

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**APRECIEREA PRIN METODE NEINVAZIVE
A DINAMICII ISCHEMICE MIOCARDICE
ÎN ANGINA PECTORALĂ STABILĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Univ. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

DOCTORAND:

Carmen Mihaela Voicu

București

2019

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

I. PARTE GENERALA

1. Intoducere.....	5
2. Notiuni de anatomie a cordului.....	6
3. Factori de risc cardiovascular.....	6
3.1. Vârsta.....	7
3.2. Sexul.....	7
3.3. Istoricul familial.....	7
3.4. Hipertensiunea arterială	7
3.5. Fumatul.....	8
3.6. Diabetul zaharat.....	8
3.7. Dislipidemia.....	8
3.8. Obezitatea.....	9
3.9. Sedentarismul.....	9
3.10. Dieta.....	9
4. Rolul metodelor neinvazive în aprecierea ischemiei miocardice în boala cardiacă ischemică.....	10
4. 1. Importanța prevenției bolilor cardiovasculare și evaluarea clinică a riscului cardiovascular.....	11
4. 2. Electrocardiograma și testul de efort.....	11
4. 3. Ecocardiografia transtoracică și transesofagiană.....	16
4. 4. Scintigrafia miocardică.....	19
5. Patogeneza leziuniilor ischemice cornice.....	23
5.1 Placa de aterom.....	23
5.2 Boala coronariană cronică.....	24

II. PARTEA SPECIALA

6. Scop si obiective.....	26
7. Material si metoda.....	27

7.1 Date generale despre structura studiului	27
7.2 Analiza metodelor de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici de imagistică non-invazivă.....	28
7.3 Analiza si evaluarea comunicării medic-pacient.....	28
7.4 Aplicarea rezultatelor revizuirilor de literatură in populația din România.....	29
7.5 Protocol de studiu.....	32
7.6 Coronarografia	45
7.7 Analiza statistică.....	46
8. Rezultate.....	47
8.1 Statistica descriptiva - Caracteristicile demografice și antecedentele bazale ale lotului studiat.....	47
8.2 Analiza metodelor de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici non-invazive.....	91
8.3 Rezultatele observate în cadrul evaluării comunicării medic-pacient.....	94
9. Discutii.....	97
10. Concluzii.....	103
11. Lucrări științifice derivate din cercetarea doctorală.....	105
12. Bibliografie.....	109
13. Anexe.....	117

1. Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt un grup de afecțiuni ale inimii și vaselor de sânge care includ bolile coronariene, bolile cerebrovasculare, boala arterială periferică, bolile reumatice cardiace, bolile cardiace congenitale și tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară[1].

BCV reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, fiind principala cauză de deces la nivel mondial. Se estimează că 17,9 milioane de oameni au murit din cauza BCV în 2016, reprezentând 31% din toate decesele globale. Totodată, se evaluări științifice estimează că peste 75% din decesele de cauza cardiovasculară au loc în țările cu subdezvoltate din punct de vedere socio-financiar[2].

Bolile coronariene reprezintă o cauză majoră de deces și dizabilitate în țările dezvoltate[3]. În anii precedenți, au existat schimbări dramatice în apariția manifestărilor majore ale bolilor cardiovasculare, în principal a bolii coronariene, precum și a bolii cerebrovasculare. Bolile cardiovasculare sunt acum recunoscute drept principala cauză de deces și dizabilitate la nivel mondial[4]. Deși mortalitatea pentru această afecțiune a prezentat fluctuații în ultimele decenii în țările occidentale, totuși cauzează aproximativ o treime din totalul deceselor la persoane cu vârste mai mari de 35 de ani în toată această perioadă de timp [5]–[7].

În același timp, bolile cardiovasculare determină un total anual de 4 milioane de decese în Europa și de 1,9 milioane de decese în Uniunea Europeană, în mare parte din cauza bolilor coronariene,[8] reprezentând 47% și 40% din toate decesele din Europa și din Europa Uniunea, respectiv[9].

Este important de constientizat că majoritatea bolilor cardiovasculare pot fi prevenite prin abordarea unor factori de risc comportamentali, cum ar fi consumul de tutun, alimentația și obezitatea nesănătoase, inactivitatea fizică și utilizarea nocivă a alcoolului, utilizând strategii preventive la nivelul întregii populații[10].

Pentru bolnavii cardiovasculari sau care prezintă o predispoziție pentru un risc cardiovascular ridicat (datorită diferiților factori de risc, ca diabetul, dislipidemia hipertensiunea arterială, factori genetici predispozanți sau boala cardiovasculară deja diagnosticată) este necesară de depistarea precoce a afecțiunii, monitorizarea și gestionarea timpurie a factorilor de risc și a leziunilor țintă folosind metode moderne de diagnostic și tratament.

2. Nouțiuni de anatomie a cordului

Cordul este un organ musculo-cavitar, de dimensiunea unui pumn închis, ce cântărește între 250 și 350 g și bate de aproximativ 100.000 de ori pe zi și de 2,5 miliarde de ori în timpul unei vieți medii. Acesta este format din două atri și doi ventriculi, separate între ele printr-un sistem valvular ce permite curgerea unidirecțională a sângelui. Sângele neoxigenat intră în atriul drept, curge în ventriculul drept și este pompat la plămâni prin arterele pulmonare, unde, la nivel alveolar, are loc schimbul gazos. Sângele oxigenat este transportat prin vene pulmonare în atriul stâng, apoi în ventriculul stâng, de unde este evaluat în timpul sistolei ventriculare, prin aortă în sistemul arterial[11]–[13].

3. Factori de risc cardiovascular

Organismul uman este supus permanent acțiunii diferiților factori intrinseci sau extrinseci, genetici, biologici, fizici sau chimici ce produc modificări permanente la nivel molecular, perturbând, în timp, funcțiile fiziologice la nivel celular și apoi la nivelul organelor și sistemelor. Acești factori poartă numele de factori de risc. La nivel mondial se tinde spre controlul factorilor de risc pentru a preveni sau a întârzia apariția patologiilor cu evoluție cronică, micșorând astfel costurile necesare tratamentului acestor boli. Pentru a atinge acest scop este necesară cunoașterea factorilor de risc influențabili și non-influențabili, pentru a preveni optim apariția bolilor cronice.

Factorii de risc ai bolilor cardiovasculare sunt multipli și sunt clasificați în factori non-influențabili – cum ar fi vârsta, sexul și istoricul familial, și factori influențabili: hipertensiunea arterială, fumat, dislipidemia, obezitatea, sedentarismul și dieta.

3.1. Vârsta

Prevalența bolilor cardiovasculare a crescut odată cu creșterea vârstei populației. La vârstnici miocardul suferă modificări discrete chiar în absența unei patologii cardiace. Datorită fibrozei miocardice specifice, elasticitatea miocardului diminuează, afectând funcția lusitropă. Rezultatul este diminuarea umplerii diastolice ventriculare, volumul de sânge din ventricul diminuează, scăzând astfel debitul cardiac, în absența unei patologii cardiace. În condițiile unei boli cardiovasculare, ce apare pe fondul modificărilor specifice vârstei, acestea pot agrava patologia sau pot reprezenta o problemă în alegerea conduitei terapeutice necesare[14]–[17].

3. 2. Sexul

Subiecții de sex masculin prezintă un risc mai mare pentru bolile cardiovasculare față de femeile în premenopauză. După instalarea climaxului, atât bărbații, cât și femeile prezintă risc similar. Riscul de apariție al accidentului vascular cerebral este similar pentru cele două sexe[14]–[17].

3. 3. Istoricul familial

Antecedentele heredocolaterale sunt un indicator predictiv pentru boala cardiovasculară. Pentru un subiect ce prezintă în antecedente o ruda de gradul I care a dezvoltat o boală coronariană sau un AVC până la vârsta de 55 de ani (pentru o ruda de sex masculin) sau înainte de 65 de ani (pentru o rudă de sex feminin) riscul de dezvoltare a bolii cardiovasculare crește[14]–[17].

3. 4. Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este definită ca fiind valoarea tensiunii arteriale sistolice mai mare sau egală cu 140mmHg sau cea diastolică mai mare sau egală cu 90mmHg[15]. La nivel mondial hipertensiunea arterială reprezintă cauza principală de moarte prematură, acești pacienți dezvoltând complicații cardiovasculare mai repede decât pacienții cu valori tensionale normale. Hipertensiunea arterială este numită și ”ucigașul silențios”, deoarece simptomatologia este de cele mai multe ori foarte discretă sau chiar absentă, pacienții neglijând prezența valorilor crescute ale tensiunii arteriale[15], [16]. În studii recente s-a demonstrat ca peste 50% din cazurile de boli cardiovasculare apar la pacienți cu valori tensionale sub 145mmHg, iar 14% din decese și 6% din cazurile de handicap au fost cauzate de nivelele suboptimale ale tensiunii arteriale[18].

3. 5. Fumatul

Majoritatea cercetătorilor consideră că fumatul este cea mai prevenibilă cauză de deces din lume, existând în prezent peste 1,3 miliarde de fumători. Fumatul este mai frecvent în rândul bărbaților din țările în curs de dezvoltare. S-a demonstrat că fumatul pasiv este, de asemenea, factor de risc cardiovascular, crescând incidența bolilor cardiovasculare de 1,3 față de nefumători, efectele expunerii cronice la fumul de țigară având un efect substanțial, rapid și similar cu cel al fumătorilor activi[14]–[17]. S-a demonstrat, de asemenea, că renunțarea la

fumat reduce substanțial riscul de boalăcardiovasculară în 2 ani, pentru ca la 15 ani riscul să fie similar cu al unui nefumator.

3. 6. Diabetul zaharat

Creșterea ratei obezității, creșterea vârstei populației și urbanizarea, au crescut incidența și prevalența diabetului zaharat de tip 2. Mortalitatea datorată diabetului este, de asemenea, în creștere, acesta fiind responsabil de aproximativ 1,3 milioane de decese în 2008[16] și se estimează ca acestea vor crește cu 50% în 10 ani⁵. Riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat este de 2-3 ori mai ridicat decât în populație, riscul fiind mult mai mare pentru femeile cu diabet zaharat decât pentru bărbați. De asemenea, prognosticul pacienților în urma unui eveniment cardiovascular este mai rezervat decât la pacienții fără diabet zaharat[14]–[18].

3.7. Dislipidemia

Dislipidemia este definită de creșterea nivelului plasmatic al colesterolului peste 200mg/dl sau creșterea trigliceridelor serice peste 150mg/dl.⁸ Nivelul lipidelor plasmatică tinde să fie crescut în țările în curs de dezvoltare și în cele dezvoltate și în mediul urban față de mediul rural. Aceste diferențe sunt date de regimul alimentar și de stilul de viață.

Nivelul crescut al colesterolului din sange reprezintă factor de risc pentru bolile cardiovasculare și pentru accidentul vascular cerebral, iar scăderea acestuia reduce semnificativ riscul cardiovascular[14]–[18].

3. 8. Obezitatea

Obezitatea reprezintă un factor important în patologia cardiovasculară, împreună cu hipertensiunea arterială, dislipidemia și diabetul zaharat. Rata obezității este în creștere, mai ales în rândul femeilor din țările în curs de dezvoltare. Cauzele apariției obezității includ tipul dietei (consumul crescut de lipide, consumul excesiv de dulciuri hipercalorice și alimentele de origine animală), sedentarismul și urbanizarea[16], [17].

3. 9. Sedentarismul

Sedentarismul reprezintă o problemă a țărilor dezvoltate, datorită fenomenului de urbanizare, ce a determinat introducerea mijloacelor mecanizate de transport și trecerea de la munca fizică – în agricultură, la meseriile sedentare – la birou. Conform ghidurilor

internațională este recomandat efort fizic moderat minimum 30 min, de cel puțin 5 ori pe săptămână, sau efort fizic intens timp de 20 min de 3 ori pe săptămână pentru a preveni apariția bolilor cardiovasculare[16], [17].

Sedentarismul reprezintă un factor de risc cardiovascular și un factor de risc de mortalitate, persoanele sedentare având un risc de 20-30% mai mare de a dezvolta una dintre afecțiunile cu mortalitate ridicată[14], [16], [17].

3. 10. Dieta

Urbanizarea, industrializarea și descoperirile ultimului secol au condus la modificări semnificative ale stilului de viață și ale alimentației, mancarea fiind în principal procesată termic în detrimentul legumelor și fructelor proaspete, se consumă în principal carne roșie, nutrienții principali din alimentație sunt reprezentați de glucide și lipide și cu un conținut ridicat de sare, alimentele fiind hipercalorice. În ultimii 30 de ani cantitatea de calorii consumată de o femeie din SUA a crescut cu 22%, iar a unui bărbat cu 7%[16]. Un element cheie al alimentației moderne este reprezentat de acizii grași saturați de origine animală și grasimile vegetale hidrogenate care conțin acizi grași cu efect aterogenic și favorizează obezitatea abdominală.

O altă caracteristică a tranziției nutriționale este introducerea băuturilor răcoritoare și alte băuturi cu conținut ridicat de zaharuri care favorizează obezitatea abdominală și apariția diabetului zaharat tip 2. Consumul de băuturi cu conținut ridicat de carbohidrați a fost asociat cu creșterea riscului de boală cardiovasculară[16], [17].

4. Patogeneza leziunilor ischemice coronare

4.1 Placa de Aterom

Ateroscleroza este cea mai frecventă cauză atât a bolii steno-ocluzive carotide cât și coronariene[71]. Formarea și progresia rapidă a plăcilor ateromatoase poate duce la evenimente cardiovasculare grave la pacienții cu ateroscleroză[72]. Ruptura unei plăci de aterom poate duce la formarea unei tromboze suprapuse care duce la ocluzia arterială completă sau embolie în aval[71].

Ateroscleroza este definită ca formarea la nivelul tunicilor interne și medii a arterelor mijlocii și mari de plăci ateromatoase .

Placa ateromatoasă creată este formată din trei regiuni:

- ateromul - o formațiune nodulară a unui material de culoare galbenă, ușor, situat central în raport cu plăcile mari și format din macrofage;
- cristale de colesterol LDL aflate în proximitatea ateromului;
- calcifierea exteriorului unor leziuni anterioare.[73]

Efectele și complicațiile acestei patologii asupra statusului de sănătate ale unui individ, constituie cauza a morbidității și mortalității la nivel mondial.

4.2 Boala coronariană cronică

Boala coronariană cronică este reprezentată de neputința vaselor de sânge de a asigura un aport constant de oxigen esențial unei corecte funcționări a inimii. Boala coronariană evoluează progresiv, evoluția putând fi asimptomatică sau cu forme de manifestare bruscă, prin infarct miocardic[74].

Principali factori de risc pentru boala coronariană cronică sunt fumatul, hipertensiunea arterială și hipercolesterolemia, diabetul zaharat, sedentarismul, obezitatea. [7].

Evaluarea corectă a factorilor de risc și utilizarea metodelor de diagnostic non-invaziv reprezintă un element extrem de important în prognosticul și evoluția acestei boli.

5. Scop și Obiective

Boala coronariană este cea mai frecventă cauză de deces în lumea dezvoltată, responsabilă pentru aproximativ 1 din 5 decese. Morbiditatea, mortalitatea și importanța socio-economică a acestei boli fac din diagnosticul precis și în timp util una dintre principalele priorități ale sistemului medical actual[74]. În România, boala coronariană are o rată crescută de decese, alături de AVC și de forme agresive de cancer.

Populația de pacienți cu boală coronariană cronică este în creștere, acești pacienți prezentând un risc ridicat pentru evenimente cardiovasculare. Astfel, managementul acestei

boli este important în prevenirea evoluției bolii și a complicațiilor[7]. Importanța analizei atât a metodelor de evaluare a a bolii coronariene cronice cât și a impactului comunicării medic-pacient în această afecțiune în populația din România reprezintă o prioritate a sistemului de sănătate național.

În acest sens am considerat esențială o analiză completă a celor doi factori menționați mai sus din punct de vedere academic. În același timp, o implementare clinică a acestor observații și o evaluare a rezultatelor la nivelul unei cohorte din România poate duce la identificarea unor particularități prezente doar în cadrul sistemului nostru de sănătate. Aceste concluzii pot influența în mod pozitiv atât incidența și mortalitatea aceste boli și pot oferi noi perspective privind prevenirea complicațiilor și identificarea unor variante optime de tratament personalizat.

Teza de față își propune ca prim obiectiv stabilirea utilității metodelor de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici de imagistică non-invazivă și evaluarea comunicării medic-pacient.

Obiectivul 1: Metode de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici de imagistică non-invazivă

Obiectivul acestui prim studiu este de a prezenta cele mai utilizate tehnici non-invazive de identificare CAD și pentru a sublinia dezvoltarea actuală a tehnologiei de imagistică și reducerea posibilă a măsurilor invazive datorită tehnicilor neinvazive. Diagnosticul bolii coronariene cronice fiind vital pentru prognostic, clasificare și tratament precoce. Actual liniile directoare arată că pacienții cu angină stabilă care sunt suspecți de CAD trebuie să urmeze un anumit protocol pentru clasificare și analiză ulterioară (conform abstractului “Methods of assessing stable coronary artery disease by non-invasive imaging techniques”).

Obiectivul 2: Comunicarea medic-pacient, o condiție esențială pentru un efectiv act medical

Comunicare eficientă medic-pacient are un rol central în construirea unei relații terapeutice medic-pacient, reprezentând unul dintre cele mai importante aspecte ale actului medical. Acest lucru este important în furnizarea de asistență medicală de înaltă calitate. În cel de-al doilea studiu realizat în cadrul acestei lucrări am identificat principalele probleme prezente în cadrul comunicării medic-pacient la nivelul populației din România.

Un al doilea obiectiv a fost reprezentat de integrarea rezultatelor obținute în cele două lucrări menționate mai sus în practica medicală curentă și evaluarea impactului acestor în evoluția și prognosticul pacienților.

6.MATERIAL SI METODĂ

6.1 Date generale despre structura studiului

Actuala teză este formată din 2 evaluări ale literaturii de specialitate și o analiză detaliată realizată pe baza rezultatelor obținute într-o cohortă din România.

6.2 Analiza metodelor de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici de imagistică non-invazivă

În vederea unei analize transparente ce reflectă standardele actuale de investigație medicală noninvazivă am realizat o revizuire de literatură ce a fost publicată în Aprilie 2019 sub titlul “Methods of assessing stable coronary artery disease by non-invasive imaging techniques”.

Conform materialului și metodelor descrise în această publicație [L1] am realizat o trecere în revistă utilizând baza de date publică PubMed, analizând toate publicațiile dintre anii 1968-2019 în ceea ce privește tema boală coronariană cronic folosind cuvinte cheie: boală coronariană, PTP, ecocardiografie la stres, SPECT, CMR, CCT). În cadrul revizuirii de literatură am inclus doar studii umane și meta-analize, publicate în engleză ce au fost citate în acest sens. În urma acestei căutări am identificat 4642 de articole ce au fost filtrate pe baza criteriilor de relevanță și factor de impact, incluzând în revizuirea finală 96 de articole.

6.3 Analiza și evaluarea comunicării medic-pacient

Pentru a putea investiga subiectul comunicării medic-pacient am realizat o revizuire sistematică a scărilor de comunicare medic-pacient validate disponibile în limba engleză și am finalizat concomitent o revizuire de literatură plecând de la aceeași bază de date publice PubMed în ceea ce privește tema “comunicarea medic-pacient”(“doctor-patient communication”) identificând 447 de articole ce au fost filtrate pe baza criteriilor de relevanță și factor de impact, incluzând în revizuirea finală 22 de articole relevante.

În urma acestui proces am decis să folosim un chestionar cu 15 întrebări folosit în evaluarea statusului de comunicare medic-pacient ce a fost implementat în etapa următoare a acestei teze. Menționez că acest chestionar este preluat din cadrul lucrării “A scale assessing doctor-patient communication in a context of acute conditions based on a systematic review” de Mélanie Sustersic et. Al. Decizia de a folosi acest chestionar public ne permite o analiză replicativă a rezultatelor studiului inițial.

6.4 Aplicarea rezultatelor revizuirilor de literatură în populația din România

Prezentul studiu este un studiu prospectiv de cohortă desfășurat în perioada ianuarie 2018 și ianuarie 2019 în cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București. Studiul a inclus 62 de pacienți spitalizați cu diagnosticul de boala coronariană cronică. Toți subiecții au dat consimțământ scris în scris înainte de înscriere și au acceptat utilizarea datelor personale și clinice.

Departamentul de Bioetică al Comitetului Colegiului Medicilor din România a aprobat studiul și protocoalele de studiu au fost aprobate de Consiliul Național de Etică al Asociației Medicilor din România din România

Date clinice:

Datele clinice ale pacienților incluși în lotul de studiu au fost obținute din foile de observație clinică consemnând următoarele informații pentru fiecare pacient :

- Date de identificare: Inițiala numelui și a prenumelui, numărul foii de observație, data internării
- Caracteristici demografice: data nașterii, vârsta, sex, rasa
- Factori de risc cardiovascular și eventualul tratament: fumat, hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat
- Antecedentele personale patologice cardiace: istoric de angină pectorală, vechimea acesteia, istoric de infarct miocardic și /sau eventual istoric de revascularizare miocardică intervențională sau chirurgicală, antecedente de insuficiență cardiacă
- Apariția tulburărilor de ritm și / sau conducere

Analiza cohorței de studiu

Date generale despre lotul de studiu:

Prezentul studiu este un studiu prospectiv de cohortă desfășurat în perioada ianuarie 2018 și ianuarie 2019 în cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București

S-au inclus 65 pacienți cu diferite forme de angina pectorală, unii dintre ei au prezentat un episod de sindrom coronarian acut, alții fără episoade acute doar cu boala coronariană ischemică.

Departamentul de Bioetică al Comitetului Colegiului Medicilor din România a aprobat studiul și protocoalele de studiu au fost aprobate de Consiliul Național de Etică al Asociației Medicilor din România din România

6.5 PROTOCOL DE STUDIU

Pacienții au fost chemați la studiu în trei etape, după cum urmează:

T1 - includerea, consultul inițial, investigații inițiale

T2 - efectuarea studiului radioizotopic

T3 - efectuarea coronarografiei

S-au consemnat următoarele date:

Date clinice

Date biologice

Electrocardiograma în 12 derivații

Ecocardiografia transtoracică

Coronarografie

Scintigrafie miocardică de stress (efort sau farmacologic cu agent vasodilatator)

La momentul includerii, definit ca T1 s-au colectat datele clinice, datele biologice, efectuându-se ECG în 12 derivații pentru excluderea unui episod de sindrom coronarian acut, ecocardiografie pentru excluderea valvulopatiilor semnificative și menționarea cineticii segmentare a Vs precum și a funcției sistolice a VS.

LA T2 s-a efectuat explorarea imagistica noninvaziva prin scintigrafie miocardica de stress. A fost necesar un timp ulterior includerii pentru efectuarea acestei investigatii deoarece disponibilitatea radiotrasorului este discontinua, pacientii au fost grupati in loturi de cate 25, numar maxim de explorari efectuable la un generator de isotop radioactiv.

T3 reperzinta momentul efectuarii explorarii invazive dictate de rezultatele obtinute la scintigrafia miocardica de stress.

Parametrii urmăriți

Date clinice

Datele clinice ale pacienților incluși în lotul de studiu au fost obținute din foile de observație clinică și introduse într - o bază de date de tip Excell în care am consemnat pentru fiecare pacient următoarele:

Date pasaportale: Nume prenume

Caracteristici demografice: data nașterii, vârsta, sex

- Antecedentele personale patologice : istoric de angină pectorală, caracteristicile acesteia,
- istoric de infarct miocardic
- istoric de revascularizare miocardică intervențională sau chirurgicală
- boli asociate: diabet
- boala renala cronica
- hipertensiune arteriala

La toate vizitele s-au inregistrat:

- Valori TA, AV
- e lectrocardiograma.

La toate vizitele din studiu s-a efectuat electrocardiograma în 12 derivații

Electrocardiogramele s-au efectuat cu aparatul Schiller AT 10 din laboratorul de Cardiologie Nucleara al Spitalului Clinic de Urgență București.

7.REZULTATE

Urmărind obiectivele studiului, capitolul de rezultate va fi structurat în mai multe subcapitole urmărind:

7.1 Statistica descriptiva - Caracteristicile demografice și antecedentele bazale ale lotului studiat

7.2 Rezultatele observate în cadrul metodelor de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici de imagistică non-invazivă

7.3 Rezultatele observate în cadrul evaluării comunicării medic-pacient

7.1 Statistica descriptiva - Caracteristicile demografice și antecedentele bazale ale lotului studiat

Lotul de studiu a inclus 62 de pacienți spitalizați cu diagnosticul de boala coronariană cronică. O prima analiza a fost realizată în vederea evaluării distribuției pe grupe de vârstă, astfel:

Tabel 3. Distribuția pacienților în raport cu vârsta

Categorie de vârstă	Nr.	Procent
30-39 ani	2	3.23%
40-49 ani	4	6.45%
50-59 ani	19	30.65%
60-69 ani	21	33.87%
>69 ani	16	25.81%

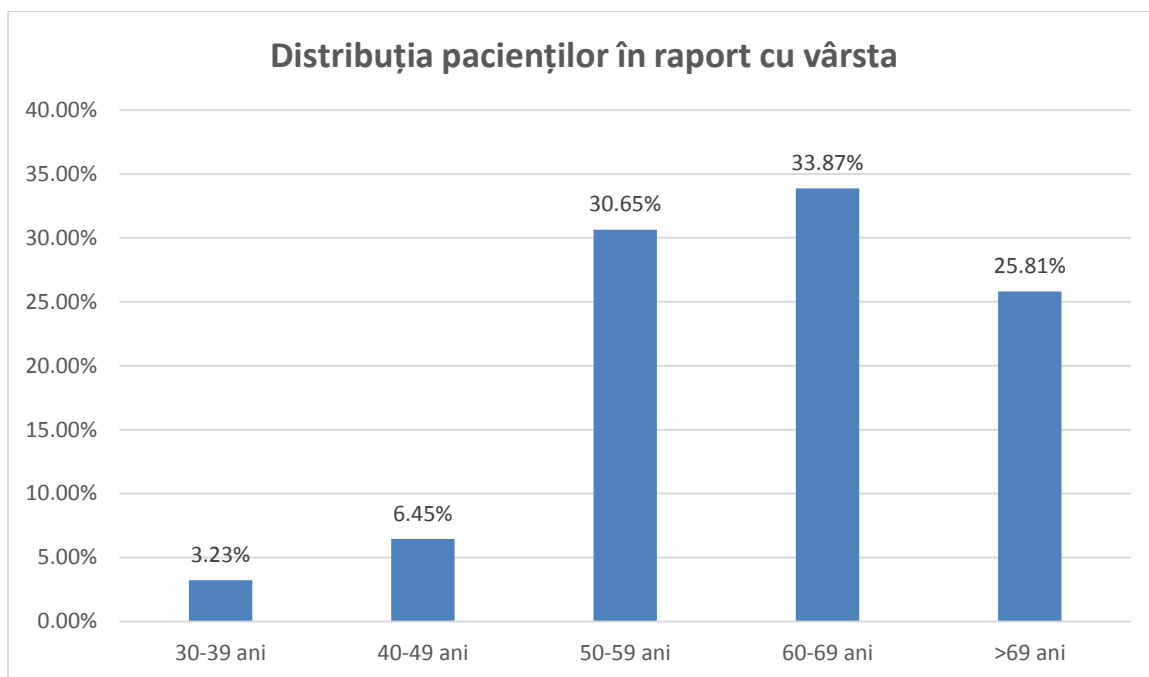


Figura 9. Distribuția pacienților în raport cu vârsta

Datele din **Tabelul 3** și **Figura 9** reprezintă distribuția pacienților în raport cu vârsta. Majoritatea pacienților din studiu au avut vârsta cuprinsă între 50-59 de ani (30.65%) și 60-69 de ani (33.87%).

Tabel 4. Distribuția pacienților în raport cu sexul

Sex	Nr.	Procent
Feminin	37	59.7%
Masculin	25	40.3%

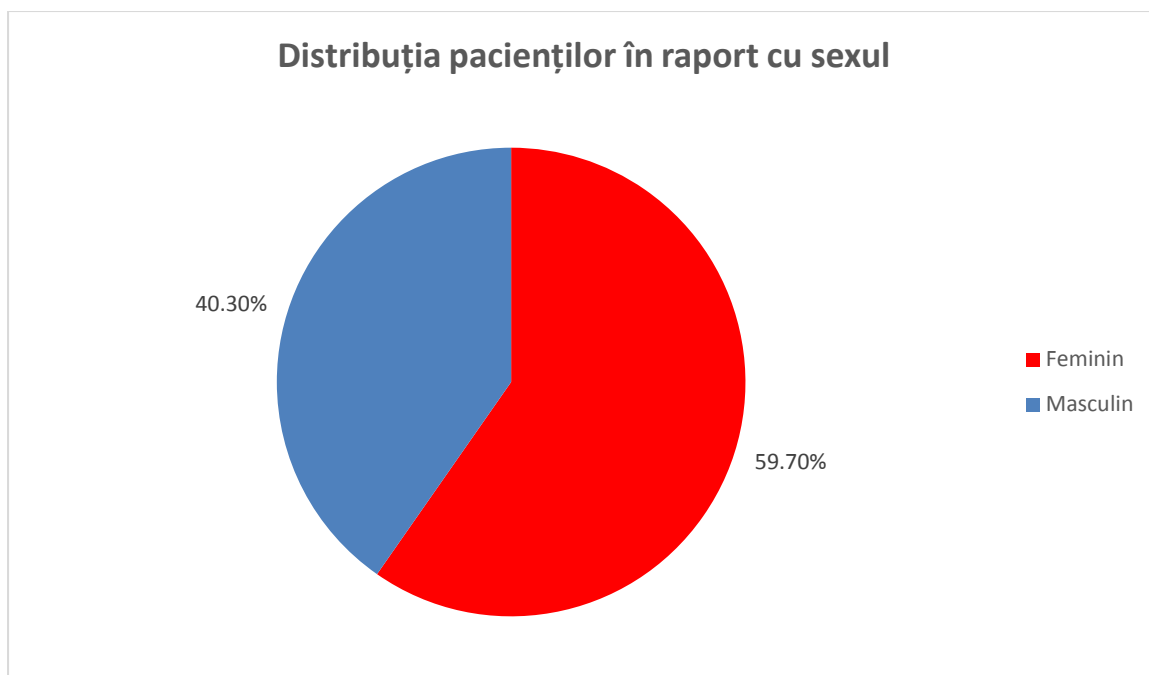


Figura 10. Distribuția pacienților în raport cu sexul

Datele din **Tabelul 4** și **Figura 10** reprezintă distribuția pacienților în raport cu sexul. Majoritatea pacienților din studiu sunt de sex feminin (59.7%).

Tabel 5. Distribuția pacienților în raport cu existența infarctului

Infarct	Nr.	Procent
Absent	46	74.2%
Prezent	16	25.8%

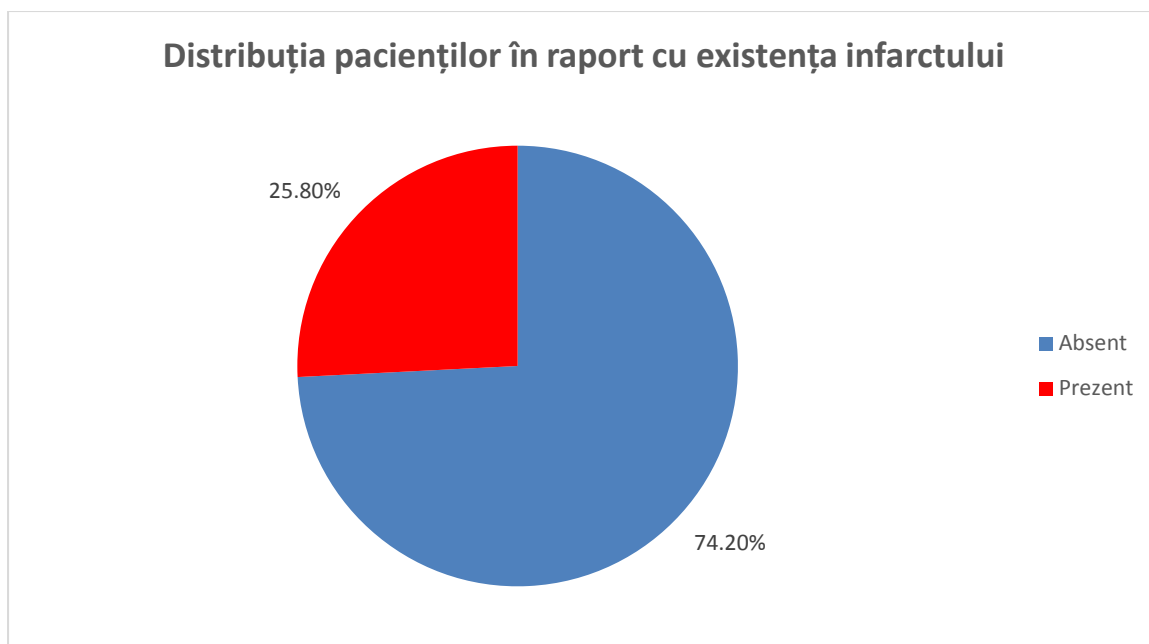


Figura 11. Distribuția pacienților în raport cu existența infarctului

Tabel 38. Compararea diferenței dintre valorile negative stress-rest ale scorului de motilitate pe artera interventriculară anterioară în raport cu gradul de stenoză pe artera interventriculară anterioară

Criteriau	Medie \pm SD	Mediana (IQR)	Rang mediu	p*
Stenoză mică (p<0.001**)	-5.94 \pm 9.903	-3 (-5.75 - -1.25)	15.31	0.029
Stenoză moderată (p=0.400**)	-9.33 \pm 4.844	-9 (-12 - -5.5)	6.33	
Stenoză critică (p=0.369**)	-3.25 \pm 2.63	-2.5 (-6 - -1.25)	17	

*Kruskal-Wallis H Test, **Shapiro-Wilk Test

7.2 Analiza metodelor de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici non-invazive

În prezent, testele funcționale și anatomice non-invazive sunt disponibile pe scară largă și sunt utilizate în conformitate cu resurse disponibile la nivel local. Cele mai importante dintre aceste variante de investigație non-invazive sunt reprezentate de: probabilitatea pre-test a SCAD, test EKG de efort, ecografie de efort, scintigrafia miocardică de perfuzie SPECT/CT, rezonanța magnetică de cord și tomografie computerizată.

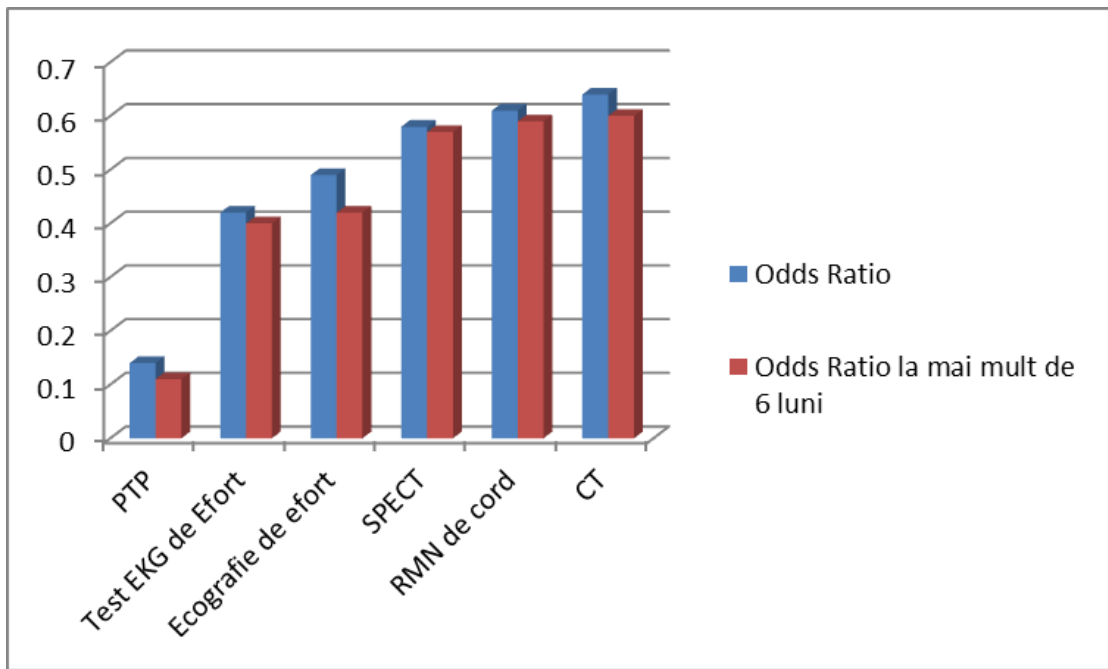
Aceste metode de evaluare au fost disponibile pentru indivizii inclusi în cohorta analizat în cadrul acestui studiu. Evaluare impactului acestora asupra prognosticului pacienților a fost evaluat conform rezultatelor raportate în cadrul lucrării „Methods of assessing stable coronary artery disease by non-invasive imaging techniques”.

Astfel observăm o distribuție dinamică a efectului protectiv al acestor metode calculat în urma unui test de asociere între acestea și impactul la nivelul evoluției bolii. Acest risc a fost evaluat și în cazul vizitelor succesive la medic, permițând astfel o perspectivă mai amplă asupra importanței acelor măsuri pe o durată mai lungă de timp.

Tabelul 42 – Impactul metodei de investigație

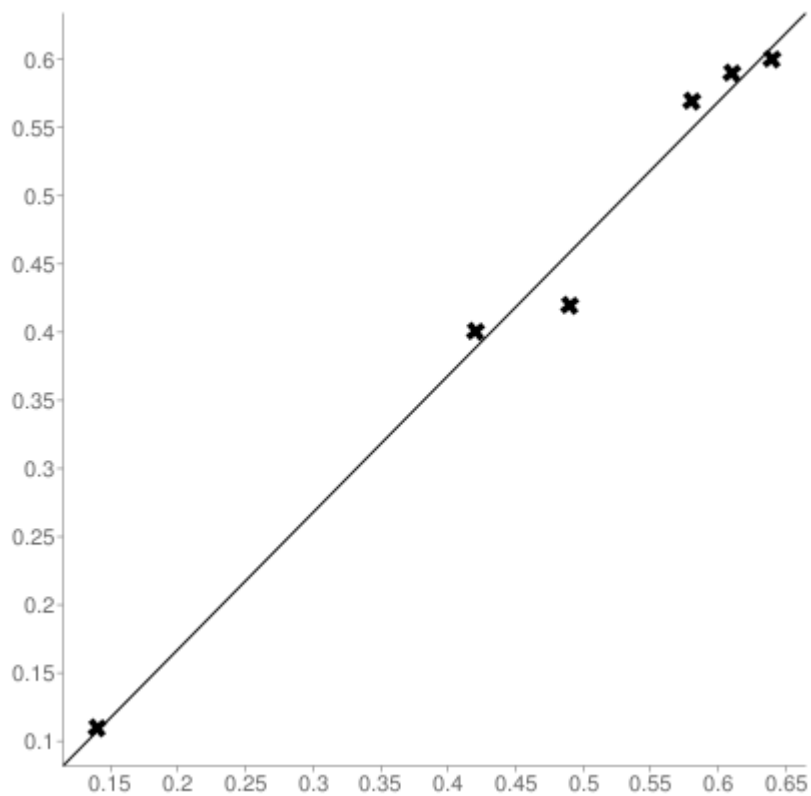
Metoda	Abreviere	Odds Ratio	Odds Ratio la mai mult de 6 luni
Probabilitatea pre-test a SCAD	PTP	0.14	0.11
Test EKG de Efort	Test EKG de Efort	0.42	0.4
Ecografie de efort	Ecografie de efort	0.49	0.42
Scintigrafia Miocardică de Perfuzie SPECT/CT	SPECT	0.58	0.57
Rezonanța magnetică de cord	RMN de cord	0.61	0.59
Tomografie computerizată	CT	0.64	0.6

Figura 44 – Repartiția Odds Ratios în raport cu metoda de analiză



O analiză statistică comparativă a celor două distribuții indică un indice de corelație de 0.9934. Regresia liniară în cazul acestui set de date este disponibilă în figura de mai jos.

Figura 45 – Regresie logistică a impactului metodelor de evaluare a bolii coronariene



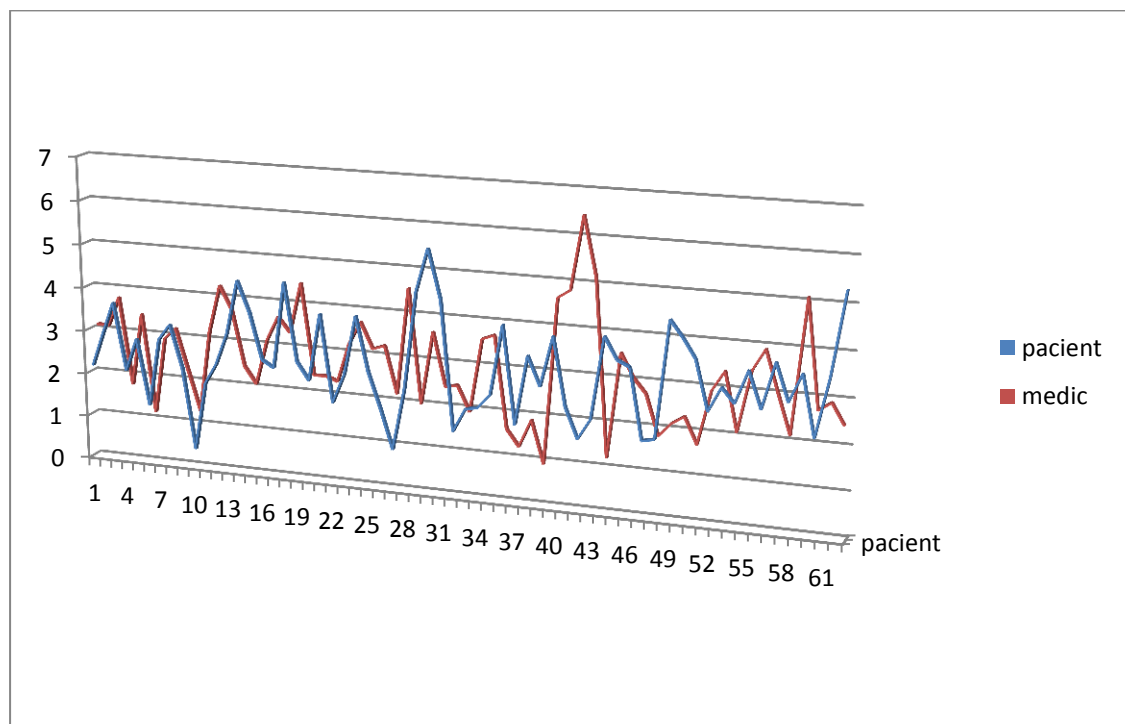
Aceste rezultate confirmă impactul pozitiv al metodelor de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici non-invazive la nivelul României, rezultat raportat anterior de literatură de specialitate. Totuși, cum au confirmat și alte studii similare, odată cu avansările tehnologice, referințele utilizate în evaluarea performanței de diagnostic ar putea deveni improprii. Evaluare continuă a acestor metode de diagnostic adaptate la profilul clinic întâlnit în cadrul unei subpopulații reprezintă singura modalitate reală de validare și cuantificare a impactului acestora în practica medicală.

5.3 Rezultatele observate în cadrul evaluării comunicării medic-pacient

Plecând de la chestionarul folosit în cadrul lucrării “A scale assessing doctor-patient communication in a context of acute conditions based on a systematic review” de Mélanie Sustersic et. Al. Utilizarea acestui chestionar public ne permite o analiză replicativă a rezultatelor studiului inițial în vederea unei înțelegeri mai bune a interacțiunii medic-pacient.

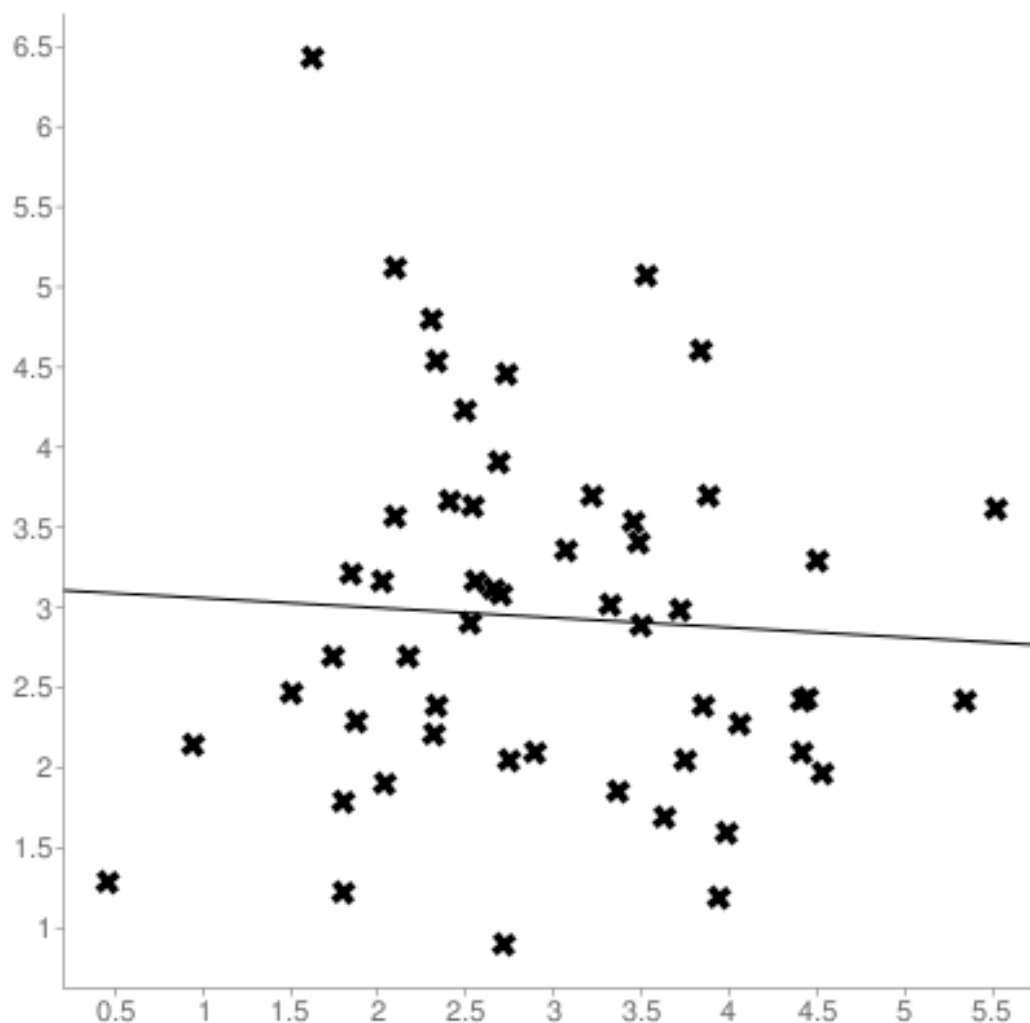
Adițional am solicitat medicului să completeze și el o variantă a aceluiași chestionar încercând să anticipeze rezultatul obținut din partea pacientului. Acest experiment a dovedit o discrepanță semnificativă între cele două seturi de rezultate așteptate. Rezultatele comparative dintre cele două seturi de date sunt disponibile în figura.

Figura 46 - Corelația dintre cele 2 seturi de rezultate



Corelatia dintre cele 2 seturi de date a fost de -0.581 iar regresia realizata este disponibila in diagram urmatoare:

Figura 47 - Regresie logistică a rezultatelor comunicarii pacient medic



Acest rezultat indica o problemă reală la nivelul comunicării medic pacient dar în acelasi timp oferă informații valoroase privind posibila remediera a acestor aspecte. O strategie mai bună de comunicare poate influenta in mod drastic atât controlul complet și agresiv al factorilor de risc cat si complianța la tratament.

8. DISCUTII

Boala coronariană este estimată a afecta 16,8 milioane de persoane în Statele Unite ale Americii; dintre acestea, 9,8 milioane au angină pectorală și aproape 8 milioane au suferit un infarct miocardic[74]. Boala coronariană cronică, reprezintă o manifestare inițial prezentă la aproximativ 50% din toți pacienții, este de obicei cauzată de obstrucția a cel puțin 1 arteră coronariană epicardică mare de către placa ateromatoasă. Importanța acestei afecțiuni la nivel populațional este important de recunoscut atât în România cât și la nivel Est-European.

Metodele de diagnostic reprezintă principalul mod de a diagnostic această boală, ele fiind împartite în două categorii:

- Metode Invazive
- Metode Non-invazive.

Deși ambele tipuri de metode prezintă o serie de avantaje și dezavantaje, în general, metodele non-invazive sunt preferate în practica medicală actuală. Această decizie este susținută de o serie de beneficii asociate acestui tip de practică. Avantajele pot fi catalogate în 2 subcategorii:

Avantaje la nivelul pacientului:

- Riscuri scăzute asociate metodei aplicate
- Riscuri scăzute privind posibilele complicații post interventional
- O perioadă de recuperare mai scurtă comparativ cu o intervenție invazivă

Avantaje la nivelul sistemului de sănătate:

- Durate mai scurte de spitalizare
- Frecvențe mai mici ale complicațiilor și costuri scăzute asociate acestora
- Mai puține vizite la doctor
- Costuri și logistică

Ambele perspective încurajează practica medicală contemporană să evalueze și utilizeze cu precădere aceste metode în situațiile adecvate. În același timp, un alt factor esențial în evoluția și prognosticul bolilor cardiace este reprezentat de comunicarea medic-pacient. Cuantificarea acestui proces este extrem de dificilă, existând un număr mare de variabile greu de standardizat în vederea unei analize statistice riguroase.

Cele două lucrări publicate în cadrul acestei teze au oferit oportunitatea creării un framework academic ce a putut permite evaluarea acestor factori în mod real într-o cohort disponibilă la momentul realizării acestui studiu. Observațiile epidemiologice ne-au condus spre o serie de ipoteze ce fac obiectul acestor discuții.

Analizând repartitia pe grupe de vârstă și sex observăm decada 60-69 de ani ca fiind cea mai afectată de aceasta boala urmata la 3 procente de decada 50-59 de ani. Acest rezultat este reflectat și de literatura de specialitate la nivel mondial, susținând în acest fel veridicitatea acestor rezultate. Distribuția pe sexe a fost reprezentata de un raport 60-40% în favoare pacienților de sex feminin. Menționez raportarea unor rezultate similare și în alte populații din Europa la nivelul altor studii.

Asocierea bolii coronariene cornice cu prezența unui infarctului reprezintă o ipoteză interesantă de explorat atât datorita importanței medicale a celor două afecțiuni cât și în vederea identificării unor factori de risc și mecanisme fiziopatologice ce au un rol important în ambele patologii. Analiza datelor acestui studiu a identificat o frecvență de 25.8 la sută a asocierii acestor 2 evenimente medicale în cadrul membrilor grupului studiat. Această observație nu ne lasă loc de foarte multe speculații științifice privind o posibilă interpretare a acestui rezultat într-un sens pur medical, concluzii similare necesitând o cohortă mai numeroasă.

Un procent important dintre pacienții incluși în studiu au prezentat în antecedente sau la momentul studiului diagnosticul de hipertensiune arterială. Astfel, 72,6 la sută au prezentat asocierea dintre boala coronariană cronică și hipertensiune arterială. O frecvență ușor crescută a fost obținută în cadrul asocierii bolii coronariene cornice cu prezența diabetului zaharat, observând un procent de 35.5 la sută această valoare fiind apropiată de raportările internaționale. Aceste două observații devin și mai interesante în momentul în care analizăm procentul restrâns de indivizi ce prezintă toate cele 3 patologii simultan. Potențiale investigații biologice adiționale pot duce la perspective științifice mai clare privind mecanismul biologic de interacțiune dintre cele 3 patologii.

O lipsă de asociere semnificativă statistic a fost observată în cazul insuficienței cardiace congestive și bolii renale cronice cu patologia studiată, frecvența fiind de 14,5 și 9,7 procente respectiv.

In cadrul distribuției pacienților în raport cu existența valorilor negative ale scorurilor investigate au fost observant o frecvența de 88.7% dintre pacienți ce au avut valori negative ale diferenței scorului de extensie, 74.2% ale scorului de severitate, 82.3% ale scorului de ischemie și 45.2% ale scorului de motilitate, scoruri globale măsurate prin însumarea diferențelor din teritoriile IVA,ACX,ACD la stress față de rest

Evaluand rezultatele analizei metodelor de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici non-invazive observam o corelatie de 0.9990 intre valorile medii obtinute pentru diferenței dintre valorile negative stress-rest pentru scorului de extensie global, scorului de severitate global, scor de ischemie globala, scorului de motilitate global, volumului telediastolic al VS si numarul de comorbiditati.

9. CONCLUZIILE TEZEI DE DOCTORAT

1. Metodelor de evaluare a bolii coronariene cronice prin tehnici non-invazive prezintă un spectru larg de investigații disponibile avand un efect cuantificabil pozitiv asupra prognosticului si evolutie pacientului.
2. Analiza managementului medical al bolii coronariene cronice trebuie sa ia in considerare atat metode de evaluare medicala cat si metode de comuincare necesare in anamneza si asigurare complianței la tratament a bolnavului.
3. In cadrul evaluarii epidemiologice, asocierea bolii coronariene cronice cu prezența unui infarctului nu a fost semnificativa doar 25.8% pacienți având un infarct în antecedente
4. Asocieri relative din punct de vedere statistic au fost observate în cazul hipertensiunii arterial cu un procent de 72,6 % si cu prezența daibetului zaharat asociat într-un procent de 35.5%
5. Pacienții cu BRC prezentă se asociază semnificativ mai frecvent cu prezența ICC de asemenea (50%) decât pacienții fără BRC (10.7%), în timp ce pacienții fără BRC s-au asociat semnificativ mai frecvent cu absența ICC.

6. Majoritatea indivizilor inclusi in studiu au avut funcție sistolică normală la rest (67.7%), doar 19.4% au avut disfuncție ușoară, 8.1% disfuncție moderată și 4.8% disfuncție severă.
7. Pacienții cu comorbidități multiple se asociază semnificativ mai frecvent cu prezența diabetului zaharat (71.4%) și cu prezența HTA (89.3%) decât pacienții cu o singură comorbiditate (5.9%) și respectiv (58.8%).
8. Metodele de investigație non-invazivă cu efectul cel mai important în cadrul studiului nostru au fost reprezentate de tomografie computerizată urmată de RMN de cord cu un efect (OR) protective de peste 0.6.
9. În cadrul investigației privind comunicarea medic-pacient am observat discrepante majore între perspectiva medicului și a pacientului privind zona de comunicare

Bibliografie (selectiva)

- [1] F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, and A. Lucia, “Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome,” *Ann. Transl. Med.*, vol. 4, no. 13, 2016.
- [2] D. Mozaffarian *et al.*, “Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update,” *Circulation*, vol. 133, no. 4, pp. e38-360, Jan. 2016.
- [3] V. L. Roger, “Epidemiology of Myocardial Infarction,” *Med. Clin. North Am.*, vol. 91, no. 4, pp. 537–552, Jul. 2007.
- [4] A. Jamee Shahwan *et al.*, “Epidemiology of coronary artery disease and stroke and associated risk factors in Gaza community -Palestine.,” *PLoS One*, vol. 14, no. 1, p. e0211131, 2019.
- [5] W. Rosamond *et al.*, “Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update,” *Circulation*, vol. 117, no. 4, pp. e25-146, Jan. 2008.
- [6] D. Lloyd-Jones *et al.*, “Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update,” *Circulation*, vol. 121, no. 7, pp. 948–954, Feb. 2010.
- [7] I. M. Lang, R. Badr-Eslam, N. Greenlaw, R. Young, and P. G. Steg, “Management and clinical outcome of stable coronary artery disease in Austria,” *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 129, no. 23–24, pp. 879–892, Dec. 2017.
- [8] M. Nichols *et al.*, “European Cardiovascular Disease Statistics 2012.” European Heart Network, 14-Nov-2012.
- [9] I. Ferreira-González, “The Epidemiology of Coronary Heart Disease,” *Rev. Española Cardiol. (English Ed.)*, vol. 67, no. 2, pp. 139–144, Feb. 2014.
- [10] R. Hajar, “Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives.,” *Heart Views*, vol. 18, no. 3, pp. 109–114, 2017.
- [11] P. A. Iaizzo, “General Features of the Cardiovascular System,” in *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*, Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 3–12.

- [12] P. Driscoll, “Gray’s Anatomy, 39th Edition,” *Emerg. Med. J.*, vol. 23, no. 6, pp. 492–492, Jun. 2006.
- [13] R. Wayne Alexander *et al.*, “Hurst’s the heart, ninth edition,” *Clin. Cardiol.*, vol. 23, no. 11, pp. 872–872, Nov. 2000.
- [14] G. Montalescot *et al.*, “2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 38, pp. 2949–3003, Oct. 2013.
- [15] B. Williams *et al.*, “2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension,” *Eur. Heart J.*, vol. 39, no. 33, pp. 3021–3104, Sep. 2018.
- [16] A. D. Association, “Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Abridged for Primary Care Providers,” *Clin. Diabetes*, vol. 37, no. 1, pp. 11–34, Jan. 2019.
- [17] F. Mach *et al.*, “2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk,” *Eur. Heart J.*, Aug. 2019.
- [18] J. Cheng *et al.*, “Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 174, no. 5, p. 773, May 2014.
- [19] M. F. Piepoli *et al.*, “2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 29, pp. 2315–2381, Aug. 2016.
- [20] S. S. Mahmood, D. Levy, R. S. Vasan, and T. J. Wang, “The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective,” *Lancet (London, England)*, vol. 383, no. 9921, pp. 999–1008, Mar. 2014.
- [21] F. M. Kusumoto, “Cardiac anatomy and electrophysiology,” in *ECG Interpretation: From Pathophysiology to Clinical Application*, Boston, MA: Springer US, 2009, pp. 3–10.
- [22] M. Beltrame, P. Compagnucci, and A. Maolo, “P-Waves Are the Main Clues for Correct ECG Interpretation,” in *New Concepts in ECG Interpretation*, Cham: Springer International Publishing, 2019, pp. 1–7.
- [23] D. Dubin, *Rapid interpretation of EKG’s : an interactive course*. Cover Pub. Co, 2000.

- [24] T. D. Miller, J. W. Askew, and N. S. Anavekar, "Noninvasive Stress Testing for Coronary Artery Disease," *Heart Fail. Clin.*, vol. 12, no. 1, pp. 65–82, Jan. 2016.
- [25] C. P. Poehling and T. L. Llewellyn, "The Effects of Submaximal and Maximal Exercise on Heart Rate Variability.," *Int. J. Exerc. Sci.*, vol. 12, no. 2, pp. 9–14, 2019.
- [26] V. S. Pargaonkar *et al.*, "Accuracy of non-invasive stress testing in women and men with angina in the absence of obstructive coronary artery disease," *Int. J. Cardiol.*, vol. 282, pp. 7–15, May 2019.
- [27] L. Haile, F. L. Goss, J. L. Andreacci, E. F. Nagle, and R. J. Robertson, "Affective and metabolic responses to self-selected intensity cycle exercise in young men," *Physiol. Behav.*, vol. 205, pp. 9–14, Jun. 2019.
- [28] C. D. Davila and J. E. Udelson, "Trials and Tribulations of Assessing New Imaging Protocols," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 11, no. 3, pp. 494–504, Mar. 2018.
- [29] E. J. Rowin, B. J. Maron, I. Olivotto, and M. S. Maron, "Role of Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 10, no. 11, pp. 1374–1386, Nov. 2017.
- [30] R. C. Hendel *et al.*, "ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging," *Circulation*, vol. 119, no. 22, pp. e561-87, Jun. 2009.
- [31] S. D. Fihn *et al.*, "2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary," *Circulation*, vol. 126, no. 25, pp. 3097–3137, Dec. 2012.
- [32] R. J. Gibbons *et al.*, "ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines).," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 40, no. 8, pp. 1531–40, Oct. 2002.
- [33] P. S. Douglas *et al.*, "Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 14, pp. 1291–1300, Apr. 2015.
- [34] D. W. Mudrick *et al.*, "Downstream procedures and outcomes after stress testing for

- chest pain without known coronary artery disease in the United States,” *Am. Heart J.*, vol. 163, no. 3, pp. 454–461, Mar. 2012.
- [35] B. W. Andrus and H. G. Welch, “Medicare Services Provided by Cardiologists in the United States: 1999–2008,” *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 5, no. 1, pp. 31–36, Jan. 2012.
- [36] American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force *et al.*, “ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 24, no. 3, pp. 229–267, Mar. 2011.
- [37] P. S. Douglas *et al.*, “ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 Appropriateness Criteria for Transthoracic and Transesophageal Echocardiography,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 20, no. 7, pp. 787–805, Jul. 2007.
- [38] P. P. Dimitrow, “Transthoracic Doppler echocardiography - noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment.,” *Cardiovasc. Ultrasound*, vol. 1, p. 4, Apr. 2003.
- [39] R. Fonseca and T. H. Marwick, “How I do it: judging appropriateness for TTE and TEE,” *Cardiovasc. Ultrasound*, vol. 12, no. 1, p. 22, Dec. 2014.
- [40] M. Takeuchi, T. Bombardini, and E. Picano, “Rational Basis of Stress Echocardiography,” in *Stress Echocardiography*, Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 53–68.
- [41] F. Rigo, “Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool.,” *Cardiovasc. Ultrasound*, vol. 3, p. 8, Mar. 2005.
- [42] F. Rigo *et al.*, “Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 91, no. 3, pp. 269–73, Feb. 2003.
- [43] L. A. Piérard, C. M. De Landsheere, C. Berthe, P. Rigo, and H. E. Kulbertus, “Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 15, no. 5, pp. 1021–31,

- Apr. 1990.
- [44] E. Picano, F. Lattanzi, M. Masini, A. Distante, and A. L'Abbate, "High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 8, no. 4, pp. 848–854, Oct. 1986.
- [45] R. Senior and A. Lahiri, "Enhanced detection of myocardial ischemia by stress dobutamine echocardiography utilizing the 'biphasic' response of wall thickening during low and high dose dobutamine infusion.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 26, no. 1, pp. 26–32, Jul. 1995.
- [46] N. P. 37. Ioan Tiberiu Nanea, Gabriela Silvia Gheorghe, Adriana Mihaela Ilietiu, Mariana Nanea, Camelia Nicolae, "Evaluarea neinvazivă a viabilității miocardice în cardiopatia ischemică," *Pract. Medicală*, vol. 4, no. 4, 2009.
- [47] K. Fox *et al.*, "Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology," *Eur. Heart J.*, vol. 27, no. 11, pp. 1341–1381, Mar. 2006.
- [48] H. D. White *et al.*, "Effect of Intravenous Streptokinase on Left Ventricular Function and Early Survival after Acute Myocardial Infarction," *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 14, pp. 850–855, Oct. 1987.
- [49] J. J. Mahmarian *et al.*, "A Multinational Study to Establish the Value of Early Adenosine Technetium-99m Sestamibi Myocardial Perfusion Imaging in Identifying a Low-Risk Group for Early Hospital Discharge After Acute Myocardial Infarction," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 12, pp. 2448–2457, Dec. 2006.
- [50] B. Schaadt and H. Kelbaek, "Age and left ventricular ejection fraction identify patients with advanced breast cancer at high risk for development of epirubicin-induced heart failure.," *J. Nucl. Cardiol.*, vol. 4, no. 6, pp. 494–501.
- [51] K. A. Brown *et al.*, "Early dipyridamole (99m)Tc-sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and postdischarge cardiac events: comparison with submaximal exercise imaging.," *Circulation*, vol. 100, no. 20, pp. 2060–6, Nov. 1999.

- [52] L. J. Shaw *et al.*, “The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 33, no. 3, pp. 661–9, Mar. 1999.
- [53] S. Underwood, B. Godman, S. Salyani, J. R. Ogle, and P. J. Ell, “Economics of Myocardial Perfusion Imaging in Europe—the EMPIRE study,” *Eur. Heart J.*, vol. 20, no. 2, pp. 157–166, Jan. 1999.
- [54] S. R. Underwood *et al.*, “Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 31, no. 2, pp. 261–291, Feb. 2004.
- [55] T. Sharir *et al.*, “Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography.,” *Circulation*, vol. 100, no. 10, pp. 1035–42, Sep. 1999.
- [56] I. Mitani, “Doxorubicin cardiotoxicity: Prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era,” *J. Nucl. Cardiol.*, vol. 10, no. 2, pp. 132–139, Mar. 2003.
- [57] M. S. Ewer *et al.*, “Reversibility of Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: New Insights Based on Clinical Course and Response to Medical Treatment,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 31, pp. 7820–7826, Nov. 2005.
- [58] P. Kiès, M. Bootsma, J. Bax, M. J. Schalij, and E. E. van der Wall, “Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Screening, diagnosis, and treatment,” *Hear. Rhythm*, vol. 3, no. 2, pp. 225–234, Feb. 2006.
- [59] J. S. Borer *et al.*, “Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance.,” *Circulation*, vol. 97, no. 6, pp. 525–34, Feb. 1998.
- [60] H. S. Hecht, M. A. Josephson, J. M. Hopkins, and B. N. Singh, “Reproducibility of equilibrium radionuclide ventriculography in patients with coronary artery disease: Response of left ventricular ejection fraction and regional wall motion to supine bicycle exercise,” *Am. Heart J.*, vol. 104, no. 3, pp. 567–574, Sep. 1982.

- [61] C. U. Cates, M. W. Kronenberg, H. W. Collins, and M. P. Sandler, "Dipyridamole radionuclide ventriculography: a test with high specificity for severe coronary artery disease.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 13, no. 4, pp. 841–51, Mar. 1989.
- [62] D. S. Dymond, C. Foster, R. P. Grenier, J. Carpenter, and D. H. Schmidt, "Peak exercise and immediate postexercise imaging for the detection of left ventricular functional abnormalities in coronary artery disease," *Am. J. Cardiol.*, vol. 53, no. 11, pp. 1532–1537, Jun. 1984.
- [63] M. Hacker *et al.*, "Clinical validation of the gated blood pool SPECT QBS® processing software in congestive heart failure patients: correlation with MUGA, first-pass RNV and 2D-echocardiography," *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 22, no. 3–4, pp. 407–416, Jun. 2006.
- [64] D. DAOU *et al.*, "Automatic quantification of right ventricular function with gated blood pool SPECT," *J. Nucl. Cardiol.*, vol. 11, no. 3, pp. 293–304, May 2004.
- [65] "Accuracy and Reproducibility of 3D-MSPECT for Estimating Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Severe Perfusion Abnormalities." [Online]. Available: <http://www.inviasolutions.com/technical-presentations/accuracy-and-reproducibility-of-3d-mspect-for-estimating-left-ventricular-ejection-fraction>. [Accessed: 13-Oct-2019].
- [66] T. L. Faber *et al.*, "Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: an integrated method.," *J. Nucl. Med.*, vol. 40, no. 4, pp. 650–9, Apr. 1999.
- [67] J. M. Wheat and G. M. Currie, "QGS ejection fraction reproducibility in gated SPECT comparing pre-filtered and post-filtered reconstruction," *Nucl. Med. Commun.*, vol. 27, no. 1, pp. 57–59, Jan. 2006.
- [68] A. Ababneh, R. R. Sciacca, B. Kim, and S. R. Bergmann, "Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes estimated with gated myocardial perfusion imaging in patients with normal exercise test results: Influence of tracer, gender, and acquisition camera," *J. Nucl. Cardiol.*, vol. 7, no. 6, pp. 661–668, Nov. 2000.
- [69] A. Rozanski, K. Nichols, S. S. Yao, S. Malholtra, R. Cohen, and E. G. DePuey, "Development and application of normal limits for left ventricular ejection fraction

- and volume measurements from ^{99m}Tc -sestamibi myocardial perfusion gates SPECT.” *J. Nucl. Med.*, vol. 41, no. 9, pp. 1445–50, Sep. 2000.
- [70] T. SHARIR *et al.*, “Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: Gender-related differences in normal limits and outcomes,” *J. Nucl. Cardiol.*, vol. 13, no. 4, pp. 495–506, Jul. 2006.
- [71] M. Spacek, D. Zemanek, M. Hutyra, M. Sluka, and M. Taborsky, “Vulnerable atherosclerotic plaque - a review of current concepts and advanced imaging,” *Biomed. Pap.*, vol. 162, no. 1, pp. 10–17, Mar. 2018.
- [72] N. Shanmugam, A. Román-Rego, P. Ong, and J. C. Kaski, “Atherosclerotic Plaque Regression: Fact or Fiction?,” *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 24, no. 4, pp. 311–317, Aug. 2010.
- [73] M. Rafieian-Kopaei, M. Setorki, M. Douadi, A. Baradaran, and H. Nasri, “Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes.” *Int. J. Prev. Med.*, vol. 5, no. 8, pp. 927–46, Aug. 2014.
- [74] A. Cassar, D. R. Holmes, C. S. Rihal, and B. J. Gersh, “Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 84, no. 12, pp. 1130–1146, Dec. 2009.