

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

”CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**PARAMETRI DEMOGRAFICI, CLINICI, BIOLOGICI ȘI
ECOCARDIOGRAFICI ASOCIAȚI CU
SCHIMBAREA/ÎMBUNĂTĂȚIREA CALITĂȚII VIEȚII LA
PACIENȚII CARE AU EFECTUAT TAVI**

REZUMATUL TEZEI

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. OVIDIU CHIONCEL

Student-doctorand:

DR. CRINA-IOANA RĂDULESCU

CUPRINS

1.Stenoza aortică – prevalență în populație și impact clinic	Error! Bookmark not defined.
1.1 Diagnosticul stenozei aortice strânse.....	Error! Bookmark not defined.
1.2 Indicații de tratament chirurgical/intervențional (SVA sau TAVI).....	Error! Bookmark not defined.
1.3 Modalități de tratament intervențional. Evaluare în vederea TAVI	Error! Bookmark not defined.
2.Calitatea vieții pacienților cu stenoza aortică după corecția valvulopatiei	Error! Bookmark not defined.
2.1 Evaluarea calității vieții	Error! Bookmark not defined.
2.2 Instrumente de evaluare a calității vieții.....	Error! Bookmark not defined.
2.3 Calitatea vieții la pacienții tratați prin TAVI (registre/studii clinice)	Error! Bookmark not defined.
2.4 Schimbări în calitatea vieții după TAVI.....	Error! Bookmark not defined.
2.4.1 Evaluarea fragilității.....	Error! Bookmark not defined.
2.4.2 Evaluarea funcțională și metabolică a fragilității.....	Error! Bookmark not defined.
3.Impactul comorbidităților la pacienții cu SA	Error! Bookmark not defined.
3.1 Fibrilația atrială înainte și după TAVI.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 Impactul comorbidităților asupra calității vieții ..	Error! Bookmark not defined.
4.Ipoteza de lucru și obiective generale	15
5.Metodologia generală a cercetării științifice	16
5.1 Populația studiului	16
5.1.1 Criterii de includere	16
5.1.2 Criterii de excludere.....	17
5.2 Evaluarea pacienților	17
5.3 Urmărirea pacienților.....	19
5.4 Consimțământul informat	19
5.5 Analiza statistică.....	19
5.6 Caracteristicile generale ale populației de studiu	21

6.	Studiul factorilor care influențează îmbunătățirea calității vieții după implantarea valvulară aortică transcater (TAVI).....	22
6.1	Introducere.....	Error! Bookmark not defined.
6.2	Pacienți și metode.....	Error! Bookmark not defined.
6.2.1	Populația studiată.....	Error! Bookmark not defined.
6.2.2	Definiții și colectarea datelor.....	Error! Bookmark not defined.
6.2.3	Obiective.....	Error! Bookmark not defined.
6.2.4	Analiza statistică.....	Error! Bookmark not defined.
6.3	Rezultate.....	Error! Bookmark not defined.
6.3.1	Analiza caracteristicilor de baza in relație cu scorul MLHFQ	22
6.3.2	Rezultatele analizei de regresie liniară multivariată la primul control și la 12 luni	22
6.3.3	Modelul statistic de tip mixt	23
6.3.4	Analiza traiectoriilor calității vieții.....	Error! Bookmark not defined.
6.4	Discuții	Error! Bookmark not defined.
6.4.1	Îmbunătățirea calității vieții.....	Error! Bookmark not defined.
6.4.2	Analiza de cluster bazată pe traiectorii de evoluție a calității vieții după TAVI	Error! Bookmark not defined.
6.4.3	Predictori ai calității vieții.....	Error! Bookmark not defined.
6.4.4	Implicații clinice	Error! Bookmark not defined.
6.4.5	Limite.....	Error! Bookmark not defined.
6.5	Concluzii.....	Error! Bookmark not defined.
7.	Concluzii și contribuții personale.....	29
	BIBLIOGRAFIE	31
	ANEXE	Error! Bookmark not defined.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Capitole de carte:

- **Rădulescu C.** Evaluarea imagistică în regurgitarea mitrală. În Dorobanțu FL (sub redacția) Proceduri reconstructive minim invazive în insuficiența mitrală, Editura Paideia, București 2021
- **Rădulescu C, Călin I.** Repararea transcater în regurgitarea mitrală. În Dorobanțu FL (sub redacția) Proceduri reconstructive minim invazive în insuficiența mitrală, Editura Paideia, București 2021

Publicații in extenso:

- **Radulescu CI**, Cersosimo A, Massussi M, Laurito A, Metra M, Chioncel O, Adamo M. Quality of life in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: tools and evidence. J Cardiovasc Med. 2024, 25:259-270.
- **Radulescu CI**, Chioncel O, Metra M, Adamo M. Atrial fibrillation before and after transcatheter aortic valve implantation: an intertwine between survival and quality of life. J Cardiovasc Med. 2024, 25:60-62.
- **Radulescu CI**, Deleanu D, Chioncel O. Survival, functional capacity and Quality of Life after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Present Considerations and Future Perspectives. Rom J Cardiology. 2021;31(2):319.
- Cvijic M, Rib Y, Danojevic S, **Radulescu CI**, Nazghaidze N, Vardas P. Heart Failure with mildly reduced ejection fraction: from diagnosis to treatment. Gaps and dilemmas in current clinical practice. Heart Failure Reviews, Jul 2022.
- Cersosimo A, Gavazzoni M, Inciardi RM, **Radulescu CI**, Adamo M, Arabia G, Metra M, Raddino R, Vizzardi E. Right ventricle assessment before tricuspid valve interventions. J Cardiovasc Med. 2024, 25:95-103
- Adamo M, **Radulescu CI**, Bakar SN, Fam NP. Transcatheter tricuspid interventions are performed too late: pros and cons. EuroIntervention. 2023, 19:717-719

- Loffi M, Adamo M, Rubbio AP, Pezzola E, Masiero G, Grasso C, Denti P, Giordano A, De Marco F, Bartorelli A, Montorfano M, Godino C, Baldi C, De Felice F, Mongiardo A, Monteforte I, Villa E, Giannini C, Crimi G, Tusa M, Testa L, **Radulescu CI**, Antonioli E, Chizzola G, Maisano F, Tarantini G, Tamburino C, Metra M, Bedogni F. Prevalence and outcome of elderly and low-risk patients with degenerative mitral regurgitation undergoing transcatheter edge-to-edge repair. *International Journal of Cardiology*. 2024, 413, 132317

Premiul pentru cel mai bun caz structural

- **Radulescu CI**, Calin I, Ninios V. - Best Structural Case Award - "Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in a patient with severe mitral regurgitation due to old Endocarditis", 15th Annual Congress of the Hellenic College of Cardiology, Ioannina 2019 (case presented at London Valves 2018).

Abstracte și prezentări - congrese internaționale:

- **Radulescu CI**, Tomasoni D, Nardi M, Adamo M, Metra M. – “Heterotopic transcatheter tricuspid valve implantation in a patient with degenerated tricuspid annuloplasty and refractory heart failure caused by apolipoprotein A-1 amyloidosis”, Clinical Case presentation 228, European Society of Cardiology (ESC) Congress Amsterdam 2023
- **Radulescu CI**, Geavlete O, Ninios V. – “CRT-D implantation via coronary sinus without touching the tricuspid valve in a patient with transcatheter edge-to-edge tricuspid repair”, Clinical case presentation 07080, Heart Failure Congress Prague 2023
- **Radulescu CI**, Ticulescu R, Calin I, Cebotaru T. – “Challenging Heart Team management of acute heart failure in a patient with bicuspid valve-associated aortopathy”, Clinical case presentation 07167, Heart Failure Congress Prague 2023
- **Radulescu CI**, Calin I, Ninios V. - Best Structural Case Award – "Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in a patient with severe mitral regurgitation due to old Endocarditis", 15th Annual Congress of the Hellenic College of Cardiology, Ioannina 2019 (case presented at London Valves 2018)

- **Radulescu CI**, Covaliov A, Alexandrescu M, Jercan A, Badelita S. – "Primary systemic Amyloidosis, a rare cause of Congestive Heart Failure", Poster Presentation 60577, Heart Failure Congress Athens 2019
- **Radulescu CI**, Calin I, Ninios V. - Best Structural Case Award - "Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in a patient with severe mitral regurgitation due to old Endocarditis", 15th Annual Congress of the Hellenic College of Cardiology, Ioannina 2019 (case presented at London Valves 2018)
- **Radulescu CI**, L Antohi L, Chivulescu M, Cosei I, Covaliov A, Radu R, Ambrosy A, Macarie C, Gheorghiade M, Chioncel O. Survival after cardiopulmonary resuscitation by first detected electrical rhythm in patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 45 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- **Radulescu CI**, L Antohi L, Chivulescu M, Cosei I, Radu R, Covaliov A, Ambrosy A, Macarie C, Gheorghiade M, Chioncel O. Life threatening ventricular arrhythmias in patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 79 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- **Radulescu CI**, L Antohi L, Covaliov A, Chivulescu M, Radu R, Parasca C, Iliescu V, Chioncel O. Role of imaging in patients with a left ventricular assist device implanted. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 181 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- Antohi EL, Chivulescu M, **Radulescu C**, Radu RI, Macarie C, Ambrosy A, Collins S, Gheorghiade M. Clinical profile and symptom status at discharge among patients hospitalized for heart failure; an analysis of the RO-AHFS registry. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 209 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- Chivulescu M, Antohi L, Cosei I, **Radulescu C**, Butler J, Tatu-Chitoiu G, Coman IM, Collins SP, Gheorghiade M, Chioncel O. Association between iron deficiency and post-discharge outcomes in patients hospitalized for heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 216 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- Chivulescu M, Antohi L, **Radulescu C**, Cosei I, Covaliov A, Radu R, Ambrosy AP, Macarie C, Chioncel O, Gheorghiade M. Predictive value of leukocyte count for in-hospital mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 271 - poster Heart Failure Congress Paris 2017

- **Radulescu CI**, L Antohi L, Chivulescu M, Cosei I, Covaliov A, Radu R, Ambrosy A, Collins S, Macarie C, Chioncel O, Gheorghiade M. Clinical characteristics and in-hospital outcomes among patients hospitalized for acute heart failure stratified by clinical response to initial therapy. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 383 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- Chivulescu M, Antohi L, **Radulescu C**, Radu R, Macarie C, Ambrosy AP, Gheorghiade M, Chioncel O. Utilization of mechanical ventilation in patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 386 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- **Radulescu CI**, L Antohi L, Chivulescu M, Cosei I, Covaliov A, Radu R, Ambrosy A, Macarie C, Gheorghiade M, Chioncel O. Predictive factors for in-hospital mortality in patients hospitalized for acute heart failure and treated with iv inotropes. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 386 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- **Radulescu CI**, L Antohi L, Chivulescu M, Cosei I, Covaliov A, Radu R, Ambrosy A, Collins S, Macarie C, Chioncel O, Gheorghiade M. Risk factors for in-hospital worsening heart failure in patients hospitalized with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 387 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- Cosei I, Antohi L, Radu R, Collins SP, **Radulescu C**, Chivulescu M, Ponikowski P, Butler J, Gheorghiade M, Chioncel O. Association between in-hospital variation of natriuretic peptides and short term outcomes in patients hospitalised for worsening chronic heart failure (data from FERIC-RO). *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 474 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- Cosei I, Antohi L, Radu R, **Radulescu C**, Chivulescu M, Ravasel A, Ambrosy AP, Macarie C, Collins SP, Chioncel O. Serum potassium levels at admission and in-hospital all-cause mortality in patients hospitalised for acute heart failure (insights from RO-AHFS registry). *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 540 - poster Heart Failure Congress Paris 2017
- Militaru C, Antohi L, Radu R, Chivulescu M, **Radulescu C**, Botea R, Bubenek S, Macarie C, Chioncel O. Characterization of any cause dyspnea in the emergency department and factors predicting the need for mechanical ventilation. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 543 - poster Heart Failure Congress Paris 2017

- **Radulescu CI**, L Antohi L, Radu R, Cosei I, Chivulescu M, Covaliov A, Tatu-Chitoiu G, Vinereanu D, Dobreanu D, Chioncel O. Utilization of evidence based therapies in patients hospitalized for worsening heart failure. European Journal of Heart Failure (2017) 19 (Suppl. S1), 555 – poster Heart Failure Congress Paris 2017
- Covaliov A., **Radulescu CI**, Antohi L., Chioncel O. "Management of a rare cardiomyopathy presented with congestive heart failure and electrical storm", Live Presentation, EuroEcho Imaging Lisabona 2017

LISTA CU ABREVIERI

AS = atriul stâng

AVA = aria valvei aortice

AVAI = aria valvei aortice indexată

BAP = Boală arterială periferică

BCI = Boală coronariană ischemică

BRC = Boală cronică de rinichi

BRS = bloc de ramură stângă

DAS = diametrul atriului stâng

DC = debit cardiac

DTDVS = diametru telediastolic VSDZ = Diabet zaharat

ETE = ecocardiografie transesofagiană

ETT = ecocardiografie transtoracică

FA = Fibrilația atrială

FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng

G max = Gradient maxim transvalvular

G med = Gradient mediu transvalvular

ICC = insuficiență cardiacă cronică

IRA = injuria renală acută

MLHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

NIC = Nefropatia indusă de contrast

NYHA = New York Heart Association

PAPS = Presiunea sistolică în artera pulmonară

PP = perete posterior

QoL = calitatea vieții

RFG = Rata filtrării glomerulare

RM = regurgitare mitrală

RPV = regurgitare paravalvulară
RRP = rezultate raportate de pacienți
RT = regurgitare tricuspidiană
SA = stenoză aortică
SEC = Societatea Europeană de Cardiologie
SIV = sept interventricular
SVA = substituția chirurgicală a valvei aortice
TAPSE = Tricuspid Annular plane excursion
TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation
TCC = Tomografie Computerizată cardiacă
VB = volum bătaie
VD = ventriculul drept
VS = ventriculul stâng

INTRODUCERE

Stenoza aortică (SA) reprezintă cea mai frecventă valvulopatie dobândită a adultului, cu o prevalență în continuă creștere în rândul pacienților vârstnici. Se estimează faptul că stenoza aortică afectează aproximativ 5% din pacienții în vârstă de peste 75 de ani (1), cauza fiind degenerarea și calcificarea valvulară. Creșterea speranței de viață, diagnosticul mai precoce, respectiv accesul la noile metode de tratament intervențional au făcut ca stenoza aortică să ajungă principala valvulopatie primară cu indicație de corecție chirurgicală sau intervențională în Europa și America de Nord (2). Astfel că implantarea transcater de valvă aortică (TAVI) a devenit o intervenție tot mai folosită în cazul pacienților cu SA severă simptomatică de peste 75 de ani.

Dimpotrivă, în situațiile în care pacienții sunt tineri, cu risc chirurgical scăzut, necesită intervenție chirurgicală și pentru altă indicație sau prezintă particularități anatomice/tehnice nefavorabile pentru TAVI (absența abordului vascular transfemural sau a altor locuri de acces vascular, dimensiuni anulare în afara limitelor protezelor actuale, bicuspidia aortică, trombi în aortă/VS), se va prefera tratamentul chirurgical.

Numărul tot mai mare de pacienți cu SA tratați minim invaziv impune dezvoltarea unor instrumente specifice de evaluare a calității vieții, respectiv pentru măsurarea PROMs. Majoritatea chestionarelor folosite au fost create pentru a răspunde nevoii de evaluare a calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC). Există însă numeroase diferențe între pacienții cu IC și cei cu SA – o mare parte din cauzele de IC, în special cu FE redusă (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction – HFrEF) sunt ireversibile, în timp ce SA comportă un fenotip diferit de IC, predominant cu FE păstrată (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – HfpeEF) de cauză reversibilă (3).

Teza de doctorat cu titlul ”Parametri demografici, clinici, biologici și ecocardiografici asociați cu schimbarea/îmbunătățirea calității vieții la pacienții care au efectuat TAVI” și-a propus explorarea factorilor care influențează calitatea vieții după TAVI considerând faptul că exista o variabilitate semnificativă a răspunsului pacienților post-procedural. Deși studiile

anterioare au demonstrat o ameliorare clară a calității vieții după această intervenție, un procent semnificativ de pacienți nu prezintă o recuperare optimă, ceea ce ridică întrebări referitoare la ce pondere au comorbiditățile sau complicațiile peri-procedurale, respectiv rezultatul procedural suboptimal în a prezice schimbările de calitate a vieții.

Prin analiza longitudinală a datelor dintr-o cohortă prospectivă de pacienți, acest studiu și-a propus identificarea unor factori predictivi pentru care calitatea vieții se ameliorează mai puțin la anumite categorii de pacienți. Designul a fost realizat ca studiu prospectiv, non-randomizat, longitudinal, desfășurat pe 12 luni. Pacienții cu stenoza aortică strânsă cu indicație de înlocuire valvulară care au efectuat procedura TAVI, conform criteriilor de includere, au fost înrolați într-un centru cardiovascular terțiar, cu date demografice, clinice, paraclinice și ecocardiografice obținute la momentul efectuării intervenției, iar ulterior urmărite în patru momente de timp până la un an de la intervenție. Toți pacienții incluși în studiu au avut consimțământ informat semnat.

Evaluarea calității vieții s-a făcut folosind chestionarul Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) care este un scor folosit pentru a evalua componenta de calitate a vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă. Alegerea aceasta a fost făcută întrucât nu există la acest moment un instrument dedicat pacienților cu stenoza aortică care să surprindă particularitățile acestora, însă cu siguranță aceasta reprezintă o direcție importantă de dezvoltare în vederea înțelegerii evoluției clinice a acestor pacienți. Chestionarul a fost aplicat la momentul inițial, înainte de efectuarea intervenției, ulterior în fiecare moment de urmărire.

Scorurile MLHFQ obținute au fost corelate cu evaluările ecocardiografice, datele clinice, și paraclinice pentru a identifica factorii predictivi pentru traiectoriile suboptimale de îmbunătățire a calității vieții post TAVI. Obiectivul principal al studiului a fost reprezentat de scorul MLHFQ, scoruri mai mari indicând o calitate a vieții mai proastă. Obiectivul secundar a fost analiza statistică descriptivă a populației, incluzând caracteristici clinice și ecografice pe parcursul urmăririi.

Pentru a identifica predictorii potențiali ale valorilor scorului, s-au efectuat inițial analize de regresie univariată pentru fiecare variabilă bazală. Predictorii cu o valoare $p < 0.2$ la analiza univariate au fost incluși ulterior în analiza multivariată. Cei mai importanți factori predictivi

pentru răspuns suboptimal la un an au fost boala arterială periferică (BAP) și regurgitarea sau leak-ul paravalvular (RPV).

Ținând cont de variabilitatea în timp a scorurilor pentru fiecare pacient și tipurile de răspuns non-liniar ce nu pot fi surprinse de analizele ANOVA tradiționale, s-a utilizat statistica prin modele mixte. Aceasta prezintă câteva avantaje semnificative într-un studiu longitudinal cu măsurători repetate. Modelul mixt permite analiza variabilității atât între pacienți, cât și efectele timpului la același pacient. Acest tip de modele sunt special concepute pentru a gestiona datele repetate, permițând analiza scorurilor în timp și oferă o mai mare flexibilitate în specificarea relațiilor dintre variabile. Un alt avantaj major este faptul ca pot captura efecte non-liniare care sunt frecvent întâlnite în datele raportate de către pacienți, cum ar fi scorurile de calitate a vieții. De asemenea, prin utilizarea modelelor mixte, se poate obține o estimare mai robustă a semnificației statistice, reducând riscul de erori de tip I sau de tip II.

Modelul final pentru prezentul studiu a identificat anumiți predictorii semnificativi ce au influențat valorile MLHFQ. Prezența nefropatiei induse de contrast (NIC) și a BAP s-au asociat cu cei mai importanți coeficienți de creștere a scorului MLHFQ. Dintre parametrii biologici cu semnificație statistică în evoluția scorului MLHFQ au fost nivelul hemoglobinei, creatinina serică și valorile peptidelor natriuretice (NT-proBNP). Din punct de vedere ecocardiografic, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută, dilatarea atriului stâng exprimată prin diametrul atriului stâng (DAS) și regurgitarea tricuspidiană (RT) mai mult de gradul 2 au fost cei mai importanți factori asociați cu o calitate a vieții mai proastă după procedură.

Aceste rezultate, dar și variabilitatea răspunsurilor pacienților ce pot fi influențate de mulți factori cum ar fi nivelul educațional, statusul socio-economic și instrumentele de evaluare a calității vieții, fac necesară o direcție viitoare orientată către pacient în centrul îngrijirii.

1. Ipoteza de lucru și obiective generale

Obiectivele generale care constituie subiectul acestei teze sunt reprezentate de:

1. Identificarea factorilor ce pot prezice schimbările în calitatea vieții, respectiv lipsa unei îmbunătățiri optime la pacienții cu SA severă tratați intervențional prin TAVI. Aceste schimbări sunt obiectivate prin valorile scorului MLHFQ, valorile mai mari reflectă o calitate a vieții mai proastă, în timp ce valorile mai mici arată o calitate a vieții mai bună.
2. Determinarea dinamicii temporale a calității vieții prin analiza longitudinală a scorului MLHF.
3. Obținerea unei analize descriptive a populației de studiu care să permită caracterizarea profilului de răspuns la tratament și stabilirea unor traiectorii de evoluție a calității vieții.
4. Identificarea unor subgrupuri de pacienți cu traiectorii diferite de evoluție a calității vieții și factorii predictori pentru apartenența la un anumit grup.

Ipotezele de lucru care au stat la baza studiului pot fi rezumate astfel:

1. Prezența comorbidităților precum boala arterială periferică (BAP), boala cronică de rinichi (BCR) definită prin creatinină serică crescută/rata filtrării glomerulare acutizată prin nefropatie indusă de contrast (NIC) sunt factori predictivi independenți ai unei recuperări suboptimale a calității vieții după TAVI.
2. Regurgitarea paravalvulară (RPV) ce reflectă rezultat procedural suboptimal pe termen lung reprezintă un puternic factor independent asociat cu o calitate a vieții mai proastă post-TAVI.

2. Metodologia generală a cercetării științifice

2.1 Populația studiului

Acesta a fost un studiu prospectiv, non-randomizat, longitudinal, desfășurat pe o perioadă de 12 luni. Dintre cei 179 de pacienți care au fost supuși intervenției TAVI într-un centru terțiar între decembrie 2022 și decembrie 2023, 38 nu și-au exprimat consimțământul pentru participarea la studiu, iar 23 au întrunit criteriile de excludere. Cei 116 pacienți rămași au fost urmăriți timp de 12 luni, cu colectarea datelor la momentul inițial – înainte de a efectua procedura, la 1-3 luni (primul control într-un interval de timp bine delimitat), 6 luni și 12 luni post-procedural. Pe parcursul urmăririi, s-au înregistrat 2 pierderi de urmărire și 3 decese (Figura suplimentară). Prima evaluare a calității vieții prin chestionarul Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) a fost efectuată pre-procedural (momentul inițial). Pe durata urmăririi, datele colectate au inclus MLHFQ, parametri clinici, biologici și ecocardiografici.

2.1.1 Criterii de includere

Stenoza aortică strânsă definită conform ghidului SEC (2):

- SA cu gradienti crescuți (gradient mediu ≥ 40 mmHg, viteză maximă ≥ 4 m/s, $AVA \leq 1$ cm² sau $\leq 0,6$ cm²/m²) sau SA cu gradienti scăzuți (gradient mediu < 40 mmHg, $AVA \leq 1$ cm², FEVS $< 50\%$, VB indexat ≤ 35 ml/m²) sau scor de calcii cuantificat în unități Agatston (UA) astfel: pentru bărbați > 3000 , femei > 1600 probabilitate înaltă pentru SA strânsă; pentru bărbați > 2000 , femei > 1200 SA strânsă probabilă; pentru bărbați < 1600 , femei < 800 probabilitate redusă pentru SA severă (4,5).
- Pacienți simptomatici prin fenomene de insuficiență cardiacă (dispnee, fatigabilitate, semne de congestie sistemică sau pulmonară), angină sau sincope asociate SA.
- Criterii anatomice favorabile de fezabilitate a procedurii percutanată conform evaluării exhaustive ecografice și prin TC protocol TAVI

2.1.2 Criterii de excludere

Au fost excluși din studiu pacienții care prezentau:

- Contraindicații relative sau absolute pentru TAVI:
 - Comorbidități severe cu speranță de viață foarte redusă sau cu probabilitate mică de recuperare a calității vieții
 - Valvă aortică unicuspidă sau fără calcificări
 - Asocierea altor valvulopatii severe definite conform ghidurilor cu indicație de corecție chirurgicală
 - Endocardită activă
 - Tromb la nivelul ventriculului stâng
 - Accident vascular cerebral sau sângerare intracraniană recentă
 - Boală coronariană severă ce contraindică TAVI ca unică procedură
 - Boală ocluzivă aorto-iliacă sau infrainghinală severă ce nu permite abordul vascular transfemural
- Necesitatea de revascularizare miocardică intervențională prin angioplastie coronariană în timpul internării index
- Procedură de tip valve in valve într-o proteză biologică implantată chirurgical sau TAVI în antecedente
- Cancer activ sau alte comorbidități cu speranță de viață de sub un an

2.2 Evaluarea pacienților

Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați prin anamneză, examen obiectiv, electrocardiogramă, ecocardiografie transtoracică (ETT) standard, coronarografie, TC cu gating cardiac în protocol TAVI pentru aprecierea ariei valvei aortice și a abordului femural.

Au fost consemnate următoarele date:

Datele clinice

- Vârstă, sex, mediu de proveniență
- Prezența simptomelor tipice (semne și simptome de insuficiență cardiacă, angină, sincope)

- Factori de risc cardiovascular (fumat, sedentarism, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau alterarea toleranței la glucoză, dislipidemie, obezitate abdominală)
- Prezența comorbidităților cardiace (aritmii, boală coronariană, etc.)
- Prezența comorbidităților non-cardiace (boala pulmonară, arteriopatie obliterantă, boala cronică de rinichi, antecedente semnificative de tip patologie oncologică în antecedente)
- Date paraclinice – analize de laborator (hemogramă completă și coagulogramă, uree, creatinină, ionogramă, glicemie, hemoglobină glicozilată, enzime hepatice, NT-pro-BNP) efectuate înainte de procedură. Cu excepția hemoglobinei glicozilate care a fost determinată doar pre-procedural, restul analizelor au fost repetate în timpul perioadei de urmărire.

Date ecocardiografice

Evaluările ecocardiografice au constat în ecografiile transtoracice standard, efectuate în cadrul spitalului de către un nucleu de cardiologi cu expertiză în evaluarea SA. Protocolul de achiziție a inclus toți parametrii de evaluare a severității SA recomandate de ghidul SEC (2).

În buletinele ecocardiografice au fost menționate:

- Evaluarea valvei aortice 2D și prin interogare doppler color pentru a permite evaluarea morfologiei valvei, inclusiv diametrul tractului de ejeție VS, dar și a gradului de regurgitare aortică asociată.
- Velocitatea maximă transvalvulară obținută prin examen doppler continuu la nivelul valvei aortice din cel puțin 3 ferestre ecografice
- Gradienții transvalvulari (G max și G med)
- AVA prin ecuația de continuitate
- Dimensiunile VS (diametre, grosimea pereților, masa ventriculară)
- Funcția sistolică a VS evaluată prin FEVS
- Funcția diastolică a VS evaluată prin profilul transmitral, velocitățile undelor S și E' obținute prin tissue doppler
- Dimensiunile AS (diametru antero-posterior și volum)
- Dimensiunile cavităților drepte
- Funcția sistolică a VD estimată prin TAPSE
- Evaluarea valvulopatiilor mitrală și tricuspida
- Estimarea presiunii sistolice pulmonare (PAPS)

2.3 Urmărirea pacienților

Ulterior, pacienții au fost urmăriți prin 4 vizite până la un an astfel: prima evaluare a fost efectuată la 1-3 luni, apoi la 6 luni, iar ultima vizită la 12 luni. Toți pacienții au completat chestionarul de calitate a vieții MLHFQ înainte de efectuarea intervenției și la fiecare vizită în timpul urmăririi. De asemenea, s-au efectuat sistematic anamneză, examen clinic, ecocardiografie și analize în care au fost incluse hemograma completă, probe renale (uree, creatinină serică) și peptidul natriuretic NT-proBNP.

Evaluarea ecografică a urmărit parametrii de funcție ai protezei (velocitate maximă, gradienti, AVA, prezența și cuantificarea RPV), funcția sistolică a ventriculului stâng exprimată prin FEVS, gradul de regurgitare mitrală și tricuspidiană, funcția sistolică a ventriculului evaluată prin TAPSE.

2.4 Consimțământul informat

Protocolul de studiu a fost evaluat și aprobat de către Comisia de Etică a spitalului. Pacienții au fost informați în legătură cu protocolul studiului și obiectivele acestuia, semnând consimțământul informat de a face parte din studiu. Participarea în studiu nu a interferat cu parcursul pacientului în spital, evaluarea sau tratamentele aplicate.

2.5 Analiza statistică

Variabilele continue au fost exprimate ca medie $\pm$ deviație standard pentru datele cu distribuție normală, respectiv ca mediană și interval intercuartil (IQR) pentru datele cu distribuție non-normală. Variabilele categorice sunt prezentate ca valori absolute și procente. Normalitatea distribuției datelor a fost evaluată folosind testul Shapiro-Wilk și analiza histogramei.

Identificarea unor asocieri între parametrii studiați s-a efectuat utilizând coeficienții de corelație Pearson și Spearman. Relația dintre variabila dependentă și factorii studiați a fost analizată cu ajutorul testelor de analiză dispersională ANOVA pentru caracteristicile clinice, cu ajutorul Odds Ratio pentru frecvența unui eveniment și prin analiza de regresie pentru a stabili relația dintre variabilele considerate și eveniment.

Pentru a identifica posibili predictorii ai scorului MLHFQ, s-au efectuat inițial analize de regresie liniară univariată pentru fiecare variabilă la momentul inițial. Predictorii cu valoare p

<0.2 în analiza univariată au fost ulterior incluși într-un model de regresie liniară multivariată, pentru a evalua asocierea independentă cu scorurile MLHFQ la primul moment (pe termen scurt) și la 12 luni (pe termen lung).

Comparațiile între grupuri (rezultat favorabil versus rezultat nefavorabil așa cum vor fi definite) pentru variabilele continue au fost realizate folosind testul t pentru eșantioanele independente cu date cu distribuție normală și testul Mann-Whitney U pentru datele cu distribuție non-normală. Variabilele categorice au fost comparate folosind testul Chi-pătrat sau testul Fisher, după caz.

Pentru a explora mai detaliat factorii care influențează scorurile MLHFQ în timp, s-a utilizat un model statistic de tip mixt (mixed-effects model), care a ținut cont atât de efectele fixe (predictori), cât și de efectele variabile, aleatorii (variabilitatea interindividuală). Inițial au fost efectuate analize univariate pentru a identifica factorii relevanți de la momentul inițial și cei care se modifică în timp, folosind un prag de semnificație statistică $p < 0.05$ pentru selecția ulterioară în modelul final. Ulterior, s-a aplicat o metodă de selecție regresivă pentru a obține un model multivariat final, păstrând doar predictorii cu semnificație statistică. Magnitudinea efectului fiecărui factor a fost exprimată prin estimate: valorile pozitive indicând o calitate a vieții mai scăzută, iar cele negative o îmbunătățire a acesteia.

Această abordare metodologică este superioară analizelor ANOVA cu măsurători repetate întrucât poate gestiona datele lipsă și respectă structura de corelație dintre observațiile repetate.

Valorile p raportate sunt bidirecționale, iar pragul de semnificație statistică a fost stabilit pentru valori ale $p < 0,05$. Analiza statistică a fost efectuată folosind programul IBM SPSS Statistics, versiunea 20 (IBM Corp., Armonk, N.Y., SUA). De asemenea, pentru analiza statistică prin modele mixte s-a mai folosit programul R, versiunea 4.3.2 Copyright (C) 2023 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria cu următoarele pachete : gtsummary, effects, ggplot2, sjPlot, lme4 si lmerTest.

Pachetul lme4 reprezintă instrumentul principal pentru estimarea modelelor cu efecte mixte, întrucât oferă implementarea eficientă a algoritmilor REML (Restricted Maximum Likelihood). Complenentar, prin pachetul lmerTest s-au efectuat testele statistice necesare

pentru evaluarea semnificației efectelor fixe prin aproximarea gradelor de libertate Satterthwaite. Prin pachetul gtssummary s-au realizat tabelele descriptive.

3. REZUMAT AL REZULTATELOR

3.1 Caracteristicile generale ale populației de studiu

Studiul a inclus 116 pacienți cu o vârstă medie de 76 ± 6.5 ani, dintre care 66 (56.9%) erau de sex masculin. Majoritatea pacienților au fost nefumători (74,1%). Dintre comorbidități, fibrilația atrială a fost prezentă la 47 (40.5%) dintre pacienți, boala coronariană s-a regăsit la 37 (31.9%) dintre pacienți, iar 14 (12.1%) prezentau arteriopatie periferică, 34 (29,3%) aveau diabet zaharat și 39 (33,6%) erau cunoscuți cu BCR. Anemia a fost documentată la 55 (47,4%) din pacienți, cu o valoare mediană a hemoglobinei de 12 [11-14] g/dl.

În ceea ce privește statusul funcțional și geriatric, majoritatea pacienților erau independenți (82.8 %), iar 13.8% necesitau asistență. La momentul inițial, 47.4% dintre pacienți se aflau în clasă funcțională II NYHA, 35.3% în clasa III NYHA și 17.2% în clasa IV NYHA. Scorul mediu Euroscore II a fost de 3.68 ± 4.3 , iar rata medie de filtrare glomerulară (RFG) la internare a fost de 69.8 ± 24.9 ml/min/1.73 m².

Majoritatea pacienților au avut valvă aortică tricuspidă (87.9%), 3.4% valvă aortică bicuspidă, iar în 8.6% din cazuri morfologia nu a putut fi determinată. Viteza maxima medie la nivelul valvei aortice a fost de 4.5 ± 0.5 m/s, cu o valoare mediană a ariei valvei aortice (AVA) de 0.7 cm² [0.6-0.85]. Gradientul mediu transaortic a fost de 50 mmHg [43-58], iar gradientul maxim de 78 mmHg [68-91]. Regurgitarea aortică a fost grad I la 52 de pacienți (44.8%) și grad IV la 2 pacienți (1.7%). Regurgitarea mitrală a fost grad III la 12 pacienți (10.3%) și de grad IV la 8 pacienți (6.9%). Valoarea mediană a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost de 55% (interval intercuartilic 45-60%).

Referitor la procedura TAVI, abordul transfemural a fost utilizat la 98.3% dintre pacienți, în timp ce abordarea transapicală a fost folosită în 1.7% din cazuri. Tipurile de proteze folosite au fost Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, irvine, CA, SUA) la 82 (70,7%) de pacienți, Evolut R (Medtronic, Minneapolis, MN, SUA) la 31 (26,7%) de pacienți și Myval (Meril Life

Sciences, Vapi, Gujarat, India) la 3 (2,6%) pacienți. Velocitatea maximă medie post-procedural a fost de $2,1 \pm 0,44$ m/s și un gradient mediu de 10,4 mmHg [8-14].

Regurgitarea paravalvulară (RPV) a fost absentă (grad 0) la 38.8% dintre pacienți, grad I la 51/7% și grad II la 9.5%, fără cazuri de RPV severă. Succesul procedural a fost obținut în 94% din cazuri. Nefropatia indusă de contrast (NIC) a apărut la 6% dintre pacienți, iar complicațiile la locul puncției au fost observate în 8.6% din cazuri. Necesitatea implantării unui stimulator cardiac permanent post-procedural a fost raportată la 20.7 % dintre pacienți.

În ceea ce privește tratamentul la externare după efectuarea procedurii TAVI, 87% dintre pacienți se aflau în tratament cu statine și 83% cu beta-blocante. Interesant, procentul de utilizare al IEC/BRA a fost de sub 60%, iar ARM a fost recomandat la externare la aproximativ o treime dintre pacienți. Referitor la tratamentele antitrombotice, 45% dintre pacienți urmau tratament anticoagulant oral indicat pentru FA, 49% primeau dubla terapie antiagregantă (DAP) și 27% s-au externat cu monoterapie antiagregantă.

3.2 Studiul factorilor care influențează îmbunătățirea calității vieții după implantarea valvulară aortică transcater (TAVI)

3.2.1 Analiza caracteristicilor de baza în relație cu scorul MLHFQ

La momentul inițial, scorul mediu MLHFQ a fost de 41.1 ± 16.6 cu o scădere semnificativă la 28.8 ± 10 la primul control ($p < 0.001$), iar ulterior la 23.4 ± 10 la 12 luni ($p < 0.001$), indicând o îmbunătățire progresivă și semnificativă statistic a calității vieții în timp.

La momentul inițial, pre-procedural, media scorului a fost de 41.12 ± 16.67 puncte, cu o scădere importată și semnificativă înregistrată precoce după intervenție, la primul punct de urmărire la o lună media MLHFQ fiind de 28.82 ± 10.00 puncte. La următoarele vizite de control, la 6, respectiv 12 luni după TAVI, scăderea scorului continuă, însă mult mai lent, cu o medie a MLHFQ la 6 luni de 25.36 ± 9.12 puncte, iar la un an de 23.24 ± 10.00 puncte.

3.2.2 Rezultatele analizei de regresie liniară multivariată la primul control și la 12 luni

În analiza de regresie liniară multivariată care a evaluat predictorii pe termen scurt ai scorului MLHFQ (la primul control), mai multe variabile au fost semnificativ asociate cu scorul MLHFQ. Fiecare creștere cu 1 punct a scorului MLHFQ inițial a fost asociată cu o creștere a scorului MLHFQ la 3 luni. Prezența RPV a fost asociată cu o creștere semnificativă a scorului,

la fel ca și prezența BAP. Pentru fiecare creștere cu 10 mmHg a presiunii sistolice în artera pulmonară, scorul MLHFQ a crescut, iar fiecare creștere cu 1 ml a volumului AS a fost asociată cu o creștere a scorului MLHFQ.

În analiza de regresie liniară multivariată care a evaluat predictorii inițiali pe termen lung ai scorului MLHFQ la 12 luni, aceleași variabile au fost corelate semnificativ cu scorul MLHFQ: prezența BAP, RPV, volumul AS, PAPS, dar și scorul MLHFQ inițial au fost toate asociate cu scorul la 12 luni. (**Tabelul 1**).

Tabelul 1. Factorii determinanți ai calității vieții după TAVI – factori care influențează scorul MLHFQ pe parcursul urmăririi post-procedurale.

A. Follow-up la 1 lună				
Variabilă	Coeficient B	CI inferior	CI superior	Valoarea p
BAP	7.22	3.35	11.1	<0.001
Volumul AS	0.05	0.01	0.11	0.042
PAPS	0.11	0.03	0.25	0.017
RPV	2.50	1.49	4.50	0.015
MLFHQ	0.36	0.25	0.47	<0.001
B. Follow-up la 12 luni				
Variabilă	Coeficient B	CI inferior	CI superior	Valoarea p
BAP	10.70	6.1	15.4	<0.001
Volumul AS	0.06	0.005	0.11	0.032
PAPS	0.23	0.12	0.34	<0.001
RPV	3.64	1.21	6.06	0.04
MLFHQ	0.19	0.06	0.32	0.04

3.2.3 Modelul statistic de tip mixt

Deoarece analizele tradiționale de regresie nu pot ține cont de măsurătorile repetate ale unei variabile în timp, cum ar fi scorurile MLHFQ, sau de variabilitatea între pacienți, a fost utilizat un model statistic de tip model mixt (mixed-effects model) pentru a evalua impactul atât al variabilelor inițiale, cât și al celor variabile în timp asupra scorurilor MLHFQ.

Fiind vorba de măsurători luate la aceiași pacienți, observațiile experimentale nu sunt independente și de aceea pentru a analiza influența unor predictorii asupra scorului de evaluare a calității vieții a fost folosit un model linear cu efecte mixte (model ierarhic/multilevel), variabila dependentă fiind scorul MLFHQ măsurat la 4 momente temporale pentru fiecare pacient, iar variabilele independente fiind parametri demografici, clinici, ecocardiografici urmăriți în studiu - variabilele independente fiind de doua categorii: unele la care a fost măsurată doar valoarea bazala, iar altele la care au fost măsurate la 4 momente diferite de timp. Având însă în vedere ca au fost disponibile doar 4 măsurători (un număr total de 452 de observații), nu a putut fi folosit un model cu efecte mixte complet (în care și slope-ul predictorului și interceptul să fie aleatorii (random effects), ci doar unul parțial în care doar interceptul a fost aleator).

Valorile scorului MLFHQ scad pe parcursul perioadei de urmărire, diferențele față de baseline fiind semnificative statistic; de asemenea valoarea medie cea mai scăzută este la 12 luni de la urmărire dar diferențele între mediile acelor momente post-follow-up sunt fără semnificație clinică; de asemenea, se observă ca modelul linear este o aproximație a evoluției MLFHQ, care are o componenta de scădere nelineară până la primul follow-up apoi are o evoluție aproximativ constantă; efectele random sunt variate între pacienți, existând pacienți la care a avut loc o ameliorare a calității vieții și pacienți la care a avut loc o înrăutățire a calității vieții pe perioada de 1 an de urmărire. Astfel, modelul explică 74% din varianța MLFHQ, 47% fiind explicată de efectele random.

Modelul final a identificat mai mulți predictorii semnificativi ai scorurilor MLFHQ, indicând un impact asupra calității vieții.

Pentru a identifica predictorii semnificativi, analiza a fost efectuată în doi pași. În prima etapă s-a folosit un model mixt univariat pentru a selecta predictorii inițiali și variabilitatea în timp, fiind selectați cei cu o valoare $p < 0,05$ pentru a continua analiza printr-un model multivariat.

Există factorii predictivi evaluați doar la momentul inițial, înainte de efectuarea intervenției, care nu au fost repetați pe parcursul urmăririi, dar care au avut influențe semnificative statistic asupra calității vieții și a punctului de pornire din punct de vedere al calității vieții.

Scorul de estimare a mortalității peri-operatorii utilizat în chirurgia cardiacă, EURO Score II, care a fost calculat pentru toți pacienții incluși în studiu, a fost asociat pozitiv cu evoluția MLHFQ. Fiecare creștere cu 1 unitate a acestuia ducând la o creștere de 1.1 puncte a MLHFQ. Modelul poate fi aproximat cu un model liniar până la valori de 22-23% ale scorului, peste această valoare nemaiaivând influență asupra calității vieții. Acest lucru reflectă lipsa de putere discriminatorie a scorului la pacienții al căror risc chirurgical foarte mare exprimă o stare de sănătate foarte precară și o calitate a vieții foarte proastă.

Tipul de afectare extracardiacă a fost asociat pozitiv cu scorul MLHF. Interesant este faptul că acest tip de afectare nu este graduală și progresivă dintr-un stadiu în următorul, ci reflectă un anumit fenotip de afectare extracardiacă la pacienții cu SA strânsă. Cu toate acestea, statistic ele se prezintă sub forma unei progresii astfel că trecerea de la stadiul 1 la stadiul 4 se traduce prin creșterea cu 5 puncte a mediei scorului MLHFQ. Modelul complet explică 40% din varianța scorului iar efectele random 27% din aceasta.

Fragilitatea reprezintă o problemă importantă la pacienții cu indicație pentru TAVI. În prezentul studiu, pentru evaluarea fragilității s-a utilizat Geriatric scale, o scală de evaluare funcțională (6). Din pacienții incluși în studiu, cei mai mulți au fost independenți (82.8%), în timp ce 14% necesitau asistență, 2.6% prezentau demență și doar 1% incontinență urinară.

A existat însă o asociere pozitivă între statusul geriatric și scorul MLHFQ astfel că trecerea de la o etapă la următoarea s-a corelat cu o creștere a scorului cu 4 puncte e mediei scorului. Modelul explică 40% din varianța scorului, în vreme ce 35% din aceasta este explicată prin efectele random.

Unul din factorii predictivi din caracteristicile inițiale ale populației de studiu s-a dovedit a fi clasa funcțională NYHA. În mod interesant, deși starea clinică relatată de către pacienți la fiecare vizită a inclus și reclasificarea NYHA pe parcursul urmăririi, aceasta nu a reprezentat un predictor în analiza multivariată, ci doar în cea univariată.

S-a demonstrat o asociere pozitivă între clasa NYHA în raport cu media scorului MLHFQ la pacienții în clasă NYHA 2, media scorului crescând considerabil cu 4 puncte la cei în NYHA 3, respectiv cu 15 puncte la cei în clasă NYHA 4, reflectând o calitate a vieții sever afectată la pacienții cu ICC decompensată. Modelul explică 40% din varianța scorului, iar efectele random

explică 25% din aceasta. O posibilă explicație pentru care clasa funcțională NYHA nu s-a dovedit a fi predictor în analiza multivariată este lipsa de sensibilitate/specificitate la pacienții la care calitatea vieții s-a îmbunătățit considerabil de mult. Mai mult decât atât, clasificarea NYHA nu reflectă rezultatele raportate de către pacienți.

Ulterior, variabilele cu semnificație statistică au fost introduse în analiza multivariată utilizând un algoritm de selecție "backward" însemnând că elimină treptat variabilele cu semnificația statistică cea mai mică până când toate variabilele rămase întrunesc criteriul $\alpha=0,05$. Metoda backward este preferată pentru că permite identificarea combinațiilor de variabile care împreună au putere predictivă superioară comparativ cu subseturi ale acestora.

Cei mai importanți factori predictivi pentru o calitate a vieții mai scăzută au fost: regurgitarea tricuspidiană moderată până la severă asociate cu creșterea scorului cu 8.82 puncte, prezența nefropatiei induse de contrast corelată cu o creștere a scorului cu 7.42 puncte, regurgitarea (leak-ul) paravalvular de grad ≥ 2 duce la creșterea scorului cu 6.28 puncte, prezența bolii arteriale periferice s-a asociat cu o creștere de 4.47 puncte. Hemoglobina a fost invers asociată cu scorul MLHFQ astfel că o creștere cu 1 g/dl a fost corelată cu o scădere a scorului cu 1.72 puncte, nivelul crescut al creatininei serice a dus la creșterea scorului cu 2.67 puncte pentru fiecare 0.5 mg/dl, iar fiecare creștere cu 100 pg/ml a NT-proBNP s-a asociat cu 0.18 puncte în plus la scor. De asemenea, fiecare creștere cu 5% a FEVS s-a corelat cu o creștere cu 1.9 puncte a scorului, dilatarea AS cu fiecare 3 mm a dus la creșterea scorului cu 1.14 puncte. Ponderea predictorilor este redată în **Tabelul 2**.

Tabelul 2. Predictorii de QoL obținuți prin analiza multivariată derivată din modele mixte

Predictori	Estimate	Limita inferioară a IC	Limita superioară a IC	Valoarea p
Absența NIC	-7.42	-13.96	-0.88	0.026
Absența BAP	-4.47	-8.97	-0.04	0.052
Hemoglobină (fiecare 1 g/dl ↑)	-1.72	-2.64	-0.81	<0.001

Creatinină (per 0,5 mg/dl ↑)	2.67	0.46	4.42	0.003
NT-proBNP (per 100 pg/ml ↑)	0.18	0.12	0.27	<0.001
FEVS (per 5 unități)	-1.9	-1.65	-1.05	<0.001
Diametru AS (per 3 mm)	1.14	0.42	1.86	0.002
RT gradul 2	3.37	0.88	5.86	0.008
RT grad 3/4	8.82	4.55	13.08	<0.001
RPV gradul 1	1.43	-1.13	3.98	0.273
RPV gradul 2	6.28	0.7	11.86	0.028

Astfel, factorii care influențează calitatea vieții au fost:

Prezența nefropatiei, cu o creștere a scorului cu 7.42 puncte, prezența bolii arteriale periferice cu o creștere a scorului cu 4.47 puncte, hemoglobina cu un efect negativ asupra scorului (o creștere cu 1 unitate este asociată cu o scădere a scorului cu 1.72 puncte), creatinina cu o asociere pozitivă (o creștere cu 1 unitate este asociată cu o creștere cu 5.35 puncte), NT-proBNP cu asociere pozitivă (o creștere cu 100 de unități fiind asociată cu o creștere de 0.06 a scorului), LVEF cu un efect negativ (o creștere cu 1 unitate este asociată cu o scădere cu 0.38 puncte a scorului), LAAP cu un efect pozitiv (o creștere cu 1 unitate este asociată cu o creștere a scorului cu 0.38 puncte), gradul de regurgitare tricuspidiană cu asociere pozitivă (față de gradele 0 & 1, gradul 2 este asociat cu o creștere cu 3.37 puncte a scorului, iar gradele 3 & 4 sunt asociate cu o creștere cu 8.82 puncte a scorului) și gradul de regurgitare paraprotetică (față de gradul 0, gradul 1 este asociat cu o creștere fără semnificație statistică cu 1.43 a scorului, în vreme ce gradul 2 este asociat cu o creștere cu 6.28 a scorului). Modelul explică 70% din varianța scorului, în vreme ce efectele random explică 20% din aceasta.

În urma analizei de regresie multivariabilă ce a urmărit predictorii pe termen scurt (primul control la 1-3 luni) ai scorurilor MLHFQ, anumiți factori au fost asociați semnificativ statistic cu scorul. În primul rând, valoarea inițială a MLHFQ a reprezentat un predictor de evoluție a calității vieții, astfel că fiecare creștere cu un punct a scorului bazal s-a corelat cu o creștere de 0.36 puncte a scorului la primul follow-up ($B=0.360$, 95% IC: [0.25-0.47], $p<0.0001$). Prezența regurgitării paravalvulare a fost asociată cu o creștere a scorului MLHFQ pe termen scurt cu 2.5 puncte ($B=2.49$, 95% IC: [0.49-1.2], $p=0.001$). Un alt predictor important și semnificativ statistic a fost prezența bolii arteriale periferice care a determinat o creștere cu 7.1 a scorului MLHFQ ($B=7.21$, 95% IC: [3.35-11.07], $p<0.0001$).

De asemenea, hipertensiunea pulmonară exprimată prin presiunea pulmonară sistolică s-a asociat semnificativ cu scorul, fiecare creștere cu 10 mmHg determinând o creștere cu 1.1 a MLHFQ ($B=1.1$, 95% IC: [0.2-2], $p=0.001$). Dilatarea atriului stâng exprimată prin volumul AS a fost asociată ca fiecare creștere cu 1 ml a volumului AS să ducă la o creștere cu 0.066 puncte a scorului ($B=0.06$, 95% IC: [0.02-0.10], $p<0.003$).

În analiza de regresie multivariabilă efectuată pe termen mai lung, la 12 luni după TAVI, mai mulți factori au avut semnificație statistică în relația cu scorul MLHFQ. Prezența bolii arteriale periferice a avut o pondere importantă, ducând la o creștere a scorului cu 10.7 puncte ($B=10.74$, 95% IC: [6.09-15.39], $p<0.001$). Prezența regurgitării paravalvulare s-a asociat cu o creștere a scorului cu 3.6 puncte ($B=3.64$, 95% IC: [1.21-6.06], $p=0.04$). Creșterea presiunii pulmonare cu 1 mm Hg s-a corelat cu o creștere a scorului cu 0.23 puncte ($B=0.23$, 95% IC: [0.12-0.34], $p<0.0001$), iar fiecare 1 ml în volumul AS a dus la o creștere a scorului cu 0.059 puncte ($B=0.05$, 95% IC: [0.00-0.11], $p=0.03$). Nu în ultimul rând, scorul inițial crescut s-a corelat cu calitatea vieții pe termen lung, astfel că fiecare creștere cu 1 punct la baseline s-a asociat cu o creștere a MLHFQ la 12 luni de 0.20 puncte ($B=0.19$, 95% IC: [0.64-0.32], $p=0.04$).

Există câteva puncte importante de discuție aduse de acest studiu. În primul rând, calitatea vieții se îmbunătățește considerabil după TAVI, în special în primele 1-3 luni post procedural. Un alt aspect important evidențiat de rezultatele studiului a fost faptul că există o variabilitate a răspunsului, nu în sensul înrăutățirii calității vieții, ci în sensul unor traiectorii diferite de ameliorare mai rapidă sau mai lentă, iar factorii predictivi pentru aceste traiectorii pot ajuta la o mai bună înțelegere a rezultatelor post-procedurale. Această variabilitate a tipului de răspuns

este influențată de diverși factori, pornind de la anumite patologii asociate, parametri clinici și biologici, până la complicații sau rezultate suboptimale ale intervenției cu impact asupra calității vieții.

Studiul subliniază importanța evaluării calității vieții și în general a datelor legate de starea de sănătate obținute direct de la pacienți, prin perspectiva lor și nu prin perspectiva personalului medical. În acest sens, devine necesară crearea unor instrumente/chestionare specifice pentru pacienții cu stenoza aortică supuși intervenției TAVI.

Direcțiile viitoare ar trebui să vizeze abordarea holistică a pacienților cu stenoză aortică severă ce urmează a fi supuși intervenției TAVI, cu accent pe nevoile pacienților, calitatea vieții acestora și starea de bine pe termen lung. În acest sens, sunt necesare echipe specializate pentru îngrijirea acestor pacienți, dezvoltarea unor chestionare specifice care să surprindă particularitățile patologiei dar și ale pacienților, dar și implementarea unor protocoale corespunzătoare de urmărire pe termen lung.

4. Concluzii și contribuții personale

Impactul stenozei aortice severe asupra sistemelor de sănătate este unul deosebit de important, mai ales pentru că aceasta este cea mai frecventă valvulopatie dobândită a adultului, tratamentul acestor pacienți presupunând alocarea unor resurse financiare importante (2,7). În ceea ce privește metodele de tratament intervențional prin TAVI sau chirurgical, actualmente există indicații clare în ghidul SEC de evaluare și tratament al bolilor cardiace valvulare (2).

TAVI a devenit metoda de tratament de elecție pentru pacienții vârstnici cu SA severă, simptomatică. Rezultatele procedurale foarte bune au extins foarte mult utilizarea TAVI chiar și la pacienții cu risc chirurgical scăzut. Însă, un aspect foarte important, adesea ignorat, nu este însă numai supraviețuirea acestor pacienți, ci și calitatea vieții lor după TAVI pentru a îmbunătăți îngrijirea centrată pe pacient.

În această teză, am cercetat factorii predictorii care influențează îmbunătățirea calității vieții după TAVI, atât precoce, cât și pe termen lung. Am cercetat identificarea predictorilor care influențează scorul chestionarului de calitate a vieții Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ). Avantajul studiului a constat în evaluarea clinică, biologică, ecocardiografică, dar și evaluarea scorului de calitate a vieții în 4 momente de timp, până la un an post TAVI.

Studiul a demonstrat o scădere considerabilă a scorului mediu MLHFQ, mai ales precoce post intervențional, traducând o ameliorare consistentă a calității vieții. Predictorii care au influențat calitatea vieții în primul moment de urmărire au fost semnificativi statistic și la 12 luni. Factorii cu cea mai mare pondere care au dus la o ameliorare suboptimală au fost prezența bolii arteriale periferice, regurgitarea paravalvulară mai mare de gradul 2, regurgitarea tricuspidiană grad 3 sau 4, hipertensiunea pulmonară și dilatarea AS. Din punct de vedere al biomarkerilor, cel mai mare impact l-au avut nivelele crescute ale peptidelor natriuretice, valoarea scăzută a hemoglobinei și creatinina serică crescută.

Un alt aspect semnificativ evidențiat în acest studiu a fost existența unor traiectorii diferite de răspuns, pacienții putând fi identificați ca având un răspuns pozitiv rapid sau unul lent/absent considerând obiectivul compus. Interesant, dintre factorii bazali care au determinat segregarea în aceste subgrupuri, analiza a relevat vârsta, clasa funcțională NYHA, statusul geriatric, și prezența regurgitării paravalvulare.

Rezultatele acestui studiu subliniază importanța îngrijirii centrate pe pacienți și pe rezultatele raportate de aceștia, contribuind la dezvoltarea unei abordări adaptate nevoilor individuale ale pacienților. Identificarea și analiza predictorilor în acest studiu au fost realizate printr-o abordare metodologică riguroasă, utilizând un model bazat pe efecte mixte care să reducă riscul erorilor de tip 1 și să permită analiza unor date cu variabilitate temporală.

Considerând importanța evaluării calității vieții la pacienții cu SA ce urmează a fi supuși intervenției TAVI, acest studiu demonstrează necesitatea unor instrumente specifice acestor pacienți care să le surprindă particularitățile și diferențele față de pacienții cu insuficiență cardiacă. Aceste constatări necesită confirmare suplimentară prin rezultate provenite din studii mai mari pentru a valida pe deplin aceste rezultate.

BIBLIOGRAFIE

1. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis [Internet]. Vol. 373, The Lancet. Elsevier B.V.; 2009 [cited 2021 May 29]. p. 956–66. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673609602117/fulltext>
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J [Internet]. 2021 Aug 28 [cited 2021 Nov 9]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab395/6358470>
3. Del Buono MG, Buckley L, Abbate A. Primary and Secondary Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Am J Cardiol. 2018 Nov 1;122(9):1578–87.
4. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The Complex Nature of Discordant Severe Calcified Aortic Valve Disease Grading: New Insights From Combined Doppler Echocardiographic and Computed Tomographic Study. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 17;62(24):2329–38.
5. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients with Aortic Stenosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2018;11(3):1–11.
6. Massucci M, Adamo M, Rosato S, Seccareccia F, Barbanti M, Biancari F, et al. Functional and metabolic frailty predicts mortality in patients undergoing TAVI: Insights from the OBSERVANT II study. Eur J Intern Med. 2022;106(May):90–6.
7. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, Lereun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2013 Sep 10 [cited 2025 Apr 23];62(11):1002–12. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2013.05.015>