

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

616.12

R49

Valeriu Revenco, Georgeta Mihalache, Anton Stolear

# INSUFICIENȚA CARDIACĂ

---

Recomandare metodică

---

Chișinău, 2014

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVĂ

INSTITUȚIA PUBLICĂ  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

CATEDRA CARDIOLOGIE  
FACULTATEA REZIDENȚIAT ȘI SECUNDARIAT CLINIC

Valeriu Revenco, Georgeta Mihalache, Anton Stolear

# INSUFICIENȚA CARDIACĂ

*Recomandare metodică*

727807

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»  
Biblioteca Științifică Medicală

51.2

Chișinău, 2014

CZU 616.12-008.46-08

M 70

Aprobat de Consiliul metodic central postuniversitar al IP USMF "Nicolae Testemițanu", procesul-verbal nr. 5 din 15.05.2014

**Autori:** Georgeta Mihalache, dr. medicină, conferențiar universitar  
Valeriu Revenco, dr. hab. medicină, profesor universitar  
Anton Stolear, rezident cardiologie

**Recenzenți:** Aurel Grosu, dr. hab. medicină, profesor universitar  
Viorica Ochișor, dr. medicină, conferențiar universitar

**Redactor:** Galina Țurcan

**Machetare computerizată:** Ecaterina Popa

Lucrarea este destinată rezidenților și medicilor.

Mihalache, Georgeta.

Insuficiența cardiacă / Georgeta Mihalache, Valeriu Revenco, Anton Stolear. – Chișinău: S. n., 2014 (Tipogr. „Universul”). – 160 p. Com. 4970.

100 ex.

ISBN 978-9975-47-100-8

## **Lista de abrevieri**

ACCF – American College of Cardiology Foundation

AD – atriu drept

ADH – (antidiuretic hormone) hormon antidiuretic, vasopresina

AHA – American Heart Association

ALT – alanine aminotransferază

ANP – peptid natriuretic atrial

AS – atriu stâng

AST – aspartate aminotransferază

AV – atrioventricular

BCI – boală coronariană ischemică

BEM – biopsie endomiocardică

BNP – peptid natriuretic tip B

BRA – blocant al receptorilor de angiotensină

BRS – bloc de ramură stângă a fasciculului His

CABG – BPAC – by-pass Aorto-coronarian

CAVD – cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

CMD – cardiomiopatie dilatativă

CMH – cardiomiopatie hipertrofică

CMR – cardiomiopatie restrictivă

CNP – peptid natriuretic tip C

CRT-D – cardiac resynchronization therapy – terapie de resincronizare cardiacă – defibrilator

CRT-P – cardiac resynchronization therapy – terapie de resincronizare cardiacă – pacemaker

CT – computed tomography – tomografie computerizată

DC – debit cardiac

DS – debit sistolic

DZ – diabet zaharat

EKG – electrocardiogramă

EP – edem pulmonar  
EPA – edem pulmonar acut  
FA – fibrilație atrială  
FCC – frecvența contracțiilor cardiace  
FE – fracție de ejecție  
FEP – fracție de ejecție prezervată  
FER – fracție de ejecție redusă  
HbA1c – hemoglobina A1c  
H-ISDN – Hidralazine și Izosorbide Dinitrate  
HIV – human immunodeficiency virus – virusul imunodeficienței umane  
HTA – hipertensiune arterială  
HTP – hipertensiune pulmonară  
IC – insuficiență cardiacă  
IC\* – index cardiac  
ICA – insuficiență cardiacă acută  
ICC – insuficiență cardiacă cronică  
ICD (DCI) – defibrilator cardiac implantabil  
IECA – inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei  
IL – interleukine  
IM – infarct miocardic  
IMA – infarct miocardic acut  
IMC – indicele masei corporale  
iNOS – izoformă inductibilă de NO-sintaza  
LDG – lactyc dehidrogenază  
Lp – porozitate, permeabilitate  
Na – natriu, sodiu  
NA – noradrenalină  
NO – oxid nitric  
NT-pro BNP – fragmentul N-terminal al peptidului natriuretic tip B  
NYHA – New York Heart Association  
P – performanță cardiacă  
PCP – presiune capilară pulmonară  
PG – prostoglandine  
PTD – presiune telediastolică  
PUFA – polyunsaturated fatty acids – acizi grași polinesaturați  
RAAS – sistem renină-angiotensină-aldosteron

RFG – rata filtrării glomerulare  
SCA (ACS) – sindrom coronarian acut  
SCM – suport circulator mecanic  
SN – sistem nervos  
SNS – sistem nervos simpatic  
TA – tensiune arterială  
TAS – tensiune arterială sistolică  
TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha  
TRC – terapie de resincronizare cardiacă  
TSH – thyroid-stimulating hormon – hormon de stimulare tiroidiană – tirotropina  
VD – ventricul drept  
VS – ventricul stâng  
VTD – volum telediastolic ventricular

## 1. Definiția insuficienței cardiace

**Insuficiența cardiacă (IC)** este un sindrom clinic complex, fiind o urmare a unei anomalii de structură sau funcție de umplere sau ejecție ventriculară. Astfel, IC este un sindrom clinic, în care pacienții au următoarele caracteristici:

- Simptome tipice de IC (respirație dificilă în repaus sau în timpul exercițiului, fatigabilitate, oboseală, umflarea gleznelor) și
- Semne tipice de IC (tahicardie, tahipnee, raluri pulmonare, revărsat pleural, presiune venoasă jugulară crescută, edeme periferice, hepatomegalie) și
- Dovadă obiectivă de anomalie a cordului în repaus, structurală sau funcțională (cardiomegalie, zgomot trei, sufluri cardiace, anomalii ale ecocardiogramei, concentrație crescută a peptidului natriuretic) (1, 2).

Unii pacienți manifestă intoleranță la efort fizic, dar o simptomatologică săracă de retenție hidrică, în timp ce alții acuză primar edemațierea gleznelor, dispnee sau oboseală. Nu există un test solitar de diagnostic al IC. Diagnosticul de IC se stabilește ca urmare a unei abordări clinice largi, bazată pe o anamneză colectată cu acuratețe și examen clinic meticolos. Deși boala coronariană ischemică (BCI) și infarctul miocardic (IM) în anamneză prezintă o cauză majoră a IC, un șir de alți factori pot duce la dilatarea ventriculului stâng (VS) și IC și fracție de ejecție (FE) redusă. Sindromul clinic poate fi rezultatul afectării pericardului, miocardului, endocardului, valvelor cardiace, vaselor sangvine mari, precum și anumitor dereglări de metabolism, dar majoritatea pacienților prezintă simptome legate de alterarea funcției miocardului VS. Este important de subliniat că termenul de IC nu este sinonim cu cardio-

miopia sau disfuncția de VS. Acești termeni descriu posibilele cauze structurale sau funcționale de dezvoltare ale IC (1, 2).

## 2. Termeni descriptivi în insuficiența cardiacă

Pentru a caracteriza IC sunt utilizați mulți termeni suplimentari cu înțeles ușor diferit.

IC poate fi asociată cu diverse modificări ale funcției VS. Astfel, pacienții pot fi plasați în diverse categorii: de la cei cu dimensiuni normale ale VS și FE **prezervată** (FEP), până la cei cu dilatare severă și/sau FE marcat **redușă** (FER).

Se face frecvent o distincție (de altfel, arbitrară) între **IC sistolică** și **IC diastolică**. La majoritatea pacienților disfuncția sistolică și cea diastolică coexistă indiferent de FE. FE este importantă în clasificarea pacienților cu IC în contextul diferențierii pacienților în aspectul demografic, comorbidităților, prognosticului, răspunsului la tratament, precum și în contextul selectării pacienților în studii (în majoritatea trialurilor clinice pacienții au fost selectați în funcție de FE). Pacienții cu IC diastolică au simptome și/sau semne de IC și o FEP > 40-50%. Nu există un consens cu privire la valoarea limită pentru FEP. FE reprezintă volumul bătaie raportat la volumul telediastolic al cavității ventriculare respective și, astfel, este în mare măsură determinată de volumul telediastolic al cavității ventriculare. O FE sub sau peste 40% face distincția între volume telediastolice mari sau normale. Distincția a apărut pentru că în trecut cei mai mulți pacienți internați pentru investigații sau selectați în trialurile clinice prezentau inimi dilatate cu o FER < 35 sau 40% (3). Cei mai mulți pacienți cu IC au dovezi de disfuncție atât sistolică, cât și diastolică în repaus sau în timpul exercițiului. IC diastolică și sistolică nu trebuie considerate entități separate.

Valorile FE sunt dependente de tehnicile de imagistică cardiacă utilizate, metoda de analiză și operator. Deoarece alte tehnici pot indica afectarea funcției sistolice la pacienții cu FEP, este preferabilă utilizarea termenului **FEP** sau **FER** vs funcție sistolică prezervată sau redusă. Astfel, se va utiliza termenul de **ICFEP** și **ICFER** (tab. 1).



Tabelul 1. Definițiile ICFER și ICFEP

Clasificare	FE (%)	Descriere
I. IC cu FE redusă (ICFER)	$\leq 40$	De asemenea se referă și la IC sistolică. Trialurile clinice randomizate au înrolat mai ales pacienți cu ICFER și doar la acești pacienți a fost demonstrată eficacitatea tratamentului.
II. IC cu FEP (ICFEP)	$\geq 50$	De asemenea atribuită și IC diastolice. Au fost utilizate câteva criterii diferite pentru a defini mai departe ICFEP. Diagnosticul de ICFEP este o provocare, deoarece în mare măsură necesită excluderea altor cauze potențiale noncardiace de simptome sugestive IC. Tratament eficient nu a fost identificat.
a. ICFEP, de limită (borderline)	41 - 49	Acești pacienți sunt în grupul de limită sau intermediar. Caracteristicile lor, pattern-ul tratamentului și rezultatele arată similare ca acele ale pacienților cu ICFEP.
b. ICFEP, îmbunătățită	$>40$	Este recunoscut că această subgrupă de pacienți cu ICFEP anterior au avut ICFER. Acești pacienți cu îmbunătățire sau recuperare a FE pot fi clinic deosebiți de acei cu FE persistent prezervată sau redusă. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a caracteriza mai bine acești pacienți.

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu ICFER manifestă divers grad de dilatare a VS. Definiția ICFER a variat în funcție de FE (trialuri clinice randomizate la pacienți cu  $FE \leq 35\%$  sau  $\leq 40\%$  și tratament demonstrat a fi eficace). Astfel, ICFER este definită în contextul diagnosticului clinic de IC și  $FE \leq 40\%$  (disfuncție sistolică).

La pacienții cu manifestare clinică de IC, studiile au estimat prevalența unei FEP la circa 50% (criteriile de separare fiind între  $FE >40\%$  și  $\geq 55\%$ ), pacienții administrând tratament similar

ICFER, în contextul factorilor de risc și comorbidităților (3). Au fost propuse câteva **criterii** pentru a defini sindromul de ICFEP:

(a) simptome sau semne de IC;

(b) dovadă de FEP;

(c) dovadă de disfuncție diastolică VS, determinată prin Eco/Doppler sau cateterism cardiac (3).

Diagnosticul de ICFEP este mai solicitant ca urmare a necesității excluderii simptomatologiei sugestive IC, din pricina unei game vaste de cauze noncardiace. Astfel, este necesar de luat în calcul faptul că un număr de situații medicale specifice duc la un tablou clinic care mimează semnele și simptomele de IC (IC cu **debit cardiac crescut și scăzut**). Cauze obișnuite ale condițiilor cu debit crescut, mimând IC, sunt anemia, tireotxicoza, septicemia, insuficiența hepatică, șunturile arterio-venoase, boala Paget și boala beri-beri. În aceste situații, anomalia primară nu este o afecțiune de inimă și starea este reversibilă, fiind aplicat tratamentul specific. Situațiile sunt mai bine clasificate în **IC secundară** debitului circulator crescut, sunt tratabile și ar trebui excluse când este diagnosticată IC. În populația generală ICFEP prevalează în obezitate, BCI, diabet zaharat (DZ), fibrilație atrială (FA), dislipidemie, precum și la femei cu istoric de hipertensiune arterială (HTA) (3).

Deoarece unii pacienți se prezintă fără semne de supraîncărcare volemică, termenul de „insuficiență cardiacă” este preferabil termenului de „**insuficiență cardiacă congestivă**”. IC **dreaptă** sau **stângă** se referă la sindroame ce se prezintă predominant cu congestie a venelor sistemice sau pulmonare, ducând la semne de retenție hidrică cu edeme ale gleznelor și, respectiv, edem pulmonar (sau stază venoasă în vasele pulmonare). Cea mai frecventă cauză de IC dreaptă este o presiune crescută în artera pulmonară datorită insuficienței VS, ducând la hipoperfuzia rinichiului, retenție de sare și apă (hidrică) și acumularea de fluide în circulația sistemică.

**Presarcina și postsarcina** sunt termeni legați de presiunea în atriu stâng și/sau drept (adesea reflectând supraîncărcarea volemică) și lucrul miocardului (reflectând suprasarcina de presiune și impedanța crescută).

Cuvântul „**acută**“ în contextul IC poate deveni sursă de confuzii, deoarece unii clinicieni îl folosesc pentru a defini severitatea (urgența medicală sau edemul pulmonar), iar alții – pentru a indica IC decompensată, cu debut recent sau de novo. Astfel, cuvântul „**acută**” prezintă mai degrabă un indicator al timpului decât al severității. **Insuficiența cardiacă acută** (ICA) este definită ca apariția sau modificarea rapidă a semnelor și simptomelor de IC, rezultând necesitatea unui tratament urgent. ICA reprezintă, deci, apariția rapidă de simptome și semne datorate unei disfuncții de pompă cardiacă (sistolice, diastolice, a unei tulburări de ritm, a presarcinii sau postsarcinii) (1, 2). Cuvintele „**acută**”, „**avansată**” și „**decompensată**” nu trebuie folosite interschimbabil când este vorba de IC. Există o distincție între IC nou instalată, IC tranzitorie și IC cronică. **IC nou instalată (sau de novo)** se referă la prima prezentare. **IC tranzitorie** se referă la IC simptomatică pentru o perioadă limitată de timp, deși poate fi indicat tratament pe termen îndelungat. Pacienții care manifestă IC pentru o perioadă anumită de timp, deseori sunt prezentați cu **IC cronică**. Un pacient care manifestă simptomatologie de IC pe fondal de tratament, dar nu prezintă dinamică cel puțin pentru o lună, se definește ca **stabil** (tab.2).

Tabelul 2. Termeni descriptivi în insuficiența cardiacă

Termen	Manifestare
• Nou apărută (de novo)	Prima prezentare Acută sau cu debut lent
• Tranzitorie	Recurentă sau episodică
• Cronică	Persistentă Stabilă, agravată sau decompensată

Dacă IC cronică și stabilă se deteriorează, starea poate fi descrisă ca „**decompensare**” și, de obicei, se produce brusc sau acut și conduce spre spitalizare, prezentând importanță prognostică considerabilă (3).

### 3. Clasificarea insuficienței cardiace

Clasificarea IC pe stadii, bazată pe afectarea structurală (ACCF/AHA), precum și clasificarea funcțională (NYHA) s-au dovedit a fi utile în contextul prezenței și severității IC (3). Clasificarea ACCF/AHA subliniază dezvoltarea și progresia maladiei și poate fi utilizată în descrierea individuală și populațională, în timp ce clasele NYHA se focusează pe capacitatea de efort și statutul simptomatic.

Clasificarea ACCF/AHA recunoaște asocierea factorilor de risc cu afectarea **structurii cardiace** în insuficiența cardiacă. Stadiile sunt progresive, regresia către stadii precoce nefiind observată. Progresia stadială este asociată cu reducerea supraviețuirii la 5 ani, precum și cu majorarea concentrațiilor plasmaticice ale peptidului natriuretic (3). Intervențiile terapeutice au ca scop modificarea factorilor de risc (stadiul A), tratarea afectării structurale a maladiilor cardiace (stadiul B), reducerea morbidității și mortalității (stadiul C și D).

Clasificarea funcțională NYHA menționează severitatea simptomelor la pacienții cu patologie cardiacă structurală, în primul rând, în stadiul C și D și este utilizată pe larg în practica medicală, prezentându-se și în calitate de **predictor independent al mortalității** (tab. 3, 4) (3).

Tabelul 3. Compararea stadiilor IC (ACCF/AHA) și clasificarea funcțională (NYHA)

Stadii ACCF/AHA de IC (bazate pe structura și afectarea mușchiului cardiac)		Clasificarea funcțională NYHA (severitate bazată pe simptome și activitate fizică)	
<b>A</b>	Risc înalt pentru dezvoltarea IC, dar fără anomalie structurală sau simptome de IC	-	-
<b>B</b>	Boală cardiacă structurală, dar fără semne sau simptome de IC	<b>I</b>	Fără limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce simptome de IC
<b>C</b>	Boală cardiacă structurală asociată cu simptome de IC (prealabile sau curente)	<b>I</b>	Fără limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce simptome de IC
		<b>II</b>	Limitare ușoară a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea fizică obișnuită produce simptome de IC
		<b>III</b>	Limitare marcată a activității fizice. Confortabil în repaus, dar o activitate mai mică decât cea obișnuită produce simptome de IC
		<b>IV</b>	Incapabil să desfășoare orice activitate fizică fără simptome de IC sau simptome de IC în repaus
<b>D</b>	IC refractară care necesită intervenții specifice	<b>IV</b>	Incapabil să desfășoare orice activitate fizică fără simptome de IC sau simptome de IC în repaus

Este important de notat că severitatea simptomelor prezintă o corelație slabă cu funcția ventriculară și cu toate că există o corelație clară între severitatea simptomelor și supraviețuire, pacienții cu simptome medii pot prezenta un risc absolut relativ înalt pentru spitalizare și deces.

Tabelul 4. Clasificarea NYHA a insuficienței cardiace (exemple de efort)

Clasa NYHA	Definiția	Limitări	Exemple
I	Activitatea fizică ordinară nu cauzează oboseală exagerată, dispnee sau palpitații	Nu sunt	Poate efectua orice activitate care solicită $\leq 7$ MET: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A duce 11 kg, a ridica 8 trepte</li> <li>• A duce obiecte cu masa de 36 kg</li> <li>• A arunca zăpada cu lopata</li> <li>• A săpa cu hârlețul</li> <li>• A face schi</li> <li>• A juca squash, handbal, basketball</li> <li>• Alergare sau mers 8 km/h</li> </ul>
II	Activitatea fizică ordinară cauzează oboseală, dispnee, palpitații sau angină	Medii	Poate efectua orice activitate care solicită $\leq 5$ MET: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Act sexual fără a se opri</li> <li>• Grădinarit</li> <li>• Patinaj cu role</li> <li>• Mers 7 km/h pe o suprafață plană</li> <li>• A urca un șir de trepte pe palier la pas normal, fără simptome</li> </ul>
III	Confortabil în repaus; activitatea fizică inferioară celei ordinare cauzează oboseală, dispnee, palpitații sau angină	Moderate	Poate efectua orice activitate care solicită $\leq 2$ MET: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A face duș sau a se îmbrăca fără a se opri</li> <li>• A se dezbrăca, a face patul</li> <li>• A spăla geamurile</li> <li>• A juca golf</li> <li>• Mers 4 km/h</li> </ul>
IV	Simptomatologie în repaus; orice activitate fizică majorează disconfortul	Severe	Nu poate face deloc sau nu poate face orice activitate, care solicită $\geq 2$ MET; nu poate face nici una dintre activitățile enumerate

Una dintre cele mai severe complicații ale infarctului miocardic acut (IMA) este insuficiența ventriculară stângă. Disfuncția de pompă a cordului după un infarct miocardic este proporțională cu suprafața de necroză (dacă necroza depășește 40% din suprafața ventriculului stâng, apare insuficiența ventriculară stângă). Clasificarea Killip poate fi utilizată în descrierea severității condiției în faza acută postinfarct miocardic (2, 5).

**Clasificarea Killip:** (de la stadiul I fără IC, până la stadiul IV, șocul cardiogen) este bazată pe semne clinice și date radiologice și estimează severitatea necrozei miocardice în funcție de semnele clinice de insuficiență ventriculară (tabelul 3) (1, 2, 5).

**Clasificarea Forrester,** de altfel una dintre cele mai reușite, se bazează pe semne clinice și hemodinamice (index cardiac (IC\*) și PCP) (tabelul 5). Din punct de vedere clinic, pacienții sunt clasificați în funcție de semnele de hipoperfuzie periferică (puls filiform, tegumente umede, reci, cianoză periferică, hipotensiune, tahicardie, confuzie, oligurie) și semnele de congestie pulmonară (raluri, modificări pe radiografia toracică), iar din punct de vedere hemodinamic – în funcție de gradul de scădere al indexului cardiac (IC\*) ( $\leq 2,2$  L/min/m<sup>2</sup>) și de creștere a presiunii capilare [presiunea capilară pulmonară crescută ( $>18$  mm Hg), PCP – estimare a presiunii din atriul stâng (AS)] (2, 6).

Clasificările Killip și Forrester au fost validate la pacienți cu ICA post IMA și deci sunt optime de aplicat în formele de sindrom coronarian acut (SCA) și IC.

Tabelul 5. Clasificări ale severității IC în contextul infarctului miocardic acut

Clasificare Killip		Clasificare Forrester
Creată să ofere o estimare clinică a severității afectării circulației în tratamentul infarctului miocardic acut		Creată să descrie statusul clinic și hemodinamic în infarctul miocardic acut
Stadiul I	Fără insuficiență cardiacă Fără semne clinice de decompensare cardiacă	1. Perfuzie și presiune capilară pulmonară normală: PCP < 18 mmHg; IC* > 2,2 L/min/m <sup>2</sup> (PCP – estimare a presiunii din AS)
Stadiul II	Insuficiență cardiacă Criteriile diagnostice includ raluri, galop Z3 și hipertensiune venoasă pulmonară Congestie pulmonară cu raluri umede în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare	2. Perfuzie slabă și PCP scăzută ( <b>hipovolemic</b> ) PCP > 18 mmHg; IC* > 2,2 L/min/m <sup>2</sup>  3. Perfuzie aproape normală și PCP crescută ( <b>edem pulmonar</b> ) PCP < 18 mmHg; IC* < 2,2 L/min/m <sup>2</sup>
Stadiul III	Insuficiență cardiacă severă Edem pulmonar franc cu raluri pe toată suprafața câmpurilor pulmonare	4. Perfuzie scăzută și PCP crescută ( <b>șoc cardiogen</b> ) PCP > 18 mmHg; IC* < 2,2 L/min/m <sup>2</sup>
Stadiul IV	Șoc cardiogen Semnele includ hipotensiune (TAS < 90 mmHg) și evidență de vasoconstricție periferică, cum ar fi oliguria, cianoza și transpirația	



**Clasificarea „severitate clinică”** (clasificare Forrester modificată) (figura 1) se bazează pe observația semnelor clinice: circulația periferică (perfuzie) și congestia pulmonară. Clasificarea menționată se aplică cel mai bine pacienților cronici (cu IC cronică) spitalizați sau nu.

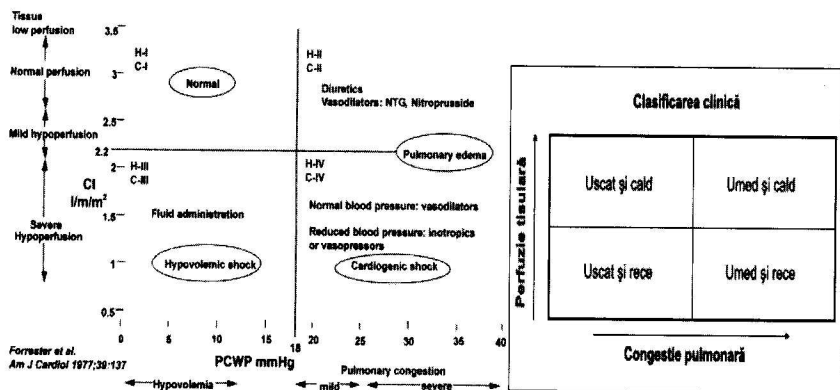


Figura 1. Clasificarea Forrester modificată

Este necesar de menționat că nici una dintre clasificările de mai sus nu este exhaustivă, precum și faptul că ele se întrepătrund, se suprapun în multe cazuri și sunt chiar incomplete sau ezitante pe alocuri (4, 6).

## 4. Epidemiologie

Prevalența generală a IC este în creștere din cauza îmbătrânirii populației, succesului în prelungirea supraviețuirii pacienților care au suferit evenimente coronariene și succesului în amânarea evenimentelor coronariene ca urmare a prevenției eficiente la cei cu risc înalt sau la cei care au supraviețuit deja în urma unui prim eveniment (1, 2). Disfuncția ventriculară asimptomatică este prezentă la circa 4% din populație. Prevalența IC la populația adultă din țările dezvoltate este între 2 și 3% și crește brusc la ~75 de ani, astfel încât prevalența la persoanele între 70 și 80 de ani este de 10-20% (2).

În grupurile de vârstă mai tânără IC este mai frecventă la bărbați, deoarece BCI, fiind o cauză mai frecventă, apare la vârstă mai timpurie. La vârstnici, prevalența este egală între sexe (1, 2). Cel puțin jumătate dintre pacienții cu IC manifestă FER (1, 2).

Riscul de dezvoltare a IC este de 20% pentru americanii cu vârsta mai mare de 40 ani (3) (50 US). În SUA incidența IC rămâne a fi stabilă pe durata a câtorva decenii, cu mai mult de 650000 cazuri noi diagnosticate anual (3). Incidența IC se majorează cu vârsta, crescând de la 20 per 1000 persoane cu vârsta cuprinsă între 65 și 69 ani la >80 per 1000 persoane printre cei cu vârsta >85 ani (3).

Afro-americanii prezintă risc sporit pentru IC, precum și o rată a mortalității pentru 5 ani mai înaltă comparativ cu rasa albă. Afro-americanii bărbați și femeii prezintă o prevalență de 4,5% și 3,8%, respectiv, versus rasa albă nonhispanică bărbați și femeii: 2,7% și 1,8% respectiv (3).

Prevalența disfuncției asimptomatice diastolice sau sistolice de VS se plasează între 6% și 20% și crește cu vârsta. ICFEP este mai frecventă la vârstnici, femeii și la cei cu HTA, DZ sau FA (2, 3). Într-o comunitate populațională disfuncția simptomatică diastolică medie a VS a fost apreciată în 21%, iar disfuncția diastolică severă – în 7%, ambele fiind asociate cu risc majorat de IC simptomatică și mortalitate (2, 3). IC este cauza a 5% dintre internările de urgență în spital, este responsabilă de 10 % din paturile ocupate și de ~2% din cheltuielile naționale de sănătate, în special datorită costurilor spitalizărilor (1, 2).

## 5. Mortalitate

În unele țări mortalitatea legată de IC ajustată la vârstă, este în scădere, în parte datorită tratamentului modern (1, 2). Vârsta medie a pacienților cu IC în țările în curs de dezvoltare este de 75 de ani.

Cu toate că supraviețuirea s-a îmbunătățit, rata mortalității în IC rămâne aproximativ de 50% în 5 ani de la stabilirea diagnos-

727807

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
Nicolae Testețu Iași

ticului (3). 40% dintre pacienții internați cu IC sunt decedați sau reinternați până într-un an (1, 2).

În studiul ARIC rata mortalității după spitalizare la 30 de zile, 1 an, 5 ani a fost de 10,4%, 22% și 42,3%, respectiv (3). Un alt studiu populațional de cohortă cu dovezi despre mortalitate la 5 ani a prezentat supraviețuirea pentru stadiile A, B, C și D de 97%, 96%, 75% și 20%, respectiv (3). Rata mortalității la 30 de zile după internare a diminuat de la 12,6% la 10,8% din 1993 în 2005, iar rata mortalității după externare, de fapt, a crescut de la 4,3% la 6,4% (3).

## 6. Etiologie

Multe condiții sau comorbidități sunt asociate cu o afinitate (predilecție) majorată pentru patologia structurală (IC este o anomalie de structură sau funcție cardiacă). Cele mai obișnuite cauze de deteriorare funcțională a inimii sunt lezarea sau pierderea de țesut cardiac, ischemia acută sau cronică, creșterea rezistenței vasculare în cadrul hipertensiunii sau dezvoltarea unei tahiaritmii cum ar fi FA. BCI este cea mai frecventă cauză de afectare miocardică, fiind cauza declanșatoare la ~70% dintre pacienții cu IC (1, 2). Valvulopatiile sunt responsabile de 10% și cardiomiopatiile – de încă 10%.

HTA este singurul factor de risc modificabil important pentru IC. Nivelurile înalte ale tensiunii arteriale (TA) diastolice și, în special, sistolice sunt factorii de risc major pentru dezvoltarea IC (3). Incidența IC crește cu majorarea nivelului TA, cu vârsta pacientului și durata HTA.

Obezitatea și insulinorezistența sunt factori de risc importanți în dezvoltarea IC. Prezența DZ majorează marcant probabilitatea dezvoltării IC la pacienții fără afectare cardiacă și influențează negativ evoluția IC stabilite. Prevalența sindromului metabolic depășește 20% la persoanele  $\geq 20$  ani și 40% la cei  $> 40$  ani (3). Tratamentul adecvat al HTA, DZ și dislipidemiei poate reduce semnificativ dezvoltarea IC (tab. 6) (3).

Tabelul 6. Cauze ale IC

Cauză	Manifestare
BCI	Multiple manifestări
HTA	Adesea asociată cu hipertrofie de VS și FEP
Cardiomiopatii	Familiale/genetice sau non-familiale/non-genetice (incluzând cele dobândite, ex., miocardite) CMH, CMD, CMR, CAVD, neclasificate (Tacotsubo; indusă de tahicardie)
Droguri	$\alpha$ -blocante, antagoniști de calciu, antiaritmice, agenți citotoxici (antracicline – doxorubicină sau trastuzumab), steroizi anabolizanți, catecholamine
Toxine	Alcool, medicație, cocaină, urme de elemente chimice (mercur, cobalt, arsenic), ephedra, chloroquine, clozapine, amphetamine, methylphenidate
Endocrine	DZ, hipo/hipertiroidism, sindrom Cushing, insuficiența adrenală, exces de hormon de creștere, feocromocitom
Nutriționale	Deficiența de tiamină, selenium, carnitină. Obezitate, cașexie
Infiltrative	Sarcoidoză, amiloidoză, hemocromatoză, boală de țesut conjunctiv
Altele	Boala Chagas, infecția HIV, cardiomiopatia peripartum, insuficiența renală terminală, pacing ventricular

Mecanismele precise ale dezvoltării cardiomiopatiei în obezitate nu sunt cunoscute, acumularea țesutului adipos duce la majorarea volumului sangvin circulant, la majorarea persistentă subsecventă a minut volumului cardiac, TA sistemice pe un fondal de injurie miocardică, indusă de acumulare de lipide și lipotoxicitate (3). Obezitatea a fost asociată cu un risc semnificativ de dezvoltare a IC (the Framingham Heart Study) (3). Nu există studii profunde în contextul siguranței și eficacității pierderii ponderale prin dietă, exerciții sau chirurgie bariatrică la pacienții obezi cu IC.

DZ este recunoscut ca factor de risc în dezvoltarea IC, independent de vârstă, HTA, obezitate, hipercolesterolemie sau BCI. Asocierea dintre mortalitate și hemoglobină A1c (HbA1c) la pacienții cu DZ se prezintă în curbă sub formă de U, cu riscul cel mai scăzut la pacienții ce prezintă un control glicemic modest ( $7,1\% < \text{HbA1c} \leq 7,8\%$ ) și risc crescut la un nivel extrem înalt sau scăzut al HbA1c (3). Strategia aplicării unui tratament optim la pacienții cu DZ și IC rămâne a fi controversată. Siguranța și eficacitatea tratamentului DZ, inclusiv administrarea de metformină, sulfonilureice, insulină, analogii peptidului glucagon-like, necesită confirmare prin dovezi din studii clinice prospective. Tratamentul cu thiazolidinedione (roziglitazone) este asociat cu retenție de fluide la pacienții cu IC și trebuie evitat la pacienții cu IC II-IV NYHA (3).

Cardiomiopatia dilatativă (CMD) se referă la un grup larg de afectare miocardică heterogenă, caracterizată prin dilatare ventriculară și depresie a contractilității miocardice, în absența HTA sau a maladiilor valvulare. O clasificare a cardiomiopatiilor, bazată pe identificarea defectelor genetice, a fost propusă în 2006. În general, clasificarea cardiomiopatiilor este incitantă, combinând noțiuni anatomice (hipertrofică, dilatativă) și funcționale (restrictivă), redarea în totalitate a aspectelor etiopatogenetice fiind neverosimilă. În acest context scopul este abordarea într-un mod oportun a strategiei de diagnostic și tratament în prevenția dezvoltării și progresiei IC la pacienții cu cardiomiopatii. În majoritatea trialurilor randomizate multicentrice la pacienți cu IC, 30-40% au fost înrolați cu CMD (3). Prognosticul pacienților cu IC simptomatică și CMD este relativ slab, rata mortalității fiind de 25% la 1 an și 50% la 5 ani. 20-35% dintre pacienții cu CMD idiopatică prezintă o cardiomiopatie familială, fiind luată în considerație testarea genetică în diagnosticul de bază (3).

Diverse maladii extracardiace pot produce ICA prin afectarea condițiilor de umplere cardiacă, de exemplu, (i) creșteri ale postsarcinii datorate hipertensiunii sistemice sau pulmonare ori

emboliilor pulmonare masive, (ii) creșteri ale presarcinii datorate creșterii volumului de umplere sau excreției reduse cauzate de insuficiența renală sau endocrinopatiilor; (iii) debit crescut așa cum apare în infecții, tireotxicoză, anemie și boala Paget.

## **7. Simptome ale IC – descriere, fiziologie, fiziologie patologică**

Principalele funcții ale inimii sunt cele de preluare a sângelui din sistemul venos, de trimitere a acestuia în plămâni pentru oxigenare și apoi, prin pompare (sânge oxigenat), spre toate țesuturile din organism. Când aceste funcții sunt modificate substanțial, se ajunge la insuficiență cardiacă, considerată o cale comună finală pentru toate formele de boală cardiacă. Prin urmare, IC poate fi definită ca o *stare patologică caracterizată prin incapacitatea inimii de a asigura un debit sanguin adecvat țesuturilor*. Dispneea, fatigabilitatea, edemul (la glezne, ascită, edem pulmonar, congestie pulmonară), tusea persistentă sau wheezing, palpitațiile, capacitatea fizică redusă, inapetența, dificultățile de concentrare sau scăderea atenției, confuzie sunt simptomele caracteristice IC, dar evidențierea și evaluarea acestor simptome, în special la vârstnici, necesită experiență și îndemânare (1, 2). Diagnosticul IC poate fi dificil, în special în stadiile precoce. Simptomatologia nu este specifică și de aceea nu ajută la diferențierea dintre IC și alte patologii.

Sindromul de IC survine și ca o consecință a alterării structurii, funcției, ritmului, conducerii cardiace. În țările dezvoltate disfuncția ventriculară se evidențiază în majoritatea cazurilor și rezultă mai ales din infarct miocardic (disfuncție sistolică), hipertensiune (disfuncție diastolică și sistolică) sau, în cele mai frecvente cazuri, – din ambele. Patologia valvulară degenerativă, cardiomiopatia idiopatică, cardiomiopatia alcoolică de asemenea se prezintă ca și cauze majore ale instalării IC. IC frecvent survine la pacienții vârstnici, care prezintă multiple comorbidități (angină,

hipertensiune, diabet, maladii pulmonare cronice). Unele comorbidități (precum disfuncția renală) sunt multifactoriale, în timp ce altele (anemia, depresia, dereglări de respirație, cașexia) nu sunt pe deplin înțelese (7).

**Performanța cardiacă (P)** constituie raportul dintre debitul cardiac actual, pompat efectiv de către inimă în fiecare minut, și debitul cardiac (DC) necesar organismului în acel minut:  $P = DC(a) / DC(n)$  (8). Determinanții fundamentali ai performanței cardiace sunt:

① **Contractilitatea** (inotropismul). Este proprietatea fibrei miocardice de a transforma energia chimică a unor compuși proprii în forță. Poate varia ca urmare a acțiunii unor substanțe care o cresc sau o scad (efect inotrop pozitiv sau negativ). Contractilitatea se află sub influența tonusului simpatic, a substanțelor inotrope, a calciului intracelular, AG II, ET, A, NA (factori ce stimulează contractilitatea) și EDRF (NO), ANF (peptide natriuretice c), PG (factori ce scad contractilitatea).

② **Frecvența cardiacă** (cronotropismul) reprezintă modul cel mai rapid de creștere a DC ( $DC = DS \times \gamma$ ). Eficiența acestei modalități de creștere sau menținere a DC este însă limitată și frecvența mărită antrenează o creștere importantă a consumului de oxigen miocardic (frecvența cardiacă mare scade diastola → umplerea coronariană scade).

③ **Presarcina** (preîncărcare = preload) reprezintă sarcina volumică ventriculară la început deistolă. Se măsoară ca volum telediastolic ventricular (VTD) și este corelată direct cu alungirea diastolică a fibrelor miocardice. Se poate exprima și în presiune telediastolică (PTD), dar în acest caz există riscul unor erori, ca în cazul ventriculului *hipocompliant*, când PTD poate crește mult la umpleri ventriculare relativ reduse.

Tensiunea parietală telediastolică determină lungimea sarcomerului înainte de contracție (lungimea optimă este 2,3  $\mu\text{m}$ ). Pe mușchi izolat creșterea presarcinii (respectiv alungirea precontractilă a fibrei) duce la creșterea forței de contracție până la atingerea

unui maxim determinat de alungirea optimă. Orice încărcare suplimentară scade forța de contracție. Acest fenomen este cunoscut sub numele de mecanism Frank-Starling.

④ **Postsarcina** (postîncărcarea = afterload) reprezintă presiunea aortică (mai corect, impedanța sistemului arterial), împotriva căreia VS este obligat să pompeze.

Se măsoară prin tensiunea parietală sistolică dezvoltată de contracția ventriculară. Postsarcina este determinată de:

- impedanța aortică (care depinde de complianță = distensibilitate) și de rezistența arteriolară;
- volumul sanguin;
- viscozitatea sângelui.

Scăderea postsarcinii ușurează ejeția ventriculară, scade consumul de oxigen miocardic și crește performanța cardiacă. Creșterea postsarcinii mărește consumul de oxigen miocardic și poate scădea performanța cardiacă.

## **Mecanisme compensatorii (rezerve cardiace)**

Leziunile inimii pot fi mult timp compensate pe baza rezervelor cardiace. Debitul cardiac poate fi menținut normal cu ușurință în condiții de efort moderat. Odată cu diminuarea rezervelor, toleranța la efort devine din ce în ce mai redusă, debitul cardiac rămâne adecvat numai în repaus, inima se decompensează. Există 4 forme de rezervă cardiacă, care depind în mare măsură de o reacție adrenergică adecvată.

### 1. Forța de contracție a miocardului

În ciuda legii “totul sau nimic” inima poate totuși să se contracte mai puternic pentru a satisface o sarcină suplimentară. Starea intrinsecă a miocardului se poate modifica de la o contracție la alta. Astfel, creșterea tonusului simpatic intensifică forța de contracție, pe când tonusul vagal crescut determină slăbirea forței de contracție cardiacă. Această activitate adrenergică este prima formă de



rezervă ce intră în joc imediat pentru a crește forța de golire ventriculară. Totodată, vasoconstricția periferică, selectivă (cutanată, renală) favorizează un aport mai bun de oxigen organelor vitale și foarte solicitate, în special cordului și creierului, concomitent crește reîntoarcerea de sânge la cord și astfel crește frecvența și capacitatea contractilă a cordului. În IC sinteza catecolaminelor, factor esențial pentru reglarea contractilității și ritmului cardiac, a tonusului vascular periferic, este serios deprimată.

## 2. Creșterea frecvenței cardiace

Debitul cardiac crește odată cu frecvența. Frecvența critică pare a fi de 180/minut. Întrucât umplerea ventriculară se desfășoară în cea mai mare parte la începutul diastolei, o tahicardie moderată nu modifică mult volumul. Frecvența ridicată și scurtarea diastolei interferează totuși cu umplerea ventriculară, scade astfel presiunea în coronare, nutriția miocardului fiind compromisă. Tahicardia compensatorie, în mod obișnuit, este un mecanism reglator tranzitoriu, neeconomic, care intervine mai ales când nevoile organismului cresc brusc. Accelerarea bătăilor inimii este rezultatul acțiunii diferiților factori mecanici, chimici care excită centrii cardioacceleratori + sistemul nervos (SN) simpatic. Eficacitatea tahicardiei compensatorii este limitată de scăderea duratei diastolei și, consecutiv, a umplerii ventriculare. Când frecvența depășește 180/minut, apar manifestări ale tulburărilor de irigație periferică: amețeli, crize anginoase, oligurie.

## 3. Creșterea presiunii de umplere (diastolice) și dilatația cordului

Legea Frank-Starling se referă la unul dintre cele mai importante și mai bine studiate mecanisme de adaptare ale cordului, și anume, la relația dintre variația lungimii de repaus a fibrei miocardice și forța sa de contracție. Se cunoaște faptul că un mușchi striat, scheletic, cu cât este mai întins, mai alungit în repaus, înainte de contracție, cu atât răspunsul său, contracția, respectiv scurtarea sa vor

fi mai ample. Capacitatea de travaliu a mușchiului scheletic crește paralel (în anumite limite) cu creșterea sarcinii sale (demonstrat de O. Frank pe mușchiul scheletic). O. Frank și apoi E. Starling au extins această relație fundamentală și la studiul performanței cardiace. Această lege fiziologică fundamentală a fost demonstrată mai întâi pe cord de broască de către Frank în 1895, apoi pe cord de mamifere de către Paterrson, Piper și Starling în 1914.

Din acest motiv, în experiment, Starling și ulterior alți cercetători au utilizat echivalențe ale noțiunilor de lungime și forță. Aceste echivalențe sunt:

- Volumul telediastolic sau enddiastolic, sau de umplere a cavităților ventriculare și presiunea telediastolică sunt parametri cardiaci, care modifică lungimea de repaus a fibrei miocardice și sunt folosiți ca echivalențe pentru alungirea inițială a fibrei musculare. Acești parametri determină *presarcina*.

- Volumul sistolic de ejecție sau presiunea sistolică sunt parametri cardiaci echivalenți cu forța de contracție a miocardului. Rezistența periferică sau tensiunea dezvoltată în miocard reprezintă *postsarcina*.

La cordul uman volumul telediastolic are o valoare de circa 130 ml. Din aceasta se evacuează 70 ml (volumul sistolic), rămânând în cord o cantitate de sânge (volum telesistolic sau endsistolic) de aproximativ 50-70 ml. Acesta este alcătuit din volum sistolic de rezervă și volum rezidual de cca 10 ml, care nu poate fi expulzat de inimă, oricât ar crește forța de contracție a miocardului. În efort fizic, stimularea sistemului nervos vegetativ simpatic eliberează mediatorii – adrenalina și noradrenalina, care acționează asupra cordului, crescând forța de contracție, deci volumul sistolic (de la 70 la 120 ml). Acum, inima se contractă mai puternic, evacuând o cantitate mai mare de sânge (pe seama volumului sistolic de rezervă).

Așadar, conform legii inimii Frank-Starling (mecanismul Frank-Starling), forța de contracție este proporțională cu lungimea

inițială a fibrei, produsă de umplerea diastolică, “dilație tonogenă”. Deci, creșterea debitului bătaie este în raport cu creșterea presiunii de umplere și depinde de gradul distensiei cavității ventriculare la sfârșitul diastolei. Există un punct critic, în care alungirea în continuare a fibrelor miocardice (dilatare ventriculară) scade forța de contracție (dilație miogenă), deci va scădea și debitul cardiac. Un miocard normal răspunde în limite mai largi legii inimii.

Se numește “dilație tonogenă”, deoarece alungirea fibrei este însoțită de creșterea tonusului miocardic și a forței de contracție. Eficacitatea crescută a travaliului unei fibre alungite se datorează măririi prin alungire a suprafeței sale de contact și, deci, a schimburilor metabolice. Există o relație liniară între presiunea de umplere ventriculară și valoarea debitului sistolic. Astfel, în condiții de repaus, creșterea PVC cu numai 2 mm Hg produce mărirea debitului sistolic cu 40 % față de valoarea inițială. Cordul dilatat global, sau doar la nivelul cavităților suprasolicitate, poate să mențină mult timp o funcție circulatorie satisfăcătoare.

Trebuie subliniat faptul că o creștere a presiunii parietale determină majorarea consumului de oxigen miocardic, ceea ce reprezintă o limitare a mecanismului compensator. În ceea ce privește modul de producere a dilației (atât acute, cât și cronice), mecanismul principal nu este alungirea sarcomerelor, ci reșezarea lor prin alunecare pe *planurile histologice de clivaj*.

În dilatarea cronică se produce și o alungire a fibrelor, nu pe seama alungirii sarcomerelor, ci prin apariția de noi sarcomere dispuse în serie – *hipertrofie excentrică*. Acest mecanism (creșterea tensiunii parietale) reprezintă un stimul pentru hipertrofie.

4. *Hipertrofia cardiacă* se produce atunci când cauzele care au dus la dilația cardiacă nu retrocedează și cordul este supus unor solicitări crescute prelungite spre deosebire de dilație, în care volumul inimii este crescut, dar greutatea și volumul fibrelor nu sunt modificate.

Hipertrofia se caracterizează prin îngroșarea stratului mio-

cardic și a volumului fibrelor musculare miocardice fără creșterea numărului lor. Dilatația tonogenă = răspuns imediat. Hipertrofia = un răspuns ce se instalează în timp. Se admite că în cursul hipertrofiei cardiace crește diametrul și volumul fibrelor miocardice nu însă și numărul lor. Dar cercetările electronomicroscopice au demonstrat că această afirmație este valabilă numai pentru cordurile hipertrofiate, a căror greutate nu depășește 500 g, în timp ce în cordurile a căror greutate este mai mare, fibrele hipertrofiate și îngroșate pot să se cliveze longitudinal și astfel crește numărul lor. Prin ruperea discurilor de intercalare crește numărul de miofibrile, dar relația geometrică dintre fibrele groase și fine (actină și miozină) rămâne aceeași.

Stimulul hipertrofiei îl constituie tensiunea circumferențială a fibrei sau forța aplicată pe unitatea de suprafață, cunoscută sub denumirea de „stres parietal” [“wall stress” (WS)]. Această forță este în relație directă cu presiunea intracavitară și cu raza diametrului mic al elipsoidei ventriculare și în relații inverse cu grosimea peretelui ventricular. Astfel, reacția hipertrofică contracarează WS și asigură o mai bună toleranță a cardiopatiei pe o perioadă mare de timp – uneori zeci de ani.

Creșterea WS se corelează cu scăderea fracției de ejeție și intrarea în acțiune a mecanismului Starling, care cu prețul dilatării poate menține pentru un timp limitat debitul cardiac.

În măsura în care forța (WS) se dispersează uniform pe suprafața miocardului hipertrofiat, hipertrofia miocardului este compensatorie. În ce privește legea lui Starling, aceasta nu mai este aplicabilă (ca în cazul miocardului normal) miocardului hipertrofiat, ale cărui sarcomere nu se mai alungesc. Trebuie precizat că hipertrofia crește consumul energetic și, în final, reduce rezerva funcțională a miocardului. Creșterea masei miocardice are un efect pozitiv compensator, deoarece masa contractilă fiind mai mare, crește și lucrul mecanic global cardiac. Pe unitate de miocard, însă, forța de contracție și scurtarea fibrei sunt deficitare. Deficitul crește

progresiv cu agravarea insuficienței cardiace. Acest fel de compensare se face cu un consum crescut de energie și cu un randament sub valori normale (hipertrofia miocardului ventricular stâng este considerată la bărbați:  $134 \text{ g/m}^2$  și la femei:  $110 \text{ g/m}^2$ ).

La un moment dat, acțiunea compensatoare a hipertrofiei cardiace este limitată de dezechilibrul care se produce între cerințele și posibilitățile de nutriție ale miocardului.

► Intensitatea metabolismului fibrei miocardice este condiționată de volumul acesteia (deci crește în raport cu valoarea cubică), în timp ce posibilitățile de nutriție sunt satisfăcute în funcție de suprafața fibrei (deci crește în raport cu valoarea pătratului).

► Difuziunea tisulară a oxigenului este invers proporțională cu pătratul distanței pe care oxigenul îl are de parcurs, deci mult îngreunat în fibra hipertrofiată.

► În fibra mult hipertrofiată se creează o discrepanță între materialul contractil (multe miofibrile contractile) și substratul activ biologic (numărul mitocondriilor rămâne constant).

Când mecanismele compensatoare cardiace nu mai reușesc să asigure un DC necesar unei bune funcționări a țesuturilor, intră în funcție mecanismele extracardiace și apar semnele clinice ale IC (așa-numita “insuficiență cardiacă decompensată”).

## **Mecanisme compensatoare periferice**

### **① Redistribuția sângelui printr-o vasoconstricție selectivă**

Acest mecanism compensator este prezent atât la subiectul sănătos în timpul efortului fizic, cât și la cel cu IC. În IC redistribuția sângelui apare inițial la efort, apoi și în repaus, în scopul asigurării unui flux sanguin adecvat organelor vitale (inimă, creier), în detrimentul altor teritorii (cutanat, renal, muscular, splanhnic). Astfel, redistribuirea sângelui se produce în modul următor:

- fluxul sanguin cutanat scade de la 9 % → 1,7 %;
- fluxul renal: 19 % → 12 %;
- debitul cerebral: 13 % → 17 %;
- debitul coronar: 5 % → 10 %.

Considerând că debitul cardiac, în cifre absolute, scade în IC, are drept rezultat o menținere a debitului circulației coronare, o scădere minoră a debitului circulației cerebrale și o scădere importantă a circulației cutanate sau renale.

Consecințele clinice ale redistribuirii DC sunt:

- răcirea tegumentelor (în special, la extremități);
- tulburări de termoliză;
- scăderea toleranței musculare la efort (fatigabilitate).

Bolnavii cu IC cronică prezintă niveluri crescute de endotelină (peptid vasoconstrictor, secretat de celulele endoteliale), în corelație cu presiunea din artera pulmonară și cu rezistența vasculară. Actualmente, este larg acceptat că severitatea IC este paralelă cu nivelul crescut de endotelină circulantă. În IC severă vasoconstricția este prezentă și în repaus, ceea ce determină creșterea postsarcinii și scăderea contractilității miocardului. În acest mod vasoconstricția se transformă dintr-un mecanism compensator într-un factor agravant al IC.

Vasoconstricția cutanată explică de ce persoanele cu IC nu dezvoltă vasodilatație cutanată secundar unui efort fizic și de ce tolerează greu căldura (din cauza vasoconstricției termoliza nu se poate desfășura satisfăcător).

### ② *Retenția de sare și apă*

În IC scăderea debitului cardiac și a perfuziei renale determină o reacție renală similară cu cea din hipovolemie. Receptorii principali, care sesizează scăderea debitului cardiac la pacienții cu IC, sunt: baro- și chemoreceptorii (artere, inimă, plămâni, mușchi), iar eferențele sunt reprezentate de nervii simpatici. În IC scăderea debitului cardiac duce la stimulare neuroumorală: renină – angiotensină și simpatic – adrenergică, care prin creșterea postsarcinii și scăderea inotropismului va conduce în final la moartea miocitelor. Multe dintre manifestările clinice din IC, ca dispneea și edemul, sunt secundare retenției excesive de lichide în organism.

### ③ Creșterea extracției de oxigen la nivel capilar

În IC are loc o extracție crescută de oxigen pe unitatea de volum sanguin. Această desaturare a oxihemoglobinei reprezintă un mecanism compensator periferic limitat, dar important, și care se datorează:

- încetinerii circulației sanguine;
- creșterii conținutului eritrocitar în 2,3-difosfoglicerat;
- acidozei tisulare (rezultatul instalării unui metabolism muscular anaerob).

Extracția crescută de oxigen la nivelul țesuturilor face ca diferența arterio-venoasă a oxigenului să crească în IC. În acest caz, pe lângă o scădere marcată a debitului cardiac, este prezentă și o slabă difuzie a oxigenului din alveolă spre capilarul pulmonar și de la nivelul capilarelor sanguine din țesuturi spre celule (datorită prezenței edemului interstițial). Scăderea oxigenului la nivel celular favorizează instalarea metabolismului anaerob, a acidozei metabolice care, deși favorizează disocierea oxihemoglobinei, deprimă contractilitatea miocardului.

④ Modificări hematologice: hipoxia tisulară → augmen-tează secreția de eritropoietină → crește numărul de hematii (poliglobulie) → crește transportul de oxigen. Poliglobulia crește însă viscozitatea sanguină și indirect munca inimii, cu agravarea fenomenelor de IC.

### **Mecanismele de producere a IC**

- teoria IC retrograde (backward failure)
- teoria IC anterograde (forward failure)

**Teoria retrogradă** consideră apariția simptomelor IC ca o consecință a stazei venoase, care se produce înapoia (în amonte) cavității deficiente.

Când VS (stenoză aortică, HTA) expulzează mai puțin sânge decât primește, se produce stază în AS și în venele pulmonare.

În timp se produce hipertensiune în circulația pulmonară → crește regimul de muncă al VD. Consecutiv se ajunge la creșterea presiunii telediastolice și dilatarea VD, care se va repercuta și asupra AD și apoi se va transmite întregului sistem cav. Staza venoasă se manifestă clinic prin: turgescența venelor jugulare, hepatomegalie, ascită, cianoză, hipervolemie.

Când VD este primitiv afectat, staza venoasă este primitivă. Edemul produce cu timpul creșterea regimului tensional din circulația sistemică, îngreunează munca inimii stângi → IVS

- Studiile anatomopatologice au scos în evidență presiuni crescute în cavitățile dinapoia obstacolului.
- Cateterismul cardiac a confirmat existența presiunii crescute în cavitățile dinapoia obstacolului.

**Teoria anterogradă** admite ca factor primordial în producerea IC scăderea absolută sau relativă a debitului cardiac. Suferința tisulară consecutivă irigației insuficiente este condiționată de: importanța deficitului circulator și sediul organului afectat. Astfel, irigația insuficientă a centrului respirator generează dispnee, iar insuficiența irigare a tegumentelor duce la cianoză. Tulburarea cea mai importantă, cu acțiune majoră în evoluția ulterioară a IC, este scăderea fluxului renal, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și creșterea masei sanguine circulante.

Deosebirea dintre cele două teorii constă în stabilirea momentului apariției și cauzei care produce creșterea presiunii venoase. Conform teoriei anterograde, creșterea presiunii venoase se produce tardiv, secundar hipervolemiei declanșate de retenția hidrosalină, în timp ce, conform teoriei retrograde, creșterea presiunii venoase apare precoce, ca primă manifestare a stazei asupra cavității cardiace. Nici una dintre aceste teorii luate separat nu poate explica mecanismul IC, ambele mecanisme reflectând o realitate și operând la majoritatea pacienților cu IC. Tulburările se



combină, fenomenele comune fiind staza pronunțată și scăderea debitului cardiac.

Câteva mecanisme compensatorii se includ în acțiune la pacienții cu IC, menite să amortizeze diminuarea debitului cardiac și să ajute prezervarea unei TA, suficiente pentru perfuzia organelor vitale. Aceste mecanisme sunt: (1) mecanismul Frank-Starling, (2) alterările neuro-umorale, (3) dezvoltarea hipertrofiei ventriculare și remodelarea (8).

**Disfuncția sistolică vs disfuncția diastolică.** Există două mecanisme, prin care se reduce debitul cardiac: disfuncția sistolică și disfuncția diastolică. Cauzele comune ale disfuncției sistolice (definite printr-o fracție de ejeție a VS ( $FE < 50\%$ ) sunt cardiopatia ischemică, cardiomiopatia dilatativă idiopatică, hipertensiunea, maladiile valvulare. Disfuncția diastolică (definită ca disfuncție de umplere a VS cu funcție sistolică prezervată) se poate determina la circa 40-50% pacienți cu IC (predominant la femei) și crește în frecvență cu fiecare decadă a vieții. Disfuncția diastolică se instalează în aceleași condiții care conduc spre disfuncția sistolică. Numeroși pacienți, care manifestă simptome sugestive de IC, dar care sunt cu funcția prezervată a VS, pot să nu prezinte disfuncție diastolică, în schimb, simptomatologia poate fi cauzată de altă etiologie, cum ar fi maladiile pulmonare, obezitatea, ischemia coronariană ocultă (7).

IC indică nu doar incapacitatea cordului de a menține distribuția adecvată a oxigenului, dar și răspunsul sistemic în tentativa de compensare a deficienței (discrepanței). Determinantele debitului cardiac includ, cum s-a menționat anterior, sunt frecvența cardiacă și volumul bătaie (stroke volume) (fig. 2).

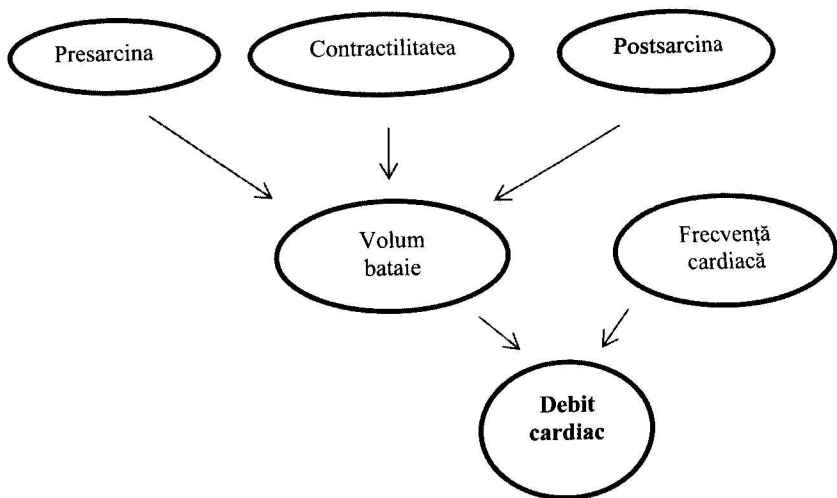


Figura 2. Determinantele debitului cardiac

Volumul bataie este determinat, la rândul său, de presarcină (sarcina volumică ventriculară la început de sistolă), contractilitate, postsarcină (impedanța (rezistența la trecerea curentului) fluxului în VS). Vorbind în limbaj simplu, cordul poate fi privit ca pompă dinamică, activitatea căreia nu depinde doar de proprietățile sale, dar de asemenea ce și împotriva cui este pompat. Presarcina caracterizează volumul pe care pompa îl redirecționează, contractilitatea caracterizează pompa, postsarcina determină împotriva cui „lucrează” cordul. Presarcina este exprimată prin presiunea/volumul telediastolic al VS și clinic este evaluată prin măsurarea presiunii în atriu stâng (AS). Totuși, presarcina este dependentă nu doar de volumul intravascular. Ea este influențată și de unele restricții de umplere ventriculară. Întrucât cordul se află în cavitatea toracică, presiunea pleurală pozitivă majorată (în boala pulmonară cronic obstructivă sau astm) poate reduce presiunea în atriu drept (AD), astfel reducând umplerea ventriculară. Pompa cardiacă nu este decât un mușchi, care răspunde volumului primit prin debit.

În condițiile când se majorează volumul, pentru o stare fiziologică normală se va pompa astfel pentru ca să se mențină plato. Această relație este descrisă de legea Frank-Starling (fig. 3) (7, 9).

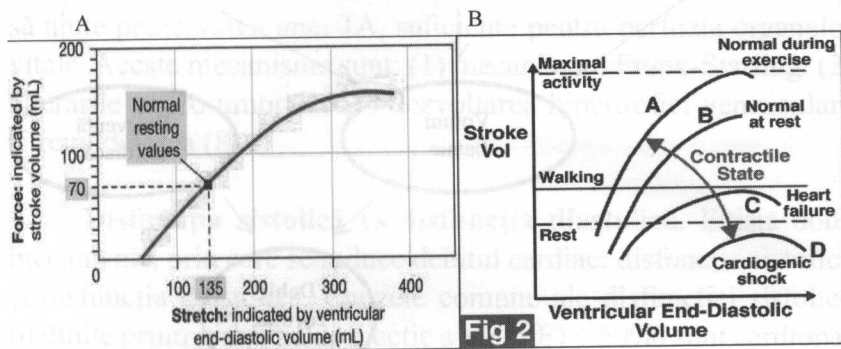


Figura 3. Curba Frank-Starling

A - Human Anatomy & Physiology 5th edition, Benjamin Cummings, San Francisco 2001, B - P. Cheney

Astfel, în mod normal, odată cu creșterea presarcinii, se majorează și performanța cardiacă. Totuși, la un anumit nivel, performanța atinge un plato, după care urmează un declin. În IC, din pricina disfuncției sistolice, curba reflectă performanța cardiacă redusă pentru un nivel dat al presarcinii și odată cu majorarea presarcinii se produce o majorare mai mică a performanței cardiace (fig.3) (10).

Legea Frank-Starling descrie mecanismul intrinsec de menținere a volumului-bătaie în condițiile de afectare acută a cordului, precum și rolul compensator în IC cronică (deși această afirmație este mai puțin certă) (11). Împreună cu activarea neuro-umorală (mecanism extrinsec) legea Frank-Starling se prezintă ca un fenomen de adaptare, care se manifestă în scurt timp după injuria cardiacă. Volumul-bătaie diminuat acut conduce spre majorarea volumului/presiunii telediastolice a VS. Astfel, prin mecanismul Frank-Starling, creșterea presarcinii majorează forța de contracție, îmbunătățind astfel restabilirea volumului-bătaie. Majorarea forței

de contracție, indusă de întinderea miocitelor, se bazează pe legea autoreglării heterometrice. În situațiile cronice, retenția hidro-salină și vasoconstricția pot reprezenta tentativa continuă de a utiliza mecanismul Frank-Starling prin majorarea presiunii de umplere ventriculară și a presarcinii. Totuși, mecanismul compensator benefic are limitele sale (11). În cazul unei IC severe, manifestată printr-o depresie marcată a contractilității, la un volum diastolic mai înalt curba este aproape plată, reducându-se augmentarea debitului cardiac atins prin creșterea umplerii cavitate (fig.3). Concurrent, în această circumstanță, volumul/presiunea telediastolică marcat majorate (care se transmit retrogradat către AS, venele pulmonare și capilare) pot induce o presiune capilară pulmonară înaltă, care se poate manifesta prin congestie pulmonară și edem (12). Mai mult decât atât, constricția și rigiditatea arterială (ca urmare a retenției hidro-saline în peretele vascular) majorează postsarcina și eventual va cauza injuria VS (reglare homeometrică joasă) (11).

Funcția diastolică a cordului este explicată printr-un concept deseori incomplet înțeles. Funcția diastolică este determinată de doi factori: elasticitatea și distensibilitatea VS, care se prezintă ca un fenomen pasiv, și relaxarea miocardului, care este un proces ce necesită energie. Relaxarea miocardului survine în diastola precoce și este un proces ce produce un efect de „absorbție”, care majorează umplerea VS. Pierderea distensibilității sau relaxării normale a VS, induse de orice modificare structurală (e.g. hipertrofie ventriculară) sau funcțională (e.g. ischemie) alterează umplerea ventriculară, majorând, ca urmare, presiunea AS și cea pulmonară venoasă și cauzând congestie venoasă (7).

În plus, debitul cardiac inadecvat în timpul efortului fizic duce la o perfuzie săracă a musculaturii scheletale, în special a mușchilor membrelor inferioare și mușchilor accesorii, ce participă în procesul respirației. A doua variabilă a volumului-bătaie este contractilitatea cardiacă, care reprezintă pompa musculară a cordului și se exprimă prin fracția de ejeție. Un cord cu

o funcție sistolică normală va menține FE la 50-55%. Infarctul miocardic, suportat în antecedente, poate rezulta într-un miocard nonfuncțional, care se va manifesta printr-o contractilitate alterată. Se stipulează ideea, că miocardul ischemic poate fi nonfuncțional (hibernant), dar revitalizat chirurgical sau prin aplicarea tratamentului medicamentos aplicat cardiopatiei ischemice (7). Alți depresanți ai funcției sistolice a cordului includ agenți farmacologici (blocantele canalelor de calciu), hipoxemia, acidoza severă. Determinanta finală a volumului-bătăie este postsarcina, care este estimată clinic prin tensiunea arterială medie. Debitul cardiac normal este relativ insensibil la o postsarcină mai mare de 140 mmHg. Totuși, postsarcina reprezintă nu doar rezistența vasculară, dar și tensiunea parietală, precum și presiunea intratoracică, împotriva căreia VS este obligat să pompeze. La pacienții cu IC aceste trei variabile sunt alterate (7).

Cordul slăbit în cardul IC poate fi evaluat mai bine prin variabilele menționate mai sus, fiind examinate împreună. Dacă debitul cardiac este în scădere, frecvența cardiacă sau volumul-bătăie se vor modifica pentru modifica perfuzia. Dacă volumul-bătăie nu poate fi menținut, frecvența cardiacă va crește pentru a menține debitul cardiac. Totuși, fiziologia patologică a IC include nu doar anomaliile structurale (mecanisme intrinseci), dar și răspunsul cardiovascular la hipoperfuzie prin activarea sistemului neuro-umoral (mecanisme extrinseci). Activarea sistemului renin-angiotensină tinde să majoreze presarcina prin stimularea retenției hidro-saline, să mărească vasoconstricția (astfel influențând și postsarcina) și să crească contractilitatea cardiacă. Pentru faza inițială acest răspuns va fi suficient, dar activarea prelungită va duce la pierderea de miocite și instalarea modificărilor maladaptive în miocitele supraviețuitoare, precum și în matricea extracelulară. Ca urmare, miocardul supus stresului va răspunde prin remodelare și dilatare. Acest proces manifestă efecte defavorabile asupra funcției pulmonilor, rinichilor, musculaturii, vaselor, altor organe. Remodelarea duce la

decompensare cardiacă adițională complicațiilor, incluzând regurgitare mitrală din insuficiența valvulară și aritmii cardiace (remodelarea atrială) (7).

„Disfuncția sistolică” sau „disfuncția diastolică” sunt termeni utilizați pentru a descrie fie că anomalia principală a miocardului se prezintă prin incapacitatea ventriculului de a se contracta și a expulza sânge, fie prin incapacitatea acestuia de a se relaxa și a de a se umple normal (în realitate, aceste două anomalii coexistă). Disfuncția sistolică nu este altceva decât rezultatul reducerii scurtării sarcomerelor, ca urmare a reducerii contractilității globale sau regionale sau impedanță marcat majorată a ejecției ventriculare stângi. Majorarea presarcinii poate asigura compensarea pe termen scurt (via mecanism Frank-Starling) în scopul reducerii contractilității sau majorării impedanței. Totuși, compensarea pe termen lung, de obicei implică hipertrofia miocardului, care nu este altceva decât rezultatul formării noilor sarcomeri care „lătesc” (concentric) sau „alungesc” (excentric) miocitele (11). Remodelarea contribuie de asemenea la reducerea scurtării sarcomerelor. Acești factori duc la descreșterea FE a VS. Prin urmare, volumul telesistolic crește. Umplerea rapidă pe durata sistolei este asistată de relaxarea activă, dependentă energetic, a VS (11). Relaxarea ventriculară de asemenea depinde de masa miocardului, conținutul de colagen, precum și de forțele extrinsece (ex., pericard). Esența disfuncției diastolice este majorarea presiunii telediastolice a VS sau a presiunii arteriale stângi, în absența disfuncției sistolice (11).

Actualmente, există cunoștințe limitate despre fiziologia patologică a IC, disfuncția ventriculară sistolică fiind mai bine elucidată prin studierea modificărilor, survenite ca urmare a suportării unui infarct de miocard. Pe de o parte, injuria miocitară poate induce dezvoltarea imediată a IC, în scurt timp (zile sau săptămâni) sau într-o perioadă mai lungă de timp (luni, ani), sau infarctul miocardic se poate rezolva fără a dezvolta IC în timp. Factorii care conduc spre dezvoltarea IC acute după suportarea unui infarct mio-

cardic acut (e.g. localizarea infarctului), mecanismele patofiziologice importante de operare (e.g. remodelarea cardiacă), precum și durata de timp în care se dezvoltă complicația, sunt bine stabilite. Progresia disfuncției ventriculare sistolice, instalate ca o consecință a „remodelării” VS (și VD), care se dezvoltă în urma pierderii de miocite și modificărilor maladaptative, probabil se produce pe două căi (11). O cale apare ca urmare a evenimentelor cardiace intercurante (e.g. infarct miocardic), altă cale este consecința proceselor locale (răspunsul autocrin și adaptările moleculare - apoptoza), care se activează ca urmare a reducerii funcției sistolice. Aceste procese sistemice manifestă efecte defavorabile asupra pulmonilor, vaselor, rinichilor, ficatului și contribuie la instalarea unui cerc vicios. Modificările moleculare, structurale și funcționale ale cordului, precum și procesele sistemice, cuplate cu disbalanța electrolică duc la disfuncție electrică și mecanică a cordului.

Este important de reținut că funcția atrială, contracția sincronizată a VS, precum și interacțiunea normală dintre VS și VD sunt de asemenea importante în prezervarea volumului-bătaie. Pierderea acestor interacțiuni mecanice-cheie induce alterări de conductibilitate, survenite secundar, ca urmare a fibrozei cardiace (11).

Definirea și clasificarea IC este discutată îndelung. Recent, sindromul de IC a fost divizat în două clase principale (generale): cazuri care se prezintă cu funcție sistolică prezervată sau păstrată (IC diastolică) și cazuri care se prezintă cu funcția sistolică evident deteriorată pe fondalul VS dilatat. Definirea și evoluția acestor două categorii de IC a fost subiectul de discuție în numeroase raporturi (13). IC diastolică se constată pe larg la populația adultă, care suferă timp îndelungat de HTA și manifestă hipertrofie VS, la pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică și restrictivă, unii dintre ei fiind pacienți tineri. Pacienții cu IC diastolică par a fi pacienți în vârstă, mai frecvent femei, prezintă îngroșarea peretelui ventricular stâng, cavități ventriculare mai mici, funcție sistolică prezervată (determinată ecocardiografic), funcție diastolică alterată, deseori cu prezența unor elemente de regurgitare mitrală.

În schimb, pacienții cu IC sistolică tind să manifeste ventricule dilatate și funcție sistolică marcat alterată. Pacienții frecvent manifestă regurgitare mitrală și tricuspidală, de obicei, pe fondalul ventriculelor dilatate și arhitecturii papilare alterate (regurgitare funcțională) (13).

Disfuncția sistolică (din funcție contractilă sau de pompa alterată) și disfuncția diastolică (din relaxare, complianță, umplere ventriculară alterată) nu întotdeauna se asociază cu IC clinic caracterizată prin simptome de debit cardiac diminuat sau congestie. Mai mult, în IC sistolică disfuncția diastolică, evaluată prin modificări de umplere, este comună. În IC diastolică, performanța sistolică a VS și contractilitatea în general, rămân normale. Astfel, pentru stabilirea diagnosticului de IC diastolică sau IC sistolică este necesar doar de a măsura FE a VS. Dacă FE este prezervată, atunci se stabilește diagnosticul de IC diastolică și dacă FE este redusă – de IC sistolică. Este dezirabil de a stabili limitele normale ale FE pentru tehnica utilizată. E necesar de subliniat că simptomatologia, semnele radiologice și electrocardiografice, precum și profilul neuro-umoral nu pot face distincția dintre IC diastolică vs IC sistolică (14).

**Răspunsul la injurie.** Conceptul de „răspuns la injurie” sugerează că țesutul alterat răspunde într-o manieră adaptivă mecanic pentru a asigura supraviețuirea celulară și de organ (13). În cord procesele adaptive sistemice au evoluat timp de milioane de ani și includ conservarea volumului circulator efectiv și protecția presiunii sangvine și circulației către organele vitale. La nivel celular, cordul afectat nu se deosebește de alte țesuturi și deseori se inițiază un răspuns inflamator la injurie, urmat de faza de vindecare, care include depunere de collagen și deseori hipertrofia adiacentă a miocitelor cardiace viabile. Totuși, miocitele, fiind celule diferențiate, nu prezintă o dividere exuberantă ca răspuns la injurie. Cu toate acestea, există dovezi, care sugerează că miocitele cardi-



ace mature sunt supuse procesului de dividere, mai mult decât se credea anterior. Ca urmare a necrozei miocardice și a hipertrofiei celulelor viabile adiacente, se produce apoptoza celulelor cardiace, care pare a contribui la alterarea funcției cardiace sistolice. Contribuția cantitativă a apoptozei la alterarea funcției sistolice, precum și remodelarea ventriculară ulterioară constituie un subiect de controverse (13). Tipul de răspuns la injuria miocardică variază și depinde de factorii declanșatori. De exemplu, răspunsul miocardic la regurgitarea mitrală cronică severă sau la regurgitarea cronică aortală este diferită față de răspunsul la suprasolicitarea excesivă și de lungă durată, care se poate instala ca urmare a hipertensiunii netratate sau a stenozei severe de aortă. Insuficiența valvulară impune condiții cronice de încărcare. Ca urmare, miocitele cardiace și fibroblaștii emit semnale moleculare anormale, ce duc la hipertrofia miocitară și dilatarea progresivă (remodelarea) a cordului și depunerea excesivă de colagen. În statutul de încărcare cronică cu volum miocitele cardiace se alungesc, ca urmare a creșterii în serie a noilor sarcomeri. Statutul de supraîncărcare cronică cu volum, caracteristic insuficienței valvulare și cardiopatiei ischemice, duce tipic la elongare excentrică miocitară și dilatare cavitară evidentă. Modificările geometriei VS pot denatura (deforma) relația musculaturii papilare vs valvele mitrale și tricuspide, ceea ce conduce la insuficiență mitrală și tricuspidadă adițională, care, la rândul său, agravează încărcarea cu volum. Probabil, dilatarea camerelor inițial servește pentru a menține volumul-bătaie, în ciuda reducerii FE. Totuși, în timp, dilatarea progresivă a camerelor este o consecință a hipertrofiei insuficiente, care duce la majorarea stresului parietal și la o deteriorare obligatorie a funcției sistolice (13).

Spre deosebire de statutul cronic de supraîncărcare cu volum, prezența unei postsarcini severe excesive și de lungă durată duce la îngroșarea celulară a miocitelor hipertrofiate, stabilită prin evaluare în secțiune transversală – hipertrofie concentrică. Desi-

gur, răspunsul hipertrofic al miocitelor cardiace la condiția neobișnuită de supraîncărcare se poate manifesta ca o stare hibridă între hipertrofia excentrică și concentrică. De ex., cele mai voluminoase (imense) miocite cardiace umane pot fi evidențiate la pacienții cu regurgitare aortală severă, de lungă durată (13). Miocitele la acești pacienți se prezintă mult mai alungite și mai îngroșate, comparativ cu miocitele normale. Mutațiile genetice pot avea drept urmare semnalizarea anormală către nucleul celular al miocitelor cardiace a informației despre condițiile de supraîncărcare. Expresia completă a fenotipului de IC în cardiomiopatie dilatativă, determinată genetic, poate necesita o combinație de factori (ex., încărcare alterată) și factori structurali genetic alterați (ex., citoschelet anormal). Este puțin probabil ca evoluția cardiomiopatiilor genetic determinate să se datoreze doar mutațiilor. Penetranța (frecvența cu care o genă își manifestă efectul fenotipic) variabilă poate fi legată de interacțiuni importante de mediu (condiții alterate de încărcare) cu proteine disfuncționale (13).

O constelație de factori multipli converg spre susținerea structurii și funcției anormale a cordului, astfel conducând spre expresia fenotipică a IC. Nu există doar o singură „leziune” moleculară. Mai curând, prezența mai multor factori condiționează procese de remodelare ventriculară, care nu este altceva decât un răspuns fundamental la injurie și/sau la condițiile anormale de încărcare și acești factori sunt considerați a fi „leziunea esențială” în IC. Ipoteza, că remodelarea cardiacă este esența IC, este susținută de faptul bine cunoscut că medicamentele care îmbunătățesc supraviețuirea în cadrul acestui sindrom, de asemenea limitează sau anulează procesul de remodelare ventriculară. Dovezile susțin că aceste medicamente sunt doar cele care blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (IECA, BRA și blocanții receptorilor de aldosteron) sau SN simpatic ( $\beta$ -adrenoblocantele) (13).

## Răspunsul sistemic și neuro-umoral

Corpul uman, în contextul IC, răspunde la modificările hemodinamice într-un mod complex. Conform modelului neuro-umoral, IC se prezintă ca un sindrom, ce se dezvoltă ca urmare a injuriei cardiace inițiale și activării sistemului neuro-umoral endogen, exercitând efect deteriorant asupra miocardului și circulației. Sistemele neuro-umorale par a fi implicate în diverse stadii ale maladiei într-un grad diferit. Se presupune, că acestea sunt inițial activate într-o manieră caracteristică hemoragiei sau altor stări de criză, periculoase pentru perfuzia organelor vitale (11). Activarea susținută (de lungă durată) a acestor sisteme nu este doar nepotrivită, dar, probabil, defavorabilă. Mai mult, în stadiul de progresie a IC, modificările hemodinamice pot înceta să mai fie trigger-ul activării neuro-umorale. Ca urmare, se dezvoltă un cerc vicios patofiziologic. Prin urmare, deși efectele acute ale stimulării neuro-umorale sunt compensatorii și se prezintă a fi benefice, activarea cronică a acestor mecanisme deseori, în cele din urmă, se dovedește a fi dezavantajoasă și contribuie la deteriorarea progresivă a stării (12). Efectele predominante ale sistemului neuro-umoral activat în IC sunt: cauzarea vasoconstricției, retenția hidro-salină și creșterea celulară anormală (cu excepția peptidelor natriuretice și a adrenomedulinei).

În contextul IC, umplerea arterială deficientă, instalată fie din debit cardiac scăzut, fie din debit cardiac mărit, se prezintă a fi determinanta predominantă a ipotezei neuro-umorale, deoarece duce la activarea diferitor mecanisme compensator-competitive cu scopul de a restabili volumul intraarterial și, astfel, de a prezerva circulația sangvină în asemenea organe cum ar fi creierul și rinichii. Umplerea arterială deficientă sensibilizează mecanoreceptorii presionali situați în VS, sinusul carotidian, arcul aortei și prin intermediul semnalelor aferente și eferente conduce spre activarea câtorva mecanisme compensator-competitive, care restabilesc integritatea circulatorie (15).

Aceste mecanisme compensator-competitive sunt:

1. Activarea sistemului simpatic adrenergic (SNS);
2. Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS);
3. Eliberarea nonosmotică a vasopresinei (hormon antidiuretic);
4. Stimularea setei;
5. Eliminarea moleculelor active, cum ar fi peptidele natriuretice, prostoglandinele, endotelinele, oxidul nitric și citochinele.

Pentru descrierea mecanismelor se utilizează doi termeni descriptivi contradictorii, deoarece, odată activate, pentru scurt timp, ele sunt cu adevărat compensatorii, din moment ce sunt capabile în condițiile unei umpleri arteriale deficiente să susțină și să moduleze funcția VS. În timp ce, fiind activate pe durată mai lungă (IC cronică), aceste mecanisme se dovedesc a fi competitive, deoarece afectează nefavorabil condițiile hemodinamice și exercită efecte deterioratorii asupra cordului și circulației (15).

Punctele-cheie ale ipotezei neuro-umorale sunt: a) aceste mecanisme exercită efecte de deteriorare asupra cordului și circulației indiferent de statutul hemodinamic al pacientului; b) activarea pe termen lung a acestor mecanisme conduce spre excesul moleculelor active, care, la rândul său, produc alterare directă de organ-țintă (a cordului – remodelare de VS) și a circulației (endoteliu, rinichi), ceea ce conduce spre progresia IC. Cu alte cuvinte, activarea acestor mecanisme compensator-competitive, conform ipotezei neuro-umorale, nu este doar rezultatul unei disfuncții cardiace, dar de asemenea poate contribui la dezvoltarea unei disfuncții cardiace (15).

În IC sunt activate două seturi de neuro-hormoni cu efecte opuse. Hormonii vasoconstrictori sunt anti-natriuretici și anti-diuretici. Pe de altă parte, hormonii vasodilatatori sunt natriuretici și diuretici și prezintă proprietăți antimitogene.

Se poate specula ideea că în IC există o balanță fragilă între aceste sisteme oarecum opuse (15).

Trei dintre cele mai importante sisteme sunt: SNS, RAAS și producerea majorată de hormon antidiuretic (ADH). În parte, aceste mecanisme servesc la majorarea rezistenței sistemice vasculare, care, la rândul său, ajută la menținerea perfuziei arteriale către organele vitale, chiar și în condițiile unui debit cardiac redus. Aceasta se datorează faptului că TA este egală cu produsul dintre DC și rezistența periferică totală. Astfel, majorarea rezistenței periferice totale, indusă de aceste mecanisme compensatorii, poate aproape echilibra descreșterea DC și, în stadiile precoce ale IC, menține TA normală. Mai mult, activarea neuro-umorală duce la retenție hidro-salină, care, la rândul său, majorează volumul intravascular și presarcina VS, maximalizând volumul-bătaie via mecanismul Frank-Starling (12).

#### Sistemul nervos adrenergic (simpatic - SNS)

Încă din anii '60 ai secolului trecut este binecunoscut faptul că activitatea majorată a SNS, precum și cedarea (retragerea) parasimpatică sunt manifestări prototipice ale IC (11). Nivelul crescut al NA plasmatic este o constatare comună (obișnuită) la pacienții cu IC și nivelul acesteia este direct proporțional cu severitatea maladiei (15). Cordul și rinichii contribuie aproximativ la 60% din nivelul plasmatic total de NA, prezența acesteia fiind un indicator indirect de activare adrenergică (15). Concentrația majorată a NA plasmatică se prezintă a fi un predictor a ratei înalte de mortalitate. În IC nivelul altor catecolamine, precum epinefrina (adrenalina), de obicei, nu sunt majorate. IC de asemenea este caracterizată prin depozitare miocardică redusă de NA și o densitate diminuată a  $\beta$ -receptorilor, acest fapt reflectând încă o dată activarea adrenergică generală (11).

Cauza precisă a activării SNS nu este bine cunoscută. Diminuarea DC în IC este percepută de baroreceptorii situați în sinusul carotidian și arcul aortei. Acești receptori manifestă o diminuare în frecvența transmiterii impulsurilor (direct proporțional cu di-

minuarea TA) și semnalul este transmis de nervii cranieni 9 și 10 către centrul cardiovascular, situat în medulla. Ca urmare, stimularea simpatică către cord și circulația periferică se majorează, iar tonusul parasimpatic diminuează, ceea ce are drept rezultat trei consecințe imediate: (1) majorarea frecvenței contracțiilor cardiace, (2) creșterea contractilității ventriculare și (3) vasoconstricția, cauzată de stimularea  $\alpha$ -receptorilor venelor și arterelor sistemice. Frecvența cardiacă majorată, precum și contractilitatea ventriculară augmentată, sporesc DC. Vasoconstricția produsă în circulația arterio-venoasă se prezintă inițial benefică. Venoconstricția majorează întoarcerea sângelui către cord, care, la rândul său, mărește presarcina și crește DC via mecanismul Frank-Starling pe perioada cât ventriculul operează pe porțiunea ascendentă a curbei de performanță ventriculară (fig. 3). Constricția arteriolară majorează rezistența vasculară periferică și, prin urmare, ajută la menținerea TA ( $TA = \text{debit cardiac} \times \text{rezistența periferică totală}$ ). Distribuția regională a  $\alpha$ -receptorilor are loc astfel ca pe durata stimulării simpatice circulația sangvină să fie redistribuită către organele vitale (creier, cord) în detrimentul pielii, viscerelor, rinichilor (12).

Activitatea simpatică exagerată majorează inițial contractilitatea miocardică, precum și frecvența cardiacă, susține eliberarea reninei, retenția de sodiu, vasoconstricția, astfel majorând presarcina și activând mecanismul Frank-Starling (descriș anterior). Acest răspuns este capabil să mențină performanța ventriculară și DC pentru o perioadă limitată de timp, ca și urmare a postsarcinii majorate (cauzată de constricția arterială), care, în final, duce la diminuarea DC. Cu alte cuvinte, modificările descriș vor majora stresul parietal al VS, precum și necesitatea în oxigen, ceea ce va conduce spre diminuarea contractilității și hipertrofiei miocardului (15). Overdrive-ul simpatic, probabil, alterează metabolismul miocardic, catecolaminele manifestând efect toxic direct asupra cardiomiocitelor, incluzând expresia genelor fetale, hipertrofie, apoptoză și necroză (15).

Activitatea adrenergică excesivă, precum și activitatea vagală redusă, majorează instabilitatea electrică a cordului, ceea ce predispune spre aritmii ventriculare și crește posibilitatea morții aritmogene. Activarea SNS, manifestând efecte complexe asupra contractilității și structurii miocardice, duce la redistribuirea regională a fluxului și la modificări structurale ale vasculaturii (12). Efectele distructive ale NA asupra miocitelor duc la diminuarea contractilității intrinseci a miocardului, precum și a răspunsului către preparatele inotrope (15). Paradoxal, în contextul IC, densitatea  $\beta$ -adrenoreceptorilor miocardici poate fi redusă (în special, receptorii  $\beta_1$ ). Mai mult, miocardul se caracterizează prin alterarea transducerii semnalului  $\beta$  adrenergic-like, alterarea proteinei G, adenilatciclazei, chinazei receptorilor  $\beta$ -adrenergici. Toate aceste modificări induc miocardului o stare în care acesta devine mai puțin sensibil față de stimulii adrenergici endo- sau exogeni. Până în prezent, nu este bine cunoscut dacă alterările enumerate ale  $\beta$ -adrenoreceptorilor se prezintă ca un mecanism adaptiv în contextul protejării miocardului de activarea adrenergică sau este rezultatul distructiv al efectului direct al NA asupra miocitelor, care, drept urmare, duce la progresia sindromului de IC (15).

### Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Activarea RAAS variază considerabil în IC. În disfuncția ventriculară stângă asimptomatică sau în IC moderată, netratată RAAS nu este activat, pe când la pacienții cu IC severă RAAS se activează. În contrast, studiul SOLVD a constatat activitatea reninei plasmatică majorată atât la pacienții asimptomatici, cât și mult mai majorată la pacienții cu IC, supuși tratamentului. Activarea și dezactivarea RAAS se produce în dependență de retenția fluidelor, precum și de homeostaza hemodinamică până la un punct critic. Dincolo de aceasta, are loc continuu activarea RAAS. O altă explicație a variabilității activării RAAS la pacienții cu IC este implicarea reninei tisulare, întrucât RAAS tisular este activat pe durata tuturor stadiilor IC (15).

Stimulii principali ai secreției de renină din celulele juxtaglomerulare ale rinichilor, la pacienții cu IC, sunt: (1) presiunea de perfuzie în arterele renale diminuată secundar, DC redus, (2) livrare salină diminuată spre macula densa a rinichilor, datorată hemodinamicii renale alterate și (3) stimularea directă a  $\beta_2$ -receptorilor juxtaglomerulari, prin intermediul sistemului nervos adrenergic activat.

Renina este o enzimă, care scindează angiotensinogenul circulant, cu formarea angiotensinei I, care rapid, sub influența enzimei de conversie, se transformă în angiotensină II – un puternic vasoconstrictor. Cantitatea sporită de angiotensină II induce constricția arteriolară și majorează rezistența periferică, astfel menținând TA sistemică. În plus, angiotensina II majorează volumul intravascular prin două mecanisme: (1) în hipotalam stimulează setea și, astfel, consumul de lichide și (2) la nivelul cortexului adrenal majorează secreția de aldosteron, care, la rândul său, contribuie la reabsorbția de sodiu în circulație la nivel de tubi renali distali. Angiotensina II manifestă efecte directe asupra rinichilor, posedând acțiuni constrictoare asupra arteriolelor eferente și menținând filtrația glomerulară. De asemenea, ea cauzează reabsorbția sodiului prin acțiunea directă asupra tubilor proximali renali. Sporirea volumului intravascular majorează presarcina VS și astfel crește debitul cardiac via mecanismul Frank-Starling pe partea ascendentă a curbei de performanță cardiacă (fig. 3) (12). Astfel, angiotensina II majorează atât presarcina, cât și postsarcina. Acțiunea prelungită a activării RAAS în loc să prezerve rata filtrației glomerulare, o reduce, ca urmare a constricției atât a arteriolelor aferente, cât și a celor eferente. Mai mult, angiotensina II mediază hipertrofia, necroza, apoptoza și fibroza celulelor miocardice, aceste efecte contribuind la hipertrofia, remodelarea ventriculară progresivă și pierderea continuă a funcției miocardului în contextul IC (15).



Componentele plasmatiche ale RAAS sunt, de obicei, majorate la pacienții cu IC, iar concentrația diminuată a sodiului seric se prezintă în calitate de marker a activării excesive a RAAS. Sporierea eliminării reninei este mediată de către diminuarea extinderii arteriolei glomerulare aferente, precum și de livrarea redusă a clorului către macula densa. Cu toate că SNS de asemenea stimulează eliberarea de renină, aceste două mecanisme sunt reglate independent. O piesă lipsă din acest puzzle este: de ce supraîncărcarea hidrosalină, caracteristică acestui sindrom, nu suprimă eliberarea de renină, așa cum s-ar presupune a fi?(11)

Un alt produs al activării sistemului RAAS este aldosteronul. Acesta acționează direct asupra tubilor contorți distali și tubilor colector, inducând reabsorbția apei și a sodiului (Na). Nu doar activitatea RAAS este majorată în IC, dar de asemenea și acțiunea aldosteronului este mult mai persistentă în comparație cu subiecții normali. Eliminarea aldosteronului este influențată de angiotensină, precum și de alți stimuli cum sunt potasiul și corticotropina. La subiecții normali mineralocorticoizii inițial majorează retenția sodică, astfel ca circa 2 litri de apă să fie absorbiți. Totuși, retenția renală de sodiu încetează, datorită mecanismului dependent de majorarea aportului de sodiu, ca urmare a acțiunii aldosteronului asupra ducturilor colectoare. Această evadare de la retenția sodică, mediată de mineralocorticosteroidi, explică de ce edemul nu este trăsătura caracteristică în hiperaldosteronismul primar. Evadarea de la acțiunea de retenție sodică, manifestată de aldosteron, nu are loc la pacienții cu IC întrucât stimularea adrenergică și angiotensina II majorează reabsorbția sodică în tubii proximali și astfel are loc aportul diminuat de sodiu către ducturile colectoare. Prin urmare, la pacienții cu IC fenomenul de evadare nu se produce și acești pacienți continuă să rețină sodiu ca răspuns la acțiunea aldosteronului (15).

Atfel, aldosteronul este recunoscut ca un component independent și nociv al RSAA, cauzând retenția hidrosalină, pierderea

de potasiu și contribuind la fibroza miocardică și vasculară, disfuncția autonomă și alte manifestări patologice în cadrul IC (11).

Nivelul cronic elevat al angiotensinei II, precum și al aldosteronului manifestă efecte dăunătoare adiționale, prin determinarea producerii de citokine, activarea macrofagilor, stimularea fibroblaștilor și astfel prin fibroza rezultantă și remodelarea cordului. Deoarece consecințele nedorite ale activării neuro-umorale cronice depășesc beneficiile acesteia, tratamentul farmacologic contemporan este proiectat (schițat) în scopul diminuării mecanismelor „compensatorii”.

### Hormonul antidiuretic (ADH) (vasopresina)

Vasopresina este un hormon peptidic neurohipovizar, vasoconstrictor, care manifestă proprietăți de retenție hidrică și efecte mitogene. ADH este majorat la unii, dar nu la toți pacienții cu IC. În condiții normale, producerea de ADH are loc de către hipofiza posterioară, dependentă de activarea osmoreceptorilor via hiperosmolaritate. La pacienții cu IC, prezența hipoosmolarității, datorate retenției hidrice și hiponatremiei, va suprima secreția ADH. Totuși, în IC controlul nonosmotoc al secreției vasopresinei devine important. Stimulii nonosmotici sunt emiși de mecanoreceptori, angiotensină II, prostaglandine, ANP, activarea simpatică și dopaminergică centrală (15). Vasopresina se leagă cu trei subtipuri de receptori specifici diferiți: V1 - vascular, V2 – renal și V3 – pituitar. ADH contribuie la majorarea volumului intravascular prin susținerea retenției hidrice la nivel de nefron distal (prin activarea receptorilor V2, situați în tubii contorți distali și tubii colectori) (15). Volumul intravascular majorat servește la creșterea presarcinii ventriculare și a debitului cardiac. ADH contribuie și la vasoconstricția sistemică (prin activarea receptorilor V1, situați în celulele vasculare netede), fiind considerat unul dintre cei mai puternici vasopresori. Vasopresina de asemenea stimulează agregarea plachetară, eliberarea factorilor de coagulare, precum și prolifera-

rea celulară. Nivelul circulant sporit al vasopresinei este des, dar nu invariabil, constatat la pacienții cu IC (11).

Cu toate că aceste dereglări neuro-umorale din cadrul IC inițial sunt benefice, activarea lor continuă, se dovedește a fi dăunătoare. De ex., volumul circulant sporit, precum și reîntoarcerea venoasă majorată, pot înrăutăți angorjarea (congestia) vasculaturii pulmonare, exacerbând simptomatologia congestivă pulmonară. Mai mult, rezistența arteriolară sporită majorează postsarcina și astfel alterează volumul-bătaie și reduce debitul cardiac. Ca urmare, frecvența cardiacă sporită majorează necesitățile metabolice și astfel reduce performanța cardiacă. În urma activării simpatice continui duce la diminuarea numărului de receptori cardiaci  $\beta$ -adrenergici (downregulation) și sporirea numărului de proteine inhibitoare G (upregulation), ceea ce contribuie la micșorarea sensibilității miocardului față de catecolaminele circulante și reduce-reza răspunsului inotrop.

### Peptidele natriuretice

Peptidele natriuretice sunt hormoni naturali „benefici”, secretați ca răspuns la presiunea intracardiacă sporită și manifestă acțiune natriuretică și diuretică. Peptidul natriuretic atrial (ANP) se elimină ca urmare a distensiei atriale, această constatare fiind făcută încă în anii 1980 de către de Bold. Peptidul natriuretic tip B (BNP) este produs în condițiile când miocardul este supus stresului hemodinamic. Nivelul circulant atât a ANP, cât și a BNP este majorat la pacienții cu IC, secreția acestora constatându-se și la subiecții sănătoși. Dintre pacienții cu IC femeile, în comparație cu bărbații, manifestă concentrații plasmatice mai mari ale nivelului de BNP. Așa precum sugerează și denumirea acestor peptide, ele servesc pentru menținerea homeostazei sodiului, prin intensificarea excreției renale de sodiu și apă (11).

Acțiunea peptidelor natriuretice este mediată prin intermediul receptorilor natriuretici specifici și se prezintă a fi opusă ac-

țiunilor altor hormoni sistemici, activați în IC. Efectele natriuretice și diuretice ale peptidelor natriuretice se realizează prin câteva mecanisme:

a. Majorarea ratei filtrației glomerulare prin intermediul constricției arteriolelor renale eferente și dilatarea arteriolelor aferente;

b. Diminuarea reabsorbției sodice în tubii contorți proximali și tubii colector, astfel majorând direct diureza;

c. Inhibarea secreției de renină;

d. Inhibarea secreției și acțiunii aldosteronului în tubii colector, majorând astfel indirect diureza (15).

Pe lângă acțiunea diuretică, peptidele natriuretice manifestă proprietăți vasodilatatoare (prin dilatarea arterelor și mai cu seamă a venelor), inhibă eliminarea de NA din terminațiunile nervoase, manifestă antagonismul efectului angiotensinei II, aldosteronului și vasopresinei. Pro-BNP, precursorul BNP, se depozitează în granulele miocitare și este activat de o protează cu obținerea formulelor active: BNP și N-terminal (NT) proBNP. Studii recente au demonstrat o relație strânsă între nivelul seric BNP și severitatea IC (12).

Peptidul natriuretic tip C (CNP), originea cărui se presupune a fi endotelială, la fel poate fi produs în IC. Peptidul natriuretic tip D (Dendroaspis) a fost descris recent, cu toate că originea, precum și acțiunea sa nu sunt bine definite. Dintre pacienții cu IC femeile, în comparație cu bărbații, manifestă concentrații plasmatice mai mari ale nivelului de BNP.

Toate aceste mecanisme acționează împreună pentru a diminua rezistența vasculară sistemică, a reduce presarcina și a majora debitul cardiac. Adicional efectelor asupra homeostazei hemodinamice, peptidele natriuretice manifestă acțiune directă asupra miocardului, contracarând hipertrofia miocitelor (proprietăți antimitogene) și reducând numărul fibroblaștilor în miocard, inhibând astfel fibroza acestuia (15).

Cu toate că peptidele natriuretice manifestă efecte benefice la pacienții cu IC, de obicei, aceste efecte nu sunt suficiente pentru a contracara vasoconstricția și efectele de reținere a volumului, activate, la rândul său, de alte sisteme hormonale implicate (12).

### Oxidul nitric (NO), endoteliul și endotelinele

Oxidul nitric, fiind produsul principal al endoteliului, manifestă un rol central în homeostaza vasculară. Este stabilit că NO cauzează vasodilatare periferică. Celulele endoteliale conțin sintaza oxidului nitric, activitatea căreia poate avea legătură cu IC. Astfel, acțiunea constrictoare a substanțelor vasoconstrictorii (concentrația cărora este majorată în IC) poate fi majorată ca urmare a diminuării sintezei de NO în celulele endoteliale (15). Astfel, disfuncția endotelială, care este caracterizată prin producerea și acțiunea redusă a NO, se atestă și în cazul prezenței IC, asociată unor condiții cronice cum ar fi hipercolesterolemia, ateroscleroza. În IC dilatarea coronariană și periferică, endotelial dependentă, este compromisă. Aceasta, probabil, contribuie la instalarea unei hiperemii reactive alterate în diferite paturi vasculare, la deteriorarea perfuziei tisulare și, posibil, la reducerea funcției musculare (11). Expresia majorată a sintazei NO și, astfel, producerea majorată a NO în mușchii scheletici ai pacienților cu IC duce la producere energetică și transport alterat în mitocondrii și, astfel, spre capacitate de exercițiu limitată (15). În această ordine de idei, s-a speculat și ipoteza că NO ar putea fi cheia în reglarea funcției pulmonare, iar dispneea, indusă de efort, poate fi atribuită alterării vasodilatării pulmonare, instalate ca urmare a producerii reduse de NO în comparație cu subiecții sănătoși. Disfuncția endotelială, în contextul IC, poate fi rezultatul stresului oxidativ majorat. Deși insuficiența de NO este asociată cu dezvoltarea IC, supraproducerea oxidului nitric prin intermediul izoformei inductibile de NO-sintaza (iNOS), de asemenea, poate fi dăunătoare. Activitatea sporită a iNOS poate determina formarea crescută a radicalilor liberi și depresia activității miocardice. Expresia majorată a iNOS poate rezulta ca urmare a acțiunii citokinelor inflamatorii.

NO manifestă efecte deterioratoare directe asupra miocardului. La concentrații mici, NO poate proteja miocitele de efectele stimulilor toxici cum ar fi stresul mecanic și NA. Totuși, în concentrații mari NO manifestă așa efecte nefavorabile ca pierderea de miocite, apoptoza, răspuns miocardic inotrop redus la stimularea adrenergică (15). De remarcat că expresia sintazei oxidului nitric, responsabilă de sinteza NO din Larginină, este majorată în miocardul pacienților cu IC(15).

Endotelinele (endotelina-1, -2, -3) sunt molecule cu proprietăți puternice vasoconstrictorii și mitogene, derivate din celulele endoteliale ale vasculaturii renale și sistemice. Endotelina-1 este una dintre peptidele care manifestă cea mai puternică acțiune vasoconstrictoare. La pacienții cu IC concentrația plasmatică a endotelinei-1 corelează cu severitatea maladiei. Angiotensina II, NA, ADH și citochinele promovează producerea endotelinelor, susținând vasonstricția periferică, ceea ce duce la majorarea pre- și, ulterior, a postsarcinii (15). Prin acțiunea locală autocrină sau paracrină endotelinele contribuie la vasoconstricția renală, astfel promovând retenția hidrosalină. La pacienții cu IC sursa de bază a endotelinelor circulante este patul vascular pulmonar, aceasta sugerând rolul-cheie al endotelinelor în rezistența vasculară pulmonară (15). Endotelinele manifestă efect toxic direct asupra miocardului, întrucât promovează hipertrofia miocitelor, apoptoza și fibroza musculară. Astfel, efectele endotelinelor induc remodelarea ventriculară stângă și progresia IC. Totuși, importanța endotelinei-1 rămâne a fi incertă, deoarece antagoniștii specifici ai endotelinei-1 nu au demonstrat beneficii clinice de lungă durată (11, 12).

### Prostaglandinele

Arteriiolele renale (în special, cele aferente), glomerulii tubilor renali (în special, ducturile colectoare) sintetizează prostaglandine (PG) vasodilatatorii PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> și PGF<sub>2a</sub>. Prin aceleași căi metabolice, de asemenea, este sintetizat și tromboxan A<sub>2</sub>, care cauzează vasoconstricție (15). Angiotensina II, NA, activarea RAAS

și SNS majorează sinteza PG (15). PG sunt hormoni autocrini sau paracrini deoarece ele cauzează vasodilatare, predominant în arteriolele aferente, precum și inhibarea transportării sodiului în tubii distali, promovând în așa mod excreția. Efectul remarcabil al PG este protecția funcției glomerulare pe durata vasoconstricției renale excesive, constatate în IC (15).

### Citochinele

Citochinele sunt peptide cu masă moleculară joasă, secretate de o varietate de celule ca urmare a răspunsului imunologic și antiinflamator. Citochinele de bază, care manifestă un rol important în patofiziologia IC, sunt tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) și interleukinele 1 $\beta$ , and 6 (IL-1 $\beta$ ,IL-6) (15).

La pacienții cu IC a fost demonstrat un nivel majorat de TNF- $\alpha$ , precum și de IL-1 $\beta$ ,IL-6, în particular asociat cu o severitate marcată a IC. Citochinele sunt capabile să manifeste efecte deterioratoare directe asupra miocitelor, inducând hipertrofie, apoptoză, expresie alterată a genelor fetale, astfel manifestând depresia funcției inotrope a miocitelor și promovând remodelarea ventriculară stângă, fibroza, atenuarea răspunsului miocardic adrenergic. La pacienții cu IC, TNF- $\alpha$  este capabilă să inducă apoptoza musculaturii scheletale, asociată cu alterarea capacității de exercițiu și cașexie. În faza cronică a IC unii pacienți ating o „stare stabilă”, pe parcursul căreia mecanismele compensatorii adaptează miocardul afectat la o supraîncărcare hemodinamică. Se poate emite postulatul că nivelul majorat al citochinelor este responsabil de decompensarea „fazei stabile” și duce la progresia hemodinamică și clinică a IC (15).

Teoriile de bază, care explică producerea citochinelor în IC, sunt următoarele:

1. Teoria imunologică;
2. Teoria de producere miocardică;
3. Teoria de producere periferică;
4. Teoria toxinemiei.

## Sistemul Bradykinină-kalicreină

Kalicreina este o protează, care acționează asupra kininogenului, producând bradikinină și kalidină. Aceste două peptide sunt degradate de enzima kinase II, care este aceeași ca și enzima de conversie a angiotensinogenului. Tubii distali renali, miocardul și endoteliul vascular sintetizează kalicreina. Atât bradikinină, cât și kalicreina produc vasodilatare prin intermediul NO și prostaglandinei. Mai mult, ele produc natriureză și diureză prin majorarea fluxului renal. Aceste proteaze manifestă efecte cardioprotective, în special în cazul ischemiei miocardice și stresului parietal ventricular majorat, deoarece ele păstrează rezervele energetice în miocite. Bradikinină și kalicreina posedă proprietăți antimitogene, inhibând hipertrofia miocitelor și astfel păstrând funcția lor de contracție, reduc fibroza interstițială, hipertrofia miocardului și remodelarea ventriculară (15). Există dovezi, că unele efecte benefice ale inhibitorilor enzimei de conversie pot deriva din majorarea nivelului de bradikinină și kalidină (15).

### **7.1. Dispneea**

**Dispneea** este senzația de respirație dificilă sau inconfortabilă și se prezintă ca o experiență subiectivă percepută și raportată de pacient. Dispneea apare inițial numai la efort, ulterior fiind prezentă și în repaus, episodic sau permanent. În IC severă dispneea poate apărea de la început în repaus. Când presiunea capilară pulmonară crește peste 18 mm Hg, apare dispneea. Dispneea nu se deosebește de cea a omului sănătos decât prin mărimea efortului la care apare și care progresiv este din ce în ce mai mică. Uneori o dispnee echivalentă cu cea de efort poate apărea în repaus, dacă „lucrul” inimii depășește nivelul critic, ca în cazul unei creșteri tensionale importante sau după o masă abundantă. Dispneea vespérală (survenită după solicitările prelungite din timpul zilei) poate fi echivalentă cu dispneea de efort. Dispneea de efort nu este specifică pentru



IC, dar specificitatea ei crește dacă se pot exclude celelalte cauze generatoare de acest fel de dispnee, în special maladiile bronhopulmonare. Pentru ca dispneea de efort să fie considerată drept expresie a IC, trebuie să existe anumite elemente obiective de suferință cardiacă stângă.

Dispneea necesită a fi diferențiată de tahipnee, hiperventilație și hiperpnee, care se referă la variații ale respirației, indiferent de senzațiile subiective ale pacientului. Tahipneea este o majorare a frecvenței respiratorii mai mult ca nivelul normal; hiperventilația este ventilația majorată per minut comparativ cu necesitățile metabolice; hiperpneea este majorarea disproporționată a ventilației în minut la o majorare a nivelului metabolic. Aceste condiții nu se asociază întotdeauna cu dispneea.

Respirația spontană este controlată de mecanisme neurale și chimice. În repaus, o persoană de 70 kg respiră cu frecvența de 12-15 r/min, cu un volum tidal (volum de aer inspirat sau expirat în timpul unui ciclu respirator în repaus; volum curent) de circa 500-600 ml/respirație sau 7 ml/kg. Un individ sănătos nu este conștient de efortul său respirator până când ventilația nu se dublează. Dispneea nu este percepută până când ventilația nu se triplează și un efort muscular anormal majorat este necesar pentru inspir și expir. Deoarece dispneea este o experiență subiectivă, ea nu corelează întotdeauna cu gradul de alterare fiziologică. Unii pacienți pot acuza dispnee severă pe un fondal de modificări fiziologice minore, în timp ce alții neagă dispneea chiar și la o deteriorare cardio-pulmonară marcată.

Nu există o teorie universală care ar explica mecanismul dispneei în toate situațiile clinice. „Teoria necorespunderii lungime-tensiune” afirmă că defectul de bază în dispnee este nepotrivirea dintre presiunea (tensiunea), generată de mușchii respiratori și volumul tidal rezultat. Când se produce această diferență (disproporție), mușchii intercostali transmit semnale ce aduc actul respirației la nivel de conștiință. În plus, receptorii juxtacapilari (J-receptori),

localizați în interstițiul alveolar și dotați cu fibre nemielinizate ale nervului vag, sunt stimulați de congestia pulmonară (și edemul pulmonar), activând reflexul Hering-Breuer, prin care efortul inspirator este terminat înainte ca o inspirație deplină să se fi realizat. Astfel, respirația devine rapidă și superficială. Alte teorii, ce ar explica dispneea, includ disbalanța acido-bazică, mecanisme ale sistemului nervos central, rezervă respiratorie redusă, „lucrul” respirator majorat, presiune transpulmonară majorată, disnergia mușchilor intercostali și diafragmei, cale respiratorie anormală.

Dispneea se poate instala pe fondalul a patru decoruri diferite: (1) necesitate ventilatorie majorată – efort fizic, maladii febrile, statut hipoxic, anemie severă sau acidoză metabolică; (2) capacitate ventilatorie diminuată – efuzie pleurală, pneumotorax, masă intratoracică, injurie costală, defect muscular (slăbiciune); (3) rezistență majorată a căilor respiratorii – astm pulmonar, maladie pulmonară cronică obstructivă; (4) complianță pulmonară diminuată – fibroză interstițială, edem pulmonar (16).

Dispneea se manifestă sub patru forme de gravitate crescută: 1) ortopneea, 2) dispneea paroxistică, 3) astmul cardiac, 4) edemul pulmonar acut.

**Ortopneea** (dispneea de decubit) reprezintă forma de dispnee, în care dificultatea în respirație, apărută în clino/dinostatism, dispare sau se diminuează în poziție șezând sau în ortostatism. Bolnavul evită pe cât posibil dinostatismul (doarme cu trunchiul ridicat). Inițial dispneea apare numai la decubit prelungit sau în prezența unor factori favorizanți și dispare rapid când bolnavul se ridică. Cu timpul însă se permanentizează și se ameliorează numai parțial în ortostatism. Ortopneea este cauzată de congestia pulmonară. În poziția orizontală are loc redistribuirea volumului sangvin de la membrele inferioare și patul sangvin splanhnic către pulmoni. La indivizii sănătoși această redistribuire are un efect nesemnificativ, în timp ce la pacienții la care volumul suplimentar nu poate fi pompat de către VS din cauza patologiei și supraîncărcării

volemice (ca urmare a activării excesive a RAAS), persistă o reducere semnificativă a capacității vitale și complianței pulmonare, manifestată prin scurtarea respirației. Congestia pulmonară descrește în momentul când pacientul este în poziție verticală, aceasta manifestându-se prin ameliorarea simptomelor. Ortostatismul scade întoarcerea venoasă, diminuând staza pulmonară și ameliorând funcția ventilatoare. Simultan cu instalarea IC drepte, intensitatea ortopneei poate diminua un timp, dar ulterior, concomitent cu creșterea retenției hidro-saline, redevine intensă.

Ortopneea nu este specifică IC, poate apărea și în bolile bronhopulmonare, mai ales la obezi.

O formă particulară în ortopnee este **trepopneea** – dispneea de repaus, apărută într-un decubit lateral (de obicei, stâng), opus celuilalt. Trepopneea poate surveni ca urmare a redistribuției gravitaționale a circulației sangvine, asociindu-se unei patologii pulmonare asimetrice (pacientul fiind întins pe partea pulmonului afectat). Această formă de ortopnee mai poate fi cauzată și de deformarea vaselor mari în poziția de decubit lateral (16).

**Dispneea paroxistică** – mai intensă decât ortopneea, apare mai ales în timpul somnului de noapte (peste 2-3 ore de somn), de aceea se definește ca dispnee paroxistică nocturnă. Bolnavul se trezește din somn cu senzația de sufocare, iar poziția de ortostatism nu aduce ușurare rapidă; este anxios, tahipneic, folosește mușchii respiratori accesorii, adesea are tuse neproductivă. Uneori, accesul poate surveni și ziua, în timpul somnului, după efort fizic sau în cursul unei stări de excitație psihică marcată. Accesul este precedat frecvent de ortopnee, dar uneori este primul semn de insuficiență ventriculară stângă. În timpul accesului nu se aud, în general, raluri. Uneori se însoțește de dureri sternocostale. Specificitatea dispneei paroxistice pentru IC este mare, dar nu absolută. Ea se mai poate întâlni în bronhopneumonia cronică, embolia pulmonară (produsă în somn), sindrom de apnee. Dispneea paroxistică nocturnă se poate instala prin mecanisme similare celor din ortopnee. VS

„slăbit” este incapabil brusc de a potrivi (îmbina) debitul VD, care funcționează într-un regim ceva mai normal. În timpul somnului sunt implicate și alte mecanisme adiționale de producere a dispneei: răspunsul diminuat al centrului respirator, precum și activitatea diminuată adrenergică a miocardului. În IC dreaptă dispneea este rară. Ea se produce, de regulă, în fazele terminale ale bolii. Bolnavii sunt cianotici, de obicei, confuzi și au o permanentă „sete de aer”. Ea poate fi însoțită de ortopnee, se poate datora unei disfuncții ventriculare de tip restrictiv, ca urmare a unui hidrotorax sau a unei ascite voluminoase, ce comprimă plămânii. Când cauza IC drepte este o afecțiune bronhopulmonară, dispneea pe care o provoacă aceasta precede decompensarea și, de regulă, se accentuează concomitent cu apariția ei.

**Dispneea de efort** este cauzată de creșterea insuficiență a debitului VS pe durata efectuării efortului fizic, fiind soldată de majorarea presiunii venoase pulmonare. În insuficiența precoce a VS debitul cardiac, ca răspuns la un efort moderat, nu crește suficient. Astfel, survine acidoza tisulară și cerebrală, iar pacientul acuză dispnee de efort. Respirația scurtă este însoțită de oboseală, senzație de sufocare sau compresie sternală. În stadiile avansate ale insuficienței ventriculare stângi circulația pulmonară rămâne a fi congestionată, iar dispneea survine la un efort mediu. Mai mult, pacientul poate dezvolta ortopnee sau dispnee nocturnă paroxistică. Edemul pulmonar acut (EPA) este manifestarea cea mai dramatică a supraîncărcării venoase în contextul unui IMA sau în stadiul final al insuficienței ventriculare cronice.

În **astmul cardiac**, bronhospasmul, asociat congestiei pulmonare, este, probabil, precipitat de acțiunea edemului peretelui bronhial asupra receptorilor locali. **Apneea** este o formă de dispnee paroxistică, însoțită de bronhospasm (favorizat de congestia pulmonară). Ralurile bronșice se aud de la distanță. Astmul cardiac este provocat mai ușor de efortul fizic decât dispneea paroxistică (16).

**EPA** este forma cea mai gravă de dispnee cardiacă și poate fi fatală. Poate fi prima manifestare a unei IC stângi, cronice acute sau latente, dar cel mai frecvent este precedat de alte forme de dispnee cardiacă stângă. Accesul survine mai frecvent în timpul nopții. Bolnavul cu EPA are senzația de sufocare cu “sete de aer”, este anxios, agitat, transpirat și nu poate sta culcat din cauza dispneei. El stă cu picioarele atârând, așezat pe marginea patului, respirațiile sunt frecvente (30-40 r/min) și se aud raluri de la distanță. Tegumentele sunt reci, paloare la față cu cianoza extremităților și a buzelor. După instalarea dispneei apare tusea iritantă, productivă, abundentă, aerată, spumoasă, frecvent rozată, uneori sangvinolentă. Pulsul este bine bătut, TA este semnificativ crescută (16).

**Platipneea** (dispnee, care survine în poziție verticală și diminuează în decubit) a fost descrisă în boala pulmonară cronic obstructivă și atribuită majorării ratei de ventilație pierdută (afectată) în poziția verticală. Platipneea în asociere cu ortodeoxia (deoxigenare arterială în poziție verticală) a fost raportată în câteva forme de maladii cardiace congenitale cianotice.

## 7.2. Edemul

Edemul - acumulare excesivă de lichid seros în spațiile intercelulare ale organelor și țesuturilor. Multiple condiții clinice sunt asociate dezvoltării edemului, incluzând IC, ciroza hepatică, sindromul nefrotic. Producerea edemului implică doi pași:

- Alterarea hemodinamicii capilare, fapt ce favorizează mișcarea fluidelor din spațiul vascular în interstițiu;
- Retenția sodiului și a apei (ingerate prin alimente sau administrate intravenos) de către rinichi.

Importanța rinichilor în dezvoltarea edemului nu trebuie subestimată. Manifestarea clinică a edemului nu se produce decât atunci când volumul interstițial se majorează până la 2,5-3,0 litri.

Așa cum volumul plasmatic normal constituie 3 litri, este evident că pacienții ar dezvolta o hemoconcentrație marcată și șoc dacă fluidul edemului ar deriva doar din plasmă (17).

Mișcarea fluidelor între compartimentele corpului este influențată de trei factori: presiunea hidrostatică, presiunea osmotică și proprietățile membranei celulare. Presiunea hidrostatică este forța generată de apă și pe care o împinge în exteriorul compartimentului. Presiunea osmotică este forța exercitată de soluții, aceasta atrage apa în compartiment. Această forță este dependentă doar de concentrația particulelor (osmolaritate) în soluție (19). Proprietățile membranei influențează abilitatea de distribuție a apei între compartimente. **Legea lui Starling** determină mișcarea lichidului între compartimente și poate fi utilizată pentru înțelegerea acumulării de fluide, inclusiv edemul periferic, efuzia pleurală și ascita. Ipoteza lui Starling susține că mișcarea fluidelor, datorită filtrației prin peretele capilarelor, este dependentă de balanța dintre gradientul presiunii hidrostatice și gradientul presiunii oncotice. Cele patru forțe ale lui Starling sunt:

- presiunea hidrostatică în capilar;
- presiunea hidrostatică în interstițiu;
- presiunea oncotică în capilar;
- presiunea oncotică în interstițiu.

Există trei caracteristici (particularități) care pot modula mișcarea apei între compartimente. **Presiunea hidrostatică** este influențată de aria suprafeței membranare (S) și abilitatea apei de a trece prin membrană sau porozitate ( $L_p$ ) ( $L_p \times S = K$  coeficient de filtrare). Factorii membranari, care afectează presiunea hidrostatică, rar manifestă semnificație clinică. **Presiunea osmotică** este modificată de permeabilitatea membranei pentru soluții (s sau  $l$  – coeficient de reflecție), care se plasează în limitele de la 0 (complet permeabilă) la 1 (complet impermeabilă). Permeabilitatea

membrana prezintă relevanță clinică în maladiile care afectează (distrug) integritatea membrana (e.g. septicemia). Presiunea oncotică interstițială derivă primar din proteinele plasmatice filtrate și mai puțin din proteinglicanii interstițiali.

Pentru a determina care va fi direcția fluxului apei (între plasmă și compartimentele interstițiale) este necesar de apreciat presiunea hidrostatică netă ( $\Delta$  presiunii hidraulice =  $P_{\text{capilar}} - P_{\text{interstițial}}$ ) și presiunea osmotică netă ( $\Delta$  presiunii oncotice =  $p_{i \text{ capilar}} - p_{i \text{ interstițial}}$ ). Relația dintre acești parametri poate fi exprimată prin următoarea formulă matematică (legea lui Starling):

$$\text{Filtrarea netă (presiunea netă de filtrare)} = L_p S \Delta \text{ presiunii hidraulice} - s \Delta \text{ presiunii oncotice} = L_p S (P_{\text{cap}} - P_{\text{if}}) - s (p_{i \text{ cap}} - p_{i \text{ if}}) \text{ sau}$$

$$\text{Filtrarea netă (presiunea netă de filtrare)} = Q = K(P_{\text{cap}} - P_{\text{is}}) - l(P_{\text{cap}} - P_{\text{is}}),$$

unde:  $L_p$  – permeabilitatea (porozitatea) peretelui capilar,  $S$  – aria suprafeței mișcării fluidelor,  $P_{\text{cap}}$  și  $P_{\text{if}}$  - presiunea hidrostatică în capilare și interstițiu,  $p_{i \text{ cap}}$  și  $p_{i \text{ if}}$  – presiunea oncotică în capilare și interstițiu,  $s$  – coeficientul de reflecție a proteinelor prin peretele capilar (limita valorii fiind între 0 – „complet permeabil” și 1 – „complet impermeabil”).

Importanță cantitativă majoră prezintă presiunea hidrostatică capilară cu valoarea de 17 mmHg (induce mișcarea fluidelor din capilare) și presiunea oncotică plasmatică de 28 mmHg (induce mișcarea fluidelor în spațiul vascular).

Forțele lui Starling sunt substanțial diferite pentru ficat și mușchi.

Pentru dezvoltarea edemului e necesară alterarea unei sau mai multor forțe Starling în direcția favorabilă majorării filtrației nete. Aceasta se poate produce prin majorarea presiunii hidraulice capilare, permeabilității capilare, presiunii oncotice interstițiale

sau prin reducerea presiunii oncotice plasmatice. Edemul poate fi indus și de obstrucția limfatică, fluidul, fiind filtrat normal, nu se poate returna în circulația sistemică (17).

Dacă presiunea netă de filtrare (filtrarea netă) este pozitivă (presiunea hidrostatică netă este mai mare ca presiunea osmotică), apa se distribuie din capilare în interstițiu. Dacă presiunea netă de filtrare este negativă (presiunea osmotică netă este mai mare ca presiunea hidrostatică netă), apa se distribuie din interstițiu în capilare.

Distribuția fluidelor reprezintă un proces dinamic. În partea arterială distală a capilarului presiunea netă de filtrare este pozitivă, ceea ce induce distribuția apei din capilare în interstițiu. Această distribuție a fluidelor din capilare induce concentrația proteinelor plasmatice și diluarea proteinelor interstițiale, presiunea hidrostatică descrește (inclusiv datorită frecării cu peretele capilarului). Suma acestor modificări induce în porțiunea venoasă a capilarului o presiune netă de filtrare negativă și resorbția fluidelor din interstițiu.

Acest „push-and-pull” pattern al patului capilar este util, deoarece permite livrarea oxigenului și nutrienților în porțiunea arterială distală și reluarea (captarea) dioxidului de carbon și altor „reziduuri”. Presiunea netă *medie* de filtrare pe întreg parcursul capilarelor este pozitivă. Astfel, distribuția netă a apei în exteriorul capilarelor este mai intensă comparativ cu distribuția apei în interiorul capilarelor. Sistemul limfatic absoarbe acest exces de fluide și îl reîntoarce în circulație via ductul toracic.

Majorarea presiunii hidrostatice venoase are drept rezultat schimbarea presiunii nete de filtrare. Porțiunea distală arterială a capilarelor conține sfinctere precapilare presional senzitive, care compensează modificările TA. Iată de ce TA majorată nu provoacă edem. Clinic, presiune hidrostatică majorată se determină în caz de IC și ciroză. Consecințele presiunii hidrostatice majorate includ edemul periferic, edemul pulmonar și ascita (17, 18).



Așadar, cauzele comune ce generalizează edemul, evidențiate de clinician, includ:

- IC congestivă;
- Ciroza;
- Sindromul nefrotic și alte forme de patologie renală;
- Edemul premenstrual și sarcina.

În acest capitol se vor descrie patogeneza și mecanismele de producere a edemului în IC congestivă, care, de altfel, poate fi indusă de o varietate de patologii, incluzând patologia arterelor coronariene, hipertensiunea, cardiomiopatiile, patologia valvulară și cordul pulmonar. În IC, indiferent de cauza apariției acesteia, edemul se datorează presiunii venoase majorate, care produce presiune hidraulică mărită în capilare. În ciuda similitudinii patogenezei, localizarea acumulării lichidului depinde de natura patologiei cardiace (17):

- Patologia coronariană, cordul hipertensiv și patologia valvulară stângă au tendință de a deteriora preferențial funcția VS. Ca urmare, pacienții se prezintă cu edem pulmonar și nu cu edem periferic.
- Cor pulmonare, dimpotrivă, inițial fiind asociate cu o insuficiență ventriculară dreaptă pură, duc la un edem proeminent în extremitățile inferioare și, posibil, ascită.
- Cardiomiopatiile tind să producă implicare echivalentă a ambelor ventricule, deseori conducând la dezvoltarea simultană a edemului pulmonar și periferic.

În edemul pulmonar acut, datorat IMA sau ischemiei, afectarea ventriculară stângă duce la majorarea presiunii telediastolice a VS și a AS, care se transmit înapoi prin venele pulmonare către capilarele pulmonare. În general, pentru ca să se producă EPA, presiunea capilarelor pulmonare trebuie să depășească 18-20 mmHg (norma fiind de 5-12 mmHg). În contextul IC, majorarea presiunii capilare rezultă din expansiunea volumului plasmatic și nu doar

din efectul obstructiv al patologiei cardiace. Aceasta este „teoria anterogradă” de dezvoltare a IC, în care evenimentul primar este reducerea debitului cardiac. Această diminuare a perfuziei tisulare duce la activarea sistemului simpatic și sistemului renin-angiotensină, care tind să promoveze retenția de sodium și apă, care, la rândul său, poate majora rezistența vasculară și inotropismul cardiac la efort pentru refacerea perfuziei tisulare (17).

IC este caracterizată prin incapacitatea cordului de a menține perfuzia tisulară adecvată. În IC (presiune majorată în AS), înaintarea fluxului sangvin este foarte slabă, iar staza, produsă ulterior în circulația pulmonară, induce majorarea presiunii hidrostatice în capilarele pulmonare, ceea ce produce creșterea distribuției fluidelor (transudarea) din capilare în interstițiul pulmonar (faza inițială) și alveole (stadiul tardiv) (18).

Edemul pulmonar se poate produce prin următoarele mecanisme patofiziologice:

- dezechilibrul forțelor Starling (majorarea presiunii capilare pulmonare, diminuarea presiunii oncotice plasmatică, majorarea presiunii interstițiale negative);
- afectarea barierei alveolar-capilare;
- obstrucție limfatică;
- mecanism idiopatic (necunoscut).

Membrana alveolar-capilară separă patul sangvin al capilarelor pulmonare și gazul alveolar. Această membrană se constituie din 3 straturi anatomic diferite: endoteliul capilar, spațiul interstițial, epiteliul alveolar. Edemul pulmonar survine atunci când se majorează fluxul net al fluidelor din vasculatură înspre spațiul interstițial (mecanism descris mai sus). Filtrarea netă a fluidelor va crește odată cu modificările diferitor parametri ai ecuației Starling. EP se produce ca urmare a deteriorării debitului AS sau a disfuncției de VS. EP se va dezvolta secundar unei presiuni pulmonare capilare majorate, atunci când aceasta va fi mai mare decât presiunea osmotică coloidală plasmatică. Presiunea pulmonară capilară este

normală dacă se încadrează în limitele 8-12 mm Hg, iar presiunea osmotică coloidală – 28 mm Hg. Sistemul limfatic joacă un rol important în menținerea unei balanțe adecvate de fluide în pulmoni, prin redistribuirea soluțiilor, coloizilor și lichidelor din spațiul interstițial cu o rată de aproximativ 10-20 ml/h. O creștere acută a presiunii pulmonare arteriale capilare ( $> 18$  mm Hg) poate majora filtrarea fluidelor în interstițiul pulmonar, dar distribuția limfatică nu va crește corespunzător. În contrast, în prezența unei presiuni cronic majorate în AS, rata distribuirii limfatice poate atinge nivelul de 200 ml/h, protejând pulmonii de EP.

**Stadii clinico-fiziologice de dezvoltare a EP cronic:**

**Stadiul 1** – presiunea majorată în AS provoacă distensia și deschiderea vaselor pulmonare mici. În acest stadiu schimbul de gaze nu este deteriorat sau chiar poate fi ușor îmbunătățit.

**Stadiul 2** – fluidele și coloizii se distribuie din capilarele pulmonare în interstițiul pulmonar, dar majorarea inițială a debitului limfatic redistribuie eficient fluidele. Filtrarea continuă poate învinge capacitatea de drenaj a sistemului limfatic. În această situație fluidele inițial se colectează în compartimentul interstițial (țesutul perivascular al vaselor mari) relativ compliant. Acumularea lichidelor în interstițiu poate compromite căile mici de respirație, conducând spre o hipoxemie medie. În acest stadiu hipoxemia rarori posedă o magnitudine, capabilă să provoace tahipnee. Tahipneea în acest stadiu evolutiv este rezultatul stimulării receptorilor capilari juxtapulmonari (J-type receptors), implicați în reflexele de modulare ale respirației și frecvenței cardiace.

**Stadiul 3** – filtrarea fluidelor continuă să crească, se produce umplerea spațiului liber interstițial, fluidele se acumulează într-un spațiu interstițial relativ noncompliant. Acesta poate conține mai mult de 500 ml de fluide. Acumularea ulterioară induce trecerea fluidelor prin epiteliul alveolar spre alveole, conducând spre o „inundație” alveolară. În acest stadiu schimbul de gaze este notabil compromis, capacitatea vitală și alte volume respiratorii sunt substanțial reduse, iar hipoxemia devine tot mai severă (19, 20).

### 7.3. Deteriorarea (deficiența) cognitivă în IC

Prezența deteriorării cognitive la pacienții cu IC este frecvent asociată cu majorarea vârstei, deteriorarea activității zilnice, independență zilnică redusă și agravarea IC (21). Au fost identificate câteva mecanisme, prin care IC poate duce la deteriorare cognitivă. Acestea includ: injuria vasculară (stroke ischemic sau hemoragic), injuria ca urmare a stopului cardiac sau a chirurgiei cardiace și hipoperfuzia cerebrală. Atrofia cerebrală, metabolismul cerebral alterat, disfuncție de neurotransmitere, toate acestea au fost descrise sub denumirea de pseudodemență, asociată depresiei, lipsirea (privarea) de somn (tulburări de respirație, legate de somn). De altfel, mecanisme multiple pot interacționa la pacienți individuali.

**Stroke.** IC este cea de-a doua condiție cardiacă comună, care conduce spre stroke (demență vasculară). Circa 90% din IC sunt cauzate de cardiomiopatia dilatativă, cu un risc de a suporta stroke crescut de 2-3 ori (21). Dezvoltarea deteriorării cognitive ca urmare a suportării stroke este legată de dimensiunea și localizarea injuriei cerebrale. Afectarea talamusului medial sau a lobului temporal se va manifesta primar sub aspectul deteriorărilor cognitive, în timp ce leziunile dominant frontale sau temporo-posterioare vor rezulta în deficiențe de vorbire. Mecanismul principal de producere a stroke este cel cardioembolic. Infarctele multiple de asemenea pot produce patternul subcortical al inflexibilității cognitive, care de altfel poate fi și rezultatul unei serii de infarcte inaparente. Infarctele cerebrale silențioase sunt comune și au fost identificate la 34% pacienți, investigați prin neuroimagică, anterior efectuării transplantului (21). Majoritatea stroke sunt ischemice și se produc prin mecanism cardioembolic, care, la rândul său, este susținut de relația dintre risc de accident vascular cerebral și severitatea IC. Astfel, riscul global anual de stroke este relativ mic (1,3-3,5%), dar diverse grupuri de pacienți, cum ar fi vârstnicii, femeile, diabeticii sau cei care au suportat stroke anterior, cum ar fi, în special, cei cu FE joasă, prezintă risc sporit. Riscul de a suporta stroke crește la

18% cu fiecare scădere a 5% a FE, de la o incidență de 1,5-2% (FE 30-35%) la incidența de 2-4% (FE<10%) (21). Înrautățirea funcției ventriculare stângi duce la majorarea volumului telediastolic, ca urmare – la stază intracardiacă și formare de trombusuri (21). La pacienții vârstnici cu IC fibrilația atrială este asociată independent cu declinul cognitiv, majorând riscul de 3-4 ori.

Cu toate că majoritatea pacienților cu IC suportă stroke cu un mecanism cardioembolic de producere, există și alte subtipuri de stroke. Hipertensiunea, hiperlipidemia, diabetul zaharat, fumatul sunt factori de risc pentru maladiile cerebrovasculare, care sunt rezultatul embolismului sau stenozelor arteriale, ocluzia arterelor cervicocefalice, arterelor intracraniene sau arteriolelor perforante. Hemoragia intracraniană este o complicație, survenită ca urmare a aplicării tratamentului antitrombotic (utilizat în prevenția stroke ischemic), în particular la vârstnici. Riscul producerii unui stroke postinfarct miocardic acut este de 2-4%, fiind înalt în particular la vârstnicii cu IC (21). Diverse proceduri intervenționale cardiace, la care sunt supuși pacienții cu IC, se pot complica cu embolism cerebral: 0,1% în cazul efectuării cateterizării cardiace; 0,3% intervenții endovasculare coronariene. În condițiile chirurgiei cardiace: by-pass coronarian – riscul de suportare stroke este de 2-5%, iar by-pass combinat cu chirurgie valvulară – 5-10%.

**Hipoperfuzia cerebrală.** În IC diminuarea debitului cardiac duce la redistribuirea fluxului sangvin în favoarea cordului și creierului în defavoarea musculaturii scheletale, patului vascular cutanat, splanhnic și renal (21). Capacitatea autoreglării cerebrale de a menține fluxul cerebral se epuizează odată cu micșorarea continuă a debitului cardiac. Fluxul cerebral se va diminua când presiunea arterială medie va scădea la 80% din valoarea inițială sau aproximativ 60 mHg. La subiecții normali o diminuarea a fluxului cerebral cu 30% duce la simptomatologie medie de hipoperfuzie cerebrală, iar un declin de 50-60% produce confuzie. Corelarea deficienței cognitive cu o FE redusă nu este liniară, dar scade brusc la o FE<30%. La pacienții tineri cu IC în stadiul terminal deficiența

cognitivă este asociată cu presiunea majorată în AS, volum-bătaie diminuat, indice cardiac diminuat (21). Aceste dovezi susțin teoria de instalare a deficienței cognitive în IC ca rezultat al hipoperfuziei cerebrale, iar mecanismele cerebrale autoreglatorii, care mențin fluxul cerebral, vor deveni insuficiente în situația unei hipoperfuzii severe.

**Demențe concomitente.** Teste neuropsihologice detaliate relevă deficite cognitive, puternic legate de vârstă, în 35% până la 75% dintre pacienți. Circa 20% dintre pacienții cu IC manifestă altă cauză pentru demență (maladia Alzheimer) cu sau fără elemente de demență vasculară (21).

**Depresia.** „Mens sana in corpore sano” (Thales din Milet) – un citat antic, care are o rezonanță puternică în era modernă.

Conceptul că depresia exercită efect nefavorabil în contextul IC, în prezent, este elucidat în literatură. Depresia este o condiție cronică și este asociată cu o restricție a funcției fizice și sociale egală sau chiar mai mare în comparație cu alte dereglări cronice comune, fiind de asemenea asociată cu mortalitatea sporită. Reviul literaturii de specialitate confirmă că depresia este mai frecventă la pacienții cu IC decât la populația generală. Astfel, depresia prevalează la pacienții cu IC, încadrându-se în limitele 95-60%, independent de definiția utilizată (22, 23).

Mecanismele patofizilogice posibile, precum și factorii etiologici, caracteristici manifestărilor clinice simultan acestor două maladii sunt investigate prin intermediul studiilor științifice variate. Este un consensus printre investigatori că nu există un factor etiologic specific izolat, dar au fost stabiliți mai mulți factori care contribuie la dezvoltarea depresiei la pacienții cu IC. Astfel, au fost recunoscuți factorii genetici, patofiziologici, psihologici, precum și de mediu ca posibile legături ale lanțului (22). Relația dintre aceste două maladii pare a fi următoarea: uneori IC duce la apariția și dezvoltarea depresiei, alteori, aceleași mecanisme patofiziologice duc la instalarea ambelor condiții.

Studii recente au determinat că același polimorfism genetic este implicat în dezvoltarea depresiei și maladiilor cardiovasculare. Proteina G beta 3825T-alelă are legătură cu depresia, precum și cu HTA, unul dintre factorii de risc semnificativi pentru IC (22). Interacțiunea dintre Proteina G beta 3825T-alelă și D-alela genei enzimei de conversie a angiotensinei, probabil, joacă un rol în geneza ambelor maladii.

În ceea ce privește factorii patofiziologici, majorarea nivelului de catecolamine a fost observat în ambele maladii. Mecanismul de bază comun este inflamația, care se manifestă printr-un nivel înalt de citochine proinflamatorii circulatorii, care cauzează și sunt cauzate de sindromul de depresie și ulterior joacă un rol decisiv în dezvoltarea IC (22). Parissisi și aut. au emis opinia că dezadaptarea citochinelor, activarea semnalizării moleculelor în mecanismul de apoptoză par a fi implicate în patofiziologia stresului mental cronic și depresiei la pacienții cu IC (22). Ferketich și aut. au atestat prezența unei dependențe dintre depresie și activarea citochinelor proinflamatorii, care pot promova progresia maladiei și majorarea mortalității la pacienții cu IC (22).

Depresia majoră pare să manifeste corelare cu dereglări ale funcției plachetare prin majorarea expresiei 5HT<sub>2</sub> și a receptorilor II/III, creșterea nivelului  $\beta$ -TG PF<sub>4</sub>, sporirea mobilizării calciului, ceea ce contribuie la instalarea condiției de hipercoagulabilitate și hiperviscositate, care exacerbează, la rândul său, IC (22).

Pe de altă parte, a fost demonstrat că factorii psihosociale, cum ar fi situațiile stresante zilnice, noncomplanța cu tratamentul medicamentos, devierea de la ghidurile dietetice, refuzul efortului (exerciții), afectează nefavorabil depresia, cu un rezultat adițional de exacerbare ulterioară a IC (22).

În final, factorii de mediu, așa precum ar fi mediul familial și social, deseori contribuie semnificativ la apariția depresiei la pacienții cu IC. Membrii familiei și asociații pot să nu înțeleagă temperamentul pacienților cu IC și le pot impune o povară emoțională cu sentimente de nesiguranță și respingere.

Diagnosticul de sindrom depresiv necesită prezența a 5 sau mai multe dintre următoarele simptome (conform recomandărilor „the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”): a) insomnie sau hipersomnie; b) interes sau plăcere diminuată față de activități; c) vină excesivă sau necorespunzătoare; d) oboseală sau pierderea energiei; e) concentrație diminuată sau nehotărâre; f) descreșterea sau majorarea poftei de mâncare și pierderea sau adăugarea în pondere; g) retardare/agitare psihomotorie; h) gânduri recurente de moarte, idee de suicid sau tentativă de suicid (24).

Aceste simptome trebuie să fie prezente aproape zilnic, pentru o perioadă de circa două săptămâni și, cel puțin, cu prezența simptomelor: fie dispoziția rea, fie pierderea interesului în contextul unei modificări patologice a sferei mentale în relație cu un statut mental sănătos precedent. Evaluarea depresiei la pacienții cu IC necesită înțelegerea factorilor de risc: sex feminin, episoade anterioare de depresie, istoric familial de depresie, lipsa suportului social, pierderea unui rol important în viață. Diagnosticul oficial de depresie este stabilit de psihiatru. Totuși, există multiple chestionare valabile, care sunt completate de către pacient sau medic, în sensul detectării oricărei simptomatologii depresive (ex. Zung’s Self-rating Depression Scale), cu riscul major de obținere a rezultatelor fals pozitive. La pacienții cu IC, dificultatea de diagnostic este mare, deoarece simptomele depresiei pot fi confundate cu simptomatologia IC.

La pacienții cu IC avansată poate fi remarcată simptomatologia cerebrală: **confuzia, dezorientarea sau tulburările de dispoziție**. Aceste manifestări sunt evidențiate în prezența hiponatremiei și pot fi primele manifestări clinice ale IC la vârstnici (11). De fapt, hiponatremia (definită prin nivel seric de sodiu <132-136 mmol/L) este prezentă la circa 20% dintre pacienții spitalizați cu IC, prezentându-se un marker al mortalității sporite la acești pacienți. Nu este clar dacă majorarea mortalității este direct legată de hiponatremie sau anomaliile de sodiu sunt un marker al maladiilor de bază mult mai severe. Probabil, aceasta reflectă o activare sporită a RAAS și



SNS, cu un nivel circulant majorat de catecolamine, renină, angiotensină, aldosterone și vasopresină. De asemenea, este posibil ca prezența hiponatremiei să fie niște opțiuni limitate în managementul diureticelor și astfel să modifice administrarea tratamentului, inducând deosebiri în indicii mortalității. Mai mult, hiponatremia și utilizarea diureticelor poate fi asociată cu alte dereglări metabolice cum ar fi hipokalemia și hipomagnesemia. Hiponatremia severă poate duce la edem cerebral și sindromul de demielinizare osmotică, ambele fiind asociate cu morbiditate și mortalitate sporită (25).

Pentru a aprecia patofiziologia hiponatremiei în IC, este important de a înțelege fiziologia redistribuirii hidrosaline la nivel renal. Cu excepția polidipsiei psihogene și condițiilor de ingerare scăzută de sare, toate cazurile de hiponatremie „vera” reprezintă insuficiența excreției urinei maximal diluate. În condițiile unei funcții renale normale, această insuficiență mai frecvent este asociată acțiunii vasopresinei – hormon sintetizat în nucleele hipotalamic supraoptic și paraventricular și eliberat de hipofiza posterioară (25). Legându-se de receptorii  $V_{1a}$ , conduce spre contracția musculaturii netede vasculare, în timp ce activarea receptorilor  $V_2$  din medula renală conduce spre reabsorbția apei în ducturile colectoare. Majorarea permeabilității tubulare pentru apă și permiterea acesteia de a trece din tubi în interstițiul medular, duce la reabsorbție netă (clară) a apei. Acest proces este pasiv și se bazează pe medula renală hipertonică, producerea căreia este parțial dependentă de activitatea canalelor sodium-potassium-2 chloride ale ansei ascendente Henle. Absența activității vasopresinei (diabetul insipid) duce la pierderea în cantități mari a urinei diluate. Eliberarea vasopresinei este mediată de stimuli osmotici, precum și de debitul cardiac și volumul intravascular (stimuli nonosmotici). Osmoreceptorii, prezenți în nucleul supraoptic hipotalamic, sunt foarte sensibili la modificările osmolarității serice, demonstrând modificări de eliberare a vasopresinei ca răspuns la fluctuații de 1% a osmolarității serice, menținând nivelul vasopresinei în limi-

tele 280 mOsm/kg (25). Stimulii nonosmotici, mediați de baroreceptorii presionali (presiune înaltă – arcul aortei, sinusul carotid; presiune joasă – AS), majorează secreția vasopresinei, indiferent de stimulii osmotici. Ca urmare, vasopresina va fi eliberată și la un nivel osmolar plasmatic mai scăzut, în situațiile când va fi detectată diminuarea volumului intravascular, debitului cardiac sau a tensiunii arteriale.

În condițiile instalării IC, diminuarea debitului cardiac conduce spre o eliberare continuă a vasopresinei (ADH), în pofida reducerii osmolarității, aceasta conducând, la rândul său, la hiponatremie. Studii multiple au demonstrat majorarea nivelului de vasopresină în IC, fiind legată de o inhibare neadecvată la o expunere către descreșterea osmolarității serice (SOLVD) (25). Și alte dereglări neuro-umorale, de asemenea, contribuie la alterarea renală a echilibrului sodiului și al apei. DC diminuat determină detectarea de către baroreceptori a umplerii arteriale neadecvate (subumplerii) și conduce spre activarea SNS, RAAS. În timp ce activarea acestor sisteme tinde să păstreze presiunea sistemică de perfuzie la pacienții cu IC, răspunsul maladativ pe termen lung conduce spre retenția avidă a sodiului și a apei în multiplele segmente ale nefronului. Supraîncărcarea rezultantă cu sodiu și apă poate înrăutăți funcția cardiacă. În plus, angiotensina II este un puternic inhibitor al setei, ceea ce poate conduce spre majorarea ingerării de apă (lichid) și la exacerbarea hiponatremiei (25). Reducerea ratei filtrației glomerulare este comună pacienților cu IC și poate duce la capacitate redusă de excreție a sodiului și apei. A fost demonstrat că randamentul de filtrare a sodiului descrește în paralel cu declinul ratei de filtrare glomerulară la pacienții care administrează diuretice, iar ingerarea de sare la acești pacienți exacerbează supraîncărcarea cu volum, pacienții fiind expuși unui risc de accentuare a hiponatremiei și majorării de ingerare hidrică.

Diureticele sunt pe larg utilizate în tratamentul pacienților cu IC. Aceste preparate majorează excreția Na și a apei, astfel atenând simptomatologia congestivă și teoretic optimizând contrac-

tilitatea cardiacă. Este interesant de notat, că în pofida utilizării largi, diureticele nu au manifestat îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu IC (25). Diureticele sunt prescrise la 85-100% pacienți simptomatici și la 16-37% pacienți asimptomatici cu FE redusă. Diuretice de ansă sunt cel mai frecvent utilizate și exercită efectul de pierdere a sodiului prin inhibarea canalelor sodium-potasium-2 chloride în ansa ascendentă Henle. Tiazidele inhibă Na-Cl cotransporter în tubii contorși distali, în timp ce spironolactone previne activarea receptorului mineralocorticoid în celulele principale ale ducturilor colectoare corticale. Dintre aceste trei clase, diureticele de ansă oferă cea mai puternică majorare a excreției Na și apei și astfel sunt cei mai importanți agenți în tratamentul stării de supraîncărcare cu volum. În populația generală, hiponatremia indusă de diuretice este comună, tiazidele raportând 63% dintre cazurile de hiponatremie severă, diureticele de ansă – 6% (11% la vârstnici), spironolactone – 1% (25).

#### 7.4. Cașexia cardiacă

„Cașexie”- gr. *kakos* - rău, *hexis* - stare. Unii pacienți pierd în greutate atât de mult, încât diagnosticul este evident. Totuși, deseori este dificil de a diagnostica cașexia la pacienții cu IC, întrucât edemul compromise evaluarea masei corporale și măsurările antropometrice. Interpretarea metodelor de laborator de evaluare a statutului nutrițional, cum ar fi impedanța bioelectrică, este dificilă. Impedanța bioelectrică poate supraestima masa din cauza efectului fluidelor extracelulare (26). În scopul de a facilita diagnosticul cașexiei, Anker și aut. a propus diagnosticarea cașexiei în condițiile pierderii ponderale a peste 6% din masa corporală. Cu toate acestea, trebuie de subliniat, că această definiție nu este universal utilizată. În 2006, în cadrul Cachexia Consensus Conference, cașexia a fost definită ca pierdere ponderală  $\geq 5\%$  în  $< 4$  luni, sau IMC (indicele masei corporale)  $< 20 \text{ kg/m}^2$  plus maladie cronică și cel puțin trei dintre următoarele criterii: 1) reducerea puterii (rezistenței) musculare; 2) oboseală; 3)

anorexie; 4) reducerea indexului masei libere; 5) dereglări biochimice, cum ar fi inflamația, anemia, nivelul scăzut al albuminei serice. Trebuie de menționat că, în comparație cu anorexia și malnutriția (condiții care pot fi rezolvate cu o ingerare adecvată de alimente), cașexia este aproape ireversibilă (26).

Mecanismele patofiziologice, implicate în cașexia din cadrul IC, nu sunt pe deplin dezvăluite. Diverși factori sunt luați în considerație în dezvoltarea acesteia. Dintre mecanismele responsabile de dezvoltarea cașexiei merită să fie menționate următoarele: malabsorbție și disfuncție metabolică, deficiență de alimentație, pierderea nutrienților pe cale urinară sau digestivă (27).

1) Ingerarea redusă de alimente. Consumarea redusă de alimente poate fi secundară anorexiei. În acest proces pot fi implicați variați factori, cum ar fi: diete fără gust, datorate, în particular, conținutului scăzut de sodiu, depresie severă și congestie viscerală pasivă. Preparatele, prescrise în tratamentul maladiei, pot contribui accidental la ingestia alimentară redusă. Intoxicația difitalică poate conduce spre anorexie, nausee și vomă. Unii inhibitori ai enzimei de conversie, în particular captoprilul, poate afecta gustul și exacerba anorexia (26). Utilizarea cronică și în doze mari a diureticelor poate conduce la epuizarea depozitelor de zinc, cauzând alterarea gustului, precum și la epuizarea depozitelor de sodiu, promovând hipomotilitatea intestinală. Citochinele inflamatorii și concentrația inadecvată de leptină de asemenea pot conduce spre anorexie. În afară de acești factori, se include și alterarea intrinsecă a reglării apetitului. Apetitul este reglat prin intermediul a două arii ale hipotalamusului: aria laterală, care, fiind stimulată, induce apetitul, și aria medială, care duce la sațietate. Numeroase neuropeptide sunt implicate în controlul ingerării alimentelor. Se presupune, că în IC există un dezechilibru dintre acțiunea neuropeptidelor și agenții anorexici, care acționează asupra centrului de sațietate prevalând asupra orexigenelor (26).

La pacienții cu IC IV NYHA dispneea în repaus de asemenea poate limita ingerarea alimentelor.

2) Anomalii ale tractului gastrointestinal. Rolul tractului gastrointestinal a fost studiat în detalii. La pacienții cu IC au fost determinate numeroase modificări structurale: îngroșarea peretelui intestinal (sugerând edemul musoasei intestinale), conținutul sporit de colagen în interiorul peretelui intestinal, precum și distanța majorată dintre perețele capilar și eritrocite. Aceste modificări conduc spre înrăutățirea nutriției enterocitare, dezvoltarea malabsorbției intestinale și creșterii permeabilității paracelulare. În plus, a fost notată o concentrație majorată de bacterii în mucoasa intestinală. Ca urmare, se produce o absorbție inadecvată a constituenților bacterieni, cum ar fi endotoxinele, proces cunoscut sub denumirea de translocare bacteriană. Endotoxinele bacteriene sunt considerate unele dintre cei mai puternici inductori ai TNF $\alpha$  și ai altor substanțe proinflamatorii (26). Aceste date sugerează că în IC anomaliile gastrointestinale sunt implicate nu doar în dezvoltarea cașexiei, dar și în activarea inflamatorie sistemică.

3) Activarea neuro-umorală și imunologică. Ipoteza neuro-umorală postulează că IC progresează ca urmare a activării sistemelor neuro-umorale endogene, care exercită efecte deterioratoare asupra cordului și circulației (27). Norepinefrina (NA) și epinefrina (adrenalina) pot cauza modificări metabolice catabolice și astfel la pacienții cu IC pot duce la majorarea cheltuielilor de energie în repaus. Mai mult ca atât, severitatea clinică a IC corespunde gradului de majorare a necesităților energetice în repaus. Nivelul plasmatic al NA reflectă activitatea simpatică globală, iar studiile au demonstrat că pacienții cașectici au manifestat un nivel sporit de norepinefrină și epinefrină în comparație cu nivelul aproape normal al acestora la pacienții noncașectici cu IC (27).

La pacienții cu IC netratați și, în special, la cei cașectici, a fost demonstrat un nivel evident majorat (de 2,5 ori mai mare) al cortizolului, precum și al acțiunii catabolice a acestuia, ca urmare a eliberării hormonului adrenocorticotrop. Nivelul scăzut al steroidului anabolic dehidroepiandrosterone la pacienții cașectici cu IC

poate constitui o sugestie despre existența unui dezechilibru catabolic/anabolic (27). Activarea imună, notată la pacienții cașectici cu IC, prezintă o corelație directă cu dereglările metabolismului steroizilor sexuali (27). Nivelul anormal al aldosteronului plasmatic și al activității plasmatice a reninei (stimulator al producerii angiotensinei II și norepinefrinei) de asemenea reflectă asocierea specifică dintre cașexie și activarea neuro-endocrină în IC.

Modificările imunologice și neuroendocrine manifestă un rol important în dezvoltarea cașexiei. Încă în 1990 Levine și aut. au constatat că pacienții cu IC și cașexie prezintă concentrații serice majorate de TNF $\alpha$  (26, 30). Aceste descoperiri au fost remarcabile în contextul înțelegerii patofiziologiei IC și complicațiilor ei sistemice. Ulterior, prin intermediul studiilor SOLVD și VEST s-a stabilit că TNF $\alpha$  este un bun marker de prognostic, care corelează cu clasa funcțională, performanța cardiacă și supraviețuirea (26). Ulterior a fost dovedită implicarea altor citochine în dezvoltarea IC, printre care merită să fie evidențiate IL-6, IL-1, IL-10, factorul de creștere  $\beta$ 31, având un rol crucial (26). Miocardul structural alterat însuși poate exprima și produce un nivel majorat de mediatori inflamatori. Leucocitele circulante, plachetele, celulele endoteliale, celulele fepative și pulmonare sunt implicate în producerea de citochine. Dintre stimulii de producție ai citochinelor necesită a fi subliniate supraîncărcarea hemodinamică, activarea neuro-umorală, hipoxemia, hipoperfuzia tisulară, oxidarea lipoproteinelor de densitate joasă, autoanticorpii, stimularea imunologică (indusă în special de absorbția intestinală a endotoxinelor) (26).

În afară de alterarea cardiacă, citochinele de asemenea induc cașexia, disfuncția endotelială, inhibarea eritropoiezei, modificări de permeabilitate intestinală, reducerea de flux către musculatura scheletală, modificări funcționale ale proteinelor contractile musculare, apoptoza celulelor musculare scheletale, atrofia musculară și proteoliza. Întrucât se produce proteoliza și pierderea masei

musculare, alterarea musculaturii scheletale manifestă un rol primordial în dezvoltarea cașexiei (26).

**Manifestarea clinică a cașexiei** derivă din pierderea ponderală și procesul inflamator sistemic. Consecințele cașexiei, care necesită a fi evidențiate, sunt: alterări cardiace, dereglări ale funcției de respirație, reducerea masei musculare și osoase, reducerea concentrației urinei și acidificarea acesteia, predispoziție la ulcere trofice de presiune la pacienții ținuiți la pat (ca urmare a proprietăților alterate de vindecare a pielii), modificări ale tractului gastro-intestinal, anemie, scăderea imunității, care duce la un risc sporit de infecții.

Fatigabilitatea și slăbiciunea musculară sunt două dintre simptomele de bază ale IC, predominant la pacienții cu clasa III sau IV NYHA sau la subiecții cașectizați. Pacienții cu IC suferă de atrofie musculară, aceasta atestându-se la circa 68% dintre pacienți. Pe lângă pierderea semnificativă a țesutului muscular (musculatura scheletală), pacienții cu IC manifestă diminuarea densității minerale osoase (osteoporoză), precum și reducerea țesutului adipos (rezerve energetice). Factorii enumerați contribuie la diminuarea capacității oxidative, care, la rândul său, este motivul principal al alterării capacității de exercițiu la pacienții cu IC (26).

## 7.5. Anomalii hepatice

Orice cauză de disfuncție ventriculară dreaptă poate fi asociată cu congestie hepatică severă, iar pacienții cu congestie hepatică, de obicei, sunt asimptomatici și entitatea poate fi sugerată doar de testele funcționale hepatice anormale, efectuate la analiza de control de rutină. Patofiziologia primară, implicată în disfuncția hepatică, este fie din congestia pasivă, instalată din presiunea de umplere majorată, fie din debit cardiac diminuat și consecințele perfuziei alterate. Congestia hepatică pasivă, datorată presiunii venoase centrale majorate, poate cauza elevarea enzimelor hepatice,

precum și bilirubina serică directă și indirectă. Perfuzia alterată, survenită din debit cardiac diminuat, poate fi asociată cu necroză hepatocelulară acută și elevarea marcată a aminotransferazelor serice. „Hepatita ischemică cardiogenă” („ficatul de șoc”) poate rezulta în urma unui episod de hipotensiune profundă la pacienții cu IC acută. Fibroza sau ciroza cardiacă poate rezulta ca urmare a alterărilor hemodinamice prolongate, manifestată prin funcție hepatică alterată, coagulare alterată, sinteza diminuată a albuminei, alterarea metabolismului unor preparate medicamentoase, care poate duce la toxicitate nedorită.

Disfuncția hepatică, datorată congestiei pasive, este comună pacienților cu IC dreaptă și presiune majorată în VD. Pericardita constrictivă, hipertensiunea pulmonară severă, stenoza mitrală, regurgitarea tricuspidală, cordul pulmonar, cardiomiopatia, consecințele postoperatorii ale procedurii Fontain (atrezia pulmonară) sunt cauze ce pot duce la IC dreaptă. Regurgitarea tricuspida predispozează spre congestie pasivă, ca urmare a presiunii VD, transmisă direct venelor hepatice și sinusoidelor. Majorarea presiunii venoase, cauzată de disfuncția VD, conduce spre atrofia hepatocitelor și cauzează edem perisinusoidal, care alterează difuzia oxigenului și nutrienților către hepatocite (28). Ca urmare a congestiei hepatice, se instalează icter mediu, anomalii ale enzimelor hepatice, afectarea metabolismului preparatelor medicamentoase. Ficatul se mărește în dimensiuni, pe suprafața lui zonele de hemoragie și necroză alternează cu arii de steatoză. Congestia de lungă durată poate conduce spre fibroză cardiacă și, în final, spre ciroză cardiacă. În contrast, debitul cardiac diminuat (IC anterogradă) este asociată cu anomalii de perfuzie, nu neapărat evidente. Hepatita hipoxică acută mai frecvent apare în contextul unei hipotensiuni sistemice profunde, dintr-un colaps cardiopulmonar acut ca urmare a unui IMA, exacerbării IC sau embolismului pulmonar. În absența hipotensiunii, hepatita ischemică a fost demonstrată în cazuri de hipoxemie severă, instalată în apneea obstructivă în somn, insufi-



ciență respiratorie și în condiții de necesitate metabolică majorată (șocul toxico-septic) (28). Termenul de hepatită este impropriu, dovezi histologice de inflamație absentând. În schimb, injuria hepatică ischemică este caracterizată de necroza centrolobulară a hepatocitelor (28). Consumarea oxigenului poate fi ușor majorată în situația când circulația sangvină este diminuată. Mecanismul, prin care ficatul se protejează de daună (prejudiciu) în hipoxie, are loc prin majorarea extracției de oxigen de către hepatocite, așa cum mai mult de 95% din sânge trece prin ficat. Atunci când perfuzia de organ este inadecvată și hipoxia tisulară persistă sau când se dezvoltă un șoc acut, mecanismul de protecție este optimal. Injuria hepatocelulară rezultantă este însoțită de o creștere bruscă a nivelului alanine aminotransferazei serice (ALT), aspartate aminotransferazei (AST), lactic dehidrogenazei (LDH), prelungirea timpului protrombinic și deteriorare funcțională renală. Aceste anomalii ating apogeul la 1-3 zi de la debutul hepatitei ischemice cardiogene și revin la normal la mai puțin de 5-10 zile de la debutul afecțiunii.

Pacienții cu IC retrogradă pot prezenta semne și simptome caracteristice pentru IC stângă și IC dreaptă. IC stângă este asociată cu simptome care sunt predominant de natură respiratorie, cele mai frecvente acuze fiind: dispnee la efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, wheezing, fatigabilitate. IC dreaptă, pe de altă parte, este mai frecvent asociată cu edem periferic, ascită și hepatomegalie. Dar puțini pacienți manifestă durere ușoară, în cadranul drept superior, cauzată de întinderea capsulei hepatice. Hepatomegalia și edemul periferic sunt tipice IC drepte, dar pot surveni rapid și în IC acută. Ascita se poate manifesta la peste 25% dintre pacienți, dar și la aceștia, de obicei, splenomegalia este absentă. Icterul nu este o manifestare comună. La pacienții cu regurgitare tricuspidiană este notată pulsația sistolică proeminentă a ficatului (atribuită undeii V a dilatării atriale drepte). Pulsația presistolice a ficatului (atribuită undeii A a dilatării atriale drepte) poate avea loc ca urma-

re a stenozei tricuspide, pericarditei constrictive, cardiomiopatiei restrictive cu implicarea VD, hipertensiunii pulmonare (primară sau secundară). Hepatita ischemică, de obicei, manifestă o evoluție benignă. Diagnosticul clinic al injuriei hepatice, de obicei, se stabilește într-un mod accidental, la depistarea majorării masive a nivelului enzimelor hepatice, peste 1-3 zile de la producerea unui episod de hipotensiune sistemică. Efectul hipoperfuziei sistemice se manifestă doar pe ficat, necroza tubulară acută se constată printr-un nivel majorat de creatinină. Pacienții cu hepatită ischemică pot prezenta de asemenea nausee, vomă, anorexie, oligurie (28).

## **8. Evaluarea pacientului cu IC**

### **8.1. Anamneza și evaluarea fizică: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Obținerea unei anamneze și a unui examen fizic minuțios la pacienții care se prezintă cu IC pentru identificarea afectării cardiace și noncardiace sau comportament care ar putea cauza sau accelera dezvoltarea sau progresia IC. (Nivel de evidență: C)

2. La pacienții cu CMD idiopatică este necesară obținerea unui istoric familial a 3 generații pentru a stabili diagnosticul de CMD familială. (Nivel de evidență: C)

3. Evaluarea statutului antropometric și a semnelor vitale: evaluarea seriată a ponderii, precum și estimarea presiunii venoase jugulare, prezența edemului periferic sau ortopneei. (Nivel de evidență: B)

În pofida tehnologiei imagistice avansate și disponibilității testelor diagnostice de laborator, un istoric meticulos și un examen fizic atent rămân a fi piatra de temelie în evaluarea pacientului cu IC (tab. 7, 8) (3).

Tabelul 7. Istoric (anamneză) în IC

<b>Istoric (anamneză)</b>	<b>Comentarii</b>
Potențiale indicii, ce ar sugera etiologia IC	Un istoric familial minuțios poate identifica o cardiomiopatie familială la pacienții cu CMD
Durata maladiei	Un pacient cu IC sistolică recentă se poate reface în timp
Severitatea și declanșarea dispneei, prezența durerii toracice, capacitatea fizică, activitatea fizică, activitatea sexuală	Determinarea clasei NYHA, identificarea potențialelor simptome de ischemie coronariană
Anorexie și sațietate precoce, pierdere ponderală	Simptomatologie gastrointestinală comună.
Adaos ponderal	Adaos ponderal rapid sugerează supraîncărcare cu volum
Palpitații, (pre)sincopă, șocuri induse de defibrilator cardiac implantabil (ICD)	Palpitațiile pot indica FA sau tahicardie ventriculară. Șocurile ICD sunt asociate cu un prognostic nefavorabil
Simptomatologie sugestivă unui atac ischemic tranzitoriu sau tromboembolism	Considerații ce se răsfrâng asupra necesității de administrare a preparatelor anticoagulante
Dezvoltarea edemului periferic sau a ascitei	Sugerează supraîncărcare volemică
Deregări de respirație nocturnă, probleme de somn	Tratamentul apneei în somn poate îmbunătăți funcția cardiacă și diminua hipertensiunea pulmonară (HTP)
Spitalizare recentă sau frecventă anterior în contextul IC	Asociată cu prognostic nefavorabil
Anamneză de întrerupere a medicației pentru IC	Determină dacă absența tratamentului medicamentos la pacienții cu ICFER reflectă intoleranță, evenimente adverse sau remarcă contraindicații. Retragerea medicației este asociată cu prognostic nefavorabil

Medicație ce poate exacerba IC	Modificarea unei astfel de medicații poate reprezenta o oportunitate terapeutică
Dieta	Restricția de sodiu și fluide necesită a fi evaluată
Adăugător regimului medicamentos	Acces la medicație, suport familial, acces la examinare

Tabelul 8. Examen fizic în IC

<b>Examen fizic</b>	<b>Comentarii</b>
IMC și dovezi de pierdere ponderală	Obezitatea poate fi o cauză ce contribuie la IC, cașexia poate corespunde unui prognostic slab
TA	Evaluare pentru HTA sau hipotensiune. Presiunea pulsului poate reflecta minut volumul cardiac. Răspunsul TA la manevra Valsalva poate reflecta presiunea de umplere a VS
Pulsul	Palparea manuală dezvăluie puterea și regularitatea frecvenței pulsului
Examinarea modificărilor ortostatice ale TA și FCC	Consecvență depleției volumice sau vasodilatării excesive prin medicație
Presiunea jugulară venoasă în repaus și precedată de compresie abdominală (Heywood video)	Constatarea (investigarea) cea mai valoroasă la examinarea fizică în contextul identificării congestiei
Zgomote suplimentare și sufluri cardiace	S <sub>3</sub> este asociat unui prognostic nefavorabil în ICFER
Mărimea și localizarea apexului	Lărgirea și deplasarea apexului sugerează dilatare ventriculară
Prezența pulsației VD	Sugerează disfuncție ventriculară dreaptă semnificativă și/sau HTP

Statutul pulmonar: frecvență respiratorie, raluri, efuzie pleurală	În IC cronică avansată ralurile deseori sunt absente în pofida congestiei pulmonare majore
Hepatomegalie și/sau ascită	Marcheri uzuali ai supraîncărcării volumice
Temperatura membrelor inferioare	Extremitățile inferioare reci pot reflecta minut volumul cardiac inadecvat

## 8.2. Algoritm de conduită

Pentru diagnosticul IC este necesar un **algoritm de conduită**, deoarece se cer investigații adecvate pentru a stabili cauza IC, tratamentul general al IC fiind același pentru cei mai mulți pacienți, iar unele etiologii necesitând tratamente specifice ce pot fi corectate (fig. 4) (1,2).

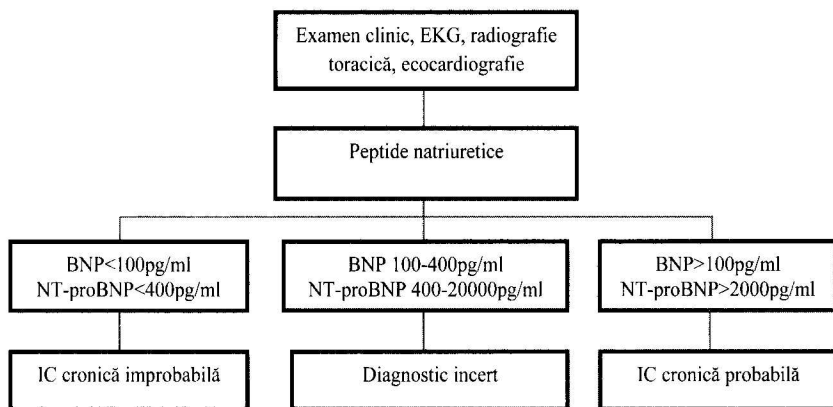


Figura 4. Algoritm de conduită pentru diagnosticul IC prin peptidele natriuretice la pacienții fără tratament și cu simptome sugestive de IC.

### 8.3. Teste de diagnostic: Recomandări

#### Clasa I

1. Evaluarea inițială de laborator a pacienților cu IC ar trebui să includă hemoleucograma completă, sumarul de urină, electroliții serici (inclusiv Ca, Mg), ureea, creatinina serică, glicemia, profilul lipidic, testele funcționale hepatice, TSH (Nivel de evidență: C)

2. Monitorizarea serică ar trebui să includă electroliții serici și funcția renală (Nivel de evidență: C)

3. EKG în 12 derivații ar trebui efectuată inițial la toți pacienții cu IC (Nivel de evidență: C)

#### Clasa IIa

1. Screening pentru hemocromatoză sau HIV este rezonabil la pacienții selectați, care se prezintă cu IC. (Nivel de evidență: C)

2. Teste de diagnostic pentru maladiile reumatice, amiloidoză sau feocromocitom sunt rezonabile la pacienții care se prezintă cu IC și suspiciune clinică ale acestor maladii (Nivel de evidență: C)

**Teste de laborator:** O evaluare diagnostică de rutină a pacienților cu IC suspectată include o hemoleucogramă completă (hemoglobină, leucocite, plachete), electroliți serici, creatinină serică, rata de filtrare glomerulară (RFG), glicemia, teste funcționale hepatice și sumarul de urină. Teste adiționale trebuie luate în calcul în funcție de tabloul clinic (tab. 9). Anomalii hematologice sau electrolitice marcate sunt neobișnuite în IC ușoară sau moderată netratată, deși o anemie ușoară, hiponatremie, hiperkaliemie și funcție renală redusă sunt obișnuite, în special la pacienții tratați cu diuretice și terapie cu IECA/BRA/antagoniști de aldosteron. Monitorizarea de laborator adecvată este esențială în timpul inițierii, titrării și etapelor de urmărire la pacienții care primesc terapie medicamentoasă pentru IC (1, 2).

Tabelul 9. Anomaliile comune ale testelor de laborator  
în insuficiența cardiacă

<b>Anomalia</b>	<b>Cauzele</b>	<b>Implicările clinice</b>
Creatinină serică crescută (>150μmol/L)	Boală renală IECA/BRA, blocadă aldosteronică	Calcularea RFG (rata filtrării glomerulare) A se avea în vedere reducerea IECA/BRA sau a dozei de blocant de aldosteron
Anemie (<13g/dl bărbați, <12g/dl femei)	IC cronică, hemo-diluție, pierdere sau utilizare deficitară a fierului, insuficiență renală, boală cronică	Plan diagnostic A se avea în vedere tratamentul
Hiponatremie (<135mmol/L)	IC cronică, hemodiluție, eliberare AVP, diuretice	A se avea în vedere restricția de apă, reducerea doza-jului de diuretice Ultrafiltrare, antagonist de vasopresină
Hipernatremie (>150 mmol/L)	Hiperglicemie Deshidratare	Evaluarea aportului de apă Plan diagnostic
Hipokaliemia (<3,5mmol/L)	Diuretice, hiperaldoste-ronism secundar	Risc de aritmie A se avea în vedere supli-ment de potasiu, IECA/BRA, blocante de aldosteron
Hiperkaliemie (>5,5mmol/L)	Insuficiență renală, supliment de potasiu, blocante de sistem renină-angiotensină-al-dosteron	Stop tratament care econo-misește potasiu (IECA/BRA, blocante de aldosteron) Evaluarea funcție renale și pH Risc de bradicardie

Hiperglicemie ( $>6,5\text{mmol/L}$ )	Diabet zaharat, insulinoză	Evaluarea hidratării, tratarea intoleranței la glucoză
Hiperuricemie ( $>500\ \mu\text{mol/L}$ )	Tratament diuretic, gută, malignitate	Allopurinol Reducerea dozei de diuretice
BNP $>400\ \text{pg/ml}$ , NT-pro-BNP $>2000\ \text{pg/ml}$	Stres parietal ventricular crescut	IC probabilă Indicație de eco A se avea în vedere tratamentul
BNP $<100\ \text{pg/ml}$ , NT-pro-BNP $<400\ \text{pg/ml}$	Stres parietal normal	Reevaluare diagnostic IC improbabilă în lipsa tratamentului
Albumină crescută ( $>45\ \text{g/L}$ )	Deshidratare, mielom	Rehidratare
Albumină scăzută ( $<30\ \text{g/L}$ )	Nutriție deficitară, pierdere renală	Plan diagnostic
Creștere de transaminaze	Disfuncție hepatică Insuficiență cardiacă dreaptă Toxicitate medicamentosă	Plan diagnostic Congestie hepatică Reconsiderarea terapiei
Troponine crescute	Necroză miocitară Ischemie prelungită, IC severă, miocardită, sepsis, insuficiența renală, embolie pulmonară	Evaluarea gradului de creștere (creștere ușoară obișnuită în IC severă) Angiografie coronariană Evaluare pentru revascularizare



Teste tiroidiene anormale	Hiper/hipotiroidism Amiodaronă	Tratarea disfuncției tiroidiene
INR > 2,5	Supradozaj anticoagulant Congestie hepatică	Evaluarea dozajului anticoagulant Aprecierea funcției hepatice Aprecierea dozei de anticoagulante
PCR>10 mg/L, Leucocitoză neutrofilică	Infecție, inflamație	Plan diagnostic

## 8.4. Biomarkeri: Recomandări

### A. Pacienți ambulatori

#### Clasa I

1. Aprecierea BNP sau N-terminal pro BNP la pacienții ambulatori, ce prezintă dispnee, este utilă pentru a susține decizia clinică despre diagnosticul IC, în condițiile unei incertitudini clinice (Nivel de evidență: A)
2. Aprecierea BNP sau N-terminal pro BNP este utilă pentru stabilirea prognosticului sau severitatea malădiei în IC cronică (Nivel de evidență: A)

#### Clasa IIa

1. Tratamentul IC ghidat în conformitate cu valorile BNP- ori NT-proBNP poate fi util pentru a atinge dozele optime ale tratamentului medical dirijat de ghid la pacienții euvolemici clinic, supuși unui management bine structurat al IC (Nivel de evidență: B)

#### Clasa IIb

1. Utilitatea determinării serice a valorilor BNP- ori NT-proBNP pentru a reduce spitalizarea sau mortalitatea la pacienții cu IC nu este bine stabilită (Nivel de evidență: B)

2. Aprecierea altor teste clinic valabile precum biomarkerii injuriei miocardice sau fibrozei poate fi luată în considerație pentru evaluarea stratificării riscului la pacienții cu IC cronică (Nivel de evidență: B)

## **B. Pacienți spitalizați/IC acută**

### **Clasa I**

1. Aprecierea valorilor BNP- ori NT-proBNP este utilă pentru a susține diagnosticul IC acute decompensate, în special în condiții de incertitudine pentru diagnostic (Nivel de evidență: A)
2. Aprecierea valorilor BNP- ori NT-proBNP și/sau troponina cardiacă este utilă pentru stabilirea prognosticului sau a severității maladei în IC acute decompensate (Nivel de evidență: A)

### **Clasa IIb**

1. Utilitatea tratamentului IC acute decompensate ghidat în conformitate cu valorile BNP- ori NT-proBNP nu este bine stabilită (Nivel de evidență: C)
2. Aprecierea altor teste clinic valabile precum biomarkerii injuriei miocardice sau fibrozei pot fi luate în considerație pentru evaluarea stratificării riscului la pacienții cu IC decompensate acute (Nivel de evidență: A)

Testele pentru determinarea **BNP și NT-proBNP** sunt utilizate pentru stabilirea prezenței sau severității IC, precum și pentru a susține raționamentele clinice pentru diagnosticul sau excluderea de IC, la pacienții ambulatori cu IC cronică sau decompensare acută a IC. Valoarea testului pentru determinarea BNP și NT-proBNP manifestă o semnificație aparte în situațiile când etiologia dispneei este neclară (3). Astfel, concentrația plasmatică a peptidelor natriuretice reprezintă un biomarker util în diagnosticul IC și în managementul pacienților cu IC cronică confirmată. Există dovezi în favoarea folosirii lor pentru diagnosticarea, stadializarea și luarea

deciziilor de internare/externare și identificarea pacienților la risc pentru evenimente clinice. Dovezile pentru folosirea lor în scopul monitorizării și ajustării terapiei medicamentoase sunt stabilite mai puțin clar. O concentrație normală la un pacient netratat are o mare valoare predictivă negativă și face ca IC să fie o cauză improbabilă a simptomelor. Acest lucru poate avea un rol important în asistența primară. Peptidele natriuretice pot fi de asemenea utile în aprecierea prognosticului înainte de externarea din spital și în monitorizarea eficienței terapiei IC (1, 2).

Niveluri crescute ale peptidelor natriuretice în ciuda tratamentului optim arată un prognostic nefavorabil. Ele se măresc ca răspuns la creșterea stresului peretelui miocardic. De obicei, nivelurile mai scăzute se găsesc la pacienții cu funcție sistolică VS prezervată. Nu există o valoare cut-off recunoscută pentru niciunul dintre cele două peptide natriuretice dozate în mod obișnuit pentru diagnosticul IC în departamentul de urgență. Datorită perioadei de înjumătățire relativ lungă a peptidelor natriuretice, schimbări subite ale presiunii de umplere VS pot să nu fie reflectate de modificările rapide ale peptidelor (1, 2).

Deși valorile scăzute ale BNP și NT-proBNP exclud prezența IC, iar valorile majorate sunt responsabile pentru o valoare predictivă înaltă pentru diagnosticul de IC, clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că nivelul plasmatic majorat al ambelor peptide natriuretice a fost asociat cu o varietate de cauze cardiace (sindromul coronarian acut, încărcarea ventriculară dreaptă, hipertrofia VS, valvulopatiile, maladiile pericardului, fibrilația atrială, miocarditele, chirurgia cardiacă, cardioversia) și noncardiace (vârsta înaintată, anemia, hipoxemia, insuficiența renală, pneumonii severe, apneea obstructivă în somn, hipertensiunea pulmonară, sepsis, infecții, arsuri severe, abuz toxicometabolic, inclusiv chimioterapie și de mediu), iar obezitatea și tratamentul pot scădea nivelurile peptidului natriuretic (3, 1, 2).

La pacienții cu IC se constată o concentrație anormală a **troponinelor cardiace**, deseori fără ischemie miocardică evidentă sau CPI, care ar sta la bază. Aceasta sugerează prezența unei injurii mi-

ocitare sau necroze în desfășurare. În IC, elaborarea troponinelor cardiace este asociată cu un statut hemodinamic alterat, disfuncție progresivă de VS și mărește rata mortalității. Similar, la pacienții cu decompensare acută a IC, nivelul majorat de troponine este asociat cu o evoluare clinică mai nefavorabilă și mortalitate, iar diminuarea în timp a nivelului de troponine, la pacienții supuși tratamentului, este asociată cu un prognostic mai bun în comparație cu majorarea persistentă a troponinelor la pacienții cu IC cronică sau IC acută (3). Pe de altă parte, Troponina I sau T trebuie dozată la pacienții cu IC suspectată când tabloul clinic sugerează un SCA. O creștere a troponinelor cardiace marchează necroza miocitelor și, dacă este indicat, trebuie de avut în vedere posibilitatea revascularizării și de efectuat un plan diagnostic adecvat (1, 2). Datorită asocierii strânse cu SCA și elevarea troponinelor, precum și a legăturii dintre IM și dezvoltarea IC acute, aprecierea troponinelor I și T trebuie să fie de rutină la pacienții care se prezintă cu IC decompensată (3). O creștere a troponinei poate apărea și în miocardita acută. Creșteri ușoare ale troponinelor sunt frecvent întâlnite în IC severă sau în timpul episoadelor de decompensare IC la pacienții fără dovezi de ischemie miocardică datorată SCA și în situații cum ar fi sepsis-ul. Un nivel crescut al troponinei reprezintă un marker de prognostic puternic în IC, mai ales în prezența unor peptide natriuretice crescute (1).

## **8.5. Tehnici diagnostice**

### **8.5.1. Imagistică cardiacă noninvazivă: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Pacienții cu suspecție la IC, cu debut de IC sau cu decompensare acută a IC ar trebui să efectueze radiografia toracică pentru evaluarea dimensiunilor cordului, congestiei pulmonare și pentru detectarea maladiilor alternative cardiace, pulmonare, precum și a altor maladii care ar cauza sau ar contribui la simptomatologia pacientului (Nivel de evidență: C)

2. Ecocardiograma bidimensională Doppler ar trebui efectuată pe durata evaluării inițiale la pacienții cu IC pentru a aprecia funcția ventriculară, dimensiunile, grosimea pereților, mișcarea (kinetica), funcția valvelor (Nivel de evidență: C)
3. Măsurarea repetată a FE și a severității remodelării structurale sunt utile pentru a furniza informație despre pacienții cu IC, care au manifestat modificări semnificative ale statutului clinic; care au suportat ori s-au recuperat de la un eveniment clinic; sau care au administrat tratament, inclusiv tratament medicamentos dirijat de ghid, care ar fi prezentat efect semnificativ asupra funcției cardiace; sau pot candida la tratament cu implantare de dispozitive (Nivel de evidență: C)

### **Clasa IIa**

1. Imagistica noninvasivă este rezonabilă la pacienții cu IC de novo, cunoscuți cu CPI și fără angină, chiar dacă pacienții nu sunt eligibili pentru orice tip de revascularizare, în scopul detectării ischemiei miocardice și viabilității (Nivel de evidență: C)
2. Evaluarea viabilității este rezonabilă în situații selecte de planificare a revascularizării în IC la pacienți cu CPI (Nivel de evidență: B)
3. Ventriculografia cu radionuclizi sau imagistica prin rezonanță magnetică pot fi utile în evaluarea FE a VS, precum și volumul, în cazul când ecocardiografia este inadecvată (Nivel de evidență: C)
4. Imagistica prin rezonanță magnetică este rezonabilă în situația când sunt evaluate procesele infiltrative ale miocardului sau cicatriceale (Nivel de evidență: B)

### **Clasa III: Nici un beneficiu**

1. Evaluarea repetată, de rutină a funcției VS în absența modificărilor în statutul clinic sau în absența tratamentului intervențional nu necesită a fi efectuată (Nivel de evidență: B)

**O electrocardiogramă (EKG)** trebuie efectuată la fiecare pacient cu suspiciune de insuficiență cardiacă. Modificările electrocardiografice sunt obișnuite la pacienții care prezintă suspiciune de IC (tab. 10). Un EKG anormal are o valoare predictivă scăzută pentru prezența IC. Dacă EKG-ul este perfect normal, în special la pacienții cu disfuncție sistolică, IC este improbabilă (<10%) (1, 3).

Tabelul 10. Modificările EKG în insuficiența cardiacă

<b>Modificările</b>	<b>Cauzele</b>	<b>Implicările clinice</b>
Tahicardie sinusală	IC decompensată, anemie, febră, hipertiroidism	Evaluare clinică Investigații de laborator
Bradycardie sinusală	$\alpha$ -blocadă, digoxin, antiaritmice hipotiroidism, boală de nod sinusal	Evaluarea terapiei medicamentoase Investigații de laborator
Tahicardie atrială/ flutter/ fibrilație	Hipertiroidism, infecție, boala valvei mitrale, IC decompensată, infarct	Încetinirea conducerii AV, conversie medicală, electroconversie, ablație cu cateter, anticoagulare
Aritmie ventriculară	Ischemie, infarct, cardiomiopatie, miocardită, hipokaliemie, hipomagneziemie supradozaj digitalic	Investigații de laborator Test de efort, studii de perfuzie, angiografie coronariană, test electrofiziologic, ICD
Ischemie/ infarct	Boală cardiacă ischemică	Eco, troponine, angiografie coronariană, revascularizare
Undă Q	Infarct, cardiomiopatie hipertrofică, BRS, preexcitație	Eco, angiografie coronariană

Hipertrofie VS	Hipertensiune, boala valvei aortice, cardiomiopatie hipertrofică	Eco/Doppler
Bloc AV	Infarct, toxicitate medicamentoasă, miocardită, sarcoidoză, boala Lyme	Evaluarea terapiei medicale, pacemaker, boală sistemică
Microvoltaj	Obezitate, emfizem, revărsat pericardic, amiloidoză	Eco, radiografie toracică
Durata QRS >120ms și morfologie tip BRS	Dissincronie electrică și mecanică	Eco, terapia de resincronizare cardiacă (CRT-P, CRT-D)

**Radiografia toracică** este o componentă esențială în conturarea diagnosticului în insuficiența cardiacă. Ea permite aprecierea congestiei pulmonare și poate arăta cauze importante pulmonare și toracice de dispnee. Radiografia toracică (în două incidențe) este utilă pentru detecția cardiomegaliei, congestiei pulmonare și acumulării de lichid pleural (edem interstițial și alveolar), calcifiere valvulară sau pericardică și poate arăta prezența bolii pulmonare sau infecției, care a cauzat sau a contribuit la dispnee (tab. 11). În afara congestiei, constatările sunt predictive pentru IC doar în contextul semnelor și simptomelor tipice. Cardiomegalia poate fi absentă nu doar în IC acută, dar și în cea cronică. Manifestând o sensibilitate și specificitate joasă, radiografia toracică nu ar trebui să fie unica determinantă a cauzei IC (2, 3).

Tabelul 11. Radiografia cutiei toracice în insuficiența cardiacă

<b>Modificările</b>	<b>Cauzele</b>	<b>Implicările clinice</b>
Cardiomegalie	VS, VD, atrii dilatate Revărsat pericardic	Eco/Doppler
Hipertofie ventriculară	Hipertensiune, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică	Eco/ Doppler
Aspect pulmonar normal	Congestie pulmonară improbabilă	Reconsiderați diagnosticul (dacă este netratat) Boală pulmonară gravă improbabilă
Congestie venoasă pulmonară	Presiune de umplere VS crescută	Insuficiență cardiacă stângă confirmată
Edem interstițial	Presiune de umplere VS crescută	Insuficiență cardiacă stângă confirmată
Revărsat pleural	Presiune de umplere crescută IC probabilă dacă este bilateral Infecție pulmonară, chirurgie sau revărsat malign	Dacă este abundent, a se avea în vedere etiologia noncardiacă
Linii Kerley B	Presiune limfatică crescută	Stenoză mitrală sau IC cronică
Câmpuri pulmonare hipertransparente	Emfizem sau embolism pulmonar	CT spiral, spirometrie, Eco
Infecție pulmonară	Pneumonia poate fi secundară congestiei pulmonare	Tratați atât infecția, cât și IC
Infiltrat pulmonar	Boală sistemică	Plan diagnostic



**Ecocardiografia.** Confirmarea prin ecocardiografie a diagnosticului de insuficiență cardiacă și/sau disfuncție cardiacă este obligatorie și trebuie efectuată la scurt timp după suspiciunea diagnostică de IC. Ecocardiografia este larg disponibilă, rapidă, noninvasivă și sigură. Ea oferă informații extinse despre anatomia cardiacă (volume, geometrie, mase), mișcarea pereților și funcția valvulară. Investigația oferă informații esențiale despre etiologia IC. Cea mai practică măsurătoare a funcției ventriculare pentru diferențierea pacienților cu disfuncție sistolică și a pacienților cu funcție sistolică prezervată este FEVS (normal >45-50%). Acest cut-off este, într-un fel, arbitrar. FEVS este strâns dependentă de volume, presarcină, postsarcină, frecvență cardiacă și funcția valvulară. Volumul bătaie poate fi menținut prin dilatare cardiacă și volume crescute. Tabelele 12 și 13 arată cele mai frecvente anomaliile ecocardiografice și Doppler în IC (1, 2).

Tabelul 12. Modificările ecocardiografice în insuficiența cardiacă

<b>Măsurători</b>	<b>Anomalie</b>	<b>Implicații clinice</b>
Fracție de ejeecție a VS	Redusă (< 45-50%)	Disfuncție sistolică
Funcție VS, globală și regională	Akinezie, hipokinezie, diskinezie	Infarct miocardic/ischemie Cardiomiopatie, miocardită
Diametrul telediastolic al VS	Crescută (> 55-60 mm)	Supraîncărcare volemică IC probabilă
Diametrul telesistolic al VS	Crescută (> 45 mm)	Supraîncărcare volemică IC probabilă
Fracție de scurtare	Redusă (< 25%)	Disfuncție sistolică
Dimensiunea atriului stâng	Crescută (> 40 mm)	Presiuni de umplere crescute Disfuncție de valvă mitrală Fibrilație atrială

Grosimea miocardului VS	Hipertrofie (> 11-12 mm)	Hipertensiune, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică
Structura și funcția valvulară	Stenoză sau regurgitare valvulară (în special stenoza aortică și insuficiența mitrală)	Poate fi cauza primară a IC sau o complicație Aprecierea gradientului și a fracției de regurgitare Aprecierea consecințelor hemodinamice A se avea în vedere chirurgia
Profilul fluxului diastolic mitral	Anomalii ale pattern-ului de umplere diastolic precoce și tardiv	Indicați disfuncția diastolică și sugerați mecanismul
Velocitatea maximă de regurgitare tricuspidiană	Crescută (>3 m/sec)	Presiune sistolică crescută în ventriculul drept Suspectarea hipertensiunii pulmonare
Pericard	Revărsat, hemo-pericard, îngroșare	A se avea în vedere tamponada, uremia, malignitatea, boala sistemică, pericardita acută sau cronică, pericardita constrictivă
Integrala viteză-timp în tractul de ejecție aortic	Redusă (< 15 cm)	Volum bătaie scăzut
Vena cavă inferioară	Dilatată. Flux retrograd	Presiune atrială dreaptă crescută Disfuncție ventriculară dreaptă Congestia hepatică

Există trei tipuri de umplere anormală recunoscute convențional la pacienții în ritm sinusal, și anume:

1. Un model de relaxare miocardică „alterată“ cu o scădere a vitezei maxime a unde E transmitrale, cu o creștere compensatorie a vitezei atrial-indusă (A) și, astfel, o scădere a raportului E/A, poate fi întâlnit într-un stadiu precoce al disfuncției diastolice; este frecvent întâlnit în hipertensiune și la subiecții vârstnici normali, în general, este asociat cu presiuni de umplere VS normale sau scăzute.
2. La pacienții cu presiune atrială crescută (compliance VS scăzută, supraîncărcare volemică, insuficiență mitrală), poate fi un pattern de „umplere restrictivă”, cu o viteză maximă a unde E crescută, un timp de decelerare a unde E scurt și un raport E/A marcat crescut.
3. La pacienții cu un pattern intermediar între relaxare alterată și umplere restrictivă, raportul E/A și timpul de decelerare poate fi normal, și poate fi întâlnit așa-numitul „pattern de umplere pseudo-normalizat“. Acest pattern poate fi diferențiat de cel normal prin analiza altor variabile Doppler, cum ar fi fluxul venos pulmonar sau TDI al mișcării planului mitral.

**Ecocardiografia Doppler** permite estimarea presiunii arteriale pulmonare sistolice. Acest parametru provine din calcularea presiunii ventriculare drepte estimată pe baza vitezei maxime a jetului de regurgitare tricuspidiană prezent la majoritatea subiecților. Permite, de asemenea, o apreciere a volumului bătaie și a debitului cardiac prin măsurarea integralei viteză-timp (VTI) a fluxului aortic (1, 2).

Tabelul 13. Indicii ecocardiografici în regim Doppler și caracteristicile umplerii VS

<b>Indicii Doppler</b>	<b>Modificările</b>	<b>Cauzele</b>
Raportul E/A	Restrictiv ( $> 2$ , scurțarea timpului de decelerare $< 115 - 150$ ms)	Presiuni de umplere crescute Supraîncărcare cu volum
	Relaxare întârziată ( $< 1$ )	Presiuni de umplere normale Complianță scăzută
	Normal ( $> 1$ )	Neconcludent, deoarece poate fi pseudonormal
E/Ea	Majorat ( $> 15$ ) Redus ( $< 8$ ) Intermediar (8–15)	Presiuni de umplere mari Presiuni de umplere scăzute Neconcludent
Durata undei A (mitral – pulmonar)	$> 30$ msec $< 30$ msec	Presiuni de umplere normale Presiuni de umplere mari
Unda S pulmonară	$>$ de unda D	Presiuni de umplere scăzute
Vp	$< 45$ cm/sec	Relaxare întârziată
E/Vp	$> 2,5$ $< 2$	Presiuni de umplere mari Presiuni de umplere scăzute
Manevra Valsalva	Schimbarea pattern-ului de umplere pseudonormal în anormal	Demascarea presiunii crescute de umplere în contextul disfuncției sistolice și diastolice

**Ecocardiografia transesofagiană** este recomandată pacienților, care au o fereastră transtoracică inadecvată (obezitate, pacienți ventilați), la pacienții valvulari complicați (în special, afectare aortică, mitrală și cu valve mecanice), la suspiciunea de endocardită, la bolile cardiace congenitale sau pentru a exclude un tromb în urechiușa atriului stâng la pacienții cu FA.

**Ecocardiografia de stres** (dobutamină sau exercițiu) este folosită pentru a detecta disfuncția ventriculară provocată de ischemie și pentru a evalua viabilitatea miocardică în prezența hipokineziei sau akineziei marcate. Poate fi, de asemenea, utilă în identificarea stunning-ului miocardic sau a miocardului hibernant, și în legarea simptomelor de IC de anomalii valvulare. La pacienții cu IC, Eco de stres poate avea o specificitate și sensibilitate mai mici datorită dilatării de VS sau prezenței blocului de ramură.

La pacienții la care ecocardiografia de repaus nu a oferit informații adecvate și la pacienții suspecti de BCI, imagistica non-invazivă ulterioară poate include imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, CT cardiac sau imagistica cu radionuclizi.

Imagistica prin **rezonanță magnetică cardiacă** este o tehnică imagistică noninvazivă, foarte exactă, reproductibilă pentru aprecierea volumelor ventriculare stâng și drept, funcției globale, mișcării regionale a pereților, grosimii miocardice, maselor și tumorilor miocardice, valvelor cardiace, defectelor congenitale și afecțiunii pericardice. A devenit un standard de aur privitor la precizie și reproductibilitate pentru evaluarea volumelor, maselor și mișcării pereților. Folosirea agenților de contrast paramagnetici, cum ar fi gadolinium, poate dovedi prezența inflamației, infiltrării și cicatricei la pacienții cu infarct, miocardită, pericardită, cardiomiopatii, boli infiltrative și de depozit. Limitările includ costul, indisponibilitatea pacienților cu disritmie și cu dispozitive implantabile, precum și intoleranța pacienților.

**Explorarea CT.** La pacienții cu IC diagnosticul noninvaziv al anatomiei coronariene poate fi valoros și ajută în luarea deciziilor

privind angiografia coronariană. Angiografia CT poate fi luată în considerație la pacienții cu probabilitate pre-test scăzută sau intermediară pentru BCI și un test de efort sau imagistic de stres echivoc. Demonstrarea aterosclerozei la examenul CT confirmă BCI, dar nu implică în mod necesar ischemia.

**Ventriculografia radionuclidică** este cunoscută ca o metodă de o acuratețe relativă în determinarea FEVS și, de cele mai multe ori, realizată în contextul scintigramei miocardice de perfuzie, furnizând informații privind viabilitatea și ischemia. Are o valoare limitată în evaluarea volumelor sau indicilor mai subțili ai funcției sistolice sau diastolice.

**Măsurătorile funcției pulmonare** au o valoare limitată în diagnosticul IC. Totuși, aceste teste sunt utile pentru demonstrarea sau excluderea cauzelor respiratorii de dispnee și evaluarea contribuției potențiale a bolii pulmonare la dispneea pacientului. **Spirometria** de rutină evaluează extinderea bolii obstructive a căilor aeriene. Prezența congestiei pulmonare poate influența rezultatul testelor. Gazele sanguine sunt normale în IC cronică bine compensată. O reducere a saturației arteriale a oxigenului trebuie să conducă la căutarea altor diagnostice.

**Testul de efort** este util pentru evaluarea obiectivă a capacității de efort și a simptomelor de efort, cum ar fi dispneea și fatigabilitatea. **Testul de mers 6 minute** este o metodă simplă, reproductibilă, disponibilă, la care se recurge frecvent pentru evaluarea capacității submaximale de efort și a răspunsului la tratament. Un test de efort maximal normal la un pacient, care nu administrează tratament, exclude diagnosticul de IC simptomatică. Poate fi utilizat un **test de efort la bicicletă sau la covor rulant**, cu un protocol modificat pentru IC, cu creșterea progresivă a efortului. Este de preferat **analiza schimburilor gazoase în timpul efortului**, deoarece furnizează măsurători înalt reproductibile ale limitării la efort și face diferențierea între cauzele cardiace sau respiratorii de dispnee, evaluând eficiența ventilatorie și având rol prognostic.

Consumul maxim de oxigen ( $VO_2$  maxim) și pragul anaerob sunt indicatori utili pentru capacitatea funcțională a pacientului, iar  $VO_2$  maxim și panta  $VE/VCO_2$  (răspunsul ventilator la efort) reprezintă variabile majore de prognostic. Raportul maxim de schimburi gazoase este un index util pentru gradul de anaerobioză obținut. Există totuși o corelație slabă între capacitatea de efort, FE și majoritatea măsurătorilor hemodinamice în repaus.

**Monitorizarea ECG ambulatorie** este valoroasă pentru evaluarea pacienților cu simptome sugestive pentru aritmii (ex. palpitații sau sincopă) și în monitorizarea controlului frecvenței ventriculare la pacienții cu FA. Poate detecta și cuantifica natura, frecvența și durata aritmiilor atriale și ventriculare, precum și episoadele de ischemie silențioasă, care pot cauza sau exacerba simptomele IC. Episoadele de tahicardie ventriculară nesuținută simptomatice sunt frecvente în IC și se asociază cu un prognostic nefavorabil (1, 2, 3).

## 8.5.2. Evaluare invazivă: Recomandări

### Clasa I

1. Monitorizarea hemodinamică invazivă prin cateter arterial ar trebui efectuată (terapie ghidată) la pacienții cu distres respirator sau dovezi clinice de perfuzie alterată, la care presiunea de umplere intracardiacă nu poate fi determinată prin evaluare clinică (Nivel de evidență: C)

### Clasa IIa

1. Monitorizarea hemodinamică invazivă poate fi utilă la pacienții cu IC acută selectați cu atenție, care manifestă simptome persistente în pofida ajustării empirice a tratamentului standard și
  - a. la care statutul fluidelor, perfuzia, rezistența vasculară sistemică sau pulmonară este incertă;
  - b. la care tensiunea sistolică rămâne joasă sau este asociată cu simptome, în pofida tratamentului inițial;

- c. la care funcția renală se înrăutățește sub tratament;
  - d. care necesită agenți vasoactivi parenteral;
  - e. care pot necesita suport circulator mecanic sau transplant (Nivel de evidență: C).
2. Când ischemia poate contribui la IC, arteriografia coronariană este rezonabilă pentru pacienții eligibili pentru revascularizare (Nivel de evidență: C).
  3. Biopsia endomiocardică poate fi utilă la pacienții cu IC, în situațiile când un diagnostic specific este suspectat că va influența tratamentul (Nivel de evidență: C).

### **Clasa III Nici un beneficiu**

1. Utilizarea de rutină a monitorizării hemodinamice invazive nu este recomandată la pacienții normotensivi cu decompensare acută și congestie, cu răspuns simptomatic la diuretice și vasodilatatoare (Nivel de evidență: B).

### **Clasa III Prejudiciu (daună)**

1. Biopsia endomiocardică nu ar trebui efectuată în evaluarea de rutină la pacienții cu IC (Nivel de evidență: C)

**Angiografia coronariană** trebuie luată în considerare la pacienții cu IC și istoric de angină de efort sau suspiciune de disfuncție VS ischemică, după stop cardiac și la cei cu profil de risc crescut pentru boală coronariană, și poate fi necesară de urgență la pacienții selectați cu IC severă (șoc sau edem pulmonar acut) și la pacienții care nu răspund adecvat la tratament. De asemenea, angiografia coronariană și ventriculografia VS sunt indicate la pacienții cu IC refractară de etiologie necunoscută și la pacienții cu semne de regurgitare mitrală severă sau valvulopatie aortică potențial corectabilă prin chirurgie.

**Cateterismul cordului drept** furnizează informații hemodinamice valoroase privind presiunile de umplere, rezistența vasculară și debitul cardiac, dar cu un rol în diagnosticul IC limitat în practica zilnică. Această metodă stă la baza clasificării Forrester,



având cea mai mare acuratețe în evaluarea hemodinamicii la pacienții refractari la tratament, înaintea transplantului cardiac sau în cercetarea clinică pentru evaluarea diverselor intervenții. Monitorizarea variabilelor hemodinamice prin intermediul unui cateter arterial pulmonar poate fi luată în considerație la pacienții spitalizați cu șoc cardiogen/noncardiogen sau pentru monitorizarea tratamentului la pacienții cu IC severă care nu răspund la măsurile obișnuite. Totuși, utilizarea cateterului arterial pulmonar nu s-a dovedit utilă pentru îmbunătățirea evoluției.

Bolile miocardice specifice pot fi diagnosticate prin **biopsie endomiocardică** (BEM). Decizia clinică trebuie luată pe baza studiilor caz-control disponibile și opinia experților. O declarație recent publicată a AHA/ACC/ESC privind indicațiile BEM sugerează că procedura trebuie luată în considerație la pacienții cu IC acută sau fulminantă de etiologie necunoscută care se deteriorează rapid, cu aritmii ventriculare și/sau bloc AV, sau la pacienții care nu răspund la terapia convențională a IC. BEM poate fi luată în considerație la pacienții cu IC cronică și suspiciune de proces infiltrativ, cum ar fi amiloidoza, sarcoidoza, hemocromatoza, ca și în miocardita eozinofilică și cardiomiopatia restrictivă de etiologie necunoscută (1, 3).

## 9. Prognostic

Determinarea prognosticului în IC este complexă. Trebuie luate în considerație diverse etiologii, vârsta, comorbiditățile frecvente, variațiile progresiei și evoluția individuală variabilă (moartea subită versus deces prin IC progresivă). Impactul tratamentelor specifice asupra prognosticului la un anumit pacient cu IC este deseori dificil de prezis (3).

## **10. Tratamentul stadiilor: de la A la D (3)**

### **10.1.Stadiul A: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Hipertensiunea și dereglările lipidice ar trebui controlate în concordanță cu ghidurile contemporane pentru a diminua riscul IC (Nivel de evidență: A)
2. Alte condiții care ar putea conduce sau contribui la IC, cum ar fi obezitatea, diabetul zaharat, tabagismul, agenții cardiotoxici, trebuie controlate sau evitate (Nivel de evidență: C)

### **10.2.Stadiul B: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. IECA ar trebui utilizați pentru prevenirea IC simptomatice și reducerea mortalității la toți pacienții cu istoric recent sau la distanță de IM sau SCA și FE redusă. BRA sunt adecvați (corespunzători), în lipsa contraindicațiilor, la pacienții intoleranți la IECA (Nivel de evidență: A)
2. β-blocantele ar trebui utilizate cu bazare pe dovezi la toți pacienții cu istoric recent sau la distanță de IM sau SCA și FE redusă pentru a minimaliza mortalitatea (Nivel de evidență: B)
3. Statinele ar trebui utilizate la toți pacienții cu istoric recent sau la distanță de IM sau SCA pentru a preveni simptomaticele IC și evenimentele cardiovasculare (Nivel de evidență: A)
4. TA ar trebui controlată în concordanță cu ghidurile practice clinice pentru hipertensiune la pacienții cu anomalii cardiace structurale, inclusiv hipertrofia de VS, în absența unui istoric recent sau la distanță de IM sau SCA pentru a preveni IC simptomatică (Nivel de evidență: A)
5. IECA ar trebui utilizați la toți pacienții cu FE redusă pentru a preveni IC simptomatică, chiar dacă nu prezintă istoric de IM (Nivel de evidență: A)
6. β-blocantele ar trebui utilizate la toți pacienții cu FE redusă pentru a preveni IC simptomatică, chiar dacă nu prezintă istoric de IM (Nivel de evidență: C)

## **Clasa IIa**

1. Terapia cu defibrilatorul implantabil este rezonabilă pentru prevenirea morții subite la pacienții cu cardiomiopatie ischemică asimptomatică, care sunt cel puțin după 40 zile postinfarct, cu  $FE \leq 30\%$ , sub tratament adecvat și speranță rezonabilă de supraviețuire, cu un statut funcțional bun pe o durată de peste 1 an (Nivel de evidență: B)

## **Clasa III Prejudiciu (daună)**

2. Blocantele canalelor de calciu nondihidropiridinice cu efect inotrop negativ ar putea fi nocive pentru pacienții asimptomatici cu FE redusă și fără simptome de IC, după IM (Nivel de evidență: C)

## **10.3. Stadiul C**

### **10.3.1. Intervenții nonfarmacologice**

#### **10.3.1.1. Educație: Recomandări**

1. Pacienții cu IC ar trebui să primească instruire specifică pentru facilitarea autoîngrijirii (Nivel de evidență: B)

Autoîngrijirea este o parte a tratamentului IC și poate avea un impact semnificativ asupra simptomelor, capacității funcționale, a stării de bine, a morbidității și a prognosticului. Autoîngrijirea poate fi definită prin acțiuni ce au drept scop menținerea stabilității fizice, evitarea obiceiurilor ce pot agrava condiția clinică și detectarea precoce a simptomelor de agravare.

#### **10.3.1.2. Suport social**

Suportul social este prevăzut să micșoreze impactul stresului și să promoveze aderența la tratament, precum și stilul sănătos de viață. Cele mai multe studii care au examinat relația dintre suportul social și spitalizarea la adulții cu IC au constatat că lipsa suportului social este asociată cu o rată de spitalizare înaltă și risc de mortalitate sporit.

### **10.3.1.3. Restricții de sodiu: Recomandări**

#### **Clasa IIa**

1. Restricția de sodiu este rezonabilă pentru pacienții cu IC simptomatică pentru a reduce simptomele de congestie (Nivel de evidență: C)

Restricția de sodiu în dietă este recomandată la pacienții cu IC de mai multe ghiduri. Datele studiilor sunt modeste. Unele studii observaționale sugerează asocierea dintre ingerarea de sodiu cu retenția de fluide și riscul de spitalizare. Alte studii semnalizează înrăutățirea profilului neurohormonal în situația restricției sodice la pacienții cu IC (3). Aceste limitări îngreunează emiterea de recomandări despre cantitatea zilnică de sodiu. Ca urmare a asocierii dintre ingerarea de sodiu și HTA, hipertrofie de VS, maladii cardiovasculare, recomandările AHA pentru restricția sodică de 1500 mg/d par a fi adecvate pentru majoritatea pacienților cu stadiul A și B de IC. Deoarece în populația generală ingerarea de sodiu este, de obicei, înaltă ( $>4$  g/zi), clinicienii ar trebui să considere un grad de restricție sodică ( $<3$ g) la pacienții cu stadiul C și D pentru îmbunătățirea simptomatologiei.

### **10.3.1.4. Tratamentul dereglărilor de somn: Recomandări**

#### **Clasa IIa**

1. Tratamentul de ventilație continuă cu presiune pozitivă poate fi benefic pentru majorarea FEVS și statutul funcțional la pacienții cu IC și apneea în somn (Nivel de evidență: B)

### **10.3.1.5. Pierderea ponderală**

Obezitatea este definită la  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ . Pacienții cu IC și  $IMC$  între 30 și  $35 \text{ kg/m}^2$  manifestă rată de mortalitate și de spitalizare mai joasă în comparație cu BMI în limite normale. Pier-

derea ponderală poate reflecta cașexia, diagnosticul căreia prezice independent un prognostic mai rău. Pe de altă parte, pacienții cu obezitate morbidă pot prezenta evoluție mai rea în comparație cu o pondere situată în limite normale. Curba de distribuție în formă de U sugerează mortalitate sporită la pacienții cașectici și cu obezitate severă și mortalitate mai mică la pacienții cu pondere normală, supponderali și obezitate medie (3).

### **10.3.1.6. Activitate fizică, reabilitare cardiacă: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Activitatea fizică regulată este recomandată pacienților cu IC ca fiind sigură și efektivă, capabilă să îmbunătățească statutul funcțional (Nivel de evidență: A)

#### **Clasa IIa**

1. Reabilitarea cardiacă poate fi utilă la pacienții cu IC stabili clinic pentru îmbunătățirea capacității funcționale, duratei de exercițiu, calității vieții și reducerii mortalității (Nivel de evidență: B)

### **10.3.2. Tratamentul farmacologic pentru stadiul C a IC cu FER: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Măsurile specificate ca și Clasa I de recomandări pentru pacienții în stadiile A și B sunt recomandate și ca măsuri adecvate pentru pacienții stadiului C [Nivel de evidență: A, B și C, după caz (respectiv)]
1. Tratamentul medicamentos dirijat de ghid trebuie să fie tratamentul farmacologic de bază pentru IC cu FER (fig. 5) (Nivel de evidență: A)

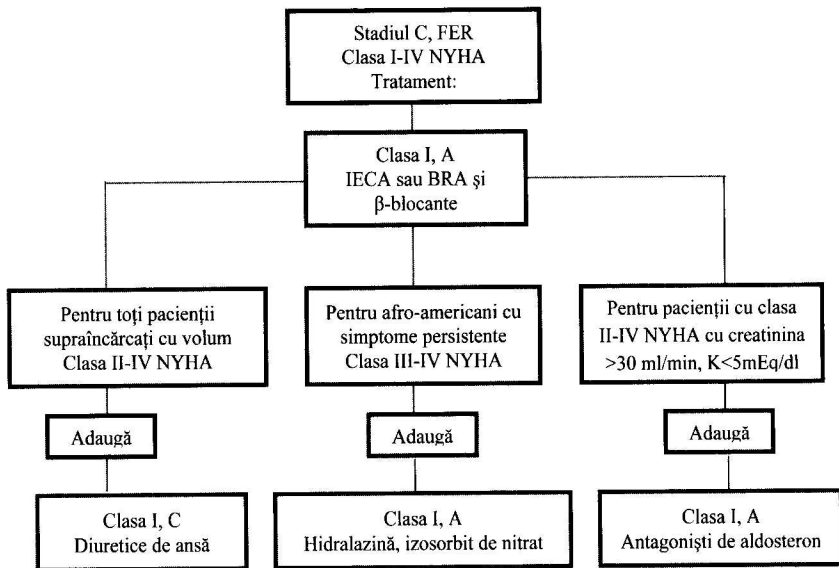


Figura 5. Tratament medicamentos dirijat de ghid pentru pacienții cu IC stadiul C și FER

Comitetul de lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Insuficienței Cardiace Acute și Cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie, realizat în colaborare cu Asociația de Insuficiență Cardiacă a ESC (HFA) și revizuit de Societatea Europeană de Terapie Intensivă (ESCIM), indică algoritmul de tratament pentru pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și fracție de ejecție redusă, indicat în figura 6 (1, 2).

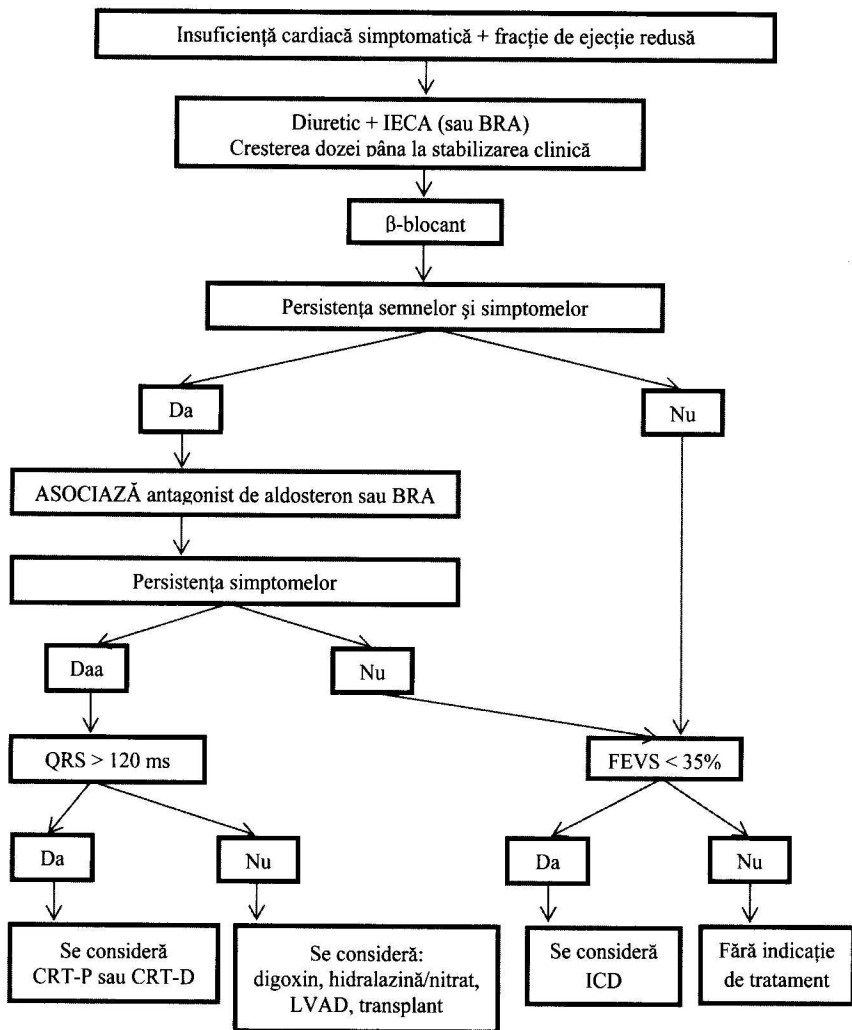


Figura 6. Algoritm de tratament pentru pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și fracție de ejeecție redusă

### 10.3.2.1. Diureticele: Recomandări

#### Clasa I

1. Diureticele sunt recomandate la pacienții cu IC și FER, care manifestă dovezi de retenție de fluide, dacă nu există contraindicații, pentru a îmbunătăți simptomele (Nivel de evidență: C)

Diureticele inhibă reabsorbția de sodium sau clor la nivel specific de tubi renali. Bumetanide, furosemide și torsemide acționează la nivelul ansei Henle, în timp ce tiazidele, metolazone și agenții care economisesc potasiul (spironolactone) la porțiunea distală a tubilor. Diureticele de ansă sunt agenții utilizați de preferință la pacienții cu IC. Diureticele tiazide pot fi luate în considerație la pacienții hipertensivi cu IC și retenție medie de fluide, deoarece conferă un efect antihipertensiv mai substanțial.

Trialurile controlate au demonstrat abilitatea diureticelor de a majora excreția urinară de sodiu și de a diminua semnele de retenție a fluidelor la pacienții cu IC (3). Diureticele au demonstrat îmbunătățirea simptomelor și toleranța la efort fizic. Totuși, efectele asupra morbidității și mortalității nu sunt cunoscute. Diureticele sunt unicele preparate, utilizate în tratamentul IC, care pot controla adecvat retenția de fluide. Utilizarea adecvată a diureticelor este elementul-cheie în succesul tratamentului IC. Utilizarea inadecvată a dozelor mici de diuretice duce la retenția de fluide, iar utilizarea inadecvată a dozelor înalte de diuretice poate duce la contracție mediată de volum, care poate majora riscul dezvoltării hipotensiunii și insuficienței renale.

Diureticele ar trebui prescrise la toți pacienții cu dovezi sau istoric de retenție de fluide și ar trebui combinate cu IECA,  $\beta$ -blocante și antagoniști de aldosterone. Doar puțini dintre pacienți sunt capabili să mențină ponderea-țintă fără utilizarea diureticelor.

Diureticul cel mai frecvent utilizat în tratamentul IC este furosemide, dar unii pacienți răspund mai favorabil la agenți din



această categorie (bumetanide, torasemide) ca urmare a biodisponibilității orale majorate. La pacienții ambulatori cu IC tratamentul, de obicei, este inițiat cu doze mici, cu majorarea ulterioară a dozei, până când se majorează eliminarea de urină și descrește ponderea, în general la 0,5-2,0 kg/zilnic. Majorarea ulterioară a dozei și frecvenței de administrare poate fi necesară în scopul de a menține diureza activă și pierderea ponderală. Scopul final al tratamentului cu diuretice este eliminarea dovezilor clinice ale retenției de urină. De obicei, diureticele sunt combinate cu restricție sodică dietetică moderată. Fiind rezolvată retenția fluidelor, tratamentul cu diuretice ar trebui menținut. Pentru a preveni recurențele de supraîncărcare cu volum pacienților li se prescrie o doză fixă de diuretic, dar care frecvent necesită a fi ajustată. Pacienții pot deveni nereceptivi la doze mari de diuretice în condițiile consumării unei cantități mari de sodiu, administrării agenților care pot bloca efectele diureticelor (antiinflamatoarele nesteroidice) sau pot manifesta o alterare semnificativă a funcției și perfuziei renale. Rezistența la diuretice poate fi învinsă prin administrarea intravenoasă a preparatelor (inclusiv infuzie continuu) sau combinarea diferitor clase de diuretice (ex., metalazone cu diuretice de ansă) (tab. 14).

Principalele efecte adverse ale diureticelor includ depleția electrolitică și de fluide, hipotensiunea, precum și azotemia. Diureticele pot cauza depleția de potasiu și magneziu, ceea ce poate predis pune pacienții la aritmii cardiace serioase (3).

Tabelul 14. Diureticele orale, recomandate în tratamentul IC cronice

<b>Preparatul</b>	<b>Doza inițială</b>	<b>Doza zilnică maximală</b>	<b>Durata acțiunii</b>
<b>Diuretice de ansă</b>			
Bumetanide	0.5 – 1.0 mg 1-2 ori	10 mg	4- 6 h
Furosemide	20– 40 mg 1-2 ori	600 mg	6 – 8 h
Torasemide	10 – 20 mg o dată	200 mg	12 – 16 h

<b>Tiazide</b>			
Chlorothiazide	250 – 500 mg 1-2 ori	1,000 mg	6 – 12 h
Chlorthalidone	12.5 – 25.0 mg o dată	100 mg	24 – 72 h
Hydrochlorothiazide	25 mg 1-2 ori	200 mg	6 – 12 h
Indapamide	2.5 mg o dată	5 mg	36 h
Metolazone	2.5 mg o dată	20 mg	12 – 24 h
<b>Diuretice ce economisesc potasiu</b>			
Amiloride	5 mg o dată	20 mg	24 h
Spironolactone	12.5 – 25.0 mg o dată	50 mg	1 – 3 h
Triamterene	50 – 75 mg 2 ori	200 mg	7 – 9 h
<b>Blocadă secvențială de nefron</b>			
Metolazone	2.5 – 10.0 mg o dată plus diuretic de ansă		
Hydrochlorothiazide	25 – 100 mg o dată sau 2 ori plus diuretic de ansă		
Chlorothiazide (IV)	500 – 1,000 mg o dată plus diuretic de ansă		

### **10.3.2.2. Inhibitorii enzimei de conversie (IECA): Recomandări**

#### **Clasa I**

1. IECA sunt recomandați pacienților cu IC și FER cu simptome curente sau în antecedente, în lipsa contraindicațiilor, cu scop de a reduce morbiditatea și mortalitatea (Nivel de evidență: C)

IECA pot reduce riscul de moarte și spitalizarea la pacienții cu IC și FER. Beneficiile IECA sunt constatate la pacienții cu simptome medii, moderate sau severe de IC, cu sau fără BCI. IECA ar trebui prescrise la toți pacienții cu IC și FER. În lipsa contraindicațiilor, sunt utilizați cu un  $\beta$ -blocant (tab. 14). Pacienții nu vor administra IECA în condițiile prezenței unei reacții adverse, care ar pune viața în pericol (angioedem), în sarcină sau dacă se planifică o sarcină. Clinicienii ar trebui să prescrie cu atenție IECA în condițiile unei hipotensiuni foarte scăzute (TAS < 80 mmHg), la un nivel deosebit de majorat al creatininei (> 3 mg/dl), în caz de stenoză bilaterală de arteră renală sau nivel ridicat de potasiu (> 5.0 mEq/L).

Datele studiilor sugerează că nu există diferențe între IECA în manifestarea efectelor asupra simptomelor sau supraviețuirii. Tratamentul cu IECA ar trebui inițiat cu doze mici, urmat de majorarea graduală a acestora, dacă dozele mici sunt bine tolerate. Funcția renală și potasiul seric ar trebui evaluate la 1-2 săptămâni de la inițierea tratamentului, cu repetarea periodică, în special la pacienții cu hipertensiune, hiponatremie, diabet zaharat, azotemie în antecedente sau la cei care administrează suplimente de potasiu. Clinicienii ar trebui să încerce să utilizeze doze care au demonstrat reducerea riscului de evenimente cardiovasculare în studiile clinice. Dacă dozele-țintă nu pot fi atinse sau preparatele sunt prost tolerate, ar trebui utilizate doze intermediare. Întreruperea bruscă a tratamentului cu IECA necesită a fi evitată, deoarece poate conduce la deteriorare clinică (tab.15).

Majoritatea reacțiilor adverse ale IECA sunt atribuite următoarelor două acțiuni farmacologice, legate de supresia angiotensinei și de potențarea kininei. Mai mult de 20% dintre pacienți vor relata tuse indusă de IECA. La administrarea IECA, atenție deosebită se va atrage la statutul volumului, funcției renale, medicației concomitente. Totuși, majoritatea pacienților (85-90%) tolerează bine aceste preparate (3).

Tabelul 15. Preparatele utilizate la pacienții cu IC cu FER, stadiul C

<b>Preparatul</b>	<b>Doza zilnică inițială</b>	<b>Doza maximală</b>
<b>IECA</b>		
Captopril	6.25 mg 3 ori	50 mg 3 ori
Enalapril	2.5 mg 2 ori	10 - 20 mg 2 ori
Fosinopril	5 - 10 mg o dată	40 mg o dată
Lisinopril	2.5 - 5 mg o dată	20 - 40 mg o dată
Perindopril	2 mg o dată	8 to 16 mg o dată
Quinapril	5 mg 2 ori	20 mg 2 ori
Ramipril	1.25 - 2.5 mg o dată	10 mg o dată
Trandolapril	1 mg o dată	4 mg o dată
<b>BRA</b>		
Candesartan	4 - 8 mg o dată	32 mg o dată
Losartan	25 - 50 mg o dată	50 to 150 mg o dată
Valsartan	20 - 40 mg 2 ori	160 mg 2 ori
<b>Antagoniști de aldosterone</b>		
Spirolactone	12.5 - 25.0 mg o dată	25 mg o dată sau 2 ori
Eplerenone	25 mg o dată	50 mg o dată
<b>β-blocante</b>		
Bisoprolol	1.25 mg o dată	10 mg o dată
Carvedilol	3.125 mg 2 ori	50 mg 2 ori
Carvedilol CR	10 mg o dată	80 mg o dată
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5 - 25 mg o dată	200 mg o dată
<b>Hidralazine și isosorbide dinitrat</b>		
Comparație de doză fixă	37.5 mg hidralazine/ 20 mg isosorbide dinitrate 3 ori zilnic	75 mg hidralazine/ 40 mg isosorbide dinitrate 3 ori zilnic

Hydralazine și isosorbide dinitrate	Hydralazine: 25 - 50 mg, 3 or 4 ori zilnic și isosorbide dinitrate: 20 - 30 mg 3 - 4 ori zilnic	Hydralazine: 300 mg zilnic doze divizate și isosorbide dinitrate 120 mg zilnic doze divizate
-------------------------------------	---	--

### 10.3.2.3. Blocanții receptorilor de angiotensină (BRA): Recomandări

#### Clasa I

1. BRA sunt recomandați la pacienții cu IC și FER cu simptome curente sau în antecedente, care manifestă intoleranță la IECA, în lipsa contraindicațiilor, cu scopul de a reduce morbiditatea și mortalitatea (Nivel de evidență: A)

#### Clasa IIa

1. BRA sunt rezonabile cu scopul de a reduce morbiditatea și mortalitatea, fiind utilizate ca tratament alternativ administrării IECA la pacienții cu IC și FER, în special pentru pacienții care administrează deja BRA, având și alte indicații, în lipsa contraindicațiilor (Nivel de evidență: A)

#### Clasa IIb

1. Adăugarea BRA poate fi considerată la pacienții cu IC și FER, cu simptomatică persistentă, care deja au fost tratați cu IECA și  $\beta$ -blocant, la care un antagonist de aldosterone nu este indicat sau nu e tolerat (Nivel de evidență: A)

#### Clasa III: Prejudiciu (daună)

1. Utilizarea combinată de rutină a IECA, BRA și antagonist de aldosterone este potențial dăunătoare la pacienții cu IC cu FER (Nivel de evidență: C)

BRA au fost dezvoltate din următoarele raționamente: a) producerea angiotensinei II are loc și în prezența inhibării ECA, prin intermediul căilor enzimactice alternative și b) interferența cu

sistemul renină-angiotensină-aldosteron, fără inhibarea kinazei, ar produce toate beneficiile inhibării ECA, minimalizând riscul reacțiilor adverse. Totuși, este cunoscut că unele dintre beneficii pot fi legate mai curând de acumularea kininelor, decât de supresia formării de angiotensină II. Administrarea BRA a demonstrat reducerea spitalizărilor și a mortalității. IECA rămâne medicația de elecție în inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în IC sistolică, dar administrarea BRA poate fi luată în considerație.

BRA sunt utilizate la pacienții cu IC și FER, care prezintă intoleranță la IECA, aceasta manifestându-se prin tuse, și este cea mai comună indicație de administrare. Adițional, BRA pot fi administrate ca și tratament alternativ unui IECA, la pacienții care deja administrează BRA cu alt scop, cum ar fi hipertensiunea, care ulterior dezvoltă IC. Angioedemul se produce la <1% dintre pacienții care administrează IECA, dar mai frecvent la afro-americani. Deoarece această reacție poate pune viața pacientului în pericol, suspiciunea clinică a acesteia justifică evitarea ulterioară a tuturor inhibitorilor ai ECA. Tratamentul cu IECA nu ar trebui inițiat nici la un pacient cu istoric de angioedem. Deși BRA pot fi considerați ca și tratament de alternativă în situațiile când pacienții au istoric de angioedem pe fondal de tratament cu IECA, există pacienți care au dezvoltat de asemenea angioedem, administrând BRA. Din aceste raționamente substituția se va face cu precauție.

Tratamentul cu BRA se va iniția cu doze de start, indicate în tabelul 15. TA, funcția renală, nivelul sodiului vor fi evaluate, începând cu 1-2 săptămână după inițierea tratamentului. Pacienții cu TA<80 mmHg, nivelul sodiului seric diminuat, diabet zaharat, funcție renală alterată merită o supraveghere mai minuțioasă pe durata tratamentului cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Titrarea se realizează prin dublarea dozelor. La pacienții stabili este rezonabilă adăugarea agenților  $\beta$ -blocanți înainte ca să fie atinsă doza-țintă fie a IECA, fie a BRA. Riscurile BRA sunt atribuite supresiei stimulării angiotensinei. Dacă riscul de hi-

potensiune, disfuncția renală, hipercalemia sunt mai mari, atunci se combină un alt inhibitor al axului neurohormonal, cum ar fi IECA sau un antagonist de aldosterone (3).

#### 10.3.2.4. $\beta$ -blocantele: Recomandări

##### Clasa I

1. Utilizarea unuia dintre cele trei beta-blocante (bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinat), care a demonstrat reducerea mortalității, este recomandată tuturor pacienților cu simptome curente sau în antecedente de IC și FER, în lipsa contraindicațiilor, cu scopul reducerii morbidității și mortalității (Nivel de evidență: A)

Tratamentul de lungă durată cu beta blocante poate reduce simptomele de IC și îmbunătăți statutul clinic al pacientului. Asemenea IECA, beta-blocantele pot reduce riscul de moarte și riscul combinat de moarte și spitalizare. Aceste beneficii ale beta-blocantelor au fost determinate la pacienții cu sau fără BCI și la cei cu sau fără DZ, la femei, precum și la bărbați. Efectele favorabile ale beta-blocantelor au fost de asemenea observate la pacienții care deja administrau IECA. Trei beta-blocante au demonstrat eficiență în reducerea riscului de moarte la pacienții cronici cu IC și FER: bisoprolol, metoprolol succinat (care blochează selectiv receptorii  $\beta_1$ ) și carvedilol (care blochează receptorii  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ). Dar aceste efecte nu sunt considerate de clasă. Bucindololul a manifestat lipsa eficienței, iar metoprololul tartrat a manifestat eficiență diminuată în trialurile clinice pe IC. Blocantul  $\beta_1$  selectiv nebivolol a demonstrat o reducere modestă a mortalității de orice cauză sau spitalizare cardiovasculară.

Beta-blocantele ar trebui să fie prescrise tuturor pacienților cu IC și FER, cu excepția condiției când au contraindicații de utilizare sau nu sunt tolerate. Inițierea tratamentului cu beta-blocante trebuie efectuată de îndată ce este diagnosticată IC și FER, ca rezultat al efectelor favorabile în supraviețuire și progresie a mala-

diei. Chiar dacă simptomele sunt medii sau se îmbunătățesc cu alt tratament, terapia cu beta-blocante este importantă și nu trebuie întârziată. Prin urmare, chiar dacă pacienții manifestă beneficiu simptomatic minimal, trebuie tratați în continuare cu un beta-blocant pentru a reduce riscul de progresie a maladiei, deteriorare clinică și moartea subită. Înainte de inițierea tratamentului cu beta-blocante, pacienții nu trebuie să administreze doze înalte de IECA. La pacienții care administrează doze mici de IECA, adăugarea unui beta-blocant produce o îmbunătățire evidentă a simptomelor și reducerea riscului de moarte în comparație cu o doză mare de IECA. La pacienții cu retenție de fluide recentă sau cu istoric de retenție de fluide, beta-blocantele nu ar trebui prescrise fără diuretice, deoarece diureticele sunt necesare pentru a menține balanța hidro-salină și previn exacerbară retenției de fluide, care poate însoți inițierea tratamentului cu beta-blocante. Beta-blocantele pot fi luate în considerație la pacienții cu maladii respiratorii reactive sau bradicardie asimptomatică, dar trebuie administrate cu precauție la pacienții cu simptome persistente ale ambelor condiții.

Tratamentul cu beta-blocante trebuie inițiat cu doze foarte mici (tab.14), urmat de majorarea graduală a dozelor, cu condiția ca dozele mici să fie bine tolerate. Pacienții ar trebui monitorizați îndeaproape în contextul modificărilor semnelor și simptomelor vitale pe durata perioadei de titrare. Majorarea planificată a dozelor beta-blocantelor ar trebui începută după ce toate efectele adverse observate la doze mici au dispărut. Clinicienii ar trebui să facă orice efort pentru ca să atingă dozele-țintă ale beta-blocantelor. Chiar dacă nu se determină o îmbunătățire a simptomatologiei, tratamentul de durată ar trebui menținut cu scopul de a reduce riscul evenimentelor clinice majore. Suspendarea bruscă a tratamentului cu beta-blocante poate conduce la deteriorare clinică, din care cauză trebuie evitată.

Inițierea tratamentului cu beta-blocante poate produce 4 tipuri de reacții adverse, care necesită atenție și management: retenție de



fluide și înrăutățirea IC; fatigabilitate; bradicardie sau bloc; hipotensiune. Apariția retenției de fluide sau înrăutățirea IC nu prezintă un motiv pentru sistarea permanentă a tratamentului. Astfel de pacienți manifestă, în general, un răspuns favorabil la intensificarea tratamentului convențional. Încetinirea frecvenței sau a conducerii cardiace, produse de beta-blocante, de obicei, este asimptomatică și astfel nu necesită tratament. Totuși, dacă bradicardia este însoțită de amețeli sau stare de confuzie, sau se instalează bloc de gradul II sau III, clinicienii ar trebui să diminueze doza beta-blocantului. Riscul instalării unei hipotensiuni se poate minimaliza prin administrarea beta-blocantului și IECA la diferite ore pe durata zilei. Simptomatologia hipotensivă poate fi, de asemenea, rezolvată prin diminuarea dozei de diuretic la pacienții care sunt în depleție de volum. Dacă hipotensiunea este însoțită de alte dovezi ale hipoperfuziei, tratamentul cu beta-blocante ar trebui diminuat sau sistat pe durata evaluării pacientului. Fatigabilitatea este un simptom multifactorial și, probabil, cel mai greu în abordare. Deși fatigabilitatea poate avea legătură cu administrarea beta-blocantelor, ar trebui luate în considerație și alte cauze care ar putea-o provoca, inclusiv apneea în somn, diureza sporită sau depresia (3).

### **10.3.2.5. Antagoniștii receptorilor de aldosterone: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Antagoniștii receptorilor de aldosterone (sau antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi) sunt recomandați pacienților cu clasa II-IV NYHA și celor care prezintă FE 35% sau mai puțin, în lipsa contraindicațiilor, cu scop de a reduce morbiditatea și mortalitatea. Pacienții cu clasa II NYHA, cu istoric sau spitalizare cardiovasculară recentă sau nivel plasmatic majorat al peptidelor natriuretice, ar trebui luați în considerație pentru administrarea de antagoniști ai receptorilor de aldosterone. Creatinina ar trebui să fie 2,5 mg/gL sau mai puțin la bărbați sau 2,0 mg/gL la femei (sau rata fil-

trării glomerulare  $>30$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), potasiul ar trebui să fie mai puțin de  $5.0$  mEq/L. Monitorizarea atentă a potasiului, funcției renale și dozelor de diuretic ar trebui efectuate inițial și urmărite în dinamică pentru a minimaliza riscul de hipercalemie și insuficiență renală (Nivel de evidență: A)

2. Antagoniștii receptorilor de aldosterone sunt recomandați cu scopul de a reduce morbiditatea și mortalitatea după un IMA la pacienții cu FE  $40\%$  sau mai puțin, care dezvoltă simptome de IC sau care prezintă istoric de diabet zaharat, în lipsa contraindicațiilor (Nivel de evidență: A)

### **Clasa III: Prejudiciu (daună)**

1. Administrarea inadecvată a antagoniștilor receptorilor de aldosterone este potențial dăunătoare din cauza hipercalemiei, periculoase pentru viață, în condițiile când creatinina serică este  $>2,5$  mg/gL la bărbați și  $>2,0$  mg/gL la femei (sau rata filtrării glomerulare  $<30$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) și/sau potasiu  $>5,0$  mEq/L (Nivel de evidență: B)

Studiul RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) (425US) a demonstrat o reducere cu  $30\%$  a mortalității de orice cauză, precum și risc redus de moarte cardiacă subită și spitalizare la pacienții cronici cu FER și FEVS  $<35\%$  tratați cu spironolactone. Eplerenone a redus mortalitatea de orice cauză, moartea cardiovasculară și spitalizarea la pacienții cu IC, în special la cei cu FER.

Clinicienii ar trebui să fie extrem de atenți la adăugarea în tratament a antagoniștilor receptorilor de aldosterone spironolactone sau eplerenone la toți pacienții cu FER, care administrează deja IECA (sau BRA) și beta-blocante.

Pentru a minimaliza riscul de dezvoltare a hipercalemiei, periculoase pentru viață, la pacienții euvolemici cu IC și FER, nivelul inițial de creatinină ar trebui să fie  $<2,5$  mg/dL (sau rata filtrației glomerulare  $>30$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) fără agravare recentă și potasiul seric  $<5,0$  mEq/L, fără istoric de hipercalemie severă. Selectarea

atentă a pacienților, evaluarea riscului, prezența disponibilității de monitorizare atentă sunt esențiale în inițierea utilizării antagoniștilor de aldosterone. Tratamentul cu spironolactone ar trebui inițiat la doze de 12,5-25 mg/zilnic, în timp ce tratamentul cu eplerenone – la doze de 25 mg/zilnic, cu majorare la 50 mg/zilnic. Nivelul de potasiu și funcția renală ar trebui reevaluată peste 2-3, apoi 7 zile după inițierea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de aldosterone. Monitorizarea ulterioară ar trebui să fie dictată de stabilitatea clinică generală a funcției renale și statutul fluidic, dar ar fi bine să aibă loc cel puțin lunar pentru primele 3 luni și la fiecare 3 luni, ulterior. La adăugarea sau majorarea dozei de IECA sau BRA ar trebui să se desfășoare un nou ciclu de monitorizare. Există date limitate care ar susține sau infirma că spironolactona și eplerenona sunt interschimbabile. Diferența percepută dintre eplerenone și spironolactone este selectivitatea antagonismului receptorilor de aldosterone și nu eficacitatea blocării activității mineralocorticoide. Studiul RALES a demonstrat o incidență majorată a ginecomastiei (10%) și a durerilor în piept la administrarea spironolactone (antagonist nonselectiv).

Riscul major asociat utilizării antagoniștilor de aldosterone este hipercalemia, care se datorează inhibării excreției de potasiu, variind de la 2-5% în studiile clinice (425, 426, 446), la 24-36% în registrele populaționale (479,480 US). Combinarea triplă de rutină a IECA, BRA și antagoniștii receptorilor de aldosterone ar trebui evitată. În cazul în care nivelul potasiului seric  $>5,5$  mEq/L ar trebui oprit tratamentul sau redusă doza de antagonist al receptorului de aldosterone, în situația când alte cauze nu au fost identificate. Agravarea funcției renale ar trebui să conducă spre decizia de a stopa administrarea antagoniștilor de receptori de aldosterone. Pacienții ar trebui instruiți în vederea opririi administrării antagoniștilor receptorilor de aldosterone pe durata unui episod de diaree, deshidratare sau la întreruperea administrării diureticelor de ansă (3).

### **10.3.2.6. Hidralazine și Isosorbide Dinitrate (H-ISDN): Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Combinarea H-ISDN este recomandată cu scopul de a reduce morbiditatea și mortalitatea pacienților afro-americieni cu IC și FER clasa III-IV NYHA, care administrează tratament optimal cu IECA și beta-blocante, în lipsa contraindicațiilor (Nivel de evidență: A)

#### **Clasa IIa**

1. Combinarea H-ISDN poate fi utilă cu scopul de a reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu simptome curente sau istoric de IC și FER, care nu pot administra IECA sau BRA, ca urmare a intoleranței medicamentoase, hipotensiunii sau insuficienței renale, în lipsa contraindicațiilor (Nivel de evidență: B)

Într-un studiu larg care a comparat combinația de vasodilatatori cu placebo, utilizarea H-ISDN a redus mortalitatea, nu și gradul de spitalizare a pacienților cu IC, tratată cu digoxin și diuretice, dar nu cu IECA sau beta-blocant (449US). Totuși, alte două studii care au comparat combinația de vasodilatatori cu un IECA, IECA a provocat mai multe efecte favorabile în contextul supraviețuirii (412, 482 US). Analiza retrospectivă post hoc a demonstrat eficacitatea, în particular, a hidralazinei și isosorbid dinitrate la cohorta de pacienți afro-americieni (423 US).

Combi-nația H-ISDN este recomandată pacienților afro-americieni cu IC și FER, în pofida administrării de IECA, beta-blocante și antagoniști ai receptorilor de aldosterone. Combi-nația H-ISDN nu ar trebui utilizată în tratamentul pacienților cu IC și FER, care nu au administrat anterior tratament standard neuro-umoral și la care nu ar trebui să fie substituit cu un tratament cu IECA sau BRA la pacienții care tolerează tratamentul fără dificultate. În pofida lipsei de date despre administrarea tratamentului cu H-ISDN la pa-

cienții care sunt intoleranți la IECA sau BRA, administrarea de H-ISDN poate fi considerată ca și o opțiune de tratament la acești bolnavi.

Dacă combinația de doză fixă este disponibilă, doza inițială ar trebui să fie 1 tab., care conține 37,5 mg hidralazine hidrocolide și 20 mg isorbide dinitrate 3 ori/zi. Doza poate fi majorată până la 2 tablete 3 ori/zi, doza totală/zi 225 mg hidralazine hidrocolide și 120 mg isorbide dinitrate. Aderența la această combinație este slabă, ca urmare a administrării frecvente și incidenței înalte a reacțiilor adverse. Reacții adverse frecvente sunt: cefalee, vertij, acuze gastrointestinale. Totuși, beneficiile acestor preparate pot fi substanțiale (3).

### **10.3.2.7. Digoxin: Recomandări**

#### **Clasa IIa**

1. Digoxinul poate fi benefic pacienților cu IC și FER, în lipsa contraindicațiilor, cu scop de a reduce spitalizarea în contextul IC (Nivel de evidență: B)

Câteva trialuri placebo-controlate au demonstrat că digoxin administrat pentru o perioadă de 1-3 luni poate îmbunătăți simptomele, toleranța la efort la pacienții cu IC moderată (3). Aceste beneficii au fost observate în pofida ritmului de bază (ritm sinusal sau fibrilație atrială), din cauza IC sau tratamentului concomitent (cu sau fără IECA). Alt trial de lungă durată, în care digoxin a fost administrat pe durata de 2-5 ani, nu a demonstrat efect asupra mortalității, dar a arătat o reducere modestă a riscului combinat de moarte și spitalizare (3).

Clinicienii ar trebui să ia în considerație administrarea de digoxin la pacienții cu simptome persistente pe durata tratamentului medicamentos dirijat de ghid. Digoxin de asemenea poate fi adăugat la un regim inițial la pacienții cu simptome severe, care nu manifestă răspuns simptomatic pe durata tratamentului medica-

mentos dirijat de ghid. Alternativ, tratamentul cu digoxin poate fi întârziat până când răspunsul la tratamentul medicamentos dirijat de ghid se va defini și poate fi utilizat la pacienții care rămân simptomatici, în pofida tratamentului cu antagoniști neuro-umoralii. Dacă un pacient administrează tratament cu digoxin și nu cu IECA sau beta-blocant, tratamentul cu digoxin ar trebui retras și ar trebui de instituit un tratament adecvat cu antagoniști neuro-umoralii. Digoxin este prescris ocazional pacienților cu IC și fibrilație atrilală (FA), dar beta-blocantele sunt de obicei mult mai eficiente în controlul răspunsului ventricular, în particular la efort, fiind adăugate la digoxin (3). Pacienții nu ar trebui să administreze digoxin, dacă manifestă blocuri semnificative sinusale sau atrioventriculare, cu excepția situației implantării unui pacemaker permanent. Preparatul ar trebui folosit cu precauție la pacienții care administrează preparate care pot manifesta acțiune depresorie asupra funcției nodului sinusal sau atrioventricular sau să influențeze concentrația de digoxin (amiodarone, beta-blocante), chiar dacă acești pacienți tolerează digoxin fără dificultate.

Tratamentul cu digoxin este, de regulă, inițiat și menținut la doze de 0.125-0.25 mg/zilnic. Doze joase (0,125 mg/zilnic sau o dată la două zile) ar trebui utilizate inițial în condițiile când pacientul este în vârstă >70 ani, manifestă funcție renală alterată sau are masă corporală redusă (3). Dozele mari de digoxin (0,375-0,50) sunt utilizate rar sau sunt uneori necesare în managementul pacienților cu IC. La pacienții cu IC, inițiind tratamentul cu digoxin, nu este necesar de a utiliza doze de încărcare. Dozele de digoxin care realizează concentrația plasmatică a preparatului în limitele 0,5-0,9 mg/ml sunt sugerate, având în vedere dovezile limitate disponibile în prezent.

Administrat cu atenție la doze și la factorii care alterează metabolismul preparatului, digoxin este tolerat bine de majoritatea pacienților cu IC. Reacțiile adverse principale primar se constată în condițiile când digoxinul este administrat în doze mari, în special

la pacienți vârstnici, dozele mari nefiind necesare pentru beneficii clinice (3). Efectele adverse majore includ aritmiile cardiace (ectopie, blocuri), simptome gastrointestinale (anorexie, nausee, vomă), acuze neurologice (dereglări vizuale, dezorientare, confuzie). Toxicitatea digoxinică este asociată, de obicei, cu un nivel seric  $>2$  ng/ml. Totuși, digoxinul poate manifesta toxicitate și niveluri serice mai mici, în special în condițiile coexistenței hipocalemiei, hipomagnezemiei, hipotiroidismului. Utilizarea concomitentă a claritromicinei, dronedaronei, eritromicinei, amiodaronei, itracozolului, ciclosporinelor, propafenonei, verapamil, quinidine pot majora concentrația serică a digoxinului și pot crește probabilitatea de toxicitate digoxinică. Dacă tratamentul cu aceste preparate este inițiat, dozele de digoxin ar trebui reduse. Masa corporală mică, precum și funcția renală alterată de asemenea pot majora nivelul seric al digoxinului, ceea ce poate explica riscul majorat de toxicitate digoxinică la pacienții vârstnici (3).

### **10.3.2.8. Alt tratament medicamentos**

#### **10.3.2.8.1. Anticoagulantele: Recomandări**

##### **Clasa I**

1. Pacienții cu IC cu FA permanentă/persistentă/paroxismală și factori de risc adițional pentru stroke cardioembolic (istoric de hipertensiune, diabet zaharat, stroke în antecedente sau atac ischemic tranzitor, vârstă  $>75$  ani) ar trebui să urmeze tratament anticoagulant cronic, în absența contraindicațiilor (Nivel de evidență: A)
2. Selectarea agentului anticoagulant (warfarină, dabigatran, apixaban, rivaroxaban) pentru FA permanentă/persistentă/paroxismală ar trebui individualizată în dependență de factorii de risc, cost, tolerabilitate, preferința pacientului, potențialul de interacțiuni medicamentoase și alte caracteristici clinice, inclusiv limitele terapeutice ale INR, în condițiile administrării de warfarin (Nivel de evidență: A)

## **Clasa IIa**

1. Anticoagularea cronică este rezonabilă pentru pacienții cu IC cronică cu FA permanentă/persistentă/paroxismală, dar fără factori de risc adițional pentru stroke cardioembolic, în lipsa contraindicațiilor (Nivel de evidență: A)

## **Clasa III: Fără nici un beneficiu**

1. Anticoagularea nu este recomandată pentru pacienții cu IC cu FER fără FA, eveniment tromboembolic anterior sau sursă cardioembolică (Nivel de evidență: B)

Pacienții cu IC și FER prezintă un risc înalt pentru evenimente tromboembolice, datorită stazei sangvine în camerele cardiace hipokinetice dilatate și în vasele sangvine periferice și, probabil, datorită activității sporite a factorilor procoagulanți (3). Totuși, în studiile largi, riscul tromboembolic la pacienții stabili clinici a fost mic (1-3% per an), chiar și la cei cu FE deprimată și cu dovezi ecocardiografice de trombi intracardiaci (3). Această rată este suficient de joasă pentru a limita beneficii detectabile ale anticoagulării la acești pacienți. Câteva analize retrospective au demonstrat că riscul evenimentelor tromboembolice la pacienții cu IC, care administrau warfarină, nu a fost mai mic decât la cei ce nu administrau tratament antitrombotic (3). Alt studiu care a comparat evoluția pacienților cu IC și FER, sub tratament cu aspirină, warfarină sau clopidogrel, dar nici un tratament nu s-a dovedit a fi superior (3). Un alt studiu a comparat aspirina cu warfarina la pacienții cu IC și FER, ritm sinusal, fără sursă cardioembolică și nu a demonstrat diferențe în evoluția primară (moarte, stroke sau hemoragie intracerebrală) (3). De asemenea nu s-au constatat diferențe în evoluția combinată de moarte, stroke ischemic, hemoragie intracraniană, IM, spitalizare pentru IC. S-a constatat o majorare a riscului de hemoragie la administrarea warfarinei. Astfel, nu există dovezi absolut convingătoare de a administra warfarină sau aspirină la pacienții cu IC și FER în absența indicațiilor specifice.



Eficacitatea administrării pe termen lung a warfarinei pentru prevenția stroke la pacienții cu FA este bine stabilită. Ghidul ACCF/AHA pentru FA cronică recomandă utilizarea scorului CHADS2 (IC congestivă, hipertensiune, vârsta > 75 ani, diabet zaharat, stroke anterior/atac ischemic tranzitor (valoare dublă)) pentru evaluarea riscului în evoluție înainte de a iniția tratamentul anticoagulant (29, 3). Recent, a fost sugerat un scor revăzut, CHADS2-VASc, aplicabil la un număr mai mare de pacienți, dar acest scor nu a fost pe deplin studiat la pacienții cu IC. Indiferent dacă pacienții administrează tratament de control al ritmului sau frecvenței, anticoagularea este recomandată pacienților cu IC și FA pentru prevenția stroke, în prezența a cel puțin unui factor adițional de risc. Pentru pacienții cu IC și FA, în absența unui alt factor de risc cardioembolic, anticoagularea este rezonabilă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu anticoagulatele noi vs warfarină a fost comparată în studii. Sunt disponibile câteva anticoagulate orale noi, inclusiv inhibitorii factorului Xa apixaban și rivaroxaban, precum și inhibitorul direct al trombinei – dabigatran (3). Aceste preparate manifestă câteva interacțiuni cu alimentele și medicamentele, comparabile cu warfarina și nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării sau ajustarea dozei. Dozarea fixă, precum și interacțiunile dintre medicamente pot simplifica managementul pacientului, în special în situația administrării unui număr mare de preparate, des observat la pacienții cu IC. Aceste preparate manifestă potențial, comparativ cu warfarina, în contextul îmbunătățirii profilului beneficiu-risc, în special la cei cu risc major de sângerare. Totuși, la administrarea anticoagulantelor orale noi, au fost notate importante reacții adverse, inclusiv detresa gastrointestinală, care limitează complianța. În prezent, nu sunt disponibile preparate care ar inversa efectele acestor anticoagulate (antidot). Administrarea noilor anticoagulate orale ca alternativă la tratamentul cu warfarină, la pacienții cu IC și FA nonvalvulară, este considerată a fi rezonabilă.

Beneficiul oferit de aspirină, administrată în doze mici la pacienții cu IC sistolică, dar fără istoric de IM sau boală aterosclerotică cunoscută, rămâne a fi necunoscut. Reviul Cochrane nu a putut oferi suficiente dovezi în favoarea utilizării ei (3). Dovezile actuale sunt insuficiente pentru a recomanda aspirina cu scopul prevenției empirice primare la pacienții cu IC, cunoscuți fără boală aterosclerotică și fără factori adiționali de risc.

#### **10.3.2.8.2. Statinele: Recomandări**

##### **Clasa III: Fără beneficiu**

1. Statinele nu prezintă beneficiu, fiind administrate în calitate de tratament adjuvant, doar pentru IC, în absența altor indicații de administrare (Nivel de evidență: B)

Tratamentul cu statine a fost implicat în linii mari în contextul prevenției evenimentelor cardiovasculare adverse, inclusiv IC cu debut nou. Concepute inițial pentru a diminua colesterolul la pacienții cu maladii cardiovasculare, statinele au fost recunoscute pentru efectele favorabile asupra inflamației, stresului oxidativ și performanțele vasculare. Câteva studii observaționale și analize din studii clinice mari au sugerat ideea că tratamentul cu statine poate oferi beneficii clinice la pacienții cu IC (3). În prezent, tratamentul cu statine nu ar trebui administrat primar în tratamentul IC cu scop de a îmbunătăți evoluția clinică.

#### **10.3.2.8.3. Acizii grași Omega-3: Recomandări**

##### **Clasa IIa**

1. Acizii grași polinesaturați Omega-3 (PUFA) este rezonabil de a fi utilizați ca și tratament adjuvant la pacienții cu IC și FER clasa II-IV și IC și FEP, în lipsa contraindicațiilor, cu scopul de a reduce mortalitatea și spitalizarea cardiovasculară (Nivel de evidență: B)

Suplimentarea cu Omega-3 PUFA e fost evaluată în calitate de tratament adjuvant în maladiile cardiovasculare și IC (3). Studiul GISSI-HF a demonstrat următoarele date: moartea de orice cauză e fost redusă de la 29% (placebo) la 27% (Omega-3 PUFA) (3). Tratamentul prezintă siguranță și este bine tolerat. Utilizarea Omega-3 PUFA este rezonabilă ca și un tratament adjuvant la pacienții cu IC cronică.

### **10.3.2.9. Preparate cu valoare nedovedită sau care pot agrava IC: Recomandări**

#### **Clasa III: Nici un beneficiu**

1. Suplimentele nutritive, administrate în calitate de tratament pentru IC, nu sunt recomandate la pacienții cu simptomatologie curentă sau istoric de IC și FER (Nivel de evidență: B)
2. Medicație hormonală, alta decât în scopul corecției deficiențelor, nu este recomandată la pacienții cu simptomatologie curentă sau istoric de IC și FER (Nivel de evidență: C)

#### **Clasa III: Prejudiciu (daună)**

1. Preparatele cunoscute că afectează negativ statutul clinic al pacienților cu simptomatologie curentă sau istoric de IC și FER sunt dăunătoare și ar trebui să fie evitate sau întreruptă administrarea lor când este posibil (preparate antiaritmice, majoritatea blocanților canalelor de calciu (cu excepția amlodipine), antiinflamatoarele nesteroidice, tiazolidonele) (Nivel de evidență: B)
2. Utilizarea de lungă durată sau infuzarea preparatelor inotrop pozitive este dăunătoare la pacienții cu IC FER, cu excepția scopului paliativ la pacienții cu maladii în stadii terminale, care nu pot fi stabilizați prin aplicarea tratamentului medicamentos standard (vezi recomandările pentru stadiul D) (Nivel de evidență: C)

### **10.3.3. Tratamentul farmacologic pentru stadiul D al IC cu FEP: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Tensiunea arterială sistolică și diastolică trebuie controlată la pacienții cu IC și FEP în conformitate cu ghidul clinic de prevenție a morbidității (Nivel de evidență: B)
2. Diureticele trebuie utilizate pentru ameliorarea simptomelor datorate supraîncărcării cu volum la pacienții cu IC și FEP (Nivel de evidență: C)

#### **Clasa IIa**

1. Revascularizarea coronariană este rezonabilă la pacienții cu BCI, la care simptomele (angina) sau ischemia miocardică dovedită se consideră că manifestă efecte adverse asupra IC și FEP simptomatică, în pofida administrării tratamentului medicamentos dirijat de ghid (Nivel de evidență: C)
2. Managementul FA în conformitate cu ghidul clinic practic la pacienții cu IC și FEP este rezonabil pentru a îmbunătăți IC simptomatică (Nivel de evidență: C)
3. Utilizarea beta-blocantelor, IECA și BRA la pacienții cu hipertensiune este rezonabilă cu scopul de a controla tensiunea arterială la pacienții cu IC și FEP (Nivel de evidență: C)

#### **Clasa IIb**

1. Utilizarea BRA poate fi luată în considerație pentru a diminua spitalizarea la pacienții cu IC și FEP (Nivel de evidență: B)

#### **Clasa III: Nici un beneficiu**

1. Utilizarea de rutină a suplimentelor alimentare nu este recomandată la pacienții cu IC și FEP (Nivel de evidență: C)

### **10.3.4. Dispozitive în tratamentul IC și FER stadiul C: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Terapia DCI (defibrilator cardiac implantabil) este recomandată pentru prevenția primară a morții cardiace subite

- cu scopul de a reduce mortalitatea totală la pacienții selec-  
tați cu cardiomiopatie dilatativă nonischemică, cel puțin la  
40 zile post-IM cu FE 35% sau mai puțin și clasa II sau  
III NYHA sub tratament medicamentos dirijat de ghid, care  
manifestă speranță rezonabilă de supraviețuire pentru mai  
mult de un an (Nivel de evidență: A)
2. Terapia de resincronizare cardiacă (TRC) este indicată la  
pacienții cu FEVS 35% sau mai puțin, ritm sinusal, bloc de  
ramură stângă (BRS) cu durata 150 ms sau mai mult și clasa  
II, III, IV ambulator NYHA sub tratament medicamentos  
dirijat de ghid (Nivel de evidență: A pentru clasa III/IV);  
(Nivel de evidență: B pentru clasa II)
  3. Terapia DCI este recomandată pacienților pentru prevenția  
primară a morții cardiace subite cu scopul de a reduce mor-  
talitatea totală la pacienții selectați cel puțin la 40 zile post-  
IM cu FE 35% sau mai puțin și clasa I NYHA simptomatici  
sub tratament medicamentos dirijat de ghid, care manifestă  
speranță rezonabilă de supraviețuire pentru mai mult de un  
an (Nivel de evidență: B)

### **Clasa IIa**

1. TRC poate fi utilă la pacienții cu FEVS 35% sau mai puțin,  
ritm sinusal, pattern non-BRS, cu durata QRS 150 ms sau  
mai mult, clasa III/IV ambulator NYHA sub tratament me-  
dicamentos dirijat de ghid (Nivel de evidență: A)
2. TRC poate fi utilă la pacienții cu FEVS 35% sau mai puțin,  
ritm sinusal, BRS cu durata QRS 120-149 ms, clasa II, III,  
IV ambulator NYHA sub tratament medicamentos dirijat de  
ghid (Nivel de evidență: B)
3. TRC poate fi utilă la pacienții cu FA și FEVS 35% sau mai  
puțin, sub tratament medicamentos dirijat de ghid dacă  
a) pacientul necesită pacing sau altfel îndeplinește criteriile  
TRC și b) ablația atrioventriculară nodală sau controlul  
farmacologic al frecvenței va permite aproape 100% pacing  
ventricular cu TRC (Nivel de evidență: B)

4. TRC poate fi utilă la pacienții sub tratament medicamentos dirijat de ghid, cu FEVS 35% sau mai puțin și sunt în curs de plasare sau replasare de dispozitiv cu cerință anticipată pentru pacing ventricular semnificativ (>40%) (Nivel de evidență: B)

### **Clasa IIb**

1. Utilitatea implantării DCI este de un beneficiu incert pentru supraviețuirea de durată semnificativă la pacienții cu risc înalt de moarte nonsubită, prezisă de spitalizări frecvente, comorbidități, cum ar fi malignitatea sistemică sau disfuncția renală severă (Nivel de evidență: B)
2. TRC poate fi considerată la pacienții cu FEVS 35% sau mai puțin, ritm sinusal, pattern non-BRS cu durată 120-149 ms și clasa III/IV ambulator NYHA, sub tratament medicamentos dirijat de ghid (Nivel de evidență: B)
3. TRC poate fi considerată la pacienții cu FEVS 35% sau mai puțin, ritm sinusal, pattern non-BRS cu durată de 150 ms sau mai mult și clasa II NYHA, sub tratament medicamentos dirijat de ghid (Nivel de evidență: B)
4. TRC poate fi considerată la pacienții cu FEVS 30% sau mai puțin, etiologie ischemică a IC, ritm sinusal, BRS cu durată 150 ms sau mai mult, clasa I NYHA, sub tratament medicamentos dirijat de ghid (Nivel de evidență: C)

### **Clasa III: Nici un beneficiu**

1. TRC nu este recomandată la pacienții cu clasa I sau II NYHA și pattern non-BRS cu durată mai puțin de 150 ms (Nivel de evidență: B)
2. TRC nu este indicată la pacienții la care comorbiditățile limitează supraviețuirea cu o capacitate funcțională bună la mai puțin de un an (Nivel de evidență: C)

## **10.4. Stadiul D**

### **10.4.1. Definiția IC avansate**

O parte dintre pacienții cu IC cronică vor continua să progreseze și să dezvolte simptome persistente severe în pofida tratamentului medicamentos dirijat de ghid. Pentru a descrie acest grup de pacienți clasificați de ghidul ACCF/AHA în stadiul D, a fost utilizată terminologie variată, inclusiv „IC avansată”, „stadiu final IC” și „IC refractară”. În 2009, în ghidul ACCF/AHA stadiul D a fost definit ca „pacienți cu IC refractară realmente, care pot fi eligibili pentru strategii specializate avansate de tratament, cum ar fi suportul circulator mecanic, procedurile pentru facilitarea eliminării de fluide, infuzarea continuu de inotrope, transplant de cord sau alte proceduri chirurgicale inovative sau experimentale, sau hospice” (3). Societatea Europeană de Cardiologie a dezvoltat o definiție de IC avansată cu criterii obiective care pot fi utilizate (tabelul 16). The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) a dezvoltat 7 profiluri care stratifică pacienții cu IC avansată (tabelul 17) (3).

Tabelul 16. Definiția ESC a IC avansate

1. Simptome severe de IC cu dispnee și/sau fatigabilitate în repaus sau la efort minimal (clasa III sau IV NYHA)
2. Episoade de retenție fluidică (congestie pulmonară și/sau sistemică, edem periferic) și/sau debit cardiac redus în repaus (hipoperfuzie periferică)
3. Dovezi obiective de disfuncție cardiacă, arătată de cel puțin una dintre următoarele poziții: a. FEVS <30% b. Pattern pseudonormal sau restrictiv de aflux mitral c. Presiunea pulmonară capilară >16 mmHg și/sau presiunea arterială dreaptă >12 mmHg prin cateterizare d. Niveluri plasmatice înalte BNP sau NT-pro BNP în absența cauzelor noncardiace

4. Alterare severă a capacității funcționale, arătată de cel puțin una dintre următoarele poziții: <ol style="list-style-type: none"> <li>Incapacitate de efort</li> <li>Distanța la 6 minute mers <math>\leq 300</math> m</li> <li>Peak <math>\dot{V}O_2 &lt; 12-14</math> ml/kg/min</li> </ol>
5. Istoric de $\geq 1$ spitalizare IC în ultimele 6 luni
6. Prezența tuturor caracteristicilor anterioare, în pofida „încercărilor de a optimiza” tratamentul, inclusiv diuretice și tratament medicamentos dirijat de ghid, cu excepția situației când sunt prost tolerate sau contraindicate, și TRC la indicații

Pacienții care sunt considerați cu IC stadiul D trebuie evaluați cu atenție pentru a stabili cu certitudine diagnosticul și că nu există etiologie iremediabilă sau explicații alternative pentru simptomele avansate. De ex., este important de determinat că IC și nu dereglările pulmonare concomitente sunt baza dispneei. Similar, la pacienții cu cașexie cardiacă presupusă alte cauze de pierdere ponderală trebuie excluse. De asemenea, alți factori, cum ar fi tulburările tiroidiene reversibile trebuie tratate. Pacienții cu simptomatologie severă, prezentându-se cu un diagnostic nou de IC, deseori pot să se amelioreze substanțial dacă sunt stabilizați inițial. Pacienții trebuie, de asemenea, evaluați pentru nonaderență la medicație, restricție sodică și/sau monitorizare ponderală zilnică. Finalmente, un reviu atent al managementului medical anterior trebuie să conducă spre verificarea faptului dacă toate terapiile, menite să îmbunătățească statutul clinic, au fost considerate (3).

Tabelul 17. Profilurile INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; and NYHA

Profil	Descrierea profilului	Caracteristici
1.	Șoc cardiogen critic (“Prăbușire și ardere”)	Hipotensiune periculoasă pentru viață, escaladarea rapidă a suportului inotrop/presor, cu hipoperfuzie critică de organe, deseori confirmată prin agravarea acidozei și nivelului de lactat



2.	Declin progresiv („alunecare rapidă” pe inotrope)	„Dependent” de suportul inotrop, dar, totuși, arată semne de deteriorare continuă în nutriție, funcție renală sau altor indicatori majori de statut. De asemenea este aplicabil pacienților cu încărcare refractară cu volum, posibil cu dovadă de perfuzie alterată, la care infuzia inotropelor nu poate fi menținută din cauza tahiaritmiilor, ischemie clinice sau altor intoleranțe.
3.	Stabil, dar inotrop dependent	Clinic stabil pe doze medii-moderate de inotrope intravenoase (sau dispozitiv temporar de suport circulator) după documentare repetată a insuficienței, fără hipotensiune simptomatică, agravarea simptomelor sau disfuncție progresivă de organ (de obicei, renală)
4.	Simptomatologie în repaus pe tratament oral la domiciliu	Pacient care este la domiciliu pe tratament oral, dar frecvent manifestă simptome de congestie în repaus sau la efort obișnuit (îmbrăcat sau la baie). Manifestă ortopnee, respirații scurte pe durata efortului, simptome gastro-intestinale (disconfort abdominal, nausee, apetit slab), ascită, edem sever al extremităților inferioare.
5.	Intolerant la efort („legat de casă”)	Pacient confortabil în repaus, dar incapabil să se angajeze în nici o activitate, trăind predominant în casă sau legat de casă
6.	Efort limitat	Pacient confortabil în repaus, fără dovezi de supraîncărcare cu fluide, capabil să facă activitate medie. Activitățile obișnuite sunt confortabile, precum și activitățile minore în afara casei, dar fatigabilitatea apare în câteva minute sau după un efort fizic semnificativ.

7.	Clasa III avansat NYHA	Pacient stabil clinic cu un nivel rezonabil al activității confortabile, în pofida unui istoric de decompensare care nu este recent. Orice decompensare care necesită diuretice intravenos sau spitalizare în ultima lună îl va încadra în profilul 6 sau mai inferior.
----	------------------------	---

### 10.4.3. Restricții de fluide: Recomandări

#### Clasa IIa

1. Restricția de fluide (1,5-2 L/zilnic) este rezonabilă în stadiul D, în special la pacienții cu hiponatremie, cu scopul de a reduce simptomele congestive (Nivel de evidență: C)

Recomandările pentru restricția de fluide se datorează experienței clinice. Restricția strictă de rutină a fluidelor la toți pacienții cu IC fără deosebire de simptome sau alte considerații nu pare a manifesta beneficii semnificative (3). Limitarea fluidelor la circa 2 l/zilnic este, de obicei, adecvată pentru majoritatea pacienților spitalizați, care nu prezintă rezistență la diuretice sau hiponatremie semnificativă. Restricția strictă de fluide poate ar trebui mai bine utilizată la pacienții ce manifestă rezistență la diuretice sau hiponatremie semnificativă. Restricția hidrosalină îmbunătățește managementul volumului cu diuretice. Restricția fluidică este importantă în managementul hiponatremiei, care este relativ comună în IC avansată și are un prognostic nefavorabil. Restricția de lichide poate îmbunătăți concentrația serică a sodiului, totuși care este dificil de atins și de menținut. În zonele cu climă cu umiditate joasă restricția excesivă de fluide predispune pacienții cu IC avansată la risc de dezvoltare stroke. Hiponatremia se datorează primar incapacității de excreție a apei. NA și activarea angiotensinei I provoacă livrarea diminuată de sodiu către tubii distali, în timp ce vasopresina majorează absorbția apei din tubii distali. Adicional, angiotensina II de asemenea dezvoltă (susține) setea. Din aceste considerente restricția de fluide și sodiu la pacienții cu IC este importantă (3).

#### **10.4.4. Suport inotropic: Recomandări**

##### **Clasa I**

1. Până la administrarea tratamentului definitiv (revascularizare coronariană, suport circulator mecanic (SCM), transplant de cord) sau rezolvarea problemei precipitante acute, pacienții cu șoc cardiogen trebuie să primească suport temporar intravenos inotropic cu scopul de a menține perfuzia sistemică și de a prezerva performanța de organ (Nivel de evidență: C)

##### **Clasa IIa**

1. Suportul inotropic intravenos continuu este rezonabil ca „tratament de punte” („bridge therapy”) la pacienții cu stadiul D, refractari la tratamentul medicamentos dirijat de ghid, precum și eligibili pentru tratamentul cu dispozitive și care sunt în așteptarea SCM sau de transplant cardiac (Nivel de evidență: B)

##### **Clasa IIb**

1. Suportul pe durată scurtă, continuu intravenos inotropic poate fi rezonabil la pacienții spitalizați, care se prezintă cu disfuncție sistolică severă documentată, manifestată prin TA joasă și debut cardiac depresat semnificativ, cu scopul de a menține perfuzia sistemică și de a prezerva performanța de organ (Nivel de evidență: B)
2. Suportul pe durată lungă, continuu intravenos inotropic poate fi considerat ca și tratament paleativ pentru controlul simptomelor în selectarea pacienților cu stadiul D, în pofida tratamentului medicamentos dirijat de ghid optimal și tratament cu dispozitive care nu sunt eligibili nici pentru SCM, nici pentru transplant de cord (Nivel de evidență: B)

##### **Clasa III: Prejudiciu (daună)**

1. Utilizarea de lungă durată a agenților inotrop pozitivi intravenos în regim continuu sau intermitent, în absența indicați-

ilor specifice sau cu alt scop decât cel paleativ, este potențial dăunătoare la pacienții cu IC (Nivel de evidență: B)

- Utilizarea parenterală a agenților inotrop pozitivi la pacienții spitalizați cu disfuncție sistolică severă documentată, TA joasă sau perfuzie alterată și dovadă de debit cardiac depresat sever, cu sau fără congestie, este potențial dăunătoare (Nivel de evidență: B)

În pofida îmbunătățirii compromisului hemodinamic, agenții inotrop pozitivi nu au demonstrat rezultate mai bune la pacienții cu IC, nici la cei spitalizați, nici la cei ambulatori. Indiferent de mecanismul lor de acțiune (inhibarea fosfodiasterazei, stimularea receptorilor adrenergici sau dopaminergici, sensibilizarea la Ca), tratamentul inotrop oral cronic majorează mortalitatea, datorită evenimentelor aritmice. Totuși, preparatele inotrope parenterale rămân a fi o opțiune de ajutor la pacienții cu IC, refractari la alte terapii și cu consecințe ale hipoperfuziei de organ. Preparatele inotrope trebuie considerate doar la pacienții cu disfuncție sistolică, care manifestă index cardiac scăzut și dovadă de hipoperfuzie sistemică și/sau congestie (tabelul 18). Pentru minimalizarea efectelor adverse sunt de preferat dozele mici. De asemenea, trebuie evaluată regulat posibilitatea întreruperii administrării preparatelor (3).

Tabelul 18. Preparate inotrope pozitive, intravenos, utilizate în managementul IC

Agen- tul ino- trop	Doza (mcg/kg)		Cine- tica, meta- bolism	Efecte				Efecte ad- verse
	bolus	Infu- zie (/min)		Debit cardiac	Frecvență cardiacă	Rezistență vas- culară sistemică	Rezistență vascu- lară pulmonară	
<b>Agonist adrenergic</b>								
Dopa- mine	neapli- cabil	5-10	t <sub>1/2</sub> : 2 - 20 min. renal, hepatic, plasma	↑	↑	↔	↔	Tahiaritmie, cefalee, na- usee, necro- ză tisulară
	neapli- cabil	10-15		↑	↑	↔	↔	

Dobutamine	neaplicabil	2,5-5.0	t <sub>1/2</sub> : 2 to 3 min hepatic	↑	↑	↓	↔	↑/↓TA, cefalee, tahiaritmii, nausee, febră, hipersensibilitate
	neaplicabil	5.0-20		↑	↑	↔	↔	
Inhibitor PDE (fosfodiesteraza)								
Milrinone	nerecomandabil	0.125-0.75	t <sub>1/2</sub> : 2.5 h hepatic,	↑	↑	↓	↓	Tahiaritmie ↓TA

### 10.4.5. Suport circulator mecanic: Recomandări

#### Clasa IIa

1. SCM este benefic la pacienții, selectați cu atenție, cu IC și FER stadiul D, la care managementul definitiv (transplant de cord) sau recuperarea cardiacă este anticipată sau planificată (Nivel de evidență: B)
2. SCM nondurabil, inclusiv utilizarea dispozitivelor percutaneus sau asistare ventriculară extracorporală, este rezonabil ca o „punte spre recuperare” sau „punte spre decizie” la pacienții selectați cu atenție cu IC și FER cu compromitere hemodinamică acută profundă (Nivel de evidență: B)
3. SCM durabil este rezonabil cu scopul de a prelungi supraviețuirea la pacienții selectați cu atenție cu IC și FER stadiul D (Nivel de evidență: B)

### 10.4.6. Transplant de cord

#### Clasa I

1. Evaluarea pentru transplant de cord este indicată la pacienții selectați cu atenție cu IC stadiul D, în pofida tratamentului medicamentos dirijat de ghid, dispozitive, management chirurgical (Nivel de evidență: C)

## **11. Pacientul spitalizat**

### **11.1. Clasificarea IC decompensate acute**

Spitalizarea pentru IC este un subiect major în sănătatea publică. În prezent, IC este cauza de bază a spitalizării printre pacienții cu vârstă >65 ani; cel mai mare procent de cheltuieli legate de IC pot fi atribuite direct la costurile de spitalizare. Totuși, adițional costurilor, spitalizarea pentru UC decompensată acut reprezintă evenimentul prognostic la mulți dintre pacienții cu IC, cu un risc înalt de spitalizări recurente (50% la 6 luni) și o rată de mortalitate la 1 an aproximativ de 30% (3). Nu este pe larg acceptată noțiunea de sindromul de IC care necesită spitalizare. Pacienții sunt descriși ca pacienți cu „IC acută”, „sindrom de IC acută”, „IC decompensată acut”, ultima noțiune fiind acceptată, dar manifestă limitări în diferențierea prezentării IC de novo de IC cu agravarea IC cronice stabile anterior. Datele din registrul IC au clarificat profilul pacienților cu IC, care necesită spitalizare. Caracteristic, acești pacienți sunt vârstnici, egal bărbați sau femei, tipic au un istoric de HTA, precum și alte comorbidități medicale, inclusiv boala cronică renală, hiponatremie, dereglări hematologice, boala pulmonară cronică obstructivă. Un procent relativ egal de pacienți cu IC decompensată acut manifestă funcție sistolică alterată a VS vs funcție sistolică prezervată a VS; clinic, pacienții cu funcție sistolică prezervată sunt persoane în etate, mai frecvent femei, cu hipertensiune semnificativă și, mai rar, cu BCI.

Pacienții spitalizați pot fi clasificați în subgrupuri importante, incluzând pacienți cu ischemie coronariană, hipertensiune arterială, IC decompensată acut, șoc și agravarea acută a IC drepte. De asemenea sunt menționați și pacienții care dezvoltă decompensarea IC după proceduri chirurgicale. Fiecare dintre aceste categorii variate ale IC posedă factori etiologici specifici, care conduc spre decompensare, prezentare, management și rezultate. Modalitățile

noninvazive pot fi utilizate pentru clasificarea pacienților cu IC spitalizată. Istoricul și examenul clinic permite estimarea statutului hemodinamic al pacienților, al gradului congestiei („uscat” vs „umed”) , precum și adecvarea perfuziei periferice („cald” vs „rece”). Radiografia toracică manifestă sensibilitate variabilă pentru prezența edemului interstițial sau alveolar, chiar și în prezența presiunii de umplere elevate. Astfel, o radiografie toracică normală nu exclude IC decompensată acut. Utilitatea peptidelor natriuretice pentru pacienții cu IC decompensată acut a fost descrisă în detalii în capitolul 7. BNP și NT-proBNP sunt utile pentru identificarea sau excluderea IC decompensate acut la pacienții cu dispnee, în special în contextul unui diagnostic incert. Alte opțiuni de diagnostic al pacienților cu suspectie la IC decompensată acut, cum ar fi cardiografia acustică, vector monitoring al bioimpedanței sau monitoring noninvaziv al debitului cardiac nu au fost validate.

## **11.2. Cauze precipitante (de accelerare) ale IC decompensate**

### **Clasa I**

1. Sindromul coronarian acut (SCA), care precipită IC decompensată, trebuie prompt identificat prin EKG și biomarkeri serici, inclusiv testarea troponinelor cardiace și de tratat optimal după caz, la starea generală și prognosticul pacientului (Nivel de evidență: C)
2. Factorii precipitanți comuni pentru IC acută ar trebui analizați în timpul evaluării inițiale, deoarece recunoașterea acestor condiții este esențială pentru a ghida un tratament adecvat (Nivel de evidență: C)

SCA este o cauză importantă a agravării sau a IC cu debut nou. Deși IMA cu elevare de segment ST poate fi evident pe EKG, alte cazuri de SCA ar putea fi mai dificil de diagnosticat. Ceea ce complică scenariul clinic este că mulți pacienți cu IC acută, cu sau fără BCI, manifestă niveluri serice majorate ale troponinelor. Totuși,

mulți dintre alți pacienți cu niveluri joase ale troponinelor nu întrunesc criteriile pentru un eveniment ischemic. Datele registrului au sugerat utilitatea joasă a angiografiei coronariene la pacienții spitalizați cu IC decompensată, iar oportunitățile diagnosticării BCI pot fi ratate. Pentru pacienții cu IC nou diagnosticată clinicienii trebuie să ia în considerație posibilitatea că BCI este cauza care stă la baza IC. În afară de SCA, alte câteva cauze precipitante ale IC decompensate acut trebuie cu atenție evaluate, pentru a iniția tratamentul adecvat, a optimiza rezultatele și a preveni evenimente acute la pacienții cu IC (3). Factorii comuni, care precipită IC decompensată acută, sunt:

- Neaderența la regimul medicamentos, restricție sodică și/sau fluidică;
- Ischemie miocardică acută;
- TA înaltă necorijată;
- FA și alte aritmii;
- Adăugarea recentă a medicamentelor inotrop negative (verapamil, nifedipine, diltiazem, beta-blocante);
- Embolie pulmonară;
- Inițierea medicamentelor care majorează retenția salină (steroidi, tiazolidinedionele, antiinflamatoriile nesteroidice);
- Utilizarea excesivă a alcoolului;
- Dereglări endocrine (diabet zaharat, hipertiroidism, hipotiroidism);
- Infecții concurente (pneumonie, maladii virale);
- Dereglări cardiovasculare acute adiționale (andocardita valvulară, miopericardita, disecția de aortă).

### **11.3. Menținerea tratamentului medicamentos dirijat de ghid pe perioada spitalizării: Recomandări**

#### **Clasa I**

1. Pentru pacienții cu IC și FER, care se confruntă cu exacerbarea simptomatică a IC, ce necesită spitalizare, în timpul menținerii tratamentului cronic prin administrarea trata-



mentului medicamentos dirijat de ghid, le este recomandată continuarea tratamentului medicamentos dirijat de ghid în absența instabilității hemodinamice sau contraindicațiilor (Nivel de evidență: B)

2. Inițierea tratamentului cu beta-blocante este recomandată după optimizarea statutului de volum și întreruperea cu succes a diureticelor intravenos, vasodilatatorilor și agenților inotropi. Tratamentul cu beta-blocante ar trebui inițiat cu doze mici și doar la pacienții stabili. Inițierea beta-blocantelor trebuie să fie făcută cu precauție la pacienții care necesită preparate inotrope pe perioada spitalizării (Nivel de evidență: B)

#### **11.4. Diuretice la pacienții spitalizați: Recomandări**

##### **Clasa I**

1. Pacienții cu IC, recunoscuți cu dovadă de supraîncărcare semnificativă cu fluide, ar trebui prompt tratați cu diuretice de ansă, administrate intravenos, pentru reducerea morbidității (Nivel de evidență: B)
2. Dacă pacienții deja administrează tratament cu diuretice de ansă, doza intravenoasă inițială ar trebui să fie egală sau mai mare decât doza zilnică orală cronică și ar trebui administrată fie bolus intermitent, fie infuzie continuu. Eliminarea de urină, semnele și simptomele congestiei ar trebui evaluate seriat, iar doza diureticelor – ajustată corespunzător simptomelor, excesului de volum și cu evitarea hipotensiunii (Nivel de evidență: B)
3. Efectul tratamentului IC ar trebui monitorizat prin măsurarea cu atenție a ingestiei de lichide și eliminării, semnelor vitale, masei corporale, care se determină la același timp zilnic, precum și urmărirea semnelor clinice și simptomelor perfuziei sistemice și congestiei. Electroliții serici, ureea, concentrația creatininei zilnic ar trebui măsurate pe perioada administrării diureticelor intravenos sau titrării active a medicației (Nivel de evidență: C)

## **Clasa IIa**

1. Atunci când diureza nu este adecvată pentru a diminua simptomele, este rezonabil de a intensifica regimul, utilizând:
  - a. doze mai mari de diuretice intravenos (Nivel de evidență: B), fie
  - b. adăugarea celui de al doilea diuretic (ex., tiazide) (Nivel de evidență: B)

## **Clasa IIb**

1. Infuzia de dopamină în doze mici poate fi luată în considerație, adăugător la tratamentul cu diuretice, cu scopul de a îmbunătăți diureza și de a prezerva mai bine funcția renală și circulația renală (Nivel de evidență: B)

## **11.5. Terapie de înlocuire renală – ultrafiltrația: Recomandări:**

### **Clasa IIb**

1. Ultrafiltrația poate fi luată în considerație la pacienții cu supraîncărcare evidentă cu volum pentru a atenua simptomele congestive și masei fluidelor (Nivel de evidență: B)
2. Ultrafiltrația poate fi considerată la pacienții cu congestie refractară, care nu răspund la tratamentul medicamentos (Nivel de evidență: C)

## **11.6. Terapia parenterală la IC spitalizată: Recomandări**

### **Clasa IIb**

1. Dacă hipotensiunea simptomatică este absentă, administrarea de nitroglicerină, nitropruside sau nesiritide intravenos poate fi considerată ca adjuvant la tratamentul cu diuretice, cu scopul de a diminua (ușura) dispneea la pacienții spitalizați cu IC decompensată acut (Nivel de evidență: A)

Nitroglicerina intravenos acționează primar prin venodilatare, micșorează presarcina și poate ajuta la reducerea rapidă a congestiei pulmonare. Pacienții cu hipertensiune, ischemie coronariană sau regurgitare mitrală semnificativă sunt frecvent menționați ca niște candidați ideali pentru utilizarea de nitroglicerină intravenos. Totuși, tahifilaxia la nitroglicerină se poate dezvolta în timp de 24 ore și mai mult de 20% dintre cei cu IC pot dezvolta rezistență chiar și la doze mari.

Sodium nitroprusside este un venodilatator, care reduce presarcina, și un arteriodilatator, care reduce postsarcina, precum și dilată și vasculatura pulmonară. Datele demonstrează o eficacitate limitată, iar monitorizarea hemodinamică invazivă a tensiunii arteriale este, de obicei, necesară. Nitroprusside are potențial de a produce hipotensiune marcată și se utilizează în terapia intensivă. Infuzia de durată este rareori asociată cu intoxicație cu tiocianat, în special în insuficiența renală. Nitroprusside are valoare puternică la pacienții cu congestie severă și hipertensiune sau regurgitare mitrală severă, complicată cu disfuncție de VS.

Nesiritide (BNP uman) reduce presiunea de umplere a VS, dar are efecte variabile asupra debitului cardiac, debitului urinar și excreției sodice. Un studiu a demonstrat că severitatea dispneei este redusă mult mai rapid în comparație cu tratamentul doar cu diuretice (3). Un trial larg, randomizat, efectuat pe pacienți cu IC decompensată acut a demonstrat că nesiritide nu a avut impact asupra mortalității, respitalizării, funcției renale, dar un impact mic statistic semnificativ asupra dispneei, precum și un risc sporit de hipotensiune (3). Deoarece nesiritide are  $t_{1/2}$  mai lung decât nitroglicerina sau nitroprusside, efectele adverse, cum ar fi hipotensiunea, pot persista timp mai îndelungat. Administrarea intravenoasă a vasodilatatorilor la pacienții cu IC și FER trebuie efectuată cu precauție, deoarece acești pacienți sunt, de obicei, mult mai sensibili la volum.

## **11.7. Profilaxia tromboembolismului venos la pacienții spitalizați: Recomandări**

### **Clasa I**

1. Un pacient spitalizat cu IC decompensată acut ar trebui să administreze medicație anticoagulantă, cu scopul profilaxiei tromboembolismului venos, dacă raportul beneficiu-risc este favorabil (Nivel de evidență: A)

IC este recunoscută ca un factor adițional de risc pentru boala tromboembolică venoasă, fiind asociată cu modificări patofiziologice, inclusiv debit cardiac redus, presiune venoasă sistemică majorată, modificări chimice, care promovează coagularea sanguină. Pacienții, spitalizați pentru IC decompensată sau cu IC cronică stabilă, dar alte motive de spitalizare prezintă un risc majorat pentru boala tromboembolică venoasă, deși în literatură lipsește estimarea numerică precisă.

Date recente despre eficacitatea diferitor regimuri de anticoagulare de a reduce incidența maladiei tromboembolice la pacienții spitalizați sunt fie rapoarturi retrospective, observaționale, fie studii retrospective, în care se utilizează o varietate de preparate și diferite definiții ale efectelor terapeutice, făcând dificilă concluzia finală (3).

Pentru pacienții spitalizați special pentru IC decompensată și cu funcție renală adecvată (creatinina serică  $<2,0$  mg/dL), trialurile randomizate sugerează că enoxaparin 40 mg subcutanat o dată/zi sau heparina nefracționată 5,000 unități subcutanat fiecare 8 ore vor reduce radiografic demonstrabil tromboza venoasă (3). Efectul asupra mortalității sau a ratei embolismului pulmonar semnificativ clinic este neclar. Dozele mici de enoxaparin nu par a fi superioare placebo, iar terapia în continuu cu enoxaparin mai mult de 3 luni după spitalizare nu pare a demonstra beneficii adiționale (3).

Un reviu sistematic nu a reușit să demonstreze eficacitate profilactică a ciorapilor de compresie la un lot general de pacienți, dar au fost asociate complicații cutanate semnificative la utilizarea lor (3).

## 11.8. Antagoniști ai arginine vasopresinei: Recomandări

### Clasa IIb

1. La pacienții spitalizați cu supraîncărcare cu volum, inclusiv IC, care manifestă hiponatremie persistentă severă și prezintă risc pentru a avea simptome cognitive, în pofida restricției de apă și maximalizarea tratamentului medicamentos dirijat de ghid, antagoniștii vasopresinei pot fi luați în considerație pentru scurt timp, cu scopul de a îmbunătăți concentrația sodiului seric la un statut hipovolemic, hiponatremic fie cu antagoniști V2-receptor selectivi, fie cu antagoniști nonselectivi ai vasopresinei (Nivel de evidență: B)

Chiar și hiponatremia medie poate fi asociată cu probleme neurocognitive, inclusiv eșuări și deficit de atenție. Tratamentul hiponatremiei hipervolemice cu antagonistul V2-selectiv de vasopresină (tolvaptan) a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă în componentul mental în Medical Outcomes Study Short Form General Health Survey (3). Hiponatremia poate fi tratată prin restricție de apă și maximalizarea tratamentului medicamentos dirijat de ghid, care modulează angiotensina II, ducând la îmbunătățirea perfuziei renale și diminuarea setei. Cauze alternative ale hiponatremiei (sindromul hormonului antidiuretic inadecvat, hipotiroidism, hipoaldosteronism) trebuie evaluate. Antagoniștii de vasopresină îmbunătățesc sodiul seric la statutul hipervolemic, hiponatremic (3). Totuși, terapia de lungă durată cu un antagonist V2-selectiv al vasopresinei nu îmbunătățește mortalitatea la pacienții cu IC (3). Actualmente, pentru utilizare clinică sunt disponibili următorii antagoniști selectivi de vasopresină: conivaptan și tolvaptan. Pentru tratamentul hiponatremiei la pacienții cu simptome cognitive, datorită hiponatremiei, poate este rezonabil de a fi utilizați antagoniști nonselectivi ai vasopresinei. Totuși, siguranța pe termen lung și beneficiile acestei abordări rămâne a fi necunoscută.

## **12. Comorbidități importante în IC**

### **12.1. Fibrilația atrială (FA)**

Pacienții cu IC în comparație cu populația generală vor dezvolta mai probabil FA. Există o relație directă între clasa NYHA și prevalența FA la pacienții cu IC, progresând de la 4%, clasa I NYHA la 40% clasa IV NYHA (809US). FA este, de asemenea, un factor de risc puternic independent pentru dezvoltarea ulterioară a IC. Adicional pacienților cu IC și FER, pacienții cu IC și FEP, de asemenea, sunt la un risc major de FA (811US). IC și FA pot interacționa pentru a promova perpetuarea lor și agravându-se prin mecanisme cum ar fi agravarea dependentă de frecvență a funcției cardiace, fibrozei, activării vasoconstricției neuroumorale. FA poate agrava simptomele la pacienții cu IC și, invers, agravarea IC poate promova un răspuns ventricular rapid în FA.

Pentru pacienții cu FA și IC scopul principal al tratamentului este prevenția tromboembolismului și controlul simptomelor. Majoritatea pacienților cu FA și IC, în lipsa contraindicațiilor, vor fi candidați pentru anticoagularea sistemică. Principiile generale ale managementului includ corecția cauzelor de bază ale FA și IC, precum și optimizarea managementului IC. Subiectul despre controlul frecvenței vs controlul ritm a fost investigat. Pentru pacienții care dezvoltă IC, ca urmare a FA, strategia de control al ritmului trebuie să fie urmărită. Este important de recunoscut că FA cu răspuns ventricular rapid este una dintre cauzele potențial reversibile ale IC. De aceea, la un pacient, care se prezintă cu IC nou depistată în prezența FA cu răspuns ventricular rapid, trebuie de presupus o cardiomiopatie, legată de frecvență, până când nu este dovedit alt diagnostic. În această situație pot fi considerate două strategii. Prima este de a controla frecvența FA și de a urmări dacă IC și FE se îmbunătățește. A doua strategie este de a încerca conversia și menținerea ritmului sinusal. În această situație practica comună este de

a iniția administrarea de amiodarone, urmată de efectuarea cardioversiei electrice, o lună mai târziu. Amiodarone are avantajul de fi o medicație efectivă în controlul frecvenței și una antiaritmică mult mai efectivă, cu un risc mai mic de efect proaritmogen.

La pacienții cu IC care dezvoltă FA, strategia de control al ritmului nu a arătat a fi superioară strategiei de control al frecvenței (3, 29). Dacă este ales controlul ritmului, date limitate sugerează că ablația prin cateter la pacienții cu IC poate conduce la îmbunătățirea funcției VS și calității vieții, dar este mai puțin probabil să fie mai eficientă decât la pacienții cu funcție cardiacă intactă (3). Ca urmare a efectului favorabil asupra morbidității și mortalității la pacienții cu IC sistolică, beta-blocantele sunt mai preferabile pentru a atinge controlul frecvenței, în lipsa contraindicațiilor. Digoxin poate fi un adjunct efectiv la beta-blocante. Antagoniștii nonhidropiridinici, cum este diltiazem, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu FE redusă, ca urmare a efectului lor inotrop negativ. La pacienții cu IC și FEP antagoniștii de calciu nonhidropiridinici pot fi efectivi pentru atingerea controlului frecvenței, dar pot fi mult mai efectivi, fiind utilizați în combinație cu digoxinul. La pacienții la care este aleasă strategia de control al frecvenței, în condițiile când controlul frecvenței nu poate fi atins fie din cauza ineficienței preparatelor, fie din cauza intoleranței, pot fi utile ablația nodulului atrioventricular și plasarea dispozitivelor TRC.

## 12.2. Anemia

Anemia este o constatare comună la pacienții cu IC. Prevalența anemiei printre pacienții cu IC se majorează împreună cu severitatea IC. Anemia de asemenea se constată mult mai frecvent la femei, atât la pacienții cu IC și FER, precum și la pacienții cu IC și FEP (3). Organizația Mondială a Sănătății definește anemia la un nivel al hemoglobinei <12 g/dL la femei și <13 g/dL la bărbați. Registrele raportează prezența anemiei la 25%-40% dintre pacien-

ții cu IC (3). Anemia este asociată cu risc de mortalitate sporită la pacienții cu IC. Într-un studiu larg >150,000 pacienți, riscul mortalității a fost aproximativ dublu la pacienții cu IC anemici în comparație cu pacienții fără anemie (818US). Anemia, de asemenea, se asociază cu reducerea capacității de exercițiu (de efort), calitatea vieții alterată și un risc sporit de spitalizare (3). Aceste riscuri sunt invers și linear asociate cu nivelurile de hemoglobină, deși a fost raportat un risc în formă de U, cu cele mai ridicate niveluri de hemoglobină (3).

Multipli factori etiologici, mulți dintre care coexistă la un singur pacient, contribuie la dezvoltarea anemiei. La pacienții cu IC anemia deseori este normocistică și este însoțită de un număr redus de reticulocite (3). Evaluarea anemiei în IC necesită analiza atentă a altor cauze, cele mai frecvente fiind cauzele secundare ale anemiei fierodeficitare. La persoanele cu cauze neidentificabile ale anemiei, agenții stimulanți ai eritropoiezei au câștigat interes semnificativ în calitate de o potențială terapie adjuvantă la pacienții cu IC (darbepoetin).

### **12.3. Depresia**

Depresia este comună la pacienții cu IC. Pacienții cu simptome depresive au o calitate a vieții joasă, autoîngrijire săracă, rezultate clinice mai rele și utilizarea mult mai frecventă a serviciilor medicale. Deși s-ar putea presupune că depresia apare numai în rândul pacienților spitalizați, un studiu multicentric a demonstrat că și peste 3 luni după spitalizare, 63% dintre pacienții cu IC au raportat simptome de depresie (3). Mecanisme patofiziologice potențiale, propuse pentru a explica prevalența înaltă a depresiei la pacienții cu IC, includ disfuncția sistemului nervos autonom, inflamația, aritmiile cardiace, funcția plachetară alterată. Totuși, mecanismul rămâne a fi neclar. Deși remisia depresiei poate îmbunătăți rezultatele cardiovasculare, strategia celei mai efective intervenții nu este cunoscută (3).



### **13.Tratamente intervenționale chirurgicale/percutaneus/transcateter în IC: Recomandări:**

#### **Clasa I:**

1. Revascularizarea coronariană via CABG (by-pass aorto-coronarian - BPAC) sau intervenția percutană (intervenția coronariană percutană (PCI)) este indicată la pacienții cu IC și FEP și cu IC și FER sub tratament medicamentos dirijat de ghid, cu angină și anatomie coronariană adecvată, în special stenoză de trunchi a arterei coronare stânga (left main) (>50%), maladie left main-echivalentă (Nivel de evidență: C)

#### **Clasa IIa**

1. CABG cu scop de a îmbunătăți supraviețuirea este rezonabil la pacienții cu disfuncție sistolică de VS (FE 35-50%) și BCI semnificativă ( $\geq 70\%$  diametrul stenozei) cu afectare multiplă sau stenoză proximală de arteră coronară descendentă anterioară, în situația când miocard viabil este prezent în regiunea destinată revascularizării (Nivel de evidență: B)
2. CABG sau tratament medicamentos este rezonabil, cu scopul de a îmbunătăți morbiditatea și a reduce mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu disfuncție severă de VS (FE <35%), IC și BCI semnificativă (Nivel de evidență: B)
3. Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice este rezonabilă la pacienții cu stenoză aortică critică și mortalitate chirurgicală prezisă nu mai mare de 10% (Nivel de evidență: B)
4. Înlocuirea transcater a valvei aortice după o analiză atentă a candidatului, rezonabilă pentru pacienții cu stenoză aortică critică, care este considerată inoperabilă (Nivel de evidență: B)

#### **Clasa IIb**

1. CABG poate fi examinat cu intenția de a îmbunătăți supraviețuirea la pacienții cu CPI cu disfuncție sistolică severă VS (FE <35%) și anatomie coronariană operabilă fie este sau nu prezent miocard viabil (Nivel de evidență: B)

2. Reparare transcater a valvei mitrale sau chirurgia valvei mitrale pentru insuficiență funcțională mitrală este de un beneficiu incert și ar trebui să fie luată în considerare numai după selectarea atentă a candidatului pe fondal de tratament medicamentos dirijat de ghid (Nivel de evidență: B)
3. Remodelarea chirurgicală sau anevrismectomia poate fi considerată la pacienții selectați atent cu IC și FER la indicații specifice, inclusiv IC și aritmii ventriculare (Nivel de evidență: B)

## Bibliografia

1. *Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008*. Comitetul de lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Insuficienței Cardiace Acute și Cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie. Realizat în colaborare cu Asociația de Insuficiență Cardiacă a ESC și revizuit de Societatea Europeană de Terapie Intensivă. Revista Română de Cardiologie. Vol. XXIV, Nr. 1, 2009, p. 1-46.
2. *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 Failure Association of the ESC. European Heart Journal, 33, 2012, p. 1787–1847.
3. Yancy C.W. et al. 2013 *ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 128, 2013, p. 1-206.
4. *Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology*. European Heart Journal, 26, 2005, p. 384-416.
5. Killip T, Kimball JT. *Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience of 250 patients*. Am J Cardiol, 20, 1967, p. 457-464.
6. Forrester JS & al. *Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 39, 1977, p. 137-145.

7. Figueroa M. *Congestive Heart Failure: Diagnosis, Pathophysiology, Therapy, and Implications for Respiratory Care*. Respiratory Care, april, 2006, Vol. 51, No 4.
8. <http://xa.yimg.com/kq/groups/32104034/603683929/name/insuficienta>.
9. Cheney P. CFS & Cardiac Issues, Part 2b, 2005, p. 1-7.
10. Malcolm J., Arnold O. *Heart Failure*, The Merk Manual, October 2013.
11. Mc Murray J., Komajda M., Anker St., Gardner R. ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. *Chapter 23. Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis*. p. 685-719.
12. Lilly L. S. „*Pathophysiology of Heart Disease*” 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, 496 pp.
13. Francis G.S., Tang W.H.W. *Pathophysiology of Congestive Heart Failure*. Reviews in cardiovascular medicine. 2003, S14, Vol. 4, Suppl. 2.
14. Chatterjee K, Massie B. *Systolic and Diastolic Heart Failure: Differences and Similarities*. Journal of Cardiac Failure. 2007, Vol. 13, No. 7, p. 569-575.
15. Tziakas D.N., Chalikias G.K., Xatseras D.I. *Neurohormonal Hypothesis in Heart Failure*. Hellenic J Cardiol 44, 2003, p. 195-205.
16. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Chapter 11: Dyspnea, Orthopnea, and Paroxysmal Nocturnal Dyspnea*. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition, Boston, 1990.
17. Rose B. D. *Pathophysiology and etiology of edema-I, II*. UpToDate, 2000.
18. Faubel S., Tops G. *Starling's law*. 2009.
19. Kacmarek De Robert M., Dimas S., Mack C. W. *The Essentials of Respiratory Care*. Elsevier Health Sciences, 2005. 839 pp.
20. <http://cardiologyheartt.blogspot.com/2014/02/cardiogenic-pulmonary-edema.html#>

21. Sila C. *Cognitive impairment in chronic heart failure*. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2007, Vol. 74, Supp. 1 february, S132-137.
22. Dimos A. K., Stougiannos P. N., Kakkavas A. T., Trikas A. G. *Depression and Heart Failure*. Hellenic J Cardiol. 2009, No50, p. 410-417.
23. Lefteriotis C. *Depression in Heart Failure patients*. Health Science Journal. 2013, Vol. 7 (4), p. 349-355.
24. The American Psychiatric Association's Annual Meeting. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition (DSM-5). May 2013.
25. Romanovsky A., Bagshaw S., Rosner M. *Hyponatremia and Congestive Heart Failure: A Marker of Increased Mortality and a Target for Therapy*. International Journal of Nephrology. 2011, Vol. 2011, Article ID 732746, 7 pages.
26. Okoshi M. P., Romeiro F. G., Paiva S. A. R., Okoshi K. *Heart Failure-Induced Cachexia*. Arq Bras Cardiol. 2013, Vol. 100, No 5, p. 476-482.
27. Steinborn W., Anker S. D. *Cardiac Cachexia: Pathophysiology and Clinical Implications*. Basic Appl Myol. 2003, Vol. 13 No 4, p. 191-201.
28. Alvarez A., Mukherjee D. *Liver Abnormalities in Cardiac Diseases and Heart Failure*. Int J Angiol. 2011, Vol. 20, p. 135–142.
29. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2014. J Am Coll Cardiol. 2014.
30. Morley J., Thomas D., Wilson M. *Cachexia: pathophysiology and clinical relevance*. Am J Clin Nutr. 2006, Vol. 83, p. 735–743.

## Cuprins

1. Definiția insuficienței cardiace .....	6
2. Termeni descriptivi în insuficiența cardiacă.....	7
3. Clasificarea insuficienței cardiace .....	11
4. Epidemiologie .....	16
5. Mortalitate .....	17
6. Etiologie .....	18
7. Simptome ale IC – descriere, fiziologie, fiziologie patologică .....	21
7.1. Dispneea.....	55
7.2. Edemul .....	60
7.3. Deteriorarea (deficiența) cognitivă în IC .....	67
7.4. Cașexia cardiac .....	74
7.5. Anomalii hepatice .....	78
8. Evaluarea pacientului cu IC .....	81
8.1. Anamneza și evaluarea fizică .....	81
8.2. Algoritm de conduită.....	84
8.3. Teste de diagnostic .....	85
8.4. Biomarkeri .....	88
8.5. Tehnici diagnostice .....	91
9. Prognostic .....	104
10. Tratamentul stadiilor: de la A la D .....	105
10.1. Stadiul A.....	105
10.2. Stadiul B.....	105
10.3. Stadiul C.....	106

10.4. Stadiul D .....	134
11. Pacientul spitalizat .....	141
11.1. Clasificarea IC decompensate acute.....	141
11.2. Cauze precipitante (de accelerare) ale IC decompensate.....	142
11.3. Menținerea tratamentului medicamentos dirijat de ghid pe perioada spitalizării .....	143
11.4. Diuretice la pacienții spitalizați.....	144
11.5. Terapie de înlocuire renală – ultrafiltrația .....	145
11.6. Terapie parenterală la IC spitalizată.....	145
11.7. Profilaxia trombembolismului venos la pacienții spitalizați.....	147
11.8. Antagoniști ai arginine vasopresinei .....	148
12. Comorbidități importante în IC.....	149
12.1. Fibrilația atrială.....	149
12.2. Anemia .....	150
12.3. Depresia .....	151
13.Tratamente intervenționale chirurgicale/ percutaneus/transcateter în IC .....	152