

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II

ADRIAN APOSTOL



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**PARTICULARITĂȚI ALE MANAGEMENTULUI BOLILOR
CARDIOVASCULARE ÎN POPULAȚIA TRATATĂ PRIN
HEMODIALIZĂ.
UTILIZAREA PARAMETRILOR ECHOCARDIOGRAFICI ÎN
EVALUAREA INTERVENȚIILOR TERAPEUTICE**

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. HABIL: ADALBERT SCHILLER

Timișoara
2020

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate.....	V
Lista cu abrevieri	VI
Lista cu figuri.....	VIII
Lista cu tabele.....	IX
INTRODUCERE	XI

PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Afectarea cardiovasculară la pacientul cu boală cronică de rinichi în stadiu final.....	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Boala cronică de rinichi și cardiomiopatia uremică.....	4
1.3. Boala cronică de rinichi și hipertensiunea arterială	9
1.4. Boala cronică de rinichi și boala coronariană.....	13
1.5. Boala cronică de rinichi și patologia valvulară.....	17
1.6. Aritmiile și boala cronică de rinichi	19
1.7. Boala cronică de rinichi și insuficiența cardiacă.....	24
1.8. Particularități terapeutice în boala cronică de rinichi stadiu final.....	25

PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PROPRII

2. Considerente privind boala cronică de rinichi, boala cardiovasculară, dislipidemia la bolnavul diabetic.....	31
2.1. Obiectivele studiului.....	31
2.2. Material și metodă.....	34
2.3. Rezultate și discuții	34
3. Valoarea predictivă a parametrilor ecocardiografici pentru evenimente cardiovasculare la bolnavul dializat cu ICC cu FE păstrată sau moderat scăzută	43
3.1. Obiectivele studiului și stadiul actual al cunoașterii.....	43
3.2. Material și metodă.....	45
3.3. Rezultate și discuții	48

4. Intervenția pe Sistemul Renină-Angiotensină-Aldosteron la bolnavii dializați. Impact asupra mortalității și modificărilor morfo-funcționale ecocardiografice.....	58
4.1 Obiectivele studiului și stadiul actual al cunoașterii.....	58
4.2 Material și metodă.....	65
4.3 Rezultate și discuții	68
5. Furosemidul în tratamentul bolnavului dializat - Amic sau inamic.....	82
5.1 Obiectivele studiului și stadiul actual al cunoașterii.....	82
5.2 Material și metodă.....	87
5.3 Rezultate și discuții	89
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII	97
BIBLIOGRAFIE.....	103
ANEXE.....	I

1. Introducere

Toate studiile ultimilor ani au arătat o legătură strânsă între patologia cardiovasculară și cea renală, implicațiile deosebite prognostice și importanța abordării în ansamblu a problemei: patologie cardiovasculară, renală, metabolică, neurologică, toate cu impact uriaș asupra evoluției bolnavului.

În ceea ce privește bolnavul dializat, riscul cardiovascular este unanim recunoscut. Prognosticul acestor bolnavi este determinat de patologia cardiacă asociată și de eventualele infecții care pot apare în această situație complexă. Terapia ridică probleme deosebite de farmacocinetică și farmacodinamică, dincolo de particularitatea comorbidă.

Scenariile clinice cele mai frecvente cu care se confruntă cardiologii la pacienții renali sunt sindroamele coronariene acute, valvulopatiile cu evoluție rapidă cu modificări degenerative ample, potențate de alterarea metabolismului fosfocalcic, calcificările endomiocardice care pot reprezenta sursă de aritmii și care precipită evoluția spre insuficiența cardiacă. Rezultate din studii retrospective și trialuri clinice reprezintă baza recomandărilor actuale, din cauza lipsei studiilor prospective pe pacienți cu BCR. Cercetarea viitoare a efectelor metabolice ale disfuncției renale va putea aduce informații noi despre țintele terapeutice și de diagnostic pentru pacienții renali cu patologie cardiovasculară. Boala hipertensivă este de asemenea o problemă la pacienții renali putând reprezenta atât cauza – nefroangioscleroza hipertensivă cu evoluție către BCR, stadiul terminal, dar în același timp patologia renală primară determină hipertensiune arterială secundară, sau HTA malignă, sau HTA rezistentă cu reacție camerală amplă și cu precipitarea insuficienței cardiace. Terapia bolii hipertensive la bolnavul cu patologie renală reprezintă o încercare pentru cardiolog și trebuie individualizată în acord cu evoluția deteriorării funcției renale și a modificărilor morfofuncționale vasculare.

2. Parte generală-stadiul actual al cunoașterii

Cardiomiopatia uremică este responsabilă de rata ridicată de morbiditate și mortalitate la pacienții cu boală cronică de rinichi (CKD) sau boală renală în stadiul final (ESRD), deși începerea precoce a dializei sau transplantul renal pot stopa evoluția acesteia.

Riscul cardiovascular ridicat la bolnavii dializați se datorează interacțiunii sinergice dintre factorii de risc tradiționali (vârstă, hipertensiune, sex, dislipidemie, diabet, obezitate, sedentarism, fumat, antecedente familiale), factori de risc cardiovasculari netradiționali (homocisteină, lipoproteină a, fibrinogen, proteină C reactivă, hipercoagulabilitate), modificați în CKD, și noii factori de risc legați de boala cronică de rinichi (toxinele uremice, stres oxidativ, inflamație, anemie, hipervolemie, rezistență la insulină, tulburări minerale și osoase) care determină o progresie rapidă a bolii cardiovasculare.

Anomaliile cardiovasculare cele mai des întâlnite la pacienții cu CKD sau ESRD sunt hipertrofia ventriculară stângă (HVS), dilatarea ventriculului stâng, disfuncția sistolică și diastolică a ventriculului stâng. Evaluarea ecocardiografică seriată a pacienților dializați a demonstrat că evoluția HVS a fost asociată cu creșterea mortalității și a evenimentelor cardiovasculare, indiferent de masa ventriculară de bază sau alți factori de risc cardiovascular – astfel, pacienții cu o creștere a masei ventriculare au avut un prognostic mai prost (Zoccali et al. 2004). Cardiomiopatia uremică este rezultatul supraîncărcării de presiune (datorită hipertensiunii arteriale, aterosclerozei și valvulopatiilor), supraîncărcării de volum (anemiei, hipervolemiei, fistulei arteriovenoase) și stării uremice. Încărcarea de volum și de presiune duc la apariția hipertrofiei ventriculare stângi, inițial ca răspuns adaptativ, ulterior persistența supraîncărcării VS duce la modificări ale cardiomiocitelor și la moartea acestora prin diminuarea perfuziei, la care se adaugă fibroza miocardică, uremia și hiperparatiroidismul, ducând în final la dilatarea VS cu disfuncție diastolică și disfuncție sistolică. Cu alte cuvinte, în stadii avansate, cardiomiopatia uremică se prezintă ca dilatare de VS cu disfuncție sistolică, diastolică și fracție de ejecție scăzută.

În fiziopatologia cardiomiopatiei uremice sunt implicate tulburările mineral osoase (CKD-MBD). Fosfotoxicitatea fiind considerată principala cauză a mortalității cardiovasculare.

Calcificarea vasculară este un proces activ în care are loc depunerea sărurilor de calciu și fosfat, în special în tunica musculară a vaselor (coronare și sistemice) și valvelor cardiace. În plus, hiperfosfatemia are efect toxic asupra celulelor endoteliale ducând la disfuncție endotelială, acțiune procoagulantă puternică și apoptoza celulelor endoteliale.

Există o relație biunivocă între evoluția bolii cronice de rinichi și boala cardiovasculară, cheia fiziopatologică fiind reprezentată de disfuncția endotelială. Aceasta apare precoce în evoluția bolii renale. Se produce reducerea clearance-ului inhibitorului asimetric al sintetazei endoteliale de oxid nitric, ceea ce reduce disponibilul de oxid nitric endotelial, se activează angiotensina II cu inducerea stresului oxidativ și vasoconstricție. În același timp se generează și autoîntreține inflamația cronică într-un mediu dislipidemic și cu deficit de factori de creștere endoteliali. Disfuncția endotelială contribuie semnificativ la inițierea și progresiunea bolii cardiovasculare la bolnavul renal și precipită decompensarea renală, antrenând un cerc vicios.

Controlul tensiunii arteriale la bolnavul dializat este obligatoriu, și are, evident, particularități legate de farmacodinamie, nivel de încărcare de volum, tolerabilitate, răspuns elastic sau nu al vasului remodelat negativ, profilul circadian al valorilor tensionale.

Uremia, hiperpotasemia și tulburările mineral osoase contribuie ca factori de risc pentru aritmiile atriale sau ventriculare, modificând durata potențialului de acțiune și caracteristicile electrofiziologice atât în țesutul excitoconductor cât și în miocardul de lucru. Mai mult apar modificări în conducerea anizotropă a impulsului electric, a vitezei de conducere cu apariția unor circuite de macro și microreintrare, precum și alterări de automatism. Având în vedere substratul patologic de hipertrofie ventriculară stângă, dilatare ventriculară, insuficiență cardiacă și boală valvulară, incidența aritmiilor este mai mare la pacienții cu BCR, inclusiv bradiaritmiile și blocurile atrio-ventriculare. La pacienții renali este necesară ajustarea dozelor de medicamente antiaritmice. Mai mult, prezența BCR poate cauza creșterea pragului de defibrilare, ceea ce poate duce la eșecul terapiei prin defibrilator cardiac implantabil, precum și pragul de stimulare și respectiv gradul de fibroză la cei cu stimulator cardiac. Pacienții cu BCR au risc crescut de moarte subită cardiacă, dar și risc de deces hemodinamic semnificativ mai mare.

Lucrarea de față își propune să urmărească impactul biunivoc al patologiei renale severe și al patologiei cardiovasculare corelarea factorilor de risc și evaluarea unor parametrii obiectivi ecocardiografici la bolnavii dializați cu impact prognostic asupra morbidității și mijloacele terapeutice care pot ameliora evoluția acestor bolnavi.

Boala cronică de rinichi determină modificări la nivelul inimii și vaselor cu implicații extinse asupra prognosticului și asupra tratamentului. Cardiopatia uremică, hipertensiunea arterială, anomaliile valvulare, aritmiile recunosc o etiopatogenie complexă și precipită evoluția către insuficiența cardiacă.

3. Partea specială

Partea specială a prezentei lucrări urmărește într-o primă parte asocierea factorilor de risc, în special diabetul zaharat și impactul prognostic al comorbidităților. A doua parte vizează evaluarea ecocardiografică seriată și urmărirea parametrilor morfologici și funcționali pentru stratificarea riscului acestor bolnavi. Ultimele două părți evaluează tratamentul de reducere a riscului, respectiv de remodelare pozitivă cardiacă și impactul terapeutic al utilizării blocantelor de sistem renina angiotensina aldosteron și diuretic de ansă.

Material și metodă

Fiecare etapă a studiului nostru a înglobat pacienți dializați la care s-a obținut consimțământul de participare, pacienți la care în cadrul programului de dializă s-a efectuat explorare ecocardiografică. În funcție de problematica urmărită am inclus un număr de bolnavi care să permită obținerea unor rezultate statistice semnificative. Datele privind vârsta, comorbiditățile, durata dializei și tratamentul medicamentos aplicat le-am recoltat din fișele pacienților, iar explorarea ecocardiografică a fost realizată pe un același ecocardiograf Siemens Acuson P300.

Comparația între grupuri a fost făcută utilizând testele t și Fisher. Corelații au fost efectuate utilizând testul Pearson. Valorile testelor au fost considerate semnificative dacă $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

3.1 Considerente privind boala cronică de rinichi, boala cardiovasculară, dislipidemia la bolnavul diabetic

Pe lotul investigat, în vederea reproductibilității rezultatelor am considerat că prezintă boală renală diabetică (BRD) pacienții care au RFG $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pentru o durată $>$ de 90 de zile. Prevalența bolii renale diabetice (BRD) pe lotul investigat a fost de 35% (147 de cazuri). Pe lotul investigat de noi BCV a fost prezentă la 50% din bolnavi. Prevalența AVC, BC și BVP a fost semnificativ mai mare la bolnavii cu BRD stadiile 3,4,5.

În funcție de profilul lipidic al bolnavilor investigați (410) lotul a fost divizat în 4 grupe: bolnavi fără dislipidemie, bolnavi cu hipercolesterolemie, bolnavi cu hipertrigliceridemie și bolnavi cu dislipidemie mixte. Rezultatele obținute privind asocierea cu BRD și BCV le prezentăm în tabelul următor:

	Fara DL n=82	H colest. n=118	H Tgl n=98	DL mixta n=112
BRD	20,35%	25,24%	24,25%	30,16%
AVC	15,65%	37,5%	26,5%	20,35%
BC	12,15%	48,35%	25,17%	24,33%
BVP	18,38%	44,67%	16,05%	20,90%

Tabel Nr. 3.1.3: Prevalența BRD și a BCV la bolnavii cu dislipidemie

Toate formele de dislipidemie dar mai ales cele intens aterogene se asociază din motive deja binecunoscute atât cu boală cronică de rinichi cât și cu diabetul zaharat. După cum se poate vedea în tabel prevalența cea mai mare a BCV este evidentă în hipercolesterolemii și proporția cea mai mare a bolnavilor cu BRD o întâlnim în dislipidemiile mixte. Acestea par să explice prevalența crescută a bolnavilor cu BCV și a mortalității cardiovasculare mari atât a bolnavilor diabetici cât și a bolnavilor cu boala renală diabetică. În realitate tabelul de mai sus impune și o altă idee, la bolnavii fără BRD prevalența dislipidemiilor atinge 75,29% din cazuri pe când la bolnavii cu BRD procentul celor cu dislipidemie (de orice formă) atinge 88,44%. Aceste rezultate susțin rezultatele lui Tonelli din studiul PPP și explică cel puțin în parte faptul că tratamentul cu statine a intrat în standardele de bună practică în tratamentul BCR. Dacă beneficiul cardiovascular al statinelor este dovedit în prezent atât la bolnavii cu boală cronică de rinichi cât și la persoanele fără boală cronică de rinichi (BCR) încă nu este foarte limpede dacă tulburările metabolismului lipidic influențează negativ progresia BCR sau nu.

În acest studiu am corelat funcția renală a bolnavilor investigați cu parametri urmăriți, atât la bolnavii cu boală renală diabetică (BRD) cât și la cei fără BRD.

	RFG – BRD (-) n=273		RFG – BRD (+) n=147	
	r	p	r	p
Varstă	- 0,3214	0,001	- 0,3124	0,001
Colesterol ser	- 0,1945	0,001	- 0,1324	0,001
Proteinurie			- 0,2014	0,001

Tabel Nr.3.1.4: Corelații ale RFG cu parametri clinici la bolnavii diabetici cu și fără BRD

Rezultatele noastre evidențiază faptul că RFG se corelează negativ cu vârsta atât la pacienții diabetici fără BCR cât și la cei cu BCR. Fenomenul este explicabil prin faptul că funcția renală descrește pe măsura creșterii vârstei independent de patologia de fond.

Corelația negativă evidențiată de noi între RFG și proteinurie la bolnavii cu BRD este un fenomen binecunoscut și proteinuria reprezintă un factor de risc/marker de progresie a BCR

indiferent de vârstă și etiologie. Un rezultat ce merită menționat este corelația inversă dintre RFG și colesterolemie atât la bolnavii cu BRD cât și la cei fără BRD. Administrarea de statine la aceste categorii de bolnavi nu ameliorează progresia BCR ci reduc riscul cardiovascular. În prezent ghidurile societăților de nefrologie desi includ în tratamentul standard al reducerii progresiei BCR statinele, în realitate, dovezile sunt insuficiente pentru a susține acest demers terapeutic.

Pe lotul investigat de noi, 42,1% (n=64) din bolnavi au dezvoltat în acești 4 ani BRD, semnificativ mai mulți decât datele publicate în UKPDS 64 [247]. Fenomenul ar putea fi atribuit faptului că întregul lot din care am selectat bolnavii incluși în acest studiu au avut o evoluție cunoscută a DZ tip 2 de peste 10 ani. Din bolnavii care au dezvoltat BRD (64) 45,3% (29) au dezvoltat albuminurie fără reducerea RFG, 20,3% (13) au dezvoltat albuminurie și RFG < 60ml/min/1,73m², 34,3% (22) au dezvoltat reducerea RFG < 60 în absența albuminuriei. Rezultatele par să confirme pe cele obținute de Tsalamandris. Sub rezerva că bolnavii nu au fost investigați prin puncție-biopsie renală vedem că se desprind 3 tendințe de evoluție spre BRD și doar primele doua ar putea fi explicate prin teoria clasică a genezei BRD.

3.2 Valoarea predictiva a parametrilor echocardiografici pentru evenimente cardiovasculare la bolnavul dializat cu ICC cu FE păstrată sau ușor scăzută

Lotul de bolnavi din care a fost selectat grupul studiat este un lot tipic pentru Romania. (350 de bolnavi cu vârstă medie de 63 de ani și o durată medie a tratamentului prin hemodializă de 4,5 ani). Procentul de bolnavi cu insuficiența cardiacă (simptomatologie prezentă și fracție de ejeție normală sau mediu redusă) este de 17,4% ceea ce reprezintă un procent ridicat. În acest studiu prospectiv am înrolat 61 pacienți cu BCRT tratați prin hemodializă (stabili – durata terapiei prin HD > 90 zile) cu FEVS păstrată sau moderat redusă conform Ghidului European insuficiență cardiacă acută și cronică. Bolnavii cu evenimente cardiovasculare au prezentat o prevalență crescută a DZ și a antecedentelor cardiovasculare, valori semnificativ crescute ale DTSVS, valori medii semnificativ mai mici ale fracției de ejeție și FS și disfuncție diastolică și sistolică.

Cele mai frecvente diagnostice ecografice la lotul nostru de pacienți au fost:

- Disfuncție diastolică a VS (85,1%), exprimată în valoarea raportului E/A
- Disfuncție sistolică (27.8%), exprimată de valoarea fracției de ejeție.
- Dilatarea atriului stâng la aproape jumătate din pacienți (48.2%), exprimată prin aprecierea diametrului AS și a volumului acestuia
- Hipertrofia ventriculară stângă (84.9%) obiectivată de grosimi parietale
- Dilatarea cavității ventriculare stângi (21%) obiectivată de diametrele intracavitare telesistolice și telediastolice
- Creșterea masei ventriculului stâng în corelație directă cu dilatarea VS și hipertrofia VS.

Evaluând datele bolnavilor noștri observăm că „ameliorarea” fracției de ejeție se datorează de fapt asocierii unor regurgități semnificative, responsabile de încărcare de volum și respectiv, conform legii Laplace, de creșterea fracției de ejeție și a celei de scurtare.

Boliile valvulare au o prevalență crescută la pacienții cu BCR formă severă și la cei aflați în program de dializă (64), asociere care este importantă din punct de vedere prognostic. S-a observat că prezența valvulopatiilor se asociază cu prognostic mai prost, cu mortalitate crescută- mortalitatea la 5 ani la bolnavii dializați cu stenoza aortică sau insuficiență mitrală, este cu 50% mai mare comparativ cu pacienții fără BCR.

Determinările ecocardiografice seriate efectuate la bolnavii noștri au arătat o prevalență crescută a calcificărilor valvulare, ceea ce corespunde datelor din literatura de specialitate (64). Prevalența sclerozei valvulare aortice este de aproximativ 25% la populația peste 65 ani, iar stenoza aortică strânsă 3%. Calcificările valvulare și calcificările endomiocardice cresc proporțional cu scăderea populației nefronice active, respectiv cu rata filtrării glomerulare. Prevalența insuficienței mitrale la înrolare a fost de 16% pentru că la finalul

studiului să ajungă la 31%; în cazul insuficienței aortice prevalența formei severe a crescut de la 11% la 16%.

De notat în plus că în cazul bolnavilor dializați se constată o incidență crescută a calcificărilor endomiocardice și a calcificărilor valvulare, în absența unei valvulopatii semnificative. Calcificările se datorează alterării metabolismului fosfocalcic, hiperparatiroidismului, nivelelor modificate de vitamina D, nevoilor de administrare a anticoagulantelor antivitamină K warfarină sau acenocumarol, depozitelor de amiloid, la care se adaugă factorii clasici care precipită calcificările valvulare stresul mecanic, inflamația, moleculele de adeziune activate, dislipidemia. Aceste calcificări se corelează cu un prognostic mai slab.

Urmărind datele din tabel se constată o prevalență semnificativ crescută a valvulopatiilor semnificative hemodinamic: $32 \pm 5.1\%$ față de $21.1 \pm 1.8\%$ ($p 0.018$) în grupul pacienților care au prezentat evenimente cardiovasculare față de cei care au avut o evoluție favorabilă. De asemenea prevalența calcificărilor endomiocardice a fost mai mare în grupul celor cu evenimente cardiovasculare: $27.4 \pm 3.7\%$ vs. $19.5 \pm 5.1\%$ ($p 0.027$), iar scorul de severitate al calcificărilor a fost de asemenea semnificativ mai mare la cei cu evenimente cardiovasculare: 4.9 ± 1.5 vs. 2.8 ± 0.4 ($p 0.017$).

În studiul nostru pacienții cu evenimente cardiovasculare au avut valori patologice ale raportului e/e' precum și ai strain-ului global longitudinal. În grupul pacienților cu evenimente cardiovasculare valoarea raportului e/e' a fost 15.5 ± 5.3 față de cei cu evoluție bună fără evenimente cardiovasculare la care valoarea raportului a fost 11.6 ± 4.9 diferență semnificativă statistic ($p 0.046$). Disfuncția sistolică a VS, tradusă prin viteza de deplasare sistolică a inelului mitral a fost prezentă la 49.6% la cei cu evenimente cardiovasculare față de 21.6% la cei fără evenimente ($p 0.028$). Parametrii Dopplerului tisular pot avea potențial rol prognostic, dar că în orice investigație Doppler sunt limitate de dependența unghiulară și desigur influențate de mișcarea translațională.

În experiența noastră, parametrii deformării ar fi utili în evaluarea riscului hemodinamic, respectiv în aprecierea corectă a performanței cardiace, dar stabilirea momentului operator optim pentru bolnavul valvular dializat rămâne un deziderat ideal, știut fiind că o intervenție chirurgicală în cazul lor incumbă un risc operator mare cu un prognostic imediat întunecat, cu risc infecțios și de decompensare hemodinamică severă.

3.3 Intervenția pe Sistemul Renină-Angiotensină-Aldosteron la bolnavii dializați. Impact asupra mortalității și modificărilor morfo-funcționale ecocardiografice

Studiul efectuat de noi abordează o problemă particulară: este oportună reluarea tratamentului cu ACEI sau ARB după inițierea dializei. O altă întrebare la care dorim să obținem răspuns este dacă tratamentul cu ACEI/ARB scade riscul mortalității CV a bolnavului dializat.

Am înrolat în acest studiu 1200 pacienți cu BCRT de diverse etiologii aflați în tratament cu hemodializă de peste 90 de zile (stabili) având o vârstă medie de 57.8 ± 2.3 ani (52% bărbați). Durata medie a dializei pe lotul investigat a fost, la înrolare, de $6,5 \pm 2,3$ ani. Pentru a menține cât se poate de simplă evaluarea ecografică (ținând cont de numărul mare de bolnavi și timpul relativ scurt) am utilizat în acest studiu doar dimensiunea VS și pereților ventriculului stâng, masa VS, fracția de ejeție determinate după o ora de hemodializă. Am apreciat seriat prezenta calcificărilor endomiocardice și existența modificărilor degenerative valvulare traduse prin eventuale regurgități.

La includere numai 11% din pacienții investigați au prezentat parametri ecografici normali. Hipertrofia ventriculară stângă a fost prezentă la 74%, dilatarea VS la 43%. Modificări valvulare degenerative au fost prezente la 41% din cazuri, regurgități valvulare asociate cu ischemie au fost prezente la 18% și calcificări endomiocardice la 19% din cazuri. Lichid pericardic și hipertensiune pulmonară a fost de asemenea evidențiată. Rezultatele datelor ecografice le prezentăm în tabelul:

MODIFICARI ECOGRAFICE	PREVALENTA (%)
Parametri normali	11
Hipertrofie ventriculara stanga	74
Dilatarea cavitatii VS	43
Leziuni valvulare degenerative	41
Leziuni valvulare ischemice	18
Fractie de ejectie >50%	35
Fractie de ejectie 40-49%	48
Lichid pericardic	28
Calcificari endomiocardice	19
Hipertensiune pulmonara	28

Tabel Nr. 3.3.4: Parametri ecografici la inrolarea in studiu

	Fara includere	IECA final	p	Cu IECA includere	final	p
AS (mm)	48,3±2,7	56,4±3,1	0,0041	49,5±1,8	54,4±2,1	0,037
DTD (mm)	56,23±3,1	59,2± 4,2	0,0037	53,29±2,9	55,45±1,8	0,049
DTS (mm)	39,21±2,1	43,67±3,7	0,007	37,56±3,7	41,78±2,9	0,009
SIV (mm)	13,4±0,9	15,8±1,2	0,004	13,9±1,1	14,1±1,1	0,051
FE %	49,2±3,1	42,1±2,8	0,002	50,1±2,1	51,3±2,1	0,03
Cu FE ≥50	53,2±2,3	50,4±0,3	0,031	54,2±2,6	55,7±3,6	0,041
Cu FE ≤49	44,4±2,5	41,34±3	0,028	43,5±2,4	47,1±0,9	0,006
Masa VS g	356±89	478±88	0,003	374±67	434±39	0,003

Tabel Nr. 3.3.5: Parametrii ecocardiografici urmariti in dinamica la pacienti cu si fara tratament cu IECA/sartani

Parametrii ecocardiografici ai pacienților care au supraviețuit indică că acest grup de pacienți aveau VS de dimensiuni mai mici, o fracție de ejeție apropiată de normal și care nu a variat semnificativ în perioada de supraveghere cu alte cuvinte aveau parametri ecografici stabili. Bolnavii care au decedat aveau diametre telesistolice și telediastolice crescute, sept interventricular îngroșat 15±2.8mm și fracție de ejeție medie redusă 41±3.7%.

La compararea efectului IECA/BRA cu celelalte grupe de hipotensoare am observat că cele mai bune rezultate pe modificarea parametrilor ecografici le-am obținut cu medicația ce intervine pe SRAA.

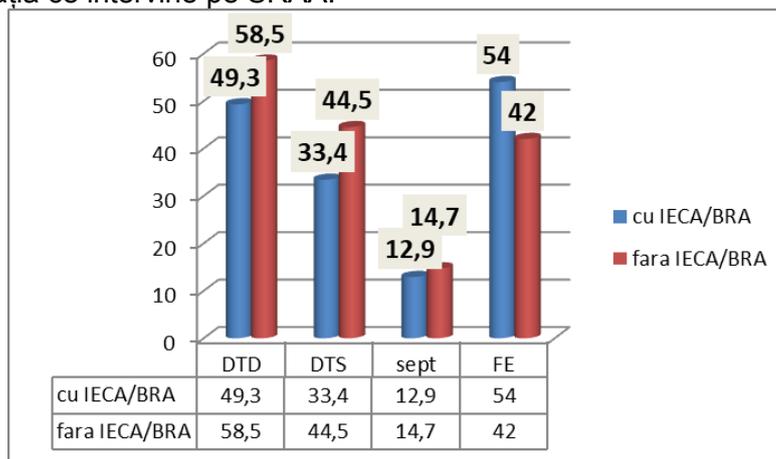


Figura Nr. 3.3.2: Modificarile parametrilor ecocardiografici la pacienti care au reluat terapia cu IECA/BRA

În acest studiu am evaluat efectul frecvenței ventriculare și a tratamentului cu IECA/BRA la pacienții dializați urmăriți pe o perioadă de 3 ani și care au urmat tratament cu IECA și aveau o frecvență cardiacă sub 70 b/min, pacienți fără tratament cu IECA dar cu frecvență controlată, pacienți cu tratament activ cu IECA cu frecvență peste 80 și cei care nu aveau nici tratament cu IECA și nici frecvență cardiacă controlată. Menționez că frecvența controlată a fost obținută în marea majoritate a cazurilor cu betablocant: bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinat sau nebivolol.

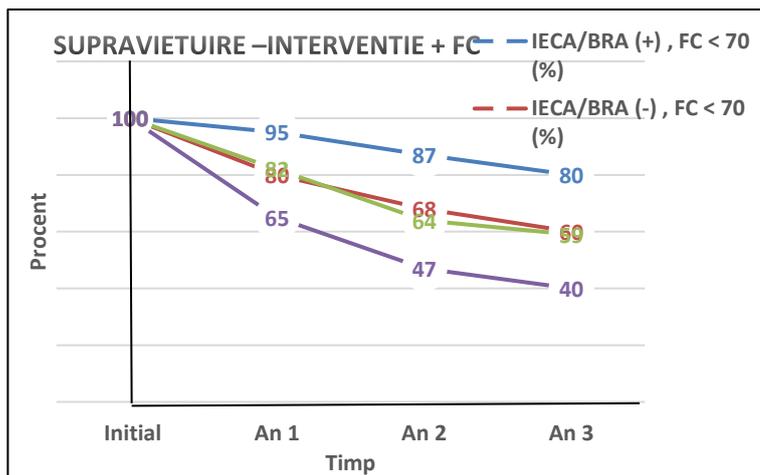


Figura Nr. 3.3.3:
Supraviețuirea la 1,2,3
ani la cele 4 grupuri
de pacienți

Se observă că evoluția cea mai bună au avut-o pacienții cu terapie cu IECA și frecvența cardiacă sub 70. Frecvența cardiacă peste 80 b/min potențează practic efectul favorabil al utilizării IECA/BRA. Ar trebui menționat la acest punct că nu am discriminat între efectul terapiei cu beta blocante și frecvența ventriculară în afara terapiei cu aceste medicamente.

3.4 Furosemidul in tratamentul bolnavului dializat - Amic sau inamic

Am inclus în acest studiu 101 pacienți cu boală cronică de rinichi (BCR) stadiul 5, tratați prin hemodializă de cel puțin 6 luni, 3 ședințe / săptămână, 4 ore pe ședință, care prezentau o diureza restanta între 250 și 650 ml/zi și ritm sinusal.

Rezultatele obținute sunt ilustrate în tabelele de mai jos:

Parametri	Initial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	24 luni	P	
Grupul mator	FE(%)	61.1±11.0	62.8±13.6	61.3±12.5	60.6±14.4	58.9±15.6	57.1±18.5	NS
	FS (%)	37.7±11.5	37.1±13.2	35.3±11.4	36.6±12.2	34.3±10.6	34.8±11.8	NS
	E(m/s)	0.9±0.3	1.2±0.5	1.1±0.2	0.8±0.4	1.0±0.1	1.2±0.5	< .001
	A (m/s)	0.7±0.4	0.9±0.2	0.7±0.5	0.9±0.2	0.8±0.3	0.5±0.4	< .0001
	E/A	1.9±0.8	1.8±1.1	2.0±1.5	2.2±1.8	2.1±2.0	2.2±1.2	< .0001
	DT (ms)	170.2±25.4	174.9±29.6	167.3±31.8	181.4±41.3	189.2±33.4	191.3±49.5	< .0001
	LAV(ml)	68.1±17.5	62.1±16.0	76.5±26.2	61.7±13.6	88.8±19.4	80.3±29.2	< .0001
	VAS (cm)	3.9±2.6	4.2±1.8	4.5±1.8	4.7±2.7	4.6±2.3	4.4±1.4	< .0001
	CW TR (m/s)	2.4±0.6	2.3±0.7	2.6±0.5	2.8±0.8	2.9±0.7	3.3±0.5	< .0001
	Masa VS (g)	191.9±39.5	186.5±26.8	193.3±42.4	195.5±47.1	198.1±47.2	210.6±43.1	.0993
	TAS (mmHg)	143.8±22.1	150.0±18.2	152.5±16.2	133.5±74.3	150.4±16.3	152.0±14.2	NS
	TAD (mmHg)	82.0±11.0	81.0±9.7	89.4±9.3	79.5±9.8	86.5±10.6	89.5±12.5	NS
	Grupul Cu furosemid	FE (%)	62.1±11.6	62.2±8.9	64.3±10.7	60.4±8.5	60.1±18.6	59.4±12.3
FS (%)		38.2±11.8	39.4±9.4	38.1±9.7	37.8±8.9	36.2±11.5	35.5±5.0	NS
E(m/s)		0.7±0.3	0.9±0.2	0.8±0.4	1.1±0.2	0.9±0.2	1.0±0.1	.0005
A (m/s)		0.7±0.2	0.8±0.3	0.6±0.2	0.6±0.3	0.8±0.2	0.9±0.1	.005
E/A		1.1±0.3	1.4±0.5	1.3±0.6	1.4±0.7	1.3±0.6	1.4±0.7	.0031
DT (ms)		164.2±23.4	184.9±29.6	187.3±31.8	191.4±41.3	169.2±53.4	181.3±49.5	.0318
VAS(ml)		58.1±17.5	62.1±16.0	56.5±16.2	61.7±13.6	58.8±19.4	60.3±19.2	NS
DAS (cm)		2.9±1.1	3.3±1.9	3.5±1.6	4.8±2.0	3.7±1.4	3.9±1.1	< .001

	CW TR (m/s)	2.0±0.6	2.0±0.7	2.4±0.5	2.7±0.8	2.6±0.7	3.0±0.5	< .0001
	MASA VS(g)	181.9±35.5	176.6±29.6	190.3±43.2	185.5±48.4	199.1±37.2	201±48.6	.0545
	TAS (mmHg)	143.3±20.5	147.5±22.2	143.7±26.9	145.8±24.0	144.2±21.5	141.8±22.8	NS
	TAD (mmHg)	76.2±7.5	70.0±11.5	78.7±10.3	73.7±13.8	79.7±14.9	77.9± 17.9	NS
Grupul maritor	Parametri	Initial	3 luni	6 luni	9 luni	12luni	24 luni	P
	E' (cm/s)	5.8±1.4	6.3±1.6	5.9±1.5	5.9±1.7	7.1±1.8	7.2±1.7	< .0001
	A' (cm/s)	5.0±2.4	4.6±2.3	4.7±1.9	5.1±1.8	5.6±2.0	6.5±2.2	< .001
	E' / A'	0.9±0.4	1.7±1.2	1.5±0.8	2.0±0.5	1.4±0.7	1.5±0.5	< .0001
	E/E'	21.1±18.8	28.8±13.3	22.0±14.5	26.1±14.2	36.0±16.8	32.9±18.2	< .0001
	IVRT (ms)	108.9±32.5	95.6±24.2	93.5±23.8	104.2±33.3	109.5±19.3	111.4±28.8	< .0011
	ePCWP (mmHg)	15.8±2.7	13.9±1.8	16.8±2.6	17.9±2.3	15.4±2.1	18.2± 3.4	< .0001
Grupul Cu furosemid	E' (m/s)	4.8±1.9	4.5±2.3	5.1±2.1	4.9±1.8	4.7±2.3	5.7±2.3	< .0001
	A' (m/s)	6.4±1.2	5.5±1.5	5.8±1.7	5.7±1.5	6.1±1.8	6.6±1.8	< .05
	E' / A'	0.8±0.4	0.7±0.3	0.9±0.5	0.9±0.2	1.1±0.3	1.2±0.4	NS
	E/E'	17.5±7.5	22.2±7.6	24.0±12.9	25.4±11.9	26.3±15.6	20.1±6.2	< .0001
	IVRT (ms)	122.6±41.2	118.9±32.3	124.3±36.9	115.4±32.2	121.0±44.7	119.0±24.0	<0.01
	ePCWP (mmHg)	11.7±1.6	12.9±2.3	10.4±1.6	13.9±2.5	14.0±2.1	13.2± 2.6	<.0001

Concluzii

BCR în prezent este o problemă majoră de sănătate publică în multe țări. Prevalența între 9 și 15% în țările din vest și epidemiologia pozitivă a dus la creșterea continuă a bolnavilor prevalenți care necesită epurare extrarenala (HD, PD). Prezența BCR amplifică mortalitatea generală de 8,8 ori datorită faptului că ea reprezintă un factor major de risc cardiovascular și de mortalitate cardiovasculară. Mortalitatea în BCR crește pe măsura evoluției bolii (și pierderii funcției renale). Cea mai importantă cauză de BCR avansat respectiv BCR terminal, o reprezintă DZ. DZ (și mai ales DZ tip 2) are o epidemiologie pozitivă atât în populația generală cât și în populația de bolnavi cu BCR (BRD). Se pare că BRD devine principala cauză de BCR terminal tratat prin HD și DP.

În prima secțiune a părții speciale, am evaluat un grup semnificativ și tipic (pentru județul Timiș) de bolnavi cu diabet zaharat la care am urmărit complicații, comorbidități, risc cardiovascular prevalența și progresia BCR. Scopul acestei secțiuni a fost să scoatem în evidență complexitatea patologică a cazuisticii și să demonstrăm unele din motivele mortalității ridicate a unui asemenea grup de bolnavi.

Concluziile ce se desprind din această prima secțiune sunt, după cum urmează:

1) La o vârstă medie de 57 de ani și o durată medie a DZ de 11 ani prevalența BCR a fost de 35%, semnificativ mai mare decât în populație generală din România (între 9-10%)

2) Pe lotul investigat, progresia BRD a fost semnificativ mai rapidă decât cea sugerată de literatura internațională de specialitate. În 4 ani 42,1% din bolnavii fără BRD au dezvoltat boală cronică de rinichi. De remarcat că dintre acești bolnavi 34% au scăzut funcția renală în absența instalării albuminuriei ceea ce sugerează: fie existența unor mecanisme alternative în geneza albuminuriei, fie existența unei patologii renale suplimentare supraadăugate despre care nu avem informații în absența unei PBR.

3) Pe lotul investigat prevalența BCR a fost semnificativ mai mare comparativ cu populația generală (50%) datorită prevalenței crescute a factorilor majori de risc cardiovascular și efectului de amplificare a prevalenței datorită BRD. Un exemplu îl reprezintă dislipideiile a

căror prevalență este semnificativ mai mare la bolnavii cu BRD comparativ cu bolnavii cu DZ fără BRD (88,44% față de 75,29%) și această prevalență are tendință la creștere pe măsura reducerii funcției renale.

4) Am reușit prin această secțiune a tezei să demonstrăm că bolnavii diabetici care ajung pe dializă nu sunt inocenți față de o patologie cardiovasculară severă și sunt grevați de o mortalitate cardiovasculară mare încă din perioadele mai precoce ale BRD.

Ținând cont de patologia complexă de fond și extrapolând datele din statistica internațională putem spune că numărul bolnavilor care vor ajunge să supraviețuiască suficient pentru a ajunge la epurare extrarenala (hemodializă), din grupul studiat, este sub 2% din întregul lot investigat iar principala cauză de mortalitate este mortalitatea cardiovasculară.

În a doua secțiune a tezei am explorat rolul și locul pe care ar trebui să îl ocupe evaluarea ecografică în dinamică a bolnavilor cu BCR. Identificarea bolnavilor la risc reprezintă, alături de un tratament adecvat, un deziderat continuu perfectibil în asistența acestor bolnavi. Cardiopatia uremică, alterarea metabolismului mineral și osos, asocierea bolii hipertensive, coronariene, valvulare determină modificări morfofuncționale cardiace care se diagnostichează ecocardiografic și se stratifică ca și risc, respectiv impact asupra prognosticului, prin aceeași metodă. Lotul nostru compus din 61 de bolnavi dializați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție normală sau mediu alterat, cu durata medie de tratament prin HD de 39 ± 14 luni, a fost evaluat prospectiv pe o perioadă medie de 20.4 ± 11.3 .

Pe parcursul acestei perioade am urmărit parametri clinici, biologici și ecografici care ar putea fi predictivi pentru dezvoltarea unor evenimente cardiovasculare pe durata de supraveghere a bolnavilor investigați. Rezultatele obținute au impus următoarele concluzii:

1) Pe lotul de 350 de bolnavi dializați prezența formelor de insuficiență cardiacă ușoară și medie (conform ghidurilor recente) a fost deosebit de crescută 17,4%.

2) La această categorie de bolnavi prevalența evenimentelor cardiovasculare a fost de 18% și evenimentele cardiovasculare s-au asociat mai ales cu prezența DZ, BCV cunoscută anterior și nu cu fumatul, valoarea colesterolului total, valoarea TA sau indicelui de masă corporeală.

Aceste constatări susțin conceptul de epidemiologia inversă a bolnavilor dializați privind hipertensiunea arterială, dislipidemia și obezitatea

3) Parametri ecografici asociați cu prevalența evenimentelor CV au fost valorile semnificativ crescute ale DTSVS, valori medii semnificativ scăzute ale fracției de ejeție și FS și disfuncție diastolică și sistolică.

4) Principalul parametru predictor al prognosticului cardiovascular la bolnavii dializați a fost FE.

5) 78% din bolnavii studiați au înregistrat o creștere a fracției de ejeție. Din acești bolnavi creșterea fracției de ejeție s-a datorat accentuării leziunilor valvulare în 29,1% din cazuri. În celelalte situații creșterea fracției de ejeție a fost relativ mică (până la 10%) și a fost atribuibil modulării tratamentului cardioprotectiv, de reducere a hidratării și frecvenței cardiace prin beta blocante.

Pe datele obținute de noi supravegherea ecocardiografică pare predictoare de evenimente cardiovasculare și în acest context, în afara utilizării ei diagnostice propunem utilizarea metodei în vederea urmăririi în dinamică a efectelor cardiace a medicației cardioprotective a bolnavilor dializați. Valoarea metodei ar consta în evaluări seriate care nu necesită așteptarea împlinirii unor endpointuri tari pentru reorientarea terapiei.

A III-a secțiune a părții speciale a tezei se ocupă de reiterarea tratamentului cardioprotectiv cu IECA sau BRA la bolnavii hemodializați. Ipoteza de lucru pe care am lansat-o a fost că în contextul prevalenței crescute a insuficienței cardiace la bolnavii dializați (vezi secțiunea II) efectul cardioprotector al intervenției cu IECA/BRA ar putea reduce mortalitatea cardiovasculară. Concomitent am urmărit efectul terapiei prin ecocardiografii seriate în ideea confirmării metodei propuse la secțiunea II. Așa cum am arătat și în alte capitole ale acestei teze bolnavii cu BCRT la inițierea hemodializei nu sunt bolnavi

"inocenti". Ei prezintă un număr impresionant de comorbidități și complicații cu risc vital, datorate atât bolii de bază (cel mai frecvent DZ, HTA,) cât și BCR (hipertensiune rezistentă, status microinflamator, TMO-BCR, anemie renală, hiperuricemie, BCV, etc.

Tratamentul prin hemodializă accentuează factorii de risc pentru morbiditate și mortalitate de toate cauzele și mortalitate cardiovasculară prin variațiile de volum, tensiune, fibroză interstițială miocardică, hipertensiune, calcificări vasculare și valvulare. Se pare că acești factori de risc progresează pe măsură supraviețuirii în hemodializă.

Lotul investigat de noi nu este în afara celor prezentate mai sus și nici nu este un lot de inițiere în hemodializă (durata medie a tratamentului prin HD a fost de 6,5+/- 2,3 ani.).

Rezultatele obținute de noi impun câteva concluzii importante:

1) Supraviețuirea bolnavilor depinde de severitatea modificărilor morfologice și funcționale preexistente demarării studiului (și administrării intervenției pe SRAA) și pentru o parte importantă din bolnavi, reiniterii tratamentului cu IECA/BRA.

2) În general valori medii mai mari ale AS și ale VS, un sept interventricular mai îngroșat, o masă mai mare a VS și o fracție de ejecție mai scăzută par să fie predictorii de mortalitate pentru bolnavi, la inițierea intervenției pe SRAA.

3) Leziunile morfologice și funcționale decelabile ecografic tind să progreseze pe măsura prelungirii duratei de terapie prin hemodializă. Progresia mai importantă a parametrilor ecografici pare să fie predictoare de mortalitate.

4) Tratamentul cu IECA/BRA scade rata și frecvența modificărilor ecografice și funcționale și prin aceasta influențează favorabil supraviețuirea bolnavilor deși inițierea terapiei cu IECA/BRA s-a făcut în cele mai multe cazuri la distanță de la inițierea hemodializei.

5) Intervenția pe SRAA și frecvența ventriculară medie sub 70b/min oferă cea mai bună supraviețuire pe lotul investigat de noi, cea mai slabă supraviețuire având-o bolnavii cu frecvențe mai mari fără tratament pe SRAA. (În mod interesant frecvențele cardiace mai mari la bolnavii tratați cu IECA par să reducă efectul benefic al intervenției pe SRAA și să genereze un prognostic similar cu bolnavi netratați dar având frecvențe cardiace mai reduse).

Concluziile exprimate în acest paragraf trebuie interpretate cu prudență întrucât frecvențele cardiace mai reduse au fost obținute în mare parte de tratamentul cu betablocante și în acest context nu putem discrimina între efectul cardiovascular benefic al betablocantelor și efectul benefic al frecvențelor cardiace mai reduse per se. Din același motiv dar și datorită numărului mic de cazuri nu putem trage concluzii asupra intervenției cu ivabradina.

Datele noastre susțin că există un beneficiu privind supraviețuirea bolnavilor la inițierea/reinițierea terapiei cu IECA/BRA la bolnavii dializați indiferent de perioada inițierii tratamentului (pornirea HD sau la bolnavii în tratament cronic stabil cu HD). Studii randomizate și controlate mai extinse sunt necesare pentru confirmarea constatărilor noastre dar evaluarea ecocardiografică în dinamică poate modula designul unor asemenea studii.

Ultima secțiune a părții speciale abordează utilitatea continuării tratamentului cu furosemid la bolnavii dializați cu funcție renală remanentă și diureză restantă.

Utilizarea furosemidului în tratamentul bolnavului dializat a fost și este în continuare sursă de controversă. Diureza restantă semnifică o funcție reziduală renală restantă și care se dorește a fi exploatată. Pe de o parte problema principală a bolnavului dializat și sursa unei importante părți din comorbidităților este lipsa diurezei sau diureză inefficientă, pe de altă parte terapia cu diuretic de ansă s-a considerat inutilă (eliminarea fluidelor fiind asigurată prin hemodializă) și uneori toxică.

Heterogenitatea bolnavilor, variația interdialitică a încărcării de volum, alterarea vasomotricității și a elasticității vasculare și comorbiditățile fac extrem de dificilă stabilirea unei strategii terapeutice, care în nici un caz nu poate fi uniformă, trebuind să facă față unui număr foarte mare de variabile. Controlul hidratării corectează în măsură importantă hipertensiunea arterială. Evaluarea hiperhidratării dincolo de cântărirea bolnavului poate permite individualizarea tratamentului.

Tehnicile ecocardiografice de evaluare morfologică și funcțională oferă date obiective privind încărcarea de volum și performanța sistolică și mai ales diastolică a ventriculului stâng și răsunetul acestor modificări asupra inimii. Intervenția cu Furosemid pe lotul investigat a impus următoarele concluzii:

1) Tratamentul a ameliorat parametrii de umplere ventriculară și a indus un echilibru hidroelectrolitic mai bun. În plus a contribuit la remodelarea pozitivă a cavităților inimii.

2) Determinarea seriată a parametrilor ecocardiografici a oferit date valoroase de cuantificare hemodinamică, și a identificat mai precoce încărcarea de volum, permițând în același timp individualizarea tratamentului.

3) Durata relativ scurtă de urmărire nu ne-au permis concluzii referitoare la mortalitate și nici în ceea ce privește evaluarea funcției renale reziduale.

CONTRIBUȚII PERSOALE

În această teză am propus dezvoltarea unei metodologii în vederea lărgirii indicațiilor ecocardiografiei clasice și TD de la diagnostic la estimarea prognosticului și urmărirea efectelor medicațiilor cu potențial modifier de prognostic.

Metoda presupune utilizarea ecocardiografiei standard și TD cu determinări repetate în timp. Coroborate cu endpointurile tari și secundare, această metodă vă permite selectarea unor markeri ecografici care să identifice precoce schimbări ce pot modifica prognosticul bolnavilor dializați sau a unor markeri care ar putea depista precoce factori ce influențează endpoint-urile urmărite.

Acolo unde situația clinică obiectivă nu o permite, markerii ar putea funcționa ca și endpointuri surogat (cum se întâmplă și în BCRT tratat prin hemodializă).

Propunerea este un pas important pentru individualizarea tratamentului prin dializă (alegerea concentratelor, evaluarea consecințelor individuale ale ultrafiltrării, intervenția activă cu medicație cardioprotectoare, în vederea reducerii mortalității bolnavilor tratați prin hemodializă(și nu numai).

Deși în stadiul actual al dezvoltării sistemului medical în țara noastră această metodă pare lipsită de un raport cost/eficiență optim, creșterea numărului de medici (tehnicieni de ecografie) și aparate cred că vă eficientiza raportul în favoarea metodei propuse.

Evident, studiile randomizate și controlate pe număr mare de cazuri care să ofere putere statistică sunt necesare înainte de implementarea metodei în vederea stabilirii markerilor ecografici oportuni.

În ceea ce privește secțiunile intervenționale ale tezei rezultatele studiilor mele susțin intervenția cu IECA/BRA la bolnavii dializați și în opinia mea chiar și în afara controlului tensional și susțin utilizarea furosemidului la bolnavii dializați cu funcție renală restantă în vederea ameliorării parametrilor de hidratare. Cred că ambele intervenții pot reduce mortalitatea pe timp îndelungat a bolnavilor tratați.