

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”

BUCUREȘTI

TEZĂ DE DOCTORAT

Valoarea biomarkerilor în determinarea diagnosticului, tratamentului și evoluției bolnavilor cu insuficiență cardiacă internă în spital

REZUMAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Dr. Alexandru CÂMPEANU

Membru al Academiei de Științe Medicale din România

DOCTORAND:

Dr. Mădălina Sorina ABABEI

2017

CUPRINS

A. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	3
I. Introducere. Importanța problemei.....	3
II. Noțiuni fundamentale în insuficiența cardiacă acută.....	4
III. Fiziopatologia insuficienței cardiace.....	4
IV. Biomarkeri în insuficiența cardiacă.....	5
V. Peptidele natriuretice și activarea neurohormonală în insuficiența cardiacă acută.....	6
VI. Evaluare hemodinamică prin bioimpedanță transtoracică în insuficiența cardiacă acută.....	6
VII. Congestia în insuficiența cardiacă acută și CA125.....	7
VIII. Inflamația în insuficiența cardiacă acută și proteina C reactivă.....	7
IX. Stresul oxidativ în insuficiența cardiacă acută și acidul uric seric.....	8
X. Allopurinolul în insuficiența cardiacă acută.....	8
XI. Disfuncția endotelială în insuficiența cardiacă acută și vasodilatația mediată de flux.....	9
XII. Afectarea renală în insuficiența cardiacă acută.....	9
XIII. Tulburări electrolitice în insuficiența cardiacă acută.....	9
XIV. Parametri hematologici în insuficiența cardiacă acută.....	10
XV. Parametri electrocardiografici în insuficiența cardiacă acută.....	10
B. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	11
I. Obiectivele cercetării.....	11
II. Material și metodă.....	11
III. Rezultate și discuții.....	15
III.1. Analiza descriptivă a lotului de studiu.....	15
III.2. Analiza biomarkerilor cunoscuți în insuficiența cardiacă acută în lotul studiat.....	15
III.2.1. Electrocardiograma în lotul studiat.....	15
III.2.2. Modificările parametrilor biologici.....	15
III.2.2.1. Peptidele natriuretice în lotul studiat.....	15
III.2.2.2. Proteina C reactivă în lotul studiat.....	15
III.2.2.3. Afectarea renală în lotul studiat.....	17
III.2.2.4. Tulburări electrolitice în lotul studiat.....	17
III.2.2.5. Modificările parametrilor hematologici în lotul studiat.....	17
III.2.3. Ecocardiografia în lotul studiat.....	17
III.2.4. Monitorizarea Holter EKG în lotul studiat.....	18
III.3. Noi biomarkeri în insuficiența cardiacă acută.....	18
III.3.1. Variabilitatea amplitudinii complexului QRS în ICA.....	18
III.3.2. CA125 – biomarker în insuficiența cardiacă acută.....	18
III.3.3. Distribuția eritocitară (RDW) în insuficiența cardiacă acută.....	19
III.3.4. Acidul uric seric – marker de stres oxidativ. Efectul Allopurinolului în ICA.....	19
III.3.5. Funcția endotelială în insuficiența cardiacă acută. Efectul Allopurinolului.....	20
III.3.6. Importanța evaluării hemodinamice prin ICG în lotul studiat.....	22
III.4. Evoluția clinică și biologică a lotului studiat.....	23
IV. „Strategia multi-biomarker” pentru bolnavii cu IC internați în spital.....	24
V. Concluzii.....	25
Bibliografie selectivă.....	29
Lista lucrărilor științifice rezultate din cercetarea doctorală.....	33

A. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

I. INTRODUCERE. IMPORTANȚA PROBLEMEI

Insuficiența cardiacă (IC) este o boală progresivă, cu perioade variate de stabilitate și de decompensare, caracterizată prin imposibilitatea cordului de a asigura un aport de oxigen adecvat metabolismului aerob periferic¹. IC, și în special cea acută (ICA), este un sindrom complex, cu prezentări variabile, de la șoc cardiogen la criză hipertensivă manifestată cu edem pulmonar acut². Insuficiența cardiacă acut-decompensată (ADHF) este caracterizată prin agravarea rapidă sau progresivă a semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, care necesită spitalizare de urgență și inițierea rapidă a terapiei de stabilizare hemodinamică, fiind implicate numeroase mecanisme fiziopatologice dominate de semnele de congestie sistemică dar în care și **disfuncția endotelială sau stresul oxidativ** par a avea un rol extrem de important³.

ICA este o cauză majoră de deces și respitalizare, cu o incidență în creștere și prognostic de cele mai multe ori nefavorabil și necesită noi opțiuni terapeutice adecvate fiecărui subgrup de bolnavi⁴.

În SUA, conform NHANES, 5.1 milioane de adulți sufereau de insuficiență cardiacă în 2013, necesitând costuri de aproximativ 32 miliarde dolari/an, adică aproximativ 5% din bugetul național de îngrijire a sănătății⁵. Societatea Europeană de Cardiologie (ESC)⁶ consideră că în prezent mai mult de 15 milioane de europeni suferă de IC, estimându-se că numărul de cazuri de IC va crește substanțial, astfel încât până în 2030 prevalența insuficienței cardiace va crește cu 25%. În România a fost constatată o prevalență de 4.76%, deci mai mare față de populația generală, cu o prevalență la sexul masculin de 4,91% față de 4.63% la cel feminin și aceiași creștere cu vârsta, ajungând la peste 15% în grupele populaționale de peste 70 ani⁷.

Având în vedere că nici un parametru nu a dovedit că poate prevedea prognosticul individual în acest sindrom atât de heterogen, au fost concepute câteva modele predictive – **multi-biomarker**, care vizează diferite mecanisme fiziopatologice implicate în decompensarea IC și care evaluează realist prognosticul și permit alegerea celor mai adecvate și personalizate mijloace pentru tratamentul acestor pacienți.

Biomarkerii sunt semnale date de organism utilizate în practica clinică pentru a stabili diagnosticul, prognosticul și severitatea sau pentru a ghida terapia⁸. Practic, într-un biomarker putem include orice măsurătoare care poate fi făcută asupra unui sistem biologic, de la determinări serice, la parametri electrocardiografici, ecocardiografici sau cei de bioimpedanță transtoracică.

Strategia „**multi-biomarker**” va aduce pe lângă beneficiile clinice și costuri evident mai mici, evitându-se inițierea unor intervenții terapeutice la subgrupurile de bolnavi cu probabilitate mică de răspuns⁹. Deși „gestionarea congestiei” este esențială pentru ameliorarea simptomatologiei, sunt necesare noi terapii care să abordeze mai multe mecanisme fiziopatologice implicate în decompensarea IC. Evaluarea parametrilor hemodinamici pe perioada spitalizării poate oferi informații și soluții privind mecanismele fiziopatologice dominante și individualizate și ajută la ghidarea terapiei¹⁰.

II. NOȚIUNI FUNDAMENTALE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

IC este un sindrom clinic, datorat unor anomalii structurale și/sau funcționale cardiace și non-cardiace, care determină incapacitatea cordului de a asigura debitul circulator necesar acoperirii nevoilor metabolice ale organismului, în condițiile unor presiuni de umplere ale cordului normale, sau cu costul creșterii acestora¹¹.

IC se clasifică în funcție de FEVS în două tipuri: cu FEVS redusă (HFrEF) (sub 40%), când debitul cardiac scăzut este principala anomalie și cu FEVS păstrată (HFpEF) (peste 50%), definită prin presiuni de umplere crescute și dificultăți în relaxarea și umplerea ventriculară. Ghidul ESC de IC din 2016 a separat o a treia categorie, a bolnavilor cu FEVS în „zona gri”- în intervalul de 40-49%: HFmEF. Acești bolnavi au, cel mai probabil, o disfuncție sistolică ușoară și caracteristici ale grupului cu FEVS păstrată¹¹.

Bolnavii cu ICA sunt clasificați în funcție de profilul clinic de la internare în 5 categorii: insuficiență cardiacă acut-decompensată (ADHF), șoc cardiogen, edem pulmonar acut, insuficiență cardiacă hipertensivă și insuficiență cardiacă dreaptă⁷.

O clasificare frecvent folosită în clinică împarte ICA în 3 categorii (până la un punct superpozabilă pe clasificarea anterioară)¹²:

1. **IC de novo** (prevalență de 15-20%): fără istoric de IC, actuala internare fiind prima manifestare a IC și se prezintă mai ales cu semne de congestie pulmonară care apar acut.
2. **IC acut-decompensată (ADHF)** (prevalență 70-80%): agravare progresivă a simptomatologiei, cu TAs normală sau ușor crescută și istoric de IC cronică cu spitalizări datorate decompensării IC, se prezintă mai ales cu semne de congestie sistemică.
3. **IC cronică avansată (terminală / refractară)** (prevalență 5%): refractară la terapiile existente, cu necesar de spitalizare pentru simptomatologia cronică severă, rezervă contractilă redusă, disfuncție multiorgan, cu necesar inotrop și mortalitate foarte mare¹³.

La prezentarea la camera de gardă a unui bolnav cu dispnee și posibilă ICA se recomandă determinarea nivelului peptidelor natriuretice (NP) cât mai rapid pentru a diferenția ICA de cauze non-cardiace de dispnee acută^{14,15}. Bolnavii cu nivele sub valoarea prag ale NP nu necesită evaluare ecografică, diagnosticul de IC fiind exclus¹⁶⁻¹⁸. Peptidele natriuretice sunt standardul de aur și pentru evaluarea prognosticului insuficienței cardiace¹¹.

Ghidul ESC de IC din 2016 recomandă pentru ICA cu TA sistolică la internare de 90-140 mmHg tratament cu: oxigenoterapie +/- ventilație non-invazivă, opioide dacă nu există insuficiență respiratorie severă; **diuretic iv (de primă intenție)** și vasodilatator dacă nu este suficientă administrarea de diuretic la TA>110 mmHg¹¹.

III. FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI CARDIACE ACUTE

Viziunea asupra mecanismelor fiziopatologice din insuficiența cardiacă acută s-a schimbat considerabil în ultimii ani, a progresat de la una simplistă, cu implicarea hemodinamicii, la conceptul de implicare sistemică și multifactorială în care numeroase mecanisme interacționează¹⁹.

În prezent suprasarcina hemodinamică (hipervolemia), congestia venoasă, disfuncția renală, activarea neurohormonală și creșterea peptidelor natriuretice, injuria miocitară, inflamația, stresul oxidativ și repercusiunile acestora asupra remodelării cardiace și vasculare sunt considerați principalii factori ai unei decompensări cardiace²⁰.

IV. BIOMARKERI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Biomarkerii sunt semnale date de organism utilizate în practica clinică pentru a stabili diagnosticul, prognosticul, severitatea sau pentru a ghida terapia⁸. Majoritatea acestor markeri reflectă un anumit aspect fiziopatologic al bolii²¹. Practic, într-un biomarker putem include orice măsurătoare care poate fi făcută asupra unui sistem biologic.

Pentru ca un biomarker să fie util pentru clinicieni trebuie să îndeplinească următoarele condiții: disponibilitate mare, la un preț rezonabil, rezultate precise, care aduc noi informații, independente față de cele disponibile anterior în practica clinică și care contribuie la ghidarea terapiei farmacologice și non-farmacologice²². Mulți biomarkeri sunt factori de risc și pot fi potențiale ținte terapeutice.

Biomarkerii din IC pun în general în evidență diferite căi biologice și procese fiziopatologice cum ar fi suprasarcina de volum sau presiune, inflamația, remodelarea cu proliferarea matricei extracelulare, tensionarea fibrei musculare, activarea neurohormonală, remodelarea ventriculară, metabolismul și injuria miocitară, modificări în metabolismul calciului, apoptoza accelerată și mutațiile genetice²³.

Examinarea unui panel extins de biomarkeri într-o cohortă de pacienți cu ICA urmărită prospectiv ar putea identifica pe cei care aduc independent informații cu privire la prognostic. Acești biomarkeri pot contribui la individualizarea și monitorizarea tratamentului, sporindu-se valoarea lor clinică. În prezent, doar peptidele natriuretice sunt utilizate în aceste scopuri²⁴.

Braunwald a încercat o clasificare a biomarkerilor în IC în funcție de mecanismul fiziopatologic implicat și a emis ipoteza că evaluarea biomarkerilor în combinație ar putea oferi un mijloc valoros pentru identificarea proceselor fiziopatologice implicate fiecărui pacient în parte, pentru proiectarea unui plan de management individual și pentru stratificarea riscului. Biomarkerii în prezent disponibili reflectă cel puțin șapte procese fiziopatologice existente în IC. Cele 7 axe de biomarkeri propuse de Braunwald²⁵ pentru identificarea profilului pacientului cu IC, oferă suportul rațional și fiziopatologic necesar oricărui clinician, ajutând la formarea unui plan coerent de management:

- Stres miocitar (întinderea fibrei cardiace): BNP, NT-proBNP, proadrenomedulină, sST2
- Activare neurohormonală: norepinefrină, renină, angiotensină II, aldosteron, vasopresină
- Injurie miocitară: troponine I și T, CKMB
- Inflamație: PCR, TNF, APO-1, Interleukinele 1, 6 și 18
- Stres oxidativ și remodelare vasculară: LDL oxidat, mieloperoxidază, izoprostani urinari și plasmatici, malondialdehidă plasmatică, acid uric seric
- Remodelare a matricei extracelulare: metaloproteinaze, inhibitori tisulari de metaloproteinaze, propeptide de collagen
- Injurie renală: creatinină, cystatin C

V. PEPTIDELE NATRIURETICE ȘI ACTIVAREA NEUROHORMONALĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

Peptidele natriuretice sunt secretate de miocitele supuse stresului mecanic parietal și au efect la nivelul cordului, rinichilor și vaselor de sânge, determinând vasodilatație, natriureză și ameliorarea funcției cardiace diastolice¹⁴.

Creșterea concentrațiilor serice ale peptidelor natriuretice la pacienți cu IC indică o decompensare, sugerând congestia chiar dacă semnele clinice lipsesc. Sunt constatate modificări precoce ale stresului parietal cardiac, acesta fiind primul element necesar în decompensarea cardiacă. Determinarea nivelului peptidelor natriuretice înainte de externare are valoare predictivă în identificarea bolnavilor care încă au congestie subclinică și prin urmare risc crescut de respitalizare sau deces¹⁵. Așadar, peptidele natriuretice sunt gold-standard pentru diagnosticul și prognosticul insuficienței cardiace acute.

A fost identificată o strategie optimă pentru a identifica decompensările de IC, utilizând cut-point-uri diferite în funcție de vârstă: 450, 900 și 1800 pg/ml pentru grupele de vârstă: <50, 50-75 și respectiv >75. Pragul de 300 pg/ml, indiferent de vârstă, a avut o valoare predictivă negativă de 98% pentru a exclude ADHF¹⁶⁻¹⁸.

Mai multe studii au demonstrat că reducerea nivelului peptidelor natriuretice reflectă efectul terapeutic²⁶. Utilizarea de peptide cardiace pentru a ghida terapia farmacologică la pacienții cu IC cronică este asociată cu o reducere semnificativă a mortalității și spitalizării legate de o decompensare a IC, mai ales la pacienții cu vârstă sub 75 de ani²⁷.

VI. EVALUAREA HEMODINAMICĂ PRIN BIOIMPEDANȚĂ TRANSTORACICĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

Măsurarea parametrilor hemodinamici la bolnavii cu ADHF internați în spital aduce informații importante pentru înțelegerea mecanismelor fiziopatologice și a consecințelor hemodinamice din insuficiența cardiacă acută și care poate ajuta la ghidarea terapiei, în funcție de mecanismele hemodinamice dominante¹⁰.

La bolnavii cu insuficiență cardiacă acută riscurile depășesc beneficiile în cazul monitorizării invazive (cu sondă Swan-Ganz) și astfel își face loc o nouă metodă de evaluarea hemodinamică: cea prin bioimpedanță toracică (ICG), o metodă neinvazivă, care pare a avea rezultate reproductibile²⁸.

Metoda s-a dovedit utilă în diagnosticul, stratificarea severității, optimizarea tratamentului la bolnavii cu IC și ar putea să devină un instrument folosit de rutină. Metoda este mai rapidă decât determinarea peptidelor natriuretice și poate fi foarte utilă în Camera de Gardă în diagnosticul diferențial la bolnavii dispneici sau în evaluarea statusului hemodinamic periculos în aparentă stare de stabilitate clinică²⁹.

Studiul PREDICT a demonstrat că parametrii ICG au valoare predictivă mare în identificarea riscului de mortalitate-morbiditate pe termen scurt la bolnavii cu IC acută. Într-un studiu desfășurat la Camera de Gardă, combinația BNP – parametri ICG a putut identifica bolnavii cu risc crescut pe termen scurt de mortalitate sau re-spitalizare pentru o decompensare a IC³⁰.

VII. CONGESTIA ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ ȘI CA125

CA125 este un antigen tumoral exprimat pe suprafața celulelor ovariene care facilitează adeziunea celulelor metastazate, fiind utilizat de rutină pentru monitorizarea cancerului de ovar; dar niveluri crescute de CA125 au fost documentate și la pacienții cu IC, în asociere cu biomarkerii clasici, CA125 dovedindu-se a fi și un factor de prognostic la pacienții cu ADHF. Activitatea inflamatorie sistemică și congestia sunt în strânsă legătură iar CA125 ar putea fi un surogat pentru ambele procese fiziopatologice³¹.

Vizzardi et al. a demonstrat că CA125 se corelează atât cu funcția sistolică cât și cea diastolică a ventriculului stâng. Într-un alt studiu, alături de BNP, valorile CA125 au fost asociate cu FEVS, cu prezența pericarditei și cu dilatarea de ventricul drept. Nivelul de CA125 pare să se coreleze cu starea de congestie pulmonară sau sistemică și cu un răspuns pozitiv sau negativ la tratament³². La pacienții cu ADHF și tablou de congestie sistemică valorile CA125 au fost net superioare față de cei cu edem pulmonar acut²¹. Niveluri semnificativ mai mari de CA125 au fost găsite la pacienții cu revărsat pleural sau edeme gambiere importante³³.

Un alt avantaj al CA125 este timpul de înjumătățire mai mare de 1 săptămână, prin urmare, are o stabilitate serică mare care poate ajuta în monitorizarea acestor pacienți așa cum este folosită hemoglobina glicozilată la diabetici. Astfel, CA125 aduce un rol complementar peptidelor natriuretice care au timp de înjumătățire scurt și variabilitate mare a concentrațiilor serice³⁴. Cei doi biomarkeri reflectă și mecanisme fiziopatologice diferite implicate în progresia IC: congestia și inflamația pentru CA125 respectiv suprasarcina de volum sau presiune pentru BNP. Combinarea lor ar putea da o stratificare mai bună a prognosticului la pacienții externati după o decompensare a IC, peptidele natriuretice aducând informații despre starea hemodinamică acută a bolnavului iar CA125 despre încărcarea și redistribuția lichidiană de-a lungul săptămânilor anterioare³⁵.

Aceste caracteristici: o largă disponibilitate, cost relativ redus, nivel nemodificabil de vârstă sau funcție renală, legătura cu procese fiziopatologice implicate în progresia bolii, continua sa relație cu prognosticul, furnizarea de informații suplimentare în afara markerilor clasici și potențiala implicare terapeutică fac din CA125 un biomarker cu potențial în monitorizarea de rutină a pacienților cu IC³⁶.

VIII. INFLAMAȚIA ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI PROTEINA C REACTIVĂ

Inflamația este considerată o componentă esențială a procesului normal de vindecare; însă, în cazul în care injuria nu poate fi reparată într-o perioadă scurtă de timp, se instalează un răspuns inflamator cronic cu vindecare prin acumularea de țesut fibrotic la locul leziunii, cu reabilitare structurală dar cu imposibilitatea de restabilire funcțională normală. Astfel, inflamația sistemică pare a fi o verigă importantă în patogeneza și progresia multor forme de insuficiență cardiacă, iar biomarkerii de inflamație au devenit subiectul cercetării intense în ultima perioadă²⁵.

Printre markerii de inflamație, CRP este markerul cel mai investigat, fiind identificat ca un puternic factor de risc pentru dezvoltarea și progresia IC. CRP mediază și perpetuează inflamația și poate accelera procesul de remodelare cardiacă. CRP reflectă "nivelul curent de inflamație", iar creșterea sa poate indica progresia IC prin intermediul căilor inflamatorii³⁷.

Un studiu publicat în 1956 raporta o creștere a CRP la 30 din 40 de pacienți cu insuficiență cardiacă, fiind cu atât mai ridicată cu cât formade boală era mai severă. Analiza multivariată a indicat că nivelul crescut de CRP este un predictor de morbi-mortalitate la pacienții cu IC³⁸.

IX. STRESUL OXIDATIV ÎN ICAȘI ACIDUL URIC SERIC

Studii experimentale au arătat că AUs poate funcționa atât ca antioxidant (în plasmă și mai ales în prezența altor substanțe antioxidante) dar și ca prooxidant (în interiorul celulei, în mediu lipofil, în prezența altor substanțe prooxidante), definind astfel conceptul de “paradox al acidului uric”³⁹. Astfel, în medii aterosclerotice, inflamatorii, de exemplu la nivelul endoteliului vascular, devine prooxidant generând stres oxidativ și determinând scăderea sintezei și eliberării de NO și reprezentând un factor de risc independent de apariție a bolilor cardiovasculare⁴⁰.

După anii 1960 numeroase studii epidemiologice și clinice⁴¹ au confirmat această asocierie puternică între nivelul AUs și diverse boli cardiovasculare, de la factori de risc, la afectare de organe țintă și în final la IC; situații în care stresul oxidativ, disfuncția endotelială și inflamația sistemică sunt verigi importante ale fiziopatologiei. Această relație este observată nu numai în hiperuricemia francă, ci și la valori peste 5,5 mg/dl⁴².

A. Câmpeanu, A Iliesiu et al⁴³⁻⁴⁶ au arătat că nivelul acidului uric seric este martor de stres oxidativ la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică, fiind corelat cu gradul de disfuncție endotelială și inflamație, doua mecanisme fiziopatologice importante implicate în IC cronică. Studiile au raportat relația dintre hiperuricemie și clasa funcțională^{47,48}, toleranța la efort⁴⁹, congestia sistemică⁵⁰, scăderea funcției ventriculului stâng⁵¹⁻⁵², parametrii disfuncției diastolice⁵³ și remodelarea cardiacă⁵⁴⁻⁵⁵. Nivelul AUs se corelează cu nivelul plasmatic al NT-proBNP⁵⁶ independent de funcția renală sau tratamentul diuretic⁵⁷. S-a observat că această asocierie este semnificativă doar când hiperuricemia este un marker al activității crescute a XO⁵⁸; și nu când este secundară alterării eliminării renale de AUs^{59,60}.

În IC acută nivelul AUs se corelează cu prognosticul pe termen scurt și lung, acidul uric fiind martor al intensificării activității XO⁶¹, secundare agravării hipoxiei tisulare, a inflamației și disfuncției endoteliale și miocitare⁵⁰.

AUs este un biomarker simplu, cu disponibilitate clinică largă, necostisitor și care îndeplinește multe din caracteristicile dorite ale unui biomarker ideal ce poate fi inclus în evaluarea de rutină la pacienții cu ADHF⁶² pentru monitorizarea efectelor metabolice și a terapiei care le vizează⁶³.

X. ALLOPURINOLUL ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

Pornind de la ideea că IC este caracterizată de un dezechilibru între performanța ventriculului stâng și consumul de oxigen și având la dispoziție modelele experimentale care arată că stresul oxidativ rezultat în urma activității XO contribuie la imbalanța mecano-energetică, a apărut ipoteza că XO, principalul stimul pentru formarea de radicali liberi, constituie o țintă terapeutică importantă⁶⁴ și Allopurinol ar putea ameliora funcția ventriculului stâng⁶⁵.

Farquharson et al⁶⁶ a constatat ameliorarea netă a funcției endoteliale și scăderea markerilor de stres oxidativ după administrarea de Allopurinol 300 mg/zi, la pacienți cu IC ușoară și moderată. George et al⁶⁷ a demonstrat efectul dependent de doză al Allopurinolului asupra funcției endoteliale, cel mai bun răspuns înregistrându-se la doza de 600 mg/zi fără efecte adverse notabile iar alte studii au observat ameliorarea FEVS⁶⁸, a funcției diastolice sau a fluxului coronarian⁶⁹. Studiile observaționale pe IC cronică și acută au arătat că tratamentul cu Allopurinol este asociat cu creșterea supraviețuirii.

A Câmpeanu, A Iliesiu et al au arătat efecte benefice ale Allopurinolului asupra evoluției clinice, funcției cardiace, calității vieții și capacității de efort la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică⁷⁰⁻⁷². În studiul **OPT-CHF**⁷³ Oxipurinolul a scăzut nivelul AUs cu aproximativ 2 mg/dl, dar nu a demonstrat o ameliorare clinică la pacienții cu IC dar într-o analiză post-hoc, subgrupul de bolnavi cu AUs>9.5 mg/dl a avut o evoluție clinică favorabilă și un trend de scădere a mortalității de cauză cardio-vasculară corelate cu scăderea AUs⁷⁴.

XI. DISFUNȚIA ENDOTELIALĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂȘI VASODILATAȚIA MEDIATĂ DE FLUX

Endoteliul vascular reglează răspunsul vasomotor vascular și permeabilitatea vasculară, având proprietăți antiinflamatorii și antitrombotice. Disfuncția endotelială definește alterarea stratului de celule endoteliale care delimitează peretele intern al vaselor de sânge, caracterizată prin anomalii pro-inflamatorii, pro-trombotice și pro-vasoconstrictoare⁷⁵, toate procese fiziopatologice bine cunoscute în ADHF. Funcția endotelială evaluată prin diferite tehnici invazive și neinvazive este indicator al riscului cardiovascular.

Legătura dintre acidul uric, stresul oxidativ și **disfuncția endotelială** poate fi explicată prin: calea de producere a acidului uric în organism, sub influența XO generând în același timp și specii reactive de oxigen și prin efectul direct al acidului uric asupra endoteliului vascular activând NADPH-oxidaza și inactivând NO-sintetaza endotelială, cu scăderea cantității de NO generate. Dezechilibrul între creșterea stresului oxidativ și scăderea cantității de NO poate activa alte căi pro-inflamatorii și creșterea producției de citokine generând astfel un cerc vicios^{76,77}.

Scăderea biodisponibilității NO în IC acută prin creșterea stresului oxidativ favorizează vasoconstricția, crește adeziunea leucocitară și inflamația locală, remodelarea arterială și creșterea rigidității arteriale, implicate în progresia afectării de organ⁶⁷. Perpetuarea mecanismelor inflamatorii întreține procesul de ateroscleroză iar aderarea trombocitelor este implicată în activarea plăcii de aterom și producerea de evenimente cardiovasculare⁷⁸. De asemenea disfuncția endotelială se însoțește de scăderea sintezei de bradikinină, inhibitor important a activării plachetare. Astfel, se amplifică statusul protrombotic, trombocitele având o stare de hiperactivare⁷⁹.

XII. AFECTAREA RENALĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

Disfuncțiile cardiacă și renală se pot agrava reciproc prin mecanisme multiple, cum ar fi suprasarcina de volum sau de presiune, hipoperfuzia, activarea neurohormonală și inflamatorie, precum și tratamentul concomitent. Interacțiunea dintre disfuncția cardiacă și cea renală poate fi critică pentru progresia celor două boli și prognostic⁸⁰.

Multiple studii au arătat prognostic nefavorabil la pacienții cu BCR și IC⁸⁰. Aceste două patologii frecvent co-există, având factori de risc comuni, de exemplu hipertensiune, diabet, ateroscleroză, sau mecanisme patogenice comune, cum ar fi activarea sistemului nervos simpatic, SRAA, inflamația sau stresul oxidativ. Dovezile sugerează că disfuncția cardiacă poate provoca disfuncție renală și vice-versa⁸¹.

XIII. TULBURĂRI ELECTROLITICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

Hiponatremia la pacienții spitalizați pentru decompensarea insuficienței cardiace este relativ frecventă și este asociată cu durate de spitalizare mai lungi și cu rate mari de mortalitate în spital și în perioada vulnerabilă. Riscul de mortalitate începe să crească în mod semnificativ de la valori

serice sub 138 mmol/L și este mai mult decât dublu pentru pacienții cu niveluri în intervalul 132-135 mmol/l⁸².

Dezvoltarea hiponatremiei la pacienții cu ADHF poate rezulta printr-o varietate de mecanisme, incluzând hipervolemia, activarea SRAA, eliberare non-osmotică de arginină-vasopresină, efectele sistemului nervos simpatic de vasoconstricție la nivel renal, sau efectele directe ale terapiei diuretice⁸³.

Informațiile cu privire la hipo- și hiper-potasemie sunt contradictorii, în câteva mici studii acestea fiind asociate cu creșterea riscului de mortalitate de orice cauză⁸⁴. Hipopotasemia este în general legată de terapia cu diuretice sau activarea neurohormonală iar hiperkaliemia de funcția renală și de utilizarea de terapii ce modulează SRAA⁸⁴.

XIV. PARAMETRII HEMATOLOGICI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

Anemia este comună în IC, mai ales la pacienții spitalizați. În registrul OPTIMIZE-HF 51% dintre bolnavi au avut anemie și 25% dintre ei valori ale hemoglobinei între 5 și 10.5 g/dL⁸⁵, cauza acesteia fiind plurifactorială: scăderea aportului, scăderea absorbției intestinale (prin edem și alterarea motilității intestinale, întârzierea golirii gastrice, scăderea fluxului mezenteric și stază portală), pierderi gastrointestinale și renale, medicație, status proinflamator⁸⁶⁻⁸⁹.

Prevalența deficitului de fier este de 35-50% la pacienții cu IC cronică (32±4% la subiecții fără anemie vs 57±10% cu anemie)⁸⁶. Într-o analiză multivariată, deficitul de fier a fost mai frecvent întâlnit la vârstnici, femei, la cei cu clasă funcțională NYHA avansată (III-IV) și cu valori ale NT-proBNP-ului și ale CRP-ului mai mari⁸⁷. La sfârșitul perioadei de urmărire deficitul de fier s-a corelat cu riscul de deces sau spitalizare prin agravarea IC⁸⁷. Bolnavii cu deficit de fier dar fără anemie au avut un risc de 2 ori mai mare de deces decât cei cu anemie dar fără deficit de fier⁸⁸. Aceste rezultate au dus la schimbarea centrului de atenție de la anemie și hemoglobină către deficitul de fier⁹⁰.

Creșterea RDW reflectă gradul de heterogenitate a volumului eritocitar. Sunt raportate date limitate cu privire la asocierea dintre RDW și IC și mai ales ADHF, dar în unul din studii s-a constatat un RDW semnificativ mai mare în grupul pacienților cu IC față de grupul control cu o stratificare a valorilor în funcție de clasa funcțională NYHA⁸⁸. Un alt studiu a constatat că RDW s-a corelat direct proporțional cu nivelul seric de NT-proBNP și CRP și invers proporțional cu FEVS⁹¹.

Un studiu recent a constatat că evaluarea secvențială a RDW poate servi ca un bun indicator de prognostic la pacienții cu IC, independent de funcția renală și alți indici hematologici, având valoare prognostică mai ales la pacienții cu un RDW de bază în limite normale și care crește în evoluție⁹².

XV. PARAMETRII ELECTROCARDIOGRAFICI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Electrocardiograma (EKG) se efectuează de rutină la bolnavii cu ICA, valoarea ei stând mai ales în excluderea unor cauze specifice de ICA, cum ar fi infarctul miocardic sau aritmiile amenințătoare de viață. EKG aduce informații cu privire la etiologie sau factori favorizanți, ar putea indica o terapie specifică sau ar putea identifica efecte adverse ale tratamentului antiaritmie, digitalic, sau diuretic⁹³.

Studiile electrofiziologice au arătat că insuficiența cardiacă este una din cauzele de alungire dobândită a intervalului QT corectat (QTc), cu o alungire mai accentuată în perioadele de decompensare⁹⁴. Brooksby și colab.⁹⁴ au constatat că QTc este un predictor puternic și independent de mortalitate pe termen scurt și lung în ICA mai ales prin aritmii ventriculare și moarte subită.

Variabilitatea ritmului cardiac este un marker electrocardiografic care reflectă activitatea componentelor simpatice și vagale ale sistemului nervos vegetativ. Într-o inimă sănătoasă, cu un SNV integru vor exista variații fiziologice continue ale ciclurilor cardiace care reflectă echilibru simpato-vagal normal. Într-o inimă bolnavă, cu necroză și fibroză miocardică și modificări ale aferentelor și eferentelor SNV va avea loc un dezechilibru simpato-vagal reflectat prin scăderea HRV⁹⁵.

În câteva studii a fost observată o scădere a amplitudinii complexului QRS odată cu decompensarea IC și revenire la valorile inițiale după decongestie, aceasta explicându-se probabil prin modificarea conductivității și rezistivității între sânge, miocard și plămân prin creșterea sau scăderea cantității de lichid interstițial⁹⁶. Prin urmare, această metodă de evaluare seriată a traseelor EKG poate fi folosită ca alternativă sau complementar peptidelor natriuretice în monitorizarea IC⁹⁷.

B. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

I. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Scopul prezentei lucrări este de a analiza parametrii clinici, biologici, ecografici, electrocardiografici și de bioimpedanță transtoracică și relațiile dintre aceștia într-un lot de subiecți internați în spital pentru insuficiență cardiacă acută.

Obiectivele studiului:

- Analiza unor parametri clinici, biologici, ecografici și electrofiziologici la subiecții internați pentru insuficiență cardiacă acută și relațiile între aceștia în legătură cu mecanismele fiziopatologice pe care le reprezintă
- Analiza **unor noi parametri de diagnostic și evoluție** la bolnavii internați pentru decompensarea IC
- Evaluarea efectelor Allopurinolului asociat terapiei standard, indiferent de valorile serice ale AUs, asupra parametrilor analizați mai sus

II. MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada ianuarie 2015 – decembrie 2016 au fost incluși în studiu 110 bolnavi consecutivi cu insuficiență cardiacă acută (IC de novo sau decompensare a insuficienței cardiace), din Clinica de Cardiologie și Medicină Internă a Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghele”, București.

Au fost incluși în studiu pacienți de ambele sexe, cu diagnostic clinic și ecografic de insuficiență cardiacă de etiologie ischemică sau non-ischemică. Au fost utilizate criteriile de diagnostic conform Ghidului ESC din 2012: pentru HF_rEF - simptome și semne de IC și FEVS<40% și pentru HF_pEF simptome și semne de IC, FEVS≥ 50%, un nivel crescut al peptidelor natriuretice și cel puțin unul din următoarele criterii ecocardiografice: modificări cardiace structurale relevante (hipertrofie de ventricul stâng cu index de masă ventriculară >115/95 g/m² sau dilatare de atriu stâng cu index de AS>34 ml/m²) sau disfuncție diastolică cu E/e'>13, e'<9 cm/s¹¹.

Decompensarea insuficienței cardiace a necesitat internarea în spital, fiind obiectivată **clinic**: clasă NYHA III-IV și cel puțin 2 semne de congestie și **biologic**: creșterea valorilor NT-proBNP-ului în

funcție de vârstă: peste 450 pg/mL pentru subiecți sub 50 ani, peste 900 pg/mL pentru subiecți cu vârste între 50 și 75 ani și peste 1800 pg/mL pentru subiecți peste 75 ani.

Au fost excluși bolnavii cu: accident vascular cerebral în ultimele 3 luni, boli pulmonare severe care necesită oxigenoterapie continuă la domiciliu sau corticoterapie orală, cord pulmonar cronic, boli renale severe (RFG estimat <15 ml/min/1.73m² sau creatinină $>2,5$ mg/dL), boli hepatice severe, boli inflamatorii cronice sau acute la momentul introducerii în studiu, diagnostic de malignitate și bolnavi în tratament anterior cu Allopurinol.

Toți bolnavii care îndeplineau criteriile de includere au fost informați asupra scopului și metodologiei cercetării și au acceptat în scris participarea la studiu, semnând formularul de consimțământ informat. Bolnavii eligibili au fost evaluați inițial pentru stabilirea diagnosticului de ICA și gravitatea episodului de decompensare. Evaluarea inițială a presupus anamneză, examen clinic complet, analize de laborator, EKG, ecocardiografie și determinarea funcției endoteliale prin metoda vasodilatației mediate de flux la nivelul arterei brahiale (FMD).

La un lot de 66 de bolnavi s-a efectuat și evaluarea hemodinamică neinvazivă prin metoda bioimpedanței transtoracice. 41 de subiecți nu au fost evaluați prin bioimpedanță transtoracică deoarece prezentau contraindicații ale acestei metode: greutate extremă (sub 30 kg sau peste 120 kg), insuficiență aortică severă, fibrilație atrială cu AV foarte rapidă (peste 150/min), bloc de ramură stângă, pacemaker cu răspuns imediat la efort.

După evaluarea inițială, bolnavii au primit tratament standard conform Ghidului ESC 2012 iar la 55 dintre aceștia s-a administrat în plus Allopurinol în doză de 300 mg/zi, aleator, indiferent de nivelul AUs, constituind grupul ALLO+. Ceilalți 55 de bolnavi au constituit grupul ALLO-, randomizarea realizându-se 1:1. După evaluarea inițială 3 bolnavi din grupul ALLO- au renunțat voluntar la studiu, constituindu-se lotul final de 107 bolnavi cu următoarele subloturi: 55 subiecți în ALLO+ și 52 subiecți în ALLO-. Toți cei 107 bolnavi au fost reevaluați pe perioada internării astfel: în ziua 2, ziua 5 și la externare (la 10 ± 4 zile de la internare) prin evaluare clinică, electrocardiografică, biologică și a funcției endoteliale. În sublotul de 66 de bolnavi evaluați hemodinamic s-a continuat monitorizarea neinvazivă în ziua 2 și la externare. După externare, bolnavii au fost monitorizați telefonic în următoarele 3 luni, iar cei ce au necesitat respitalizări au fost reevaluați clinic, biologic și prin determinarea vasodilatație mediate de flux la nivelul arterei brahiale.

METODE DE EVALUARE A BOLNAVILOR

Anamneza a fost folosită pentru a verifica criteriile de includere și excludere din studiu, pentru stabilirea istoricului de insuficiență cardiacă și alte comorbidități sau factori de risc cardiovascular. S-a încercat identificarea factorului favorizant pentru decompensarea insuficienței cardiace. S-a stabilit etiologia insuficienței cardiace și profilul de insuficiență cardiacă acută: IC acut-decompensată (ADHF), IC la primul episod de decompensare (de novo) sau IC cronică avansată.

Fiecare bolnav a fost încadrat la înrolare într-o clasă funcțională NYHA, parametru ce a fost reevaluat la externare și la reevaluare. Calitatea vieții a fost evaluată cu ajutorul scorului „Minnesota living with heart failure”, prin care bolnavii sunt rugați să acorde un punctaj de la 0 la 5 diferitelor simptome sau semne care le afectează calitatea vieții.

Examenul clinic a urmărit prezența semnele specifice de insuficiență cardiacă: turgescență jugulară, galop protodiastolic, deplasarea șocului apexian, edeme periferice, raluri pulmonare, revărsat pleural, hepatomegalie.

Fiecare subiect a fost evaluat **electrocardiografic** la includerea în studiu, pe perioada internării și la externare. Amplitudinea și durata complexului QRS și durata intervalului QT au fost măsurate automat, cu ajutorul unui soft specializat. Durata intervalului QT a fost corectată la frecvența cardiacă (QTc) utilizând formula Bazett. S-au considerat patologice valorile QTc peste 450 ms.

S-a efectuat **radiografie toracică** (incidență postero-anterioară) la fiecare subiect cu evaluarea indicelui cardio-toracic și evidențierea revărsatului pleural sau a semnelor de stază.

Investigațiile de laborator au fost utilizate pentru stabilirea diagnosticului și severității insuficienței cardiace acute și pentru evaluarea comorbidităților asociate. Au fost utilizate următoarele teste biologice la includerea în studiu: hemogramă (hemoglobină, indici eritrocitari, formulă leucocitară, număr trombocite), VSH, fibrinogen, proteina C reactivă (CRP), glicemie a jeun, uree, creatinină și estimarea ratei de filtrare glomerulară, ALT, AST, profil lipidic, ionogramă, TSH, sideremie, NT-proBNP, CA125, acid uric seric (AUs).

S-a efectuat **ecocardiografie** fiecărui subiect pe perioada internării cu ajutorul unui ecograf Prosound SSD-4000 (Aloka CO. Ltd) cu sondă de 2.5 Mhz. S-au determinat la nivelul ventriculului stâng: diametrul telediastolic (DTDVS), diametrul telesistolic (DTSVS), volumul telediastolic (VTDVS), volumul telesistolic (VTSVS), dimensiunile septului interventricular (SIV) și ale peretelui posterior (PP), diametrele și aria atriului stâng, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin metoda Simpson sau tulburările de cinetică.

S-a calculat pentru fiecare bolnav masa ventriculului stâng și grosimea relativă a pereților (RWT). Măsurătorile au fost indexate la suprafața corporală. IC a fost clasificată în 3 tipuri în funcție de FEVS: cu FEVS redusă (HFrEF) (sub 40%), cu FEVS medie, în intervalul 40-50% (HFmEF) și cu FEVS păstrată (HFpEF) (peste 50%). Funcția diastolică a ventriculului stâng a fost evaluată prin analiza fluxului transmitral Doppler pulsat, estimându-se modelul de umplere distolică. Prin Doppler tisular s-au determinat vitezele maxime ale unde protodiastolice e' la nivelul inelului mitral septal și lateral și s-a calculat e' mediu. Presiunile de umplere ventriculare stângi au fost considerate crescute dacă raportul E/e' a fost mai mare de 13.

Pentru **monitorizarea Holter EKG** a fost utilizat un dispozitiv cu 12 derivații reale și softul CardioScan. S-a urmărit apariția aritmiilor supraventriculare sau ventriculare, pauzelor sinusale sau a altor tulburări de conducere și a episoadelor de ischemie. La bolnavii în ritm sinusal s-a evaluat variabilitatea ritmului sinusal prin parametrii în domeniul timp și în domeniul frecvență. S-a considerat că variabilitatea ritmului sinusal este ușor alterată la valori ale SDNN în intervalul 100-150 ms, moderat alterată la valori în intervalul 50-100 ms și sever alterată la valori <50 ms.

Funcția endotelială a fost evaluată prin metoda vasodilatației mediate de flux la nivelul arterei brahiale (FMD), conform recomandărilor ghidurilor internaționale privind pregătirea bolnavilor, tehnica de măsurare și raportarea rezultatelor. Pentru măsurarea diametrelor s-a folosit secțiunea longitudinală 2D a arterei brahiale la nivelul plicii cotului. Pentru a iniția stimulul ischemic s-a umflat manșeta tensiometrului cu 50 mmHg peste valoarea TA sistolică de la acel moment și a fost menținută constant timp de 5 minute. La 30 de secunde după dezumflarea manșetei, s-a înregistrat

continuu imaginea bidimensională a arterei brahiale în aceeași secțiune timp de 90 de secunde, urmărind atingerea diametrului maxim, acesta fiind considerat diametrul final.

Rezultatul final a fost raportat că variație procentuală a diametrului arterei brahiale înainte și după stimulul ischemic:
$$\text{FMD (\%)} = \frac{(\text{diametru final} - \text{diametru inițial}) * 100}{\text{diametru inițial}}$$

Funcția hemodinamică a fost evaluată prin metoda bioimpedanței toracice folosind sistemul HOTMAN® (Hemosapiens Inc). Principiul metodei se bazează pe măsurarea impedanței toracice (rezistența țesuturilor vii) la un curent electric alternativ de intensitate foarte mică și frecvență înaltă⁹⁸. Astfel, modificarea rezistenței electrice este invers-proportională cu modificarea volumului⁹⁹. Atunci când acest curent electric este aplicat la nivelul toracelui, diferența de tensiune măsurată va oferi informații cuantificabile despre modificarea volumului sanguin de la nivelul marilor vase.

Curentul electric de bioimpedanță circulă între două perechi de electrozi plasați în regiunea cervicală și la baza toracelui, pe calea cea mai scurtă, cu cea mai bună conducere electrică. Curentul electric care traversează toracele este detectat de alte două perechi de electrozi, situați simetric, în aceleași zone. Folosind informația furnizată de modificarea bioimpedanței în timpul ciclului cardiac, reprezentată sub forma unor curbe în timp, se calculează o serie de parametri importanți ai funcției hemodinamice, neinvaziv și cu reproductibilitate bună.

Statusul hemodinamic al unui individ variază cu fiecare ciclu cardiac, fiind definit prin volumul de sânge furnizat de cord și presiunea medie sub care este distribuit. Statusul hemodinamic este influențat de presarcină (volemie), contractilitate (inotropism) și postsarcină (rezistență vasculară), care sunt considerați „modulatorii hemodinamici”. Dacă statusul hemodinamic este evaluat în interval de un minut (perioadă în care cordul pompează volumul total de sânge al unui individ normal în repaus), în definiție intră și frecvența cardiacă (cronotropism)¹⁰⁰.

Parametrii hemodinamici calculați sunt:

CI (l/min/m²) = indexul cardiac

SI (ml/bătaie/m²) = indexul bătaie al VS

ISI (sec⁻²) = indexul statusului inotrop

LSWI (g m/m²) = indexul de lucru mecanic al VS

SSVRI (dyn.sec.cm⁻⁵m²) = indexul bătaie al rezistenței vasculare sistemice

Sistemul Hotman afișează statusul hemodinamic al bolnavului și sub forma unui „punct” pe o „hartă hemodinamică”, care are drept coordonate doi indici: SI (ml/m²) și MAP (mmHg). Astfel, harta hemodinamică este obținută prin intersectarea valorilor limitelor normale ale acestor doi parametri, și se formează 9 clase de status hemodinamic din care una reprezintă statusul normohemodinamic¹⁰¹.

ANALIZA STATISTICĂ

Datele au fost colectate prin completarea unei fișe de lucru concepută pe baza protocolului de desfășurare a studiului, apoi au fost introduse într-o bază de date Excel, Microsoft Office 2010. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS versiunea 20.0.

Rezultatele au fost exprimate ca medie ± deviație standard pentru variabilele numerice și ca frecvență pentru variabilele categoriale. Pentru analiza variabilelor de tip numeric au fost utilizate teste parametrice (testul t Student și ANOVA) pentru datele cu distribuție normală și teste neparametrice (Mann-Whitney, Wilcoxon) pentru datele fără distribuție normală. Pentru analiza variabilelor categoriale au fost utilizate testele χ^2 sau Fischer. Corelațiile dintre variabilele numerice

au fost evaluate prin regresie liniară simplă și coeficientul de corelație Pearson. Rezultatele au fost considerate semnificative statistic pentru o valoare $p < 0.05$. Rezultatele analizei statistice au fost prezentate sub formă grafică sau de tabel.

III. REZULTATE ȘI DISCUȚII

III.1. ANALIZA DESCRIPTIVĂ A LOTULUI DE STUDIU

Caracteristicile demografice și clinice ale lotului studiat și ale celor două subploturi de bolnavi (ALLO+ versus ALLO-) la includere sunt prezentate în tabelul 1. Rezultatele evidențiază omogenitatea celor două subploturi, între parametrii prezentați neexistând diferențe semnificative statistic.

III.2. ANALIZA BIOMARKERILOR CUNOSCUȚI ÎN ICA ÎN LOTUL STUDIAT

III.2.1. Electrocardiograma în lotul studiat

La internare, media duratei complexului QRS a fost de 113 ± 27 ms, 36 (34%) de bolnavi prezentând complex QRS larg (>120 ms), din care 16 bolnavi aspect de BRS, predictor independent de morbi-mortalitate post-externare. 38 de subiecți (36%) din lotul studiat prezentau alungirea intervalului QTc (>450 ms), cu o medie a intervalului QTc de 429 ± 42 ms. Studiile electrofiziologice au arătat că insuficiența cardiacă este una din cauzele de alungire dobândită a intervalului QT, cu o alungire mai accentuată în perioadele de decompensare⁹⁴. Durata complexului QRS și durata intervalului QTc nu au prezentat variații semnificative statistic în perioada internării.

III.2.2. Modificările parametrilor biologici

Caracteristicile biologice ale lotului studiat la evaluarea inițială nu au prezentat diferențe semnificative statistic între subploturile ALLO+ și ALLO- (tabel 1).

III.2.2.1. Peptidele natriuretice în lotul studiat

Valoarea medie a NT-proBNP-ului a fost de 4049 ± 2095 pg/mL, similară cu cele obținute în studii de cohortă, demonstrând decompensarea insuficienței cardiace, peptidele natriuretice fiind eliberate în condiții de stres de peretele atrial și ventricular¹⁶⁻¹⁸. Au fost evidențiate corelații între valorile NT-proBNP-ului la internare și greutate ($R = -0.281$, $p = 0.003$), MLHF ($R = 0.262$, $p = 0.008$), FEVS ($R = -0.233$, $p = 0.016$), raportul E/A ($R = 0.537$, $p = 0.003$) și MAPSE ($R = -0.299$, $p = 0.013$) la internare.

La externare, mediile NT-proBNP-ului la bolnavii cu HFpEF versus HfrEF au fost diferite semnificativ statistic: 1573 ± 853 pg/mL versus 2598 ± 1515 pg/mL, $p = 0.03$.

III.2.2.2. Proteina C reactivă în lotul studiat

Valoarea medie a proteinei C reactive la internare a fost de 6.4 ± 4.4 mg/L, 47 (44%) dintre subiecți prezentând inflamație ($CRP > 5$ mg/L) iar 90% dintre bolnavii cu inflamație (42 de subiecți) prezentau la acel moment și disfuncție endotelială ($p = 0.018$). Au fost observate corelații între nivelul CRP la internare și calitatea vieții bolnavilor ($R = 0.306$, $p = 0.002$) sau nivelul NT-proBNP la internare ($R = 0.204$, $p = 0.035$).

Nivelul CRP la externare a scăzut semnificativ: de la 6.4 ± 4.4 mg/L la 3.2 ± 1.5 mg/L ($p < 0.001$), 26 (24%) de bolnavi prezentând în continuare inflamație. Astfel, nivelul de CRP reflectă "nivelul curent de inflamație", iar creșterea sa poate indica progresia IC prin intermediul căilor inflamatorii³⁸.

Tabel 1. Caracteristicile lotului studiat la evaluarea inițială

	Tot lotul 107	ALLO + 55	ALLO – 52	p
Caracteristici demografice				
vârstă - ani	72±10	72±9	72±11	0.75
sex masculin - n (%)	67 (63%)	36 (66%)	31 (60%)	0.55
Simptomatologie				
NYHA III - n (%)	55 (51%)	29 (53%)	26 (50%)	0.93
NYHA IV - n (%)	52 (49%)	26 (47%)	26 (50%)	0.84
ortopnee - n (%)	63 (59%)	35 (63%)	28 (54%)	0.33
dispnee paroxistică nocturnă - n (%)	21 (20%)	9 (16%)	12 (23%)	0.47
Tabloul clinic				
FC - bătaii/min	92±25	91±26	94±25	0.53
TA sistolică - mmHg	136±25	135±23	136±26	0.93
galop protodiastolic - n (%)	21 (20%)	13 (23%)	8 (16%)	0.34
raluri pulmonare - n (%)	80 (75%)	41 (75%)	39 (75%)	1
revărsat pleural - n (%)	54 (50%)	25 (46%)	29 (56%)	0.34
edeme gambiere - n (%)	95 (89%)	49 (89%)	46 (89%)	1
jugulare turgide / RHJ - n (%)	92 (86%)	49 (89%)	43 (83%)	0.65
Calitatea vieții				
MLHF - puncte	55±12	54±12	56±12	0.20
Spitalizare - zile	10±4	10±3	10±5	0.59
Comorbidități				
Obezitate - n (%)	35 (33%)	21 (38%)	14 (27%)	0.23
Diabet zaharat - n (%)	37 (35%)	21 (38%)	16 (31%)	0.54
Dislipidemie - n (%)	59 (55%)	30 (55%)	29 (55%)	1
Hipertensiune arterială - n (%)	85 (79%)	43 (78%)	42 (81%)	0.81
Fibrilație atrială - n (%)	78 (73%)	40 (73%)	38 (73%)	1
BRS - n (%)	18 (17%)	8 (15%)	10 (19%)	0.71
Boală renală cronică - n (%)	30 (28%)	16 (29%)	14 (27%)	0.87
Tratament anterior internării				
IECA / Sartan - n (%)	66 (62%)	33 (60%)	33 (63%)	0.84
Betablocant - n (%)	77 (72%)	40 (73%)	37 (71%)	1
Diuretic ansă - n (%)	76 (71%)	38 (69%)	38 (73%)	0.68
Spirolactonă - n (%)	61 (57%)	34 (62%)	27 (52%)	0.33
Digoxin - n (%)	30 (28%)	18 (33%)	12 (23%)	0.29
Biologic				
Hemoglobină - g/dL	12.7±2.1	12.6±2.3	12.8±2.0	0.58
Sideremie - mg/dL	60±30	60±31	59±28	0.91
CRP - mg/L	6.4±4.4	6.6±4.6	6.2±4.3	0.74
Uree - mg/dL	56±27	57±27	55±26	0.71
Creatinină - mg/dL	1.18±0.48	1.16±0.34	1.21±0.59	0.57
Cl. creatinină - ml/min/1.73 m ²	63±21	63±20	63±22	1
AUs - mg/dL	7.03±2.39	7.26±2.37	6.77±2.41	0.28
Sodiu -mmoli/L	136±5	136±5	136±5	1
NT-proBNP - pg/mL	4049±2095	3657±1954	4461±2194	0.13
CA125 - U/mL	53±33	53±37	53±28	0.98

RHJ – reflux hepato-jugular, MLHF – chestionarul Minnesota Living With Heart Failure

III.2.2.3. Afectarea renală în lotul studiat

30 (28%) de bolnavi din lotul studiat erau diagnosticați cu boală renală cronică la includerea în studiu: BCR grad I - 1 bolnav, BCR grad II - 5 bolnavi, BCR grad III - 20 de subiecți și BCR grad IV - 4 pacienți; date în concordanță cu cele din literatură care raportează BCR la 30-40% dintre pacienții cu IC, cu o prevalență mai mare la cei cu forme mai severe. Creatinina serică și clearance-ul estimat la creatinină s-au corelat cu vârsta, cu calitatea vieții, cu NT-proBNP, CA125, AUs, FMD, proteina C reactivă, hemoglobina și sideremia.

Nu au fost identificate variații ale creatininei sau ale ratei de filtrare glomerulară în perioada internării, dar 12 subiecți îndeplineau criteriile de AKI la externare (creșterea creatininei serice cu $\geq 25\%$ și ≥ 0.3 mg/dL). Studiile raportează o creștere a creatininei serice în timpul internării la aproximativ 20% dintre pacienți ca rezultat al interacțiunilor complexe dintre rezistența arterială, congestia venoasă și modificările hemodinamice și neurohormonale maladaptative, cu o creștere a secreției de endotelină și a eliberării de adenozină⁸¹.

III.2.2.4. Tulburări electrolitice în lotul studiat

Nivelul sodiului seric la internare a fost de 136 ± 5 mmoli/L iar 35 (33%) de bolnavi au avut la internare hiponatremie ($\text{Na} < 135$ mmoli/L). Dintre aceștia, 8 subiecți prezentau concomitent hiperglicemie. Din cei 33 de bolnavi cu hiponatremie la internare, au decedat 3 bolnavi pe perioada internării (dintr-un total de 5 decese) și 3 bolnavi după externare (dintr-un total de 7 decese în perioada de urmărire), fără ca aceste date să atingă semnificația statistică. Hiponatremia la bolnavii spitalizați pentru decompensarea insuficienței cardiace este relativ frecventă și este asociată în literatură cu durate de spitalizare mai lungi și cu rate mari de mortalitate în spital și în perioada vulnerabilă⁸².

Nivelul potasiului seric a fost de 4.41 ± 0.56 mmoli/L, majoritatea bolnavilor (89%) prezentând valori ale potasiului seric în limite normale, 5 (5%) subiecți prezentând hipopotasemie ($\text{K} < 3.5$ mmoli/L) și 7 (6%) subiecți hiperpotasemie ($\text{K} > 4.5$ mmoli/L). Nu au fost variații semnificative statistic ale sodemiei sau kalemiei în timpul internării.

III.2.2.5. Modificările parametrilor hematologici în lotul studiat

Media hemoglobinei a fost de 12.7 ± 2.1 g/dL, a MCV de 89 ± 11 fL și a sideremiei de 60 ± 30 mg/dL, iar 49 (46%) de bolnavi au prezentat un grad de anemie ($\text{Hb} < 13$ g/dL la bărbați și $\text{Hb} < 12$ g/dL la femei): 13 subiecți anemie microcitară, 31 de subiecți anemie normocitară și 5 anemie macrocitară.

32 (30%) de bolnavi au prezentat la internare hiposideremie ($\text{Fe} < 37$ mg/dL): 23 de subiecți hiposideremiei asociată cu anemie (microcitară sau normocitară) și 9 subiecți hiposideremie fără anemie. Parametrii hematologici s-au corelat cu alți parametri clinici și paraclinici la evaluarea inițială: calitatea vieții, NT-proBNP, CA125, CRP, uree, creatinină și FMD.

III.2.3. Ecocardiografia în lotul studiat

Media FEVS a fost de $37 \pm 11\%$, iar 20% dintre subiecți au avut IC cu FEVS păstrată (HFpEF), 25% forma cu FEVS medie (HFmEF) și 55% IC cu FEVS redusă (HFrEF).

Sexul masculin și etiologia toxică au fost preponderente în sublotul HFrEF, iar hipertensiunea arterială și fibrilația atrială în sublotul HFpEF. Blocul de ramură stângă, dilatarea de ventricul stâng și modificările de cinetică segmentară au fost mai frecvent întâlnite în sublotul HFrEF.

Nivelul FEVS s-a corelat semnificativ statistic cu NT-proBNP ($R=-0.233$, $p=0.02$) și CA125 ($R=-0.221$, $p=0.02$) și RWT ($R=0.337$, $p=0.001$) sau MAPSE ($R=0.286$, $p=0.02$).

55% dintre subiecții lotului de studiu au avut presiuni de umplere crescute la nivelul ventriculului stâng evidențiate ecocardiografic, în concordanță cu alte studii în care sunt raportate presiuni de umplere crescute ale ventriculului stâng la 40-50% dintre subiecții incluși¹⁰². Dintre bolnavii cu presiuni de umplere crescute, 34 de subiecți au fost încadrați în clasa funcțională IV NYHA, în comparație cu 14 subiecți fără presiuni de umplere crescute. Bolnavii cu presiuni de umplere crescute au prezentat la internare un scor MLHF semnificativ mai ridicat, medii ale principalilor biomarkeri studiați: NT-proBNP, CA125, AUs și creatinină semnificativ mai crescute și valori semnificativ mai mici ale FMD, ale sideremiei și ale RDW.

III.2.4. Monitorizarea Holter EKG în lotul studiat

La 90 de de bolnavi s-au identificat aritmii ventriculare: 31 de bolnavi au avut aritmii din clasa I Lown (<30 de extrasistole ventriculare monomorfe/oră), 5 subiecți aritmii de clasă II (>30 de extrasistole ventriculare monomorfe/oră, nesistemizate), 7 subiecți aritmii de clasă 3a (extrasistole polimorfe), 5 subiecți aritmii de clasa 3b (bigeminism sau trigeminism ventricular), 15 subiecți aritmii de clasă 4a (dublete ventriculare) și 27 aritmii de clasă 4b Lown (episoade de tahicardie ventriculară). Niciun bolnav nu a prezentat fenomen R/T iar 20 de bolnavi au prezentat pauze sinusale mai mari de 3 secunde.

Toți bolnavii subplotului pentru care s-a efectuat studiul variabilității ritmului sinusal au prezentat alterarea variabilității: 6 subiecți alterare ușoară cu valori ale SDNN în intervalul 100-150 ms, 18 subiecți alterare moderată cu valori ale SDNN cuprinse în intervalul 50-100 ms și 5 subiecți alterare severă a variabilității ritmului sinusal, cu valori ale SDNN sub 50 ms.

III.3. NOI BIOMARKERI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

III.3.1. Variabilitatea amplitudinii complexului QRS în ICA

Variația amplitudinii complexului QRS prin electrocardiograme seriate a fost evaluată cu ajutorul unui soft specializat, pornind de la câteva studii care au observat o scădere a amplitudinii complexului QRS odată cu decompensarea IC și revenire la valorile inițiale după decongestie. Această scădere a amplitudinii complexului QRS odată cu decompensarea IC se explică prin modificarea conductivității și rezistivității între sânge, miocard și plămân prin creșterea sau scăderea cantității de lichid interstițial⁹⁷.

Suma amplitudinii complexului QRS în toate derivațiile a crescut de la 255 ± 164 mV la 290 ± 113 mV. Suma amplitudinii complexului QRS în derivațiile membrelor a crescut de la 138 ± 84 mV la 162 ± 82 mV iar în derivațiile precordiale de la 117 ± 98 mV la 148 ± 131 mV. Variația amplitudinii complexului QRS în derivațiile membrelor s-a corelat cu variația nivelului NT-proBNP-ului ($R=-0.218$, $p=0.04$) și cu variația nivelului CA125 ($R=-0.207$, $p=0.045$).

III.3.2. CA125 – biomarker în insuficiența cardiacă acută

Media CA125 la internare a fost de 53 ± 33 U/mL, mult crescută față de limita superioară a normalului de 35 U/mL, fără diferențe semnificative statistic între bărbați și femei, date în concordanță cu cele din literatură³¹. Bolnavii cu revărsat pleural au prezentat valori semnificativ mai mari ale CA125 față de cei fără revărsat pleural radiologic: 63 ± 25 U/mL versus 43 ± 19 U/mL ($p=0.02$), sugerând că CA125 este marker de congestie. Nunez³⁴ menționează că CA125 a estimat

mai bine decât NT-proBNP prezența unui revărsat la bolnavii cu ADHF și combinarea acestor doi biomarkeri ar permite o mai bună stratificare a riscului de evenimente cardiovasculare fatale și non-fatale.

Nivelul CA125 se corelează cu calitatea vieții, cu FEVS, cu nivelul NT-proBNP-ului, al CRP, al AUs, al clearance-ului la creatinină, al ureei, al parametrilor hematologici și cu parametrii de variabilitate a ritmului sinusal.

Nivelul CA125 a fost semnificativ mai mare la bolnavii cu IC cu FEVS redusă față de cei cu IC cu FEVS păstrată: 57 ± 21 U/mL versus 35 ± 20 U/mL ($p=0.013$) și semnificativ mai mare la bolnavii cu presiuni de umplere crescute la nivelul ventriculului stâng: 61 ± 24 U/mL față de 37 ± 18 U/mL în sublotul de bolnavi fără presiuni de umplere crescute ($p=0.005$).

CA125 ar putea aduce informații suplimentare peptidelor natriuretice mai ales la bolnavii obezi unde valorile NT-proBNP-ului sunt mult scăzute: 3207 ± 1432 pg/mL versus 4457 ± 2737 ($p=0.02$) la internare, respectiv 1711 ± 816 pg/mL versus 2674 ± 1475 pg/mL ($p=0.03$). Aceste diferențe nu sunt semnificative statistic la evaluarea CA125 în aceleași condiții: la internare 56 ± 29 U/mL versus 51 ± 20 U/mL ($p=0.63$) și la externare 36 ± 20 U/mL versus 33 ± 16 U/mL ($p=0.56$).

Nivelul CA125 a scăzut semnificativ statistic la externare: de la 53 ± 33 la 34 ± 17 U/mL ($p<0.001$). Evoluția nivelului CA125 pe perioada internării s-a corelat cu evoluția nivelului CRP ($R=0.330$, $p=0.001$), sugerând că CA125 este și marker surogat de inflamație.

La externare, corelația între nivelul NT-proBNP-ului și nivelul CA125 devine mai puternică: $R=0.487$, $p<0.001$. Timpul de înjumătățire al CA125 este mai mare de 1 săptămână iar această stabilitate serică mare poate fi un avantaj al CA125 ca biomarker în IC pentru că poate aduce informații complementare peptidelor natriuretice ce au un timp de înjumătățire scurt și variabilitate mare a concentrațiilor serice. Unii autori au comparat potențialul rol al CA125 în IC cu cel al hemoglobinei glicozilate la diabetici³³.

III.3.3. Distribuția eritrocitară (RDW) în insuficiența cardiacă acută

Nivelul RDW a fost crescut ($>15.5\%$) la 58 (54%) de bolnavi: 30 de subiecți cu anemie și 28 cu valori ale hemoglobinei în limite normale. Nivelul distribuției eritrocitare s-a corelat cu: cu MLHF ($R=0.380$, $p<0.001$), cu numărul zilelor de spitalizare ($R=0.224$, $p=0.02$), cu nivelul CA125 ($R=0.220$, $p=0.02$), cu nivelul CRP ($R=0.274$, $p=0.004$) sau cu procentul FMD ($R=-0.338$, $p<0.001$). Un mecanism probabil care să explice relația între creșterea RDW și prognosticul nefavorabil din IC este inflamația, aceasta având un rol important în dezvoltarea și progresia IC dar și în inhibarea maturării eritrocitelor, determinând creșterea RDW.

III.3.4. Acidul uric seric – marker de stres oxidativ. Efectul Allopurinolului în ICA

După anii 1960 numeroase studii epidemiologice și clinice au arătat o asocieră puternică între nivelul AUs și diverse boli cardiovasculare, de la factori de risc, la afectare de organe țintă și în final la IC; situații în care stresul oxidativ, disfuncția endotelială și inflamația sistemică sunt verigi importante ale fiziopatologiei.

A. Câmpeanu, A Iliesiu et al au studiat intens, prin numeroase studii conduse în România, relațiile dintre stresul oxidativ, nivelul acidului uric seric, disfuncția endotelială și inflamație, demonstrând o interrelație puternică între aceste mecanisme fiziopatologice în boala cardiacă ischemică,

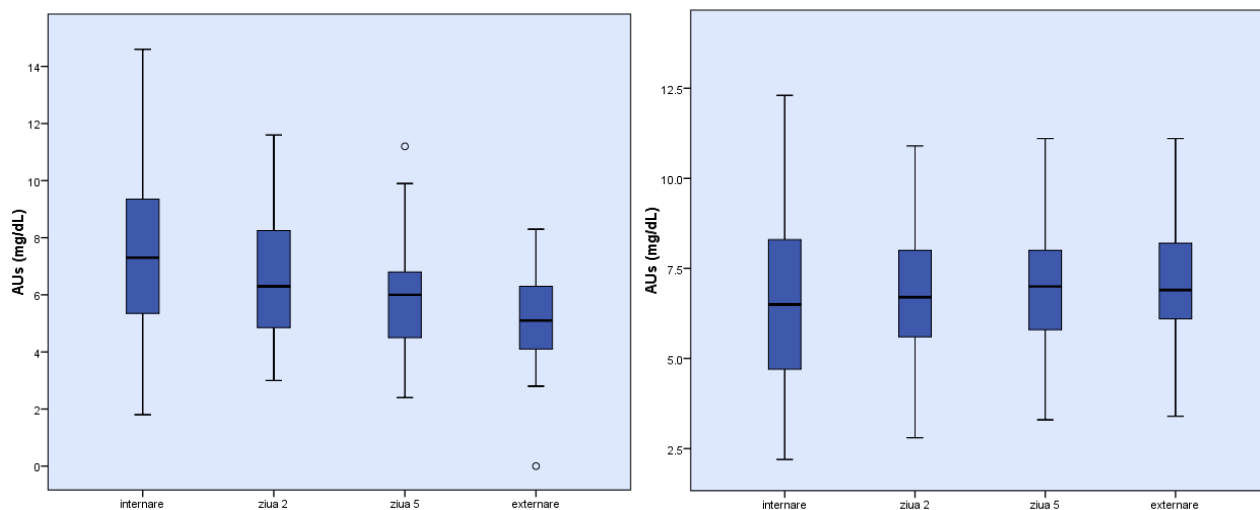
insuficiența cardiacă și hipertensiunea arterială și efectele benefice ale Allopurinolului în aceste patologii⁴³⁻⁴⁶.

Media AUs la bolnavii internați a fost de 7.03 ± 2.39 mg/dL, fără diferențe semnificative între subloturile ALLO+ și ALLO-: 7.26 ± 2.37 mg/dL versus 6.77 ± 2.41 mg/dL ($p=0.28$). La internare 56 (52%) de subiecți aveau hiperuricemie (AUs > 7 mg/dL la bărbați și AUs > 6 mg/dL la femei), aceasta fiind martor al amplificării stresului oxidativ la acești bolnavi.

Patogeneza hiperuricemiei în ICA este multifactorială implicând anomalii ale metabolismului oxidativ, alterarea funcției renale, activarea citokinelor inflamatorii și rezistența la insulină⁵⁹. Supraproducția de AUs este totuși factorul dominant, aceasta datorându-se creșterii cantității substratului xantin-oxidazei și amplificării expresiei și activității acestei enzime de până la 10 ori în ICA⁶⁰.

Nivelul AUs s-a corelat cu cel al NT-proBNP ($R=0.252$, $p=0.009$), **cu CA125** ($R=0.234$, $p=0.02$), **cu FMD** ($R=-0.182$, $p=0.05$), **cu sideremia** ($R=0.229$, $p=0.02$), **cu RDW** ($R=0.239$, $p=0.01$) și cu markerii de retenție azotată: **creatinină** ($R=0.501$, $p<0.001$), **RFG estimată** ($R=-0.403$, $p<0.001$) și **uree serică** ($R=0.421$, $p<0.001$).

Figura 1. Evoluția AUs în timpul internării în cele 2 subloturi de bolnavi ALLO+ ALLO-



Efectul Allopurinolului asupra acidului uric pe perioada internării s-a caracterizat printr-o scădere marcată a acestuia în lotul ALLO+: de la 7.26 ± 2.37 mg/dL la internare la 5.10 ± 1.61 mg/dL la externare. În lotul martornivelul AUs a crescut semnificativ statistic pe perioada internării: de la 6.77 ± 2.41 mg/dL la 7.16 ± 2.28 mg/dL ($p=0.01$), această creștere corelându-se cu creșterea nivelului creatininei din acest sublot: $R=0.786$, $p<0.001$.

III.3.5. Funcția endotelială insuficiența cardiacă acută. Efectul Allopurinolului

Funcția endotelială a fost evaluată prin metoda vasodilatației mediate de flux (FMD), valori ale FMD sub 10 procente indicând disfuncție endotelială. Media FMD la internare a fost de $6.26 \pm 4.38\%$, fără diferențe semnificative statistic între cele 2 subloturi: $6.02 \pm 3.89\%$ în ALLO+ versus $6.52 \pm 4.87\%$ în ALLO- ($p=0.56$). 84 de subiecți (79%) au prezentat disfuncție endotelială la internare. Bolnavii cu hiperuricemie au prezentat într-o proporție mai mare disfuncție endotelială la

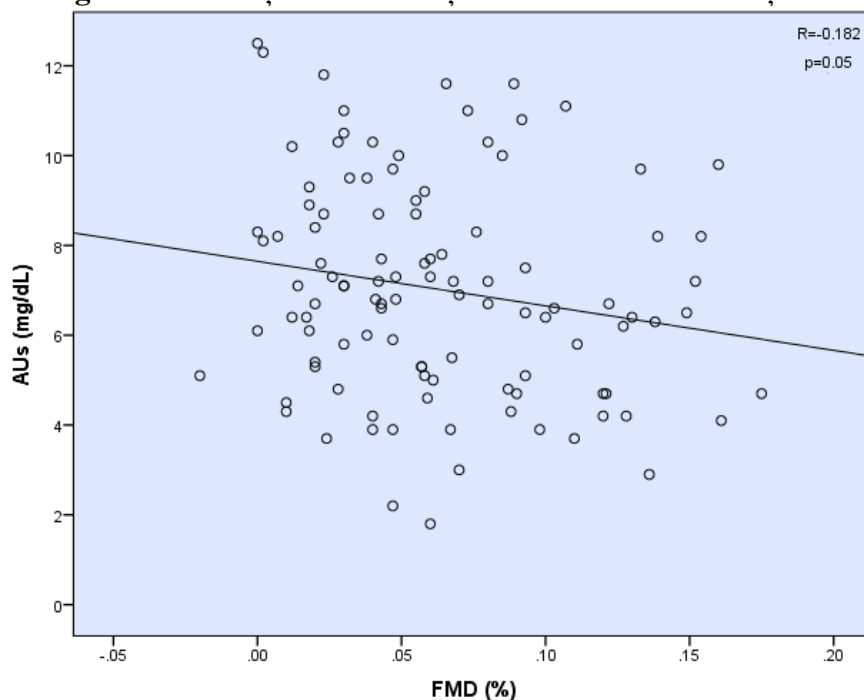
internare, în comparație cu lotul cu uricemie normală: 84% dintre subiecți versus 73% ($p=0.016$). Bolnavii cu presiuni de umplere crescute ale ventriculului stâng au prezentat disfuncție endotelială la internare într-o proporție mai mare: 90% versus 62% ($p=0.001$).

Nivelul AUs s-a corelat cu nivelul FMD la internare ($R=-0.182$, $p=0.05$) iar bolnavii care aveau disfuncție endotelială la internare aveau media AUs semnificativ mai mare decât cei cu funcție endotelială normală: 7.26 ± 2.42 mg/dL versus 6.18 ± 2.13 mg/dL ($p=0.045$). 90% (42 de subiecți) dintre bolnavii cu inflamație ($CRP > 5$ mg/L) prezentau și disfuncție endotelială ($p=0.018$).

A. Câmpeanu, A Iliesiu et al⁷⁰⁻⁷² au arătat că nivelul acidului uric seric este martor de stres oxidativ la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică, acesta fiind corelat cu gradul de disfuncție endotelială și inflamație, două mecanisme fiziopatologice importante implicate în IC cronică.

Legătura dintre acidul uric, stresul oxidativ și disfuncția endotelială este explicată prin calea de producere a acidului uric în organism, sub influența XO, cu generarea în același timp de specii reactive de oxigen, acestea având un efect direct asupra endoteliului vascular, cu scăderea cantității de NO generate^{76,77}.

Figura 2 Corelație între AUs și FMD la evaluarea inițială



Parametrii de funcție endotelială s-au corelat și cu alți parametri paraclinici urmăriți: CRP ($R=-0.224$, $p=0.02$), creatinină ($R=-0.229$, $p=0.02$) și rata de filtrare glomerulară estimată ($R=0.211$, $p=0.03$), hemoglobină ($R=0.195$, $p=0.05$), RDW ($R=-0.338$, $p<0.001$), sideremie ($R=0.213$, $p=0.03$) și parametrul de vasoreactivitate determinată prin ICG – SSVRI ($R=-0.339$, $p=0.006$).

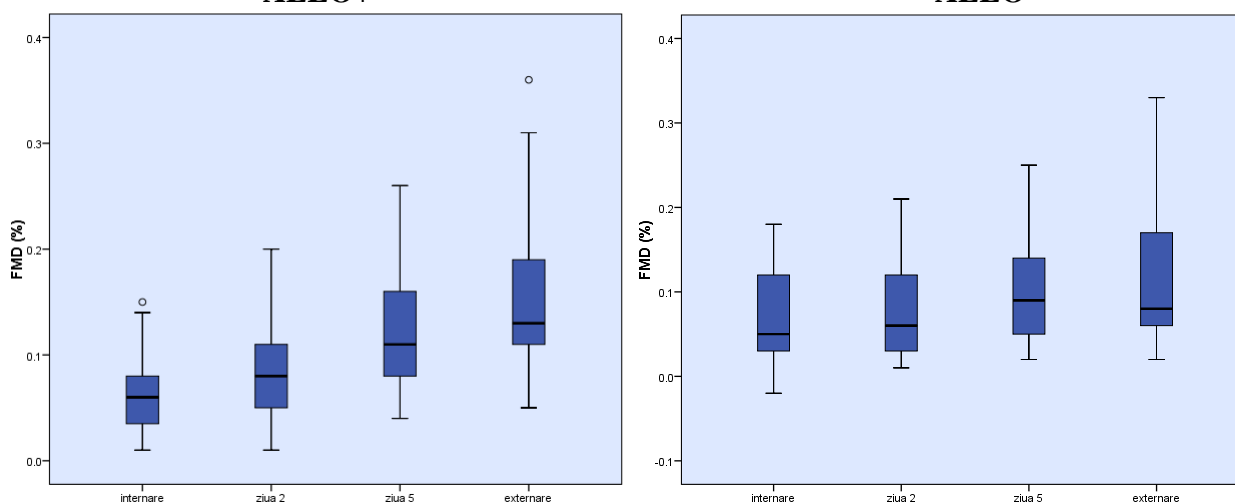
Administrarea Allopurinolului în lotul ALLO+ determină creșterea semnificativ mai mare a FMD față de lotul ALLO-: 8.67 ± 4.45 puncte procentuale versus 4.29 ± 2.62 puncte procentuale. În sublotul ALLO+ se observă o creștere constantă de la $6.02\pm 3.89\%$ la evaluarea inițială la $15.32\pm 6.77\%$ la

externare. Aceste date sugerează un efect rapid și continuu al Allopurinolului, cu ameliorare progresivă pe toată durata internării. Variația nivelului AUs nu se corelează cu variația FMD în timpul internării ($p=0.28$), sugerând astfel că efectul Allopurinolului de ameliorare a funcției endoteliale este, cel puțin în parte, independent de efectul său de scădere a uricemiei. Aceasta vine în concordanță cu studiile anterioare care au arătat că efectul Allopurinolului asupra funcției endoteliale nu se datorează per se scăderii AUs, ci reducerii stresului oxidativ la nivel vascular⁷⁵. Folosind doze echivalente de Allopurinol și Probenecid, care au produs scăderea similară a AUs, autorii au dovedit că Probenecidul practic nu are efect asupra funcției endoteliale⁶⁷.

În subplotul de bolnavi cu hiperuricemie tratați cu Allopurinol se evidențiază o creștere mai importantă a FMD față de subiecții din ALLO+ cu uricemie normală la internare: o creștere de 10.41 ± 5.91 puncte procentuale versus 6.26 ± 3.95 puncte procentuale ($p=0.012$).

La bolnavii din lotul martor (ALLO-), care au urmat schema de tratament recomandată de ghidurile europene (cu creșterea dozei de diuretic cu cel puțin 50%), se observă o ușoară ameliorare a funcției endoteliale pe perioada internării: de la $6.52 \pm 4.87\%$ la includerea în studiu la $11.51 \pm 5.13\%$ la externare, confirmând că disfuncția endotelială este un mecanism fiziopatologic important în decompensarea insuficienței cardiace, ce pare a se ameliora ușor odată cu ameliorarea clinică.

Figura 3. Evoluția FMD în timpul internării în cele 2 subploturi de bolnavi ALLO+ ALLO-



III.3.6. Importanța evaluării hemodinamice prin ICG în lotul studiat

Măsurarea parametrilor hemodinamici prin bioimpedanță toracică la bolnavii cu ICA internați în spital este o soluție ieftină, cu riscuri minime, care aduce informații despre mecanismele fiziopatologice implicate în decompensarea cardiacă și despre consecințele hemodinamice, informații ce ar putea ajuta la optimizarea terapiei.

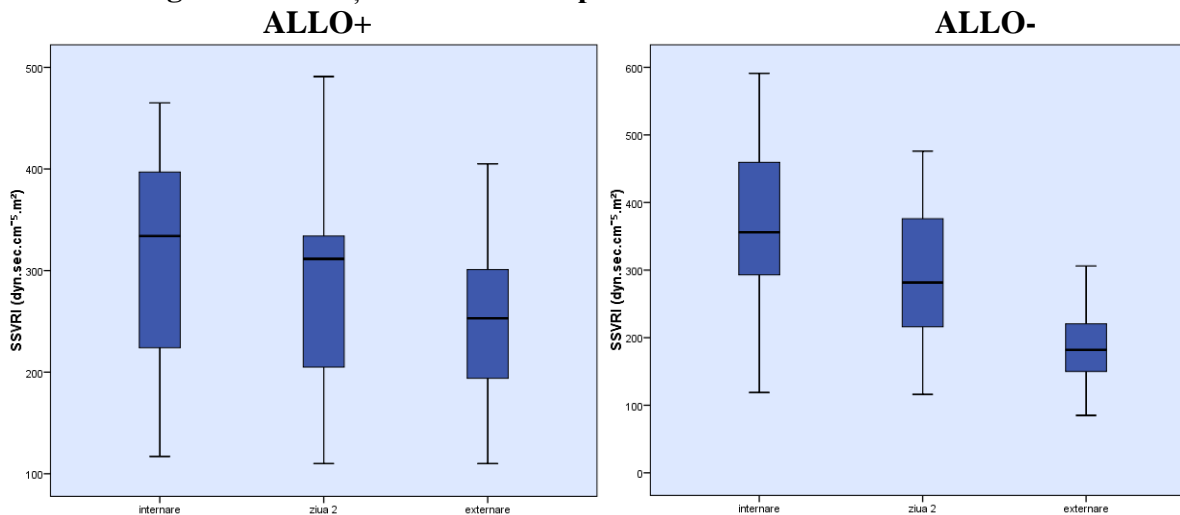
În lotul de bolnavi cu ICA față de un lot martor de subiecți hipertensivi controlați terapeutic se observă o scădere semnificativă statistic a indexului cardiac (1.90 ± 0.75 versus 3.91 ± 2.39 l/min/m²), a indexului bătaie a VS (24 ± 12 versus 55.3 ± 30.6 ml/bătaie/m²), a indexului de status inotrop (0.54 ± 0.25 versus 1.01 ± 0.44 sec⁻²) și a indexului de lucru mecanic al VS (30 ± 17 versus 79 ± 42 g m/m²) și o creștere semnificativă statistică a indexul rezistenței vasculare sistemice (SSVRI): 360 ± 101 dyn.sec.cm⁻⁵.m² versus 197 ± 125 dyn.sec.cm⁻⁵.m² ($p < 0.001$). Pacientul care prezintă o

decompensare a insuficienței cardiace are: hipocronotropism (83%), hipoinotropism (85%) hipervolemie (95%) și vasoconstricție periferică (85%).

FEVS s-a corelat cu parametrii de contractilitate evaluați prin ICG: SI(R=0.290, p=0.019) LSWI(R=0.306, p=0.013).

Deși frecvența cardiacă medie în lotul cu ICA a fost de 92±24 bătăi/minut, mai mult de 80% dintre subiecți prezentau hipocronotropism, arătând ca o creștere a frecvenței cardiace nu este, de cele mai multe ori, un mecanism compensator eficient pentru a atinge un index cardiac normal.

Figura 4. Evoluția SSVRI în timpul internării în cele 2 subloturi de bolnavi



Valoarea medie a indexului rezistenței vasculare sistemice (SSVRI) s-a corelat cu procentul FMD: R=-0.339, p=0.006, iar subiecții cu disfuncție endotelială au avut o medie a SSVRI semnificativ mai mare față de cei fără disfuncție endotelială. De asemenea, variația de la disfuncție endotelială la funcție endotelială în limite normale s-a corelat cu variația indexului de rezistență vasculară periferică (p=0.015), demonstrând că un mecanism important al decompensării IC este vasoconstricția periferică secundară disfuncției endoteliale.

Parametrii de contractilitate miocardică și parametrul de rezistență vasculară periferică s-au ameliorat semnificativ pe perioada internării, această ameliorare fiind mai accentuată în grupul ALLO+.

III.4. EVOLUȚIA CLINICĂ ȘI BIOLOGICĂ A LOTULUI STUDIAT

Evoluția clinică a bolnavilor a fost mai bună în sublotul celor tratați cu Allopurinol față de lotul martor, aceștia încadrându-se într-o proporție mai mare în clasa funcțională NYHA II, față de ALLO- unde proporția este mai mare în clasa funcțională NYHA III (p=0.05). În timpul spitalizării au fost raportate 5 decese (2 cazuri în ALLO+ și 3 cazuri în ALLO-).

Frecvența cardiacă la externare a scăzut semnificativ față de momentul internării: de la 92±25 bătăi/minut la 72±11 bătăi/minut, iar scăderea în greutate a fost în medie de 4±2.5 kg. Din punct de vedere biologic s-a constatat o scădere semnificativă statistic a nivelului NT-proBNP: de la 4049±2095 pg/mL la 2353±1313 pg/mL, a nivelului CA125 de la 53±33U/mL la 34±17 U/mL și a nivelului CRP: de la 6.4±4.4 mg/L la 3.1±1.5 mg/L.

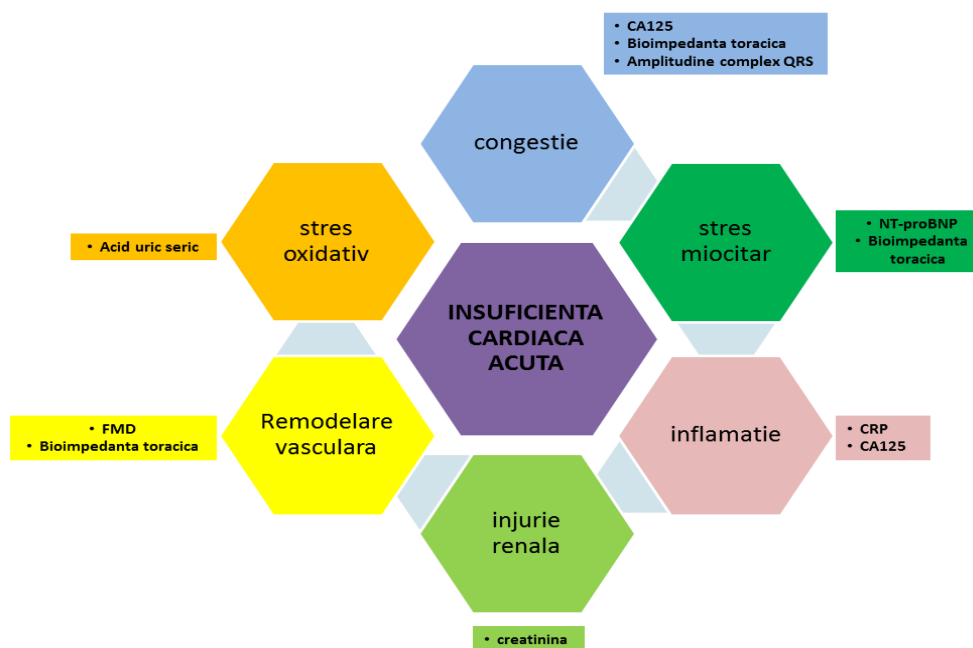
În primele 3 luni după externare (în perioada de urmărire) au fost înregistrate 7 decese iar 27 de subiecți au fost reinternați pentru decompensarea insuficienței cardiace. Bolnavii respitalizați au prezentat aceleași caracteristici clinice ca la evaluarea inițială și valori ale NT-proBNP, CA125 și CRP între valorile de la internare și cele de la externare. Nivelul AUs și procentul FMD la bolnavii reinternați au fost similare cu cele observate la evaluarea inițială.

IV. „STRATEGIA MULTI-BIOMARKER” PENTRU BOLNAVII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ INTERNAȚI ÎN SPITAL

Rezultatele obținute pe lotul de studiu de 107 subiecți internați în spital cu insuficiență cardiacă demonstrează utilitatea unei “strategii multi-biomarker” în evaluarea inițială pentru stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă acută, în determinarea evoluției bolnavilor din perioada internării și în perioada vulnerabilă și în personalizarea tratamentului fiecărui subiect cu insuficiență cardiacă care necesită internare în spital.

Biomarkerii folosiți în acest studiu pun în evidență căi biologice și procese fiziopatologice diferite cum ar fi tensionarea fibrei miocardiace, suprasarcina de volum sau presiune, inflamația, injuria renală, stresul oxidativ sau disfuncția endotelială cu remodelare vasculară. **În urma acestui studiu apare necesară extinderea panelului de biomarkeri** utilizați la evaluarea inițială a unui pacient cu insuficiență cardiacă acută pentru identificarea profilului fiecărui pacient, cu evidențierea fiecărui mecanism fiziopatologic implicat (figura 5). Recomandăm evaluări seriate ale acestor biomarkeri pe perioada internării și în perioada vulnerabilă.

Figura 5. Panel de biomarkeri de recomandat pentru evaluarea bolnavilor cu ICA:



Acest panel de biomarkeri oferă suportul rațional fiziopatologic necesar oricărui clinician, ajutând la formarea unui plan coerent de management, contribuind la individualizarea și monitorizarea tratamentului.

Panel de biomarkeri recomandat pentru evaluarea bolnavilor cu ICA:

- Hemogramă cu urmărire în evoluție a RDW
- NT-proBNP
- CA125
- Proteina C reactivă
- Acid uric seric
- Creatinină
- Sideremie
- Ionogramă (Sodiu, Potasiu)
- Trasee EKG seriate cu urmărirea amplitudinii complexului QRS
- Evaluarea în dinamică a funcției endoteliale prin metoda vasodilatației mediate de flux
- Evaluare în dinamică a parametrilor hemodinamici prin bioimpedanță transtoracică
- Monitorizare Holter EKG pentru identificarea aritmiilor ventriculare și evaluarea HRV

V. CONCLUZII

Studiul clinic randomizat “*Valoarea biomarkerilor în determinarea diagnosticului, tratamentului și evoluției bolnavilor cu insuficiență cardiacă internaji în spital*”, realizat pe un lot de 107 bolnavi internați în spital pentru insuficiență cardiacă acut-decompensată, a evidențiat următoarele:

1a. Valoarea medie a **NT-proBNP-ului seric** a fost de 4049 ± 2095 pg/mL, creștere semnificativă care **atestă decompensarea insuficienței cardiace** la bolnavii internați în spital, similară cu cea obținută în alte studii.

1b. Nivelul **NT-proBNP s-a corelat cu FEVS** ($R = -0.233$, $p = 0.016$), fiind mai crescut la bolnavii cu HF_rEF față de cei cu HF_pEF.

2a. 44% dintre bolnavi au prezentat **inflamație (CRP > 5 mg/L)** la internare, având o valoare medie a proteinei C reactive la internare de 6.4 ± 4.4 mg/L iar 90% dintre bolnavii care aveau inflamație (42 de subiecți) au prezentat și disfuncție endotelială ($p = 0.018$).

2b. Nivelul **proteinei C reactive** la internare s-a corelat semnificativ statistic cu calitatea vieții bolnavilor evaluată prin chestionarul MLHF ($R = 0.306$, $p = 0.002$) și cu nivelul NT-proBNP-ului la internare ($R = 0.204$, $p = 0.035$). **Evoluția nivelului proteinei C reactive** s-a corelat semnificativ statistic cu **evoluția nivelului CA125** ($R = 0.330$, $p = 0.001$) pe perioada internării, sugerând că CA125 este un marker surrogat atât pentru congestie cât și pentru inflamație sistemică.

2c. Nivelul **proteinei C reactive** la externare a scăzut semnificativ, de la 6.4 ± 4.4 mg/L la 3.2 ± 1.5 mg/L ($p < 0.001$), dar 24% dintre subiecți prezentau în continuare inflamație, cu risc de evoluție nefavorabilă a IC.

3a. **Hiponatremia** a fost prezentă la 33% dintre bolnavi la internare, cu o medie a nivelului sodiului seric de 136 ± 5 mmoli/L. În acest sublot de subiecți cu hiponatremie s-au înregistrat 3 decese pe perioada internării (dintr-un total de 5 decese) și 3 decese post-externare (dintr-un total de 7 decese în perioada de urmărire).

3b. 5% dintre subiecți au prezentat **hipopotasemie** ($K < 3.5$ mmoli/L) la internare și 6% **hiperpotasemie** ($K > 4.5$ mmoli/L) cu o medie a valorilor potasiului seric de 4.41 ± 0.56 mmoli/L.

4. Nivelul **hemoglobinei, al RDW și cel al sideremiei** s-au corelat cu funcția renală, dar și cu markeri de inflamație și congestie: proteina C reactivă și CA125.

5a. Bolnavii cu **presiuni de umplere crescute** au prezentat un scor MLHF semnificativ mai ridicat la internare, sugerând că acest parametru influențează calitatea vieții.

5b. Bolnavii cu **presiuni de umplere crescute** au prezentat medii ale principalilor biomarkeri studiați: NT-proBNP, CA125, AUs și creatinină semnificativ mai crescute și valori semnificativ mai mici ale FMD.

6a. Toți subiecții evaluați pentru **variabilitatea ritmului sinusal** au prezentat alterarea acestei variabilități: 6 subiecți alterare ușoară, 18 subiecți alterare moderată și 5 subiecți alterare severă a variabilității ritmului sinusal.

6b. 10 subiecți prezentau valori ale **SDNN/24h sub 70 ms**, valoarea prag sub care riscul de aritmii amenințătoare de viață crește exponențial.

7. Suma **amplitudinii complexului QRS** în toate derivațiile a crescut pe perioada internării de la 255±164 mV la 290±113 mV. Variația pe perioada internării a amplitudinii complexului QRS în derivațiile membrelor s-a corelat semnificativ statistic cu variația nivelului NT-proBNP-ului ($R=-0.218$, $p=0.04$) și cu variația nivelului CA125 ($R=-0.207$, $p=0.045$), sugerând că evaluarea în dinamică a amplitudinii complexului QRS se corelează cu gradul de congestie.

8a. Media **CA125** la internare a fost de 53±33 U/mL, mult crescută față de limita superioară a normalului de 35 U/mL, fără diferențe semnificative statistic între bărbați și femei.

8b. Nivelul **CA125** s-a corelat cu FEVS ($R=-0.221$, $p=0.02$) și cu nivelul NT-proBNP-ului ($R=0.371$, $p<0.001$) și a fost semnificativ mai mare la bolnavii cu HF_rEF față de cei cu HF_pEF. Nivelul CA125 a fost mai crescut la sublotul de bolnavi cu presiuni de umplere crescute la nivelul ventriculului stâng.

8c. **CA125**, ca biomarker în ICA, ar putea aduce informații complementare peptidelor natriuretice mai ales la bolnavii obezi unde valorile NT-proBNP sunt mult scăzute: nivelul CA125 nu a fost semnificativ statistic diferit la pacienții obezi față de cei normoponderali în lotul studiat, spre deosebire de nivelul NT-proBNP.

8d. Au fost observate corelații semnificative ale **CA125** cu markeri de inflamație și de stres oxidativ: proteina C reactivă și acidul uric seric.

8e. Subiecții cu revărsat pleural au prezentat valori semnificativ mai mari ale **CA125** față de cei fără revărsat pleural, sugerând că CA125 este și marker de congestie.

8f. Nivelul **CA125** a scăzut semnificativ statistic la externare față de momentul internării: de la 53±33 la 34±17 U/mL ($p<0.001$).

8g. Corelația între nivelul **CA125** și nivelul de **NT-proBNP** devine mai puternică ($R=0.487$, $p<0.001$) după rezolvarea congestiei. CA125 care are stabilitate serică mare prin timpul de înjumătățire mai mare de 1 săptămână poate aduce informații complementare peptidelor natriuretice, care au timp de înjumătățire scurt și variabilitate mare a concentrațiilor serice.

9. Parametrul de lărgime a distribuției eritrocitare, RDW, s-a corelat semnificativ statistic cu parametrul de calitate a vieții (MLHF): $R=0.380$, $p<0.001$ și cu numărul zilelor de spitalizare: $R=0.224$, $p=0.02$.

10a. Hiperuricemia a fost prezentă la 56 (52%) din cei 107 bolnavi incluși în studiu, cu o medie a **acidului uric seric** la internare de 7.03±2.39 mg/dL, valori similare cu cele obținute în alte studii de cohortă.

10b. Prevalența mare a **hiperuricemiei** (>50%) la bolnavii internați pentru decompensarea insuficienței cardiace este martor al amplificării stresului oxidativ la acești bolnavi.

10c. Nivelul **acidului uric seric** s-a corelat semnificativ statistic cu nivelul NT-proBNP ($R=0.252$, $p=0.009$) și cu cel al CA125 ($R=0.234$, $p=0.02$).

10d. Allopurinolul, în doză de 300 mg/zi a determinat o scădere marcată și menținerea constant scăzută a nivelului AUs: de la 7.26±2.37 mg/dL la internare la 5.10±1.61 mg/dL la externare. În lotul martor nivelul AUs a crescut semnificativ statistic pe perioada internării: de la 6.77±2.41 mg/dL la

7.16±2.28 mg/dL (p=0.01), această creștere corelându-se cu creșterea nivelului creatininei din acest sublot: R=0.786, p<0.001.

10e. Implicarea **acidului uric** în progresia și decompensarea insuficienței cardiace justifică folosirea medicației hipouricemiantă, inhibitorul de xantin-oxidază, **Allopurinolul**, putând fi benefic prin efectul asupra unor mecanisme fiziopatologice importante.

11a. Disfuncția endotelială este un mecanism fiziopatologic important în decompensarea insuficienței cardiace, fiind prezentă la 79% dintre subiecții înrolați în studiu cu o medie a **FMD** la internare de 6.26±4.38%.

11b. Lotul de subiecți cu **hiperuricemie** au prezentat într-o proporție mai mare **disfuncție endotelială** la internare, în comparație cu lotul cu uricemie normală: 84% dintre subiecți versus 73% (p=0.016). De asemenea, lotul de subiecți cu presiuni de umplere crescute la nivelul ventriculului stâng au prezentat într-o proporție mai mare disfuncție endotelială la internare, față de lotul fără presiuni de umplere crescute: 90% versus 62% (p=0.001).

11c. În IC acut-decompensată există **o relație puternică între hiperuricemie și disfuncția endotelială**, AUs fiind martor al stresului oxidativ care determină disfuncție endotelială. A fost observată o corelație slabă, dar semnificativă statistic între nivelul AUs și nivelul **FMD** la internare (R=-0.182, p=0.05).

11d. Sublotul de bolnavi cu **disfuncție endotelială** la internare aveau medie a AUs semnificativ mai mare decât cei cu funcție endotelială normală: 7.26±2.42 mg/dL versus 6.18±2.13 mg/dL (p=0.045). **Apare necesară o nouă definiție a intervalului de valori normale ale acidului uric seric**, în acest studiu identificându-se un prag de apariție a disfuncției endoteliale în jurul valorii de 6 mg/dL.

11e. Nivelul **FMD** s-a corelat invers proporțional cu nivelul **proteinei C reactive** (R=-0.224, p=0.02), aceasta demonstrând că disfuncția endotelială este o consecință a stresului oxidativ și a inflamației de la nivel vascular.

11f. Allopurinolul în doză de 300 mg/zi a ameliorat funcția endotelială rapid și continuu, cu ameliorare progresivă pe toată durata internării. Bolnavii cu hiperuricemie tratați cu allopurinol au avut cea mai mare creștere a **FMD**.

11g. Ameliorarea **funcției endoteliale** nu s-a corelat cu scăderea AUs la bolnavii tratați cu Allopurinol, sugerând că efectul **Allopurinolului** de ameliorare a funcției endoteliale prin reducerea stresului oxidativ la nivel vascular este, cel puțin în parte, independent de efectul său de scădere a uricemiei.

11h. La bolnavii din lotul martor, care au urmat schema de tratament recomandată de ghidurile europene **funcția endotelială** s-a ameliorat ușor pe perioada internării: de la 6.52±4.87% la includerea în studiu la 11.51±5.13% la externare, confirmând că disfuncția endotelială este un mecanism fiziopatologic important în decompensarea insuficienței cardiace, ce pare a se ameliora ușor odată cu ameliorarea clinică.

12a. La evaluarea hemodinamică prin bioimpedanță transtoracică au fost observate la internare **scăderea parametrilor de contractilitate miocardică**: index cardiac, index bătaie a VS, index de status inotrop și index de lucru mecanic al VS și **creșterea indexului rezistenței vasculare sistemice**.

12b. Cea mai frecventă combinație în alterarea modulatorilor hemodinamici a fost concomitența hipervolemiei, hipoinotropismului și vasoconstricției: la >60% din pacienți.

12c. Parametrii de contractilitate evaluați prin **ICG** (index bătaie VS și index de lucru mecanic al VS) s-au corelatat cu FEVS.

12d. Deși frecvența cardiacă medie la internare a fost de 92 ± 24 bătăi/minut, mai mult de 80% dintre subiecți prezentau **hipocronotropism**, demonstrând că o creștere a frecvenței cardiace nu este un mecanism compensator eficient pentru a atinge un index cardiac normal.

12e. Valoarea medie a **indexului rezistenței vasculare sistemice (SSVRI)** s-a corelat cu procentul FMD: $R = -0.339$, $p = 0.006$, iar subiecții cu disfuncție endotelială au avut o medie a SSVRI semnificativ mai mare față de cei fără disfuncție endotelială.

12f. Variația de la disfuncție endotelială la funcție endotelială în limite normale s-a corelat cu **variația indexului de rezistență vasculară periferică** ($p = 0.015$), demonstrând că un mecanism important al decompensării IC este **vasoconstricția periferică secundară disfuncției endoteliale**.

12g. Parametrii de contractilitate miocardică și parametrul de rezistență vasculară periferică s-au ameliorat semnificativ pe perioada internării, această ameliorare fiind mai accentuată în grupul ALLO+.

13a. Sublotul de bolnavi tratați cu **Allopurinol** au avut o evoluție favorabilă din punct de vedere clinic, trecând într-o proporție mare într-o clasă funcțională NYHA inferioară față de lotul martor.

13b. Au fost înregistrate 5 decese în timpul spitalizării (2 cazuri în ALLO+ și 3 cazuri în ALLO-).

13c. La momentul externării a fost observată o scădere semnificativă statistic a nivelurilor **NT-proBNP -ului, CA125 și CRP**, fără diferențe semnificative statistic între cele două subloturi ALLO+ și ALLO-.

14a. În primele 3 luni după externare (în perioada de urmărire) au fost înregistrate 7 decese din 102 subiecți urmăriți: 3 cazuri în ALLO+ și 4 cazuri în ALLO-. 27% dintre subiecți au necesitat reinternare pentru decompensarea insuficienței cardiace. Astfel, rata de morbi-mortalitate în primele 3 luni după externare a fost de 33%, fără diferențe semnificative statistic între subloturile ALLO+ și ALLO-.

14b. La bolnavii care au necesitat reinternare s-au identificat valori medii ale NT-proBNP, CA125 și CRP între valorile medii de la internarea inițială și valorile medii de la externare.

14c. Nivelul AUs și procentul FMD la bolnavii reinternati au fost similare cu cele observate la evaluarea inițială. Cei care au necesitat reinternare au prezentat o valoare medie a AUs mai mare la internarea inițială față de media generală a lotului studiat: 7.50 ± 2.92 mg/dL față de 7.03 ± 2.39 mg/dL ($p < 0.001$).

15a. În studiul de față au fost puse în evidență diverse **procese fiziopatologice** implicate în decompensarea insuficienței cardiace cum ar fi tensionarea fibrei miocardiace, suprasarcina de volum și presiune, inflamația, injuria renală, stresul oxidativ sau disfuncția endotelială cu remodelare vasculară.

15b. Este necesară adoptarea unei „**strategii multi-biomarker**” în evaluarea bolnavilor internați în spital, cu evidențierea diverselor mecanisme fiziopatologice implicate în decompensare, care să ofere suportul rațional necesar oricărui clinician pentru formarea unui plan coerent de management, contribuind la individualizarea și monitorizarea tratamentului.

15c. Panel de biomarkeri recomandat pentru evaluarea bolnavilor cu ICA:

- **Hemogramă**cu urmărire în evoluție a RDW
- **NT-proBNP**
- **CA125**
- **Proteina C reactivă**
- **Acid uric seric**
- **Creatinină**
- **Sideremie**

- **Ionogramă**(Sodiu, Potasiu)
- Trasee **EKG** seriate cu urmărirea **amplitudinii complexului QRS**
- Evaluarea în dinamică a **funcției endoteliale**prin metoda vasodilatației mediate de flux
- Evaluare în dinamică a **parametrilor hemodinamici prin bioimpedanță transtoracică**
- **Monitorizare Holter EKG** pentru identificarea aritmiilor ventriculare și evaluareaHRV

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(7-8):e1--e61. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
2. Smith SA, Mentz RJ, Roessig L, et al. Using natriuretic peptides for selection of patients in acute heart failure clinical trials. *Am J Cardiol.* 2015;116(8):1304-1310. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.049.
3. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: The xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation.* 2015;131(20):1763-1771. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1). doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
5. Failure H, States U, Vary HF. Heart Failure Fact Sheet Heart Failure in the United States Deaths from Heart Failure Vary by Geography Risk Factors for Heart Failure Signs and Symptoms of Heart Failure. 2009:2009-2011.
6. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational research programme: The heart failure Pilot survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1076-1084. doi:10.1093/eurjhf/hfq154.
7. Chioncel O, Vinereanu D, Datcu M, et al. The Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) registry. *Am Heart J.* 2011;162(1):142--153.e1. doi:10.1016/j.ahj.2011.03.033.
8. Ginghina C, Dima L. *Biological Evaluation: Laboratory Tests, Serum Biomarkers.* Romanian Academy Ed.; 2010.
9. Moser DK, Mann DL. Improving outcomes in heart failure: It's not unusual beyond usual care. *Circulation.* 2002;105(24):2810-2812. doi:10.1161/01.CIR.0000021745.45349.BB.
10. Yancy C, Abraham WT. Noninvasive hemodynamic monitoring in heart failure: utilization of impedance cardiography. *Congest Heart Fail.* 2003;9(5):241-250. doi:10.1111/j.1751-7133.2003.tb00021.x.
11. Dickstein K, Cohen-solal A, McMurray JJ V, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Eur J Heart Fail.* 2016;933-989. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005.
12. Braunwald E. Heart failure. *JACC Hear Fail.* 2013;1(1):1-20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002.
13. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-1184. doi:10.1093/eurjhf/hft134.
14. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350(March):h910. doi:10.1136/bmj.h910.
15. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-839. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
16. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):537-541. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.022.
17. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract.* 2006;56(526):327-333. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1837840&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
18. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-167.
19. Gherasim L. *Progrese in Fiziologia Insuficientei Cardiace.* Infomedica; 2002.
20. Sánchez-Marteles M, Rubio Gracia J, Giménez López I. Pathophysiology of acute heart failure: a world to know. *Rev Clin Esp.* 2015;216(1):38-46. doi:10.1016/j.rce.2015.09.010.
21. Yilmaz MB, Nikolaou M, Solal AC. Tumour biomarkers in heart failure: Is there a role for CA-125? *Eur J Heart Fail.* 2011;13(6):579-583. doi:10.1093/eurjhf/hfr022.
22. Bayes-Genis A, Ordóñez-Llanos J. Multiple biomarker strategies for risk stratification in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015;443:120-125. doi:10.1016/j.cca.2014.10.023.
23. Liquori ME, Christenson RH, Collinson PO, deFilippi CR. Cardiac biomarkers in heart failure. *Clin Biochem.* 2014;47(6):327-337. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.01.032.
24. Collins SP, Levy PD, Lindsell CJ, et al. The Rationale for an Acute Heart Failure Syndromes Clinical Trials Network. *J Card Fail.* 2009;15(6):467-474. doi:10.1016/j.cardfail.2008.12.013.

25. Eugene Braunwald MD. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59. 2008;358:2148-2159.
26. Savarese G, Trimarco B, Dellegrattaglia S, et al. Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of 2,686 Patients in 12 Randomized Trials. *PLoS One*. 2013;8(3):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0058287.
27. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1943-1950. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.037.
28. Parrott CW, Quale C, Lewis DL, Ferguson S, Brunt R, Glass S. Systolic blood pressure does not reliably identify vasoactive status in chronic heart failure. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 SUPPL.):82-86. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.11.024.
29. Havelka EG, Rzechula KH, Bryant TO, Anneken SM, Kulstad EB. Correlation between impedance cardiography and b-type natriuretic peptide levels in dyspneic patients. *J Emerg Med*. 2011;40(2):146-150. doi:10.1016/j.jemermed.2008.01.019.
30. Kamath SA, Drazner MH, Tasissa G, Rogers JG, Stevenson LW, Yancy CW. Correlation of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with advanced heart failure: The BioImpedance CardioGraphy (BIG) substudy of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Eff. *Am Heart J*. 2009;158(2):217-223. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.002.
31. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159(1):21-28. doi:10.1016/j.ijcard.2011.02.001.
32. Nunez J, Llacer P, Nunez E, et al. Antigen carbohydrate 125 and creatinine on admission for prediction of renal function response following loop diuretic administration in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):516-523. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.113.
33. Monteiro S, Franco F, Costa S, et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2010;140(1):115-118. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.023.
34. Nunez J, Minana G, Nunez E, Sanchis J. Antigen carbohydrate 125 in heart failure: A promising clinical tool. *Int J Cardiol*. 2011;150(3):369-370. doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.089.
35. Turgut O, Tandogan I, Yilmaz MB, Gul I, Gurlek A. CA125 levels among patients with advanced heart failure: An emerging independent predictor for survival. *Int J Cardiol*. 2010;145(1):71. doi:10.1016/j.ijcard.2009.04.030.
36. Miñana G, Palau P, Núñez J, Sanchis J. The Tumor Marker CA125 and Heart Failure. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1752-1763. doi:10.1093/eurheartj/ehq142.
37. Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, et al. Prognostic value of C-reactive protein as an inflammatory and n-terminal probrain natriuretic peptide as a neurohumoral marker in acute heart failure (from the Korean heart failure registry). *Am J Cardiol*. 2014;113(3):511-517. doi:10.1016/j.amjcard.2013.10.022.
38. Ueland T, Gullestad L, Nymo SH, Yndestad A, Aukrust P, Askevold ET. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015;443:71-77. doi:10.1016/j.cca.2014.09.001.
39. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2008;392(1-2):1-7. doi:10.1016/j.cca.2008.02.024.
40. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J*. 1999;340 (Pt 1):143-152. doi:10.1042/0264-6021:3400143.
41. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-2870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688.
42. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1149-1160. doi:10.1016/S0735-1097(03)00994-X.
43. Iliesiu A, Campeanu A, Dusceac D. Serum uric acid and cardiovascular disease. *M{a}dica*. 2010;5(3):186-192. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352265>.
44. Campeanu A, Iliesiu A, Dusceac D, Moldoveanu, Uscoiu G. The relationship between uric acid, oxidativ stress and inflamation in chronic heart failure. *Hear Fail 2011 Final Program Goteborg*. 2011;10 (S1).
45. Iliesiu A, Campeanu A, Marta D, Parvu I. Uric Acid , Oxidative Stress and Inflammation in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Rev Rom Med Lab*. 2015;23(4):397-406. doi:10.1515/rrlm-2015-0039.
46. Campeanu A. Rolul stresului oxidativ in procesul continuu al progresiei insuficientei cardiace. *Rev Rom Cardiol*. Volumul de(4).
47. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, et al. Serum uric acid levels correlate with left atrial function and systolic right ventricular function in patients with newly diagnosed heart failure: the hellenic heart failure study. *Congest Hear Fail*. 2008;14(october):229-233. doi:10.1111/j.1751-7133.2008.00005.x.
48. Amin A, Vakilian F, Maleki M. Serum uric acid levels correlate with filling pressures in systolic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2011;17(2):80-84. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00205.x.
49. Alimonda AL, N????ez J, N????ez E, et al. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? *Eur J Intern Med*. 2009;20(1):74-79. doi:10.1016/j.ejim.2008.04.007.
50. Kurata A, Shigematsu Y, Higaki J. Sex-Related Differences in Relations of Uric Acid to Left Ventricular Hypertrophy and Remodeling in Japanese Hypertensive Patients. 2005;28(2):133-139. doi:10.1291/hypres.28.133.
51. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, et al. Prognostic Significance of Hyperuricemia in Patients with Acute Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2016:1-6. doi:10.1016/j.amjcard.2016.02.039.
52. Berezin AE, Kremzer A a, Samura T a, Berezina T a, Martovitskaya Y V. Serum uric Acid predicts declining of circulating proangiogenic mononuclear progenitor cells in chronic heart failure patients. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6(3):153-162.

- doi:10.15171/jcvtr.2014.004.
53. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart: Failure validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003;107(15):1991-1997. doi:10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
 54. Asadi A, Arhlade F, Baghdadi D, Habbal R. 0098 : Uric acid predict clinical outcomes in heart failure. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2015;7(2):178-179. doi:10.1016/S1878-6480(15)30131-2.
 55. Krishnan E, Hariri A, Dabbous O, Pandya BJ. Hyperuricemia and the Echocardiographic Measures of Myocardial Dysfunction. *Congest Hear Fail*. 2012;18(3):138-143. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00259.x.
 56. Taneja AK, Gaze D, Coats AJS, et al. Effects of nebivolol on biomarkers in elderly patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;175(2):253-260. doi:10.1016/j.ijcard.2014.05.018.
 57. Fang J, Alderman MH. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality. *Jama*. 2000;283(5):2404. doi:10.1001/jama.283.18.2404.
 58. Patel P, Arora R. Uric acid and xanthine oxidase: perspectives in chronic heart failure. *Arch Med Sci*. 2008;4(3):219-225. http://www.termedia.pl/Czasopismo/Archives_of_Medical_Science-19/Artykul-11189.
 59. Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PW, et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):279-287. doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.010.
 60. Repository ZO. University of Zurich Uric acid in chronic heart failure - current pathophysiological concepts. 2008;10(12):1269-1270.
 61. Opie LH. Allopurinol for heart failure: Novel mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):809-812. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.072.
 62. Gladden JD, Zelickson BR, Wei CC, et al. Novel insights into interactions between mitochondria and xanthine oxidase in acute cardiac volume overload. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(11):1975-1984. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.08.022.
 63. Cingolani HE, Plastino JA, Escudero EM, Mangal B, Brown J, P??rez NG. The Effect of Xanthine Oxidase Inhibition Upon Ejection Fraction in Heart Failure Patients: La Plata Study. *J Card Fail*. 2006;12(7):491-498. doi:10.1016/j.cardfail.2006.05.005.
 64. Karantalis V, Schulman IH, Hare JM. Nitroso-redox imbalance affects cardiac structure and function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(9):933-935. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.016.
 65. Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O, et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res*. 1999;85(5):437-445. doi:10.1161/01.RES.85.5.437.
 66. Farquharson CAJ, Butler R, Hill A, Belch JFF, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(2):221-226. doi:10.1161/01.CIR.0000022140.61460.1D.
 67. George J, Carr E, Davies J, Belch JFF, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006;114(23):2508-2516. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117.
 68. Dusceac D, Iliesiu A, Uscoiu G, Nistorescu D. Modificarile functiei endoteliale si ale acidului uric seric in insuficienta cardiaca. *Foai Inf medicala*. 2010;28.
 69. Erdogan D, Tayyar S, Uysal BA, et al. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2012;28(6):721-727. doi:10.1016/j.cjca.2012.04.005.
 70. Iu AIŞ, Câmpeanu A, Marta D, et al. EFFECTS OF HIGH DOSES OF ALLOPURINOL ON SERUM URIC ACID AND CARDIAC BIOMARKERS IN CHRONIC HEART FAILURE. *Farmacia*. 2015;63(4):561-567.
 71. Dusceac D, Iliesiu A, Campeanu A. Efectele allopurinolului in doze mari asupra disfunctiei endoteliale, acidului uric seric, stresului oxidativ si inflamatiei in insuficienta cardiaca cronica. *Med Mod*. 2013;20(7).
 72. Iliesiu A, Campeanu A, Dusceac D, Cristea A, Uscoiu G, Tiberiu Nanea. Efectele allopurnolului in doze mari asupra evolutiei clinice, functiei cardiace, calitatii vietii si capacitatii de efort la pacientii cu insuficienta cardiaca cronica simptomatice. *Rom J Cardiol*. 2012;Supliment.
 73. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure. Results of the OPT-CHF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(24):2301-2309. doi:10.1016/j.jacc.2008.01.068.
 74. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-3968. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590091.
 75. Hadi HAR, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):183-198. doi:10.1016/j.diabres.2008.12.013.
 76. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67(5):1739-1742. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x.
 77. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96(1):60-68. doi:10.1172/JCI118074.
 78. Baldasseroni S, Urso R, Maggioni A P, et al. Prognostic significance of serum uric acid in outpatients with chronic heart failure is complex and related to body mass index: data from the IN-CHF Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(5):442-448. doi:10.1016/j.numecd.2010.08.007.
 79. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol*. 2012;59(3):235-242. doi:10.1016/j.jjcc.2012.01.013.

80. Metra M, Cotter G, Gheorghide M, Dei Cas L, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2135-2143. doi:10.1093/eurheartj/ehs205.
81. Grodin JL, Stevens SR, de las Fuentes L, et al. Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2015;1-7. doi:10.1016/j.cardfail.2015.07.007.
82. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: An analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J*. 2007;28(8):980-988. doi:10.1093/eurheartj/ehl542.
83. Ronco C, Ciccoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1031-1042. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.077.
84. Khan SS, Campia U, Chioncel O, et al. Changes in serum potassium levels during hospitalization in patients with worsening heart failure and reduced ejection fraction (from the EVEREST trial). *Am J Cardiol*. 2015;115(6):790-796. doi:10.1016/j.amjcard.2014.12.045.
85. Neurohormonal CW, Markers I. Circulating Erythropoietin Levels and Prognosis in Patients With Congestive Heart Failure. 2005;165:1304-1309.
86. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-2448. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
87. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: An ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1872-1880. doi:10.1093/eurheartj/ehq158.
88. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1241-1251. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.040.
89. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4):575-582.e3. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.017.
90. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4):575--582.e3. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.017.
91. Xanthopoulos A, Giamouzis G, Tryposkiadis K, et al. A simple score for early risk stratification in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2016. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.131.
92. Balta S, Aydogan M, Kurt O, Karaman M, Demirkol S, Akgul EO. Red cell distribution width as a novel, simple, inexpensive predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):3049-3050. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.127.
93. Dzudie A, Milo O, Edwards C, et al. Prognostic significance of ECG abnormalities for mortality risk in acute heart failure: Insight from the Sub-Saharan Africa survey of heart failure (THESUS-HF). *J Card Fail*. 2014;20(1):45-52. doi:10.1016/j.cardfail.2013.11.005.
94. Kirdar L, Training K. Qt interval changes during the management of decompensated heart failure in the emergency care setting. 2015;(3):137-142.
95. Jarrin DC, McGrath JJ, Giovanniello S, Poirier P, Lambert M. Measurement fidelity of heart rate variability signal processing: The devil is in the details. *Int J Psychophysiol*. 2012;86(1):88-97. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.07.004.
96. Kataoka H, Madias JE. Changes in the amplitude of electrocardiogram QRS complexes during follow-up of heart failure patients. *J Electrocardiol*. 2011;44(3):394.e1--394.e9. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.12.160.
97. Skrabal F, Pichler GP, Gratze G, Holler A. Adding "hemodynamic and fluid leads" to the ECG. Part I: The electrical estimation of BNP, chronic heart failure (CHF) and extracellular fluid (ECF) accumulation. *Med Eng Phys*. 2014;36(7):896-904. doi:10.1016/j.medengphy.2014.03.015.
98. Nyboer J. *Impedance Plethysmography*. Springfield; 1959.
99. Bour J, Kellett J. Impedance cardiography - A rapid and cost-effective screening tool for cardiac disease. *Eur J Intern Med*. 2008;19(6):399-405. doi:10.1016/j.ejim.2007.07.007.
100. Sramek BB. Hemodynamics for the Seniors. 2000.
101. Parrott CW, Quale C, Lewis DL, Ferguson S, Brunt R, Glass S. Systolic blood pressure does not reliably identify vasoactive status in chronic heart failure. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 SUPPL.):82-86. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.11.024.
102. Abraham J, Abraham TP. The Role of Echocardiography in Hemodynamic Assessment in Heart Failure. *Ultrasound Clin*. 2009;4(2):149-166. doi:10.1016/j.cult.2009.04.002.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE REZULTATE DIN CERCETAREA DOCTORALĂ

Lucrări publicate in extenso ca prim autor în reviste CNCSIS B+

1. **Madalina Sorina Ababei**, Alexandru Campeanu, Diana Cornelia Nistorescu, Andreea Hodoroagea, Gabriela Uscoiu, Ioan Tiberiu Nanea. Noninvasive hemodynamic monitoring in acute decompensated heart failure. *Medicina Interna* 2017 (XIV) 2: 17-29
2. **Madalina Sorina Ababei**, Alexandru Campeanu, Diana Cornelia Nistorescu, Ondin Zaharia, Gabriela Gheorghe, Ileana Peride, Andrei Niculae, Ioan Tiberiu Nanea. The effect of Allopurinol on endothelial function, serum uric acid and NT-proBNP in acute decompensated heart failure. *Medicina Moderna* 2017 (XXIV) 1: 18-25

Lucrări acceptate la congrese internaționale, ale caror rezumate sunt publicate în reviste ISI

1. **M. Ababei**, A. Campeanu, D. Nistorescu, O. Zaharia, G. Gheorghe, T. Nanea. The effect of Allopurinol on endothelial function, serum uric acid and NT-proBNP in acute decompensated heart failure – prezentare orala la Congresul european de Cardiologie - Roma, 2016 (Abstract No. 1125) si rezumat publicat in *European Heart Journal* (2016) 37 (Abstract Supplement), 204
2. **M. Ababei**, A. Campeanu, D. Nistorescu, T. Nanea. The evolution of endothelial dysfunction, serum uric acid and NT-proBNP in decompensated chronic heart failure - rezumat acceptat pentru sesiunea poster la Congresul European de Insuficienta cardiaca si mondial de Insuficienta cardiaca acuta - Florenta, 2016 (Abstract No. 60879) si publicat in *European Journal of Heart Failure Abstracts Supplement* (2016) 18 (Supplement 1), 328

Capitole de carte

1. Alexandru Campeanu, Adriana Iliesiu, **Madalina Ababei** and Tiberiu Nanea: “Serum uric acid in acute heart failure syndromes” - “Uric Acid: Detection, Applications and Role in Health and Disease”, Editura Nova Science 2016, ISBN: 978-1-53610-287-1

Lucrări prezentate la congrese naționale, ale caror rezumate sunt publicate în reviste CNCSISB+

1. **Mădălina Ababei**, Alexandru Câmpeanu, Ana Ciobanu, Maria Deaconu, T. Nanea. Disfuncția endotelială în insuficiența cardiacă cronică acut-decompensată. Efectele inhibării Xantin- Oxidazei cu Allopurinol, prezentare orala la Congresul National de Medicina Interna, Calimanesti-Caciulata, 2017 si rezumat publicat in *Revista de Medicina Interna* 2017, volumul de rezumate
2. **M. Ababei**, A. Campeanu, D.C. Nistorescu, O. R. I Zaharia, G. Gheorghe, I. T. Nanea. Efectul Allopurinolului asupra functiei endoteliale, acidului uric seric si NT-proBNP in insuficienta cardiaca acut decompensata, rezumat acceptat pentru sesiunea poster la Congresul National de Cardiologie – Sinaia, 2016 si publicat in *Revista Romana de Cardiologie* 2016, volumul de rezumate

Alte lucrări rezultate din cercetarea doctorală

1. **M. Ababei**, A. Campeanu, D. Nistorescu, O. Zaharia, G. Gheorghe, A. Iliesiu, T. Nanea. Relatii intre acidul uric seric, disfunctia endoteliala si NT-proBNP in insuficienta cardiaca acut decompensata. Rolul Allopurinolului - prezentare orala la Simpozionul “Zilele Spitalului Theodor Burgele”, 2016