD, GLS-VD, LS-PLVD și FEVD au fost predictorii pentru evenimente cardiovasculare majore, independent de vârstă, clasa NYHA, funcția sistolică și diastolică a VS și gradul hipertensiunii pulmonare

3) Dintre parametrii funcționali ai VD, FEVD a fost cel mai bun predictor pentru evenimente adverse, pacienții cu FEVD<43% înregistrând un risc de 8 ori mai mare

4) Prevalența dilatării de AD și a disfuncției de rezervor, conduct și pompă a AD în cardiomiopatia dilatativă este crescută, fiind mai mare atunci când e apreciată prin tehnici ecocardiografice moderne

5) SAD_{res} , SAD_{cd} , SAD_{ct} , V_{min} AD 3D, V_{preA} AD 3D și $FGAD_{pasivă}$ 3D au fost predictorii pentru evenimente cardiovasculare majore, independent de vârstă, FEVS, volumul maxim al AS și gradul regurgitării tricuspidiene; SAD_{res} , V_{min} AD 3D, V_{preA} AD 3D și $FGAD_{pasivă}$ 3D au rămas predictorii independenți după ajustare suplimentară pentru LS-PLVD

6) Dintre parametrii funcționali ai AD, SAD_{res} a fost cel mai bun predictor pentru evenimente adverse, pacienții cu $SAD_{res} < 20\%$ înregistrând un risc de 2.5 ori mai mare

7) Indicii de rigiditate atrială (IRAD și indicele de rigiditate biatrială), de cuplaj atrial (ICAD) și de cuplaj atrioventricular (ICAVD și ICAVC) au fost predictorii independenți pentru evenimente cardiovasculare majore după ajustare pentru vârstă, FEVS, volumul maxim al AS

și gradul regurgitării tricuspidiene; cu excepția IRAD, toți indicii au rămas predictori independenți după ajustare suplimentară pentru LS-PLVD

8) Dintre indicii atriali, indicele de rigiditate biatrială a fost cel mai bun predictor pentru evenimente adverse, pacienții cu indice >1.70 înregistrând un risc de ~3 ori mai mare

9) TAPSE/PAPS, GLS-VD/PAPS, LS-PLVD/PAPS, FEVD/PAPS și VBVD/VTSVD au fost semnificativ mai afectați în rândul pacienților cu evenimente adverse

10) Gradul de decuplare ventriculo-arterială dreaptă a fost cu atât mai accentuat cu cât clasa NYHA a fost mai mare, pentru toți cei cinci parametri de cuplare ventriculo-arterială

11) TAPSE/PAPS, FEVD/PAPS și VBVD/VTSVD au fost predictori independenți ai clasei NYHA în lotul de studiu

12) Toți cei cinci parametri de cuplare ventriculo-arterială dreaptă au fost predictori independenți pentru evenimente cardiovasculare majore în analiza multivariată

13) Dintre parametrii de cuplare ventriculo-arterială dreaptă, VBVD/VTSVD a fost cel mai bun predictor pentru evenimente cardiovasculare majore, pacienții cu VBVD/VTSVD < 0.74 înregistrând un risc de 8 ori mai mare

10.2. Contribuții personale și elemente de originalitate

Cercetarea de față aduce mai multe elemente de noutate. În primul rând, este primul studiu care a evaluat într-un lot de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă atât funcția VD, cât și funcția AD și cuplarea ventriculo-vasculară dreaptă, folosind tehnici ecocardiografice moderne. Până în prezent, este singurul studiu prospectiv care a demonstrat rolul prognostic independent al FEVD 3D în cardiomiopatia dilatativă. Teza de față este prima cercetare a morfologiei și funcției fazice a AD la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă folosind tehnici ecografice moderne (atât STE, cât și ecografie 3D), fiind de asemenea prima raportare din literatură a alterării tuturor celor trei funcții fazice ale AD la pacienți cu FEVS redusă.

Cercetarea de față este prima care a evaluat non-invaziv rigiditatea AD în cardiomiopatia dilatativă, demonstrându-i rolul prognostic independent. Mai mult decât atât, am propus un indice de rigiditate combinat, care ia în calcul rigiditatea ambelor atri – acest indice de rigiditate biatrială dovedindu-se de altfel un excelent predictor pentru endpoint-ul primar. Până în prezent, este singurul studiu care a evaluat indicele de cuplare atrială dreaptă 3D, demonstrându-i rolul prognostic independent. Referitor la evaluarea cuplării atrio-ventriculare, este primul studiu care a evaluat indicele de cuplare atrio-ventriculară la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă; este primul studiu care a evaluat indicele de cuplare atrio-ventriculară prin ecografie 3D; este primul studiu care a evaluat indicele de cuplare atrio-

ventriculară atât stângă, cât și dreaptă, pe același lot de pacienți; și este primul studiu care a definit un indice de cuplare atrio-ventriculară combinată și i-a dovedit rolul prognostic.

Cercetarea de față este prima care a evaluat și demonstrat valoarea prognostică a cuplării ventriculo-arteriale drepte la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și prima care a comparat mai multe metode ecografice de estimare non-invazivă a cuplării ventriculo-vasculare drepte în aceeași cohortă de pacienți.

Astfel, pacienții cu cardiomiopatie dilatativă necesită, dincolo de evaluarea VS, o evaluare ecocardiografică a funcției VD și AD, întrucât disfuncția longitudinală și globală a VD, ca și disfuncția de rezervor, de conduct și de pompă a AD s-au dovedit a fi predictori independenți pentru evenimente cardiovasculare majore. Dacă echipamentul și expertiza locale permit, evaluarea VD și AD folosind tehnici STE și 3D aduce o stratificare prognostică suplimentară, tehnicile moderne putând detecta modificări subtile ale funcției atriale și ventriculare. În perspectivă, FEVD și SAD_{res} , care au fost cei mai buni predictori de evenimente adverse în cercetarea de față, ar trebui evaluați și raportați în cardiomiopatia dilatativă, pacienții cu $FEVD < 43\%$ și $SAD_{res} < 20\%$ având cel mai nefavorabil prognostic.

Astfel, cercetarea doctorală și-a atins obiectivul principal, acela de a identifica noi parametri de prognostic nefavorabil în cardiomiopatia dilatativă – parametri funcționali ai cordului drept derivați din tehnicile ecocardiografice moderne. Rezultatele au fost publicate pe parcursul cercetării doctorale în cinci articole științifice, dintre care patru articole originale și un review, toate publicate în reviste indexate ISI Web of Science, cu factor de impact cuprins, la data publicării, între 1.87 și 3.70.

10.3. Direcții viitoare de cercetare

Recent, au apărut soft-uri de analiză dedicate pentru strain-ul de VD, strain-ul atrial, dar și soft-uri specifice furnizorului GE pentru analiza 3D a VD, a atriilor și un prototip pentru analiza 3D a inelului tricuspidian. Din păcate, la momentul înrolării pacienților în studiul de față, acestea nu erau disponibile în Laboratorul de Ecocardiografie al Spitalului Clinic de Urgență București. Prin urmare, consider că cercetarea doctorală poate fi completată și îmbunătățită în următoarele direcții:

- 1) Evaluarea reproductibilității rezultatelor folosind soft-uri dedicate pentru VD și AD
- 2) Urmărirea pe termen îndelungat a pacienților
- 3) Evaluarea dinamicii inelului tricuspidian și a rolului prognostic al acesteia în cardiomiopatia dilatativă

4) Evaluarea reproductibilității rezultatelor la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și FEVS ușor redusă

Fiind o cercetare bazată pe tehnici ecocardiografice moderne, utilitatea și extrapolarea rezultatelor sunt strâns legate de dotările tehnice ale laboratorului de imagistică în care sunt evaluați pacienții. Imagistica de tip strain și ecografia 3D aduc avantaje incontestabile în practica clinică, în special în evaluarea cordului drept – avantaje confirmate și de rezultatele cercetării doctorale de față. Cu toate acestea, tehnicile ecocardiografice moderne presupun costuri ridicate, iar includerea lor în practica zilnică rămâne momentan doar un deziderat, cel puțin în țara noastră. Totuși, cardiomiopatia dilatativă reprezintă o patologie cu morbiditate și mortalitate (încă) semnificative (în ciuda progreselor terapeutice din insuficiența cardiacă din ultimele două decenii); astfel, rafinarea stratificării riscului pentru acești pacienți va duce implicit și la scăderea costurilor asupra sistemului sanitar, dincolo de reducerea morbi-mortalității. Prin urmare, eforturile de cercetare asupra pacienților cu cardiomiopatie dilatativă trebuie continuate, având drept obiectiv viitor includerea de rutină a tehnicilor ecocardiografice moderne în evaluarea acestor pacienți.

Bibliografie selectivă

- [1] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Function. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
- [2] Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: An expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 1075–1093.
- [3] Park JH, Negishi K, Kwon DH, et al. Validation of global longitudinal strain and strain rate as reliable markers of right ventricular dysfunction: Comparison with cardiac magnetic resonance and outcome. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014; 22: 113–120.
- [4] Muraru D, Spadotto V, Cecchetto A, et al. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1279–1289.
- [5] Peluso D, Badano LP, Muraru D, et al. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 1106–1114.
- [6] Kovács A, Lakatos B, Tokodi M, et al. Right ventricular mechanical pattern in health and disease: beyond longitudinal shortening. *Heart Fail Rev* 2019; 511–520.
- [7] Taverne YJHJ, Sadeghi A, Bartelds B, et al. Right ventricular phenotype, function, and failure: a journey from evolution to clinics. *Heart Fail Rev* 2021; 26: 1447–1466.
- [8] Woulfe KC, Walker LA. Physiology of the Right Ventricle Across the Lifespan. *Front Physiol* 2021; 12: 642284.
- [9] Borgdorff MAJ, Bartelds B, Dickinson MG, et al. Distinct loading conditions reveal various patterns of right ventricular adaptation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 2013; 305: 354–364.
- [10] **Viji** A, Onciul S, Guzu C, et al. Forgotten No More-The Role of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Echocardiographic Perspective. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2021; 11: 548.
- [11] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of

- echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–271.
- [12] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and . *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.
- [13] Kawata T, Daimon M, Kimura K, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function in routine practice: Which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy? *J Cardiol* 2017; 70: 316–322.
- [14] Venner C, Selton-Suty C, Huttin O, et al. Right ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Prognostic value and predictive factors. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109: 231–241.
- [15] Seo J, Jung IH, Park JH, et al. The prognostic value of 2D strain in assessment of the right ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 1043–1050.
- [16] Nagata Y, Wu VC-C, Kado Y, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005384.
- [17] Todaro MC, Carerj S, Zito C, et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Dis* 2020; 10: 272–283.
- [18] Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1211–1221.
- [19] Schmeisser A, Rauwolf T, Groscheck T, et al. Pressure-volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 168–176.
- [20] Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1–11.
- [21] Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: An index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*; 305.

- Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1152/ajpheart.00157.2013.
- [22] Bosch L, Lam CSP, Gong L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1664–1671.
- [23] Legris V, Thibault B, Dupuis J, et al. Right ventricular function and its coupling to pulmonary circulation predicts exercise tolerance in systolic heart failure. *ESC Hear Fail* 2022; 9: 450–464.
- [24] Iacoviello M, Monitillo F, Citarelli G, et al. Right ventriculo-arterial coupling assessed by two-dimensional strain: A new parameter of right ventricular function independently associated with prognosis in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2017; 241: 318–321.
- [25] Deaconu S, Deaconu A, Scarlatescu A, et al. Ratio between right ventricular longitudinal strain and pulmonary arterial systolic pressure: Novel prognostic parameter in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Clin Med*; 10. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.3390/jcm10112442.
- [26] Nochioka K, Querejeta Roca G, Claggett B, et al. Right Ventricular Function, Right Ventricular-Pulmonary Artery Coupling, and Heart Failure Risk in 4 US Communities: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 939–948.
- [27] Kucybała I, Ciuk K, Klimek-Piotrowska W. Clinical anatomy of human heart atria and interatrial septum - Anatomical basis for interventional cardiologists and electrocardiologists. Part 1: Right atrium and interatrial septum. *Kardiol Pol* 2018; 76: 499–509.
- [28] Lang RM, Cameli M, Sade LE, et al. Imaging assessment of the right atrium: anatomy and function. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging* 2022; 23: 867–884.
- [29] Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, et al. Right ventricular function correlates of right atrial strain in pulmonary hypertension: A combined cardiac magnetic resonance and conductance catheter study. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 2019; 317: 156–164.
- [30] Sallach JA, Tang WHW, Borowski AG, et al. Right Atrial Volume Index in Chronic Systolic Heart Failure and Prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 527–534.
- [31] Moneghetti KJ, Giraldeau G, Wheeler MT, et al. Incremental value of right heart metrics and exercise performance to well-validated risk scores in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 916–925.
- [32] Jain S, Kuriakose D, Edelstein I, et al. Right Atrial Phasic Function in Heart Failure

- With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1460–1470.
- [33] Bistola V, Parissis JT, Paraskevaidis I, et al. Prognostic Value of Tissue Doppler Right Ventricular Systolic and Diastolic Function Indexes Combined With Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Advanced Heart Failure Secondary to Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 105: 249–254.
- [34] Carluccio E, Biagioli P, Lauciello R, et al. Superior Prognostic Value of Right Ventricular Free Wall Compared to Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 836-844.e1.
- [35] Houard L, Benaets MB, de Meester de Ravenstein C, et al. Additional Prognostic Value of 2D Right Ventricular Speckle-Tracking Strain for Prediction of Survival in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Comparative Study With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 2373–2385.
- [36] Lakatos BK, Nabeshima Y, Tokodi M, et al. Importance of Nonlongitudinal Motion Components in Right Ventricular Function: Three-Dimensional Echocardiographic Study in Healthy Volunteers. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 995-1005.e1.
- [37] Surkova E, Kovács A, Tokodi M, et al. Contraction Patterns of the Right Ventricle Associated with Different Degrees of Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021; 14: e012774.
- [38] Kitano T, Kovács A, Nabeshima Y, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Strains Using Novel Three-Dimensional Analytical Software in Patients With Cardiac Disease. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 837584.
- [39] Surkova E, Muraru D, Genovese D, et al. Relative Prognostic Importance of Left and Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Cardiac Diseases. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 1407-1415.e3.
- [40] Meng Y, Zhu S, Xie Y, et al. Prognostic Value of Right Ventricular 3D Speckle-Tracking Strain and Ejection Fraction in Patients With HFpEF. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 694365.
- [41] Tokodi M, Magyar B, Soós A, et al. Deep Learning-Based Prediction of Right Ventricular Ejection Fraction Using 2D Echocardiograms. *JACC Cardiovasc Imaging*. Epub ahead of print March 2023. DOI: 10.1016/j.jcmg.2023.02.017.
- [42] **Vijñiac A**, Onciul S, Guzu C, et al. The prognostic value of right ventricular longitudinal strain and 3D ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021; Jun 24: 1–12.

- [43] Haghghi ZO, Naderi N, Amin A, et al. Quantitative assessment of right atrial function by strain and strain rate imaging in patients with heart failure. *Acta Cardiol* 2011; 66: 737–742.
- [44] Li Y, Guo J, Li W, et al. Prognostic value of right atrial strain derived from cardiovascular magnetic resonance in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2022; 24: 1–12.
- [45] **Vijñiac A**, Vătăşescu R, Onciul S, et al. Right atrial phasic function and outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Insights from speckle-tracking and three-dimensional echocardiography. *Kardiol Pol* 2022; 80: 322–331.
- [46] Nógrádi Á, Varga Z, Hajdu M, et al. Prognostic value of right atrial stiffness in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 1977–1985.
- [47] Zuckerberg JC, Matsubara D, Kauffman HL, et al. Left atrial stiffness and strain are novel indices of left ventricular diastolic function in children: validation followed by application in multisystem inflammatory syndrome in children due to COVID-19. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging* 2023; jead087.
- [48] Pezel T, Venkatesh BA, De Vasconcellos HD, et al. Left Atrioventricular Coupling Index as a Prognostic Marker of Cardiovascular Events: The MESA Study. *Hypertension* 2021; 661–671.
- [49] Meucci M, Fortuni F, Galloo X, et al. Left atrioventricular coupling index in hypertrophic cardiomyopathy and risk of new-onset atrial fibrillation. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging* 2022; 363: 87–93.
- [50] Gunsaulus M, Bueno A, Bright C, et al. The Use of Automated Atrial CMR Measures and a Novel Atrioventricular Coupling Index for Predicting Risk in Repaired Tetralogy of Fallot. *Child (Basel, Switzerland)*; 10. Epub ahead of print February 2023. DOI: 10.3390/children10020400.
- [51] Prasad SB, Guppy-Coles K, Stanton T, et al. Relation of Left Atrial Volumes in Patients With Myocardial Infarction to Left Ventricular Filling Pressures and Outcomes. *Am J Cardiol* 2019; 124: 325–333.
- [52] Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B, et al. Cardiac Magnetic Resonance-Measured Left Atrial Volume and Function and Incident Atrial Fibrillation: Results From MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging*; 9. Epub ahead of print August 2016. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004299.
- [53] Krittanawong C, Maitra NS, Hassan Virk HU, et al. Normal Ranges of Right Atrial Strain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16:

- 282–294.
- [54] Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 873–879.
- [55] Li Y, Guo D, Gong J, et al. Right Ventricular Function and Its Coupling With Pulmonary Circulation in Precapillary Pulmonary Hypertension: A Three-Dimensional Echocardiographic Study. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 1–11.
- [56] Jone PN, Schäfer M, Pan Z, et al. Right Ventricular-Arterial Coupling Ratio Derived From 3-Dimensional Echocardiography Predicts Outcomes in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e008176.
- [57] **Vîjăiac A**, Onciul S, Deaconu S, et al. Three-dimensional right ventriculo-arterial coupling as an independent determinant of severe heart failure symptoms in patients with dilated cardiomyopathy. *Echocardiography* 2022; 39: 194–203.
- [58] **Vîjăiac A**, Bătăilă V, Onciul S, et al. Non-invasive right ventriculo-arterial coupling as a rehospitalization predictor in dilated cardiomyopathy: A comparison of five different methods. *Kardiol Pol* 2022; 80: 182–190.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE DIN TEMA TEZEI DE DOCTORAT

Articole in extenso publicate în reviste ISI:

1. **Vîjîiac A**, Vătășescu R, Onciul S, Guzu C, Verinceanu V, Petre I, Deaconu S, Scărlătescu A, Zamfir D, Scafa-Udriște A, Dorobanțu M. Right atrial phasic function and outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Insights from speckle-tracking and three-dimensional echocardiography. *Kardiol Pol* 2022;80(3):322-331. **Factor de impact: 3.3** (Capitolul 8 al tezei, pag. 98-124)

<https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0044>

2. **Vîjîiac A**, Bătăilă V, Onciul S, Verinceanu V, Guzu C, Deaconu S, Petre I, Scărlătescu A, Zamfir D, Dorobanțu M. Non-invasive right ventriculo-arterial coupling as a rehospitalization predictor in dilated cardiomyopathy: A comparison of five different methods. *Kardiol Pol* 2022;80(2):182-190. **Factor de impact: 3.3** (Capitolul 9 al tezei, pag. 131-142)

<https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0190>

3. **Vîjîiac A**, Onciul S, Deaconu S, Vătășescu R, Guzu C, Verinceanu V, Scărlătescu A, Zamfir D, Petre I, Scafa-Udriște A, Dorobanțu M. Three-dimensional right ventriculo-arterial coupling as an independent determinant of severe heart failure symptoms in patients with dilated cardiomyopathy. *Echocardiography* 2022;39(2):194-203. **Factor de impact: 1.5** (Capitolul 9 al tezei, pag. 131-142)

<https://doi.org/10.1111/echo.15288>

4. **Vîjîiac A**, Onciul S, Guzu C, Verinceanu V, Bătăilă V, Deaconu S, Scărlătescu A, Zamfir D, Petre I, Onuț R, Scafa-Udriște A, Vătășescu R, Dorobanțu M. The prognostic value of right ventricular longitudinal strain and 3D ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:3233-3244. **Factor de impact: 2.1** (Capitolul 7 al tezei, pag. 62-93)

<https://doi.org/10.1007/s10554-021-02322-z>

5. **Vîjîiac A**, Onciul S, Guzu C, Scărlătescu A, Petre I, Zamfir D, Onuț R, Deaconu S, Dorobanțu M. Forgotten No More – The Role of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Echocardiographic Perspective. *Diagnostics*. 2021;11(3):548. **Factor de impact: 3.6** (Capitolul 1 al tezei, pag. 18-30)

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11030548>

Abstracte publicate în reviste ISI, reprezentând comunicări științifice internaționale:

1. **Vîjîiac A**, Scărlătescu A, Verinceanu V, Cojocaru C, Petre I, Onciul S, Dorobanțu M, Vătășescu R. Three-dimensional left and right atrioventricular coupling indices as prognostic markers in heart failure with reduced ejection fraction. *European Heart Journal*, Volume 43, Issue Supplement_2, October 2022, ehac544.095 (Capitolul 8 al tezei, pag. 98-124)

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.095>

2. **Vîjîiac A**, Scărlătescu A, Cojocaru C, Verinceanu V, Petre I, Onciul S, Dorobanțu M, Vătășescu R. Combined left and right atrial stiffness index as an independent predictor of rehospitalization in dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal*, Volume 43, Issue Supplement_2, October 2022, ehac544.049 (Capitolul 8 al tezei, pag. 98-124)

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.049>

3. **Vîjîiac A**, Guzu C, Scarlatescu A, Onciul S, Iancovici S, Petre I, Zamfir D, Pascal AM, Onut R, Stoian M, Dorobantu M. Non-invasive assessment of right ventriculo-arterial coupling in dilated cardiomyopathy – insights from 3D echocardiography. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.0028 (Capitolul 9 al tezei, pag. 131-142)

<https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0028>

4. **Vîjîiac A**, Muraru D, Jarjour F, Kupczynska K, Palermo C, Cecchetto A, Baritussio A, Aruta P, Dorobantu M, Badano LP. Right atrial phasic function and its correlation with right ventricular function in patients with reduced left ventricular ejection fraction and no pulmonary hypertension: insights from 3D echocardiography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, Volume 21, Issue Supplement_1, January 2020, jez319.454 (Capitolul 8 al tezei, pag. 98-124)

<https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.454>

5. **Vîjîiac A**, Iancovici S, Onciul S, Petre I, Zamfir D, Onut R, Stoian M, Dorobantu M. Mechanical dispersion of the right atrium in dilated cardiomyopathy: does the etiology matter? *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, Volume 21, Issue Supplement_1, January 2020, jez319.818 (Capitolul 8 al tezei, pag. 98-124)

<https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.818>