

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II

ALBULESCU NICOLAE



TEZĂ DE DOCTORAT

**PARTICULARITĂȚILE BOLII CARDIOVASCULARE
LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI DIN ROMÂNIA:
DE LA SCREENING LA TERAPIE**

R E Z U M A T

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. HABIL ADALBERT SCHILLER

**Timișoara
2021**

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VII
Lista cu abrevieri	VIII
Lista cu figuri	X
Lista cu tabele	XII
INTRODUCERE – Motivația cercetării	XIII
PARTEA GENERALĂ	
1. Epidemiologia bolilor cardiovasculare și prevalența mortalității cardiovasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi terminală	1
2. Factori de risc clasici și specifici pentru boala cardiovasculară la populația cu boală cronică de rinichi terminală	3
2.1 Vârsta și sexul	3
2.2 Hipertensiunea arterială	3
2.3 Dislipidemia	4
2.4 Diabetul zaharat	5
2.5 Fumatul	5
2.6 Boala coronariană ischemică	6
2.7 Sedentarismul	7
2.8 Stresul oxidativ	7
2.9 Cardiopatia uremică	8
2.10 Anemia	8
2.11 Proteinuria	9
2.12 Tulburările de mineralizare osoasă și calcificările cardiovasculare	10
2.13 Inflamația și rolul PCR	11
2.14 Instabilitatea hemodinamică din timpul hemodializei	11
3. Modificările cardiovasculare la populația hemodializată	12
3.1 Hipertrofia ventriculară stângă	12
3.2 Ischemia miocardică și hemodializa	14
3.3 Stunning-ul miocardic indus de hemodializa	14
3.4 Miocardul hibernant și fibroza cardiacă	15
3.5 Precondiționarea ischemică	16
3.6 Troponinele cardiace la pacienții hemodializați	16
3.7 Aritmiile ventriculare și hemodializa	17
3.8 Fibrilația atrială în hemodializa	18
3.9 Hipotensiunea intradialitică și rata de ultrafiltrare	19
3.10 Disfuncția sistolică și diastolică de ventricul stâng	20
3.11 Calcificările și boala cardiacă valvulară în hemodializa	22
3.12 Insuficiența cardiacă	23
3.13 Implicațiile cardiace ale accesului vascular în hemodializa	25
4. Moartea subită cardiacă la pacienții cu boală cronică de rinichi terminală	26
4.1 Definiție, etiologie și epidemiologia MSC la pacienții cu BCR terminală	26
4.2 Boala coronariană ischemică și MSC	28
4.3 Factori favorizanți pentru fibroza miocardică	28
4.4 Disfuncția autonomă	29
4.5 Dezechilibrul hidroelectrolitic și hiperkaliemia	29
4.6 Cardiomiopatia uremică și MSC	29
5. Screening-ul electrocardiografic și imagistic al pacientului hemodializat	31
5.1 Electrocardiograma standard de repaus	31
5.1.1 Variabilitatea ritmului cardiac	31
5.1.2 Dispersia segmentului QT	32
5.1.3 Alternanța de microvoltaj al undei T	32
5.2 Ecocardiografia transtoracică	33
6. Particularitățile terapiei la pacientul hemodializat	37
6.1 Betablocantele	37

6.2 Blocanți ai SRAA	37
6.3 Statinele	38
6.4 Antiagregantele plachetare	38
6.5 Anticoagulantele	38
6.6 Dispozitivele implantabile	39
6.7 Diureticele	39
PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE	
1. Farmacodinamica Furosemidul și efectele sale cardiovasculare la pacienții hemodializați	41
1.1 Introducere și obiectivele studiului	41
1.2 Materiale și metode	44
1.3 Rezultate	47
1.4. Discuții	50
1.5 Concluzii	53
2. Valoarea predictivă a unor parametrilor ecocardiografici pentru evenimente cardiovascu- lare la pacienții hemodializați cu ICC și FE păstrată sau intermediar scăzută	54
2.1. Introducere și obiectivele studiului	54
2.2. Materiale și metode	56
2.3. Rezultate și discuții	62
2.4 Concluzii	65
3. Efectele hemodializei cronice asupra parametrilor ecocardiografici	67
3.1 Prevalența și implicațiile prognostice ale valvulopatiilor la pacienții dializați	67
3.1.1 Introducere și obiectivele studiului	67
3.1.2 Materiale și metode	67
3.1.3 Rezultate	69
3.1.4 Discuții	72
3.1.5 Concluzii	74
3.2 Implicațiile prognostice și prevalența calcificărilor semnificative mitro-aortice la pacienți dializați	74
3.2.1 Introducere și obiectivele studiului	74
3.2.2 Materiale și metode	75
3.2.3 Rezultate	77
3.2.4 Discuții	79
3.2.5 Concluzii	80
4. Blocarea Sistemul Renină-Angiotensină-Aldosteron la populația hemodializată. Impact asupra mortalității și al parametrilor ecocardiografici	81
4.1 Introducere și obiectivele studiului	81
4.2 Materiale și metode	84
4.3 Rezultate	85
4.4 Discuții	90
4.4 Concluzii	92
5. Efectele utilizării carboximaltozei ferice la pacientul dializat cu insuficiență cardiacă	94
5.1 Introducere și obiectivele studiului	94
5.2 Materiale și metodă	95
5.3 Rezultate	98
5.4 Discuții	101
5.4 Concluzii	103
6. Farmacocinetica tratamentului cu apixaban la pacienții dializați	104
6.1 Introducere și obiectivele studiului	104
6.2 Materiale și metodă	105
6.3 Rezultate	106
6.4 Discuții	107
6.4 Concluzii	110
CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	111
BIBLIOGRAFIE	120
ANEXE	I

INTRODUCERE

Boala cronică de rinichi este recunoscută ca fiind o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial. Prevalența globală estimată a BCR este de 13,5% (11-15%), iar numărul pacienților cu BCR în stadiul final care necesită terapie de substituție renală este în continuă creștere. Mortalitatea este ridicată la pacienții care fac hemodializă și aproape jumătate din toate cazurile de deces s-au datorat unor cauze cardiovasculare. Aproximativ jumătate dintre acestea au fost datorate morții cardiace subite sau a decesului cardiovascular în decurs de o oră de la debutul simptomelor. Această incidență ridicată reflectă frecvența anomaliilor cardiace structurale și funcționale din cadrul acestui grup de pacienți iar detectarea precoce a acestor modificări poate fi posibilă cu ajutorul ecocardiografiei și a electrocardiografiei repetate periodic.

Epidemiologia inversă, în mare parte inexplicabilă, a bolilor cardiovasculare în rândul pacienților cu BCR-T este un indiciu că, în ciuda progreselor continue în înțelegerea și gestionarea bolilor cardiovasculare și a bolii cronice de rinichi, nu înțelegem intersecția dintre aceste asocieri comorbide. În plus, impactul terapiei de substituție renală asupra funcției și modificărilor cardiovasculare nu este bine înțeles și poate contribui, fără să vrea, la dezvoltarea accelerată a sindromul cardio-renal. Această teză vrea să ofere o imagine de ansamblu a modificărilor cardiovasculare în BCR-T, o descriere a mecanismelor raportate pentru leziunile miocardice induse de HD, compararea diverselor modalități de tratament în contextul bolilor cardiovasculare, și posibilele strategii de gestionare pe viitor.

PARTEA GENERALĂ

Boala cronică de rinichi reprezintă un concept care are la bază un continuum ce pornește cu leziuni renale cronice progresive și finalizează cu pierderea funcției renale. Este o patologie cu o importantă creștere epidemiologică globală, iar studiile ultimilor ani au asociat tot mai mult această boală cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

Cu o prevalență cuprinsă între 10-15% în țările vestice, BCR reprezintă o problemă de sănătate publică, iar mai mult de jumătate din totalul deceselor în rândul pacienților cu BCR-T se datorează bolilor cardiovasculare. Este interesant faptul că pacienții cu BCR-T prezintă asocieri inverse ale factorilor de risc tradiționali ai bolilor CV față de populația generală. Obezitatea, hipercolesterolemia și hipertensiunea arterială par a fi, în mod paradoxal, patologii protectoare, în contrast cu populația generală. De fapt, la pacienții aflați în terapie de substituție renală, riscul de prevalență a bolii coronariene și a hipertrofiei ventriculare stângi a fost considerat ca fiind de 40% și, respectiv, 70%. Prevalența hipertensiunii arteriale, un factor de risc major pentru boala coronariană și hipertrofie ventriculară stângă, este ridicată la pacienții cu boală cronică de rinichi în proporție de până la 90%. Cel puțin o treime dintre pacienții cu BCR prezintă dovezi ale unui eveniment ischemic (infarct miocardic sau angină pectorală) în momentul prezentării la nefrolog. Prevalența HVS crește cu fiecare stadiu al BCR, ajungând peste 70% în momentul inițierii dializei, iar factorii de risc favorabili/modificabili pentru HVS includ anemia și tensiunea arterială sistolică, care avansează, de asemenea, cu fiecare stadiu al BCR. O mai bună înțelegere a impactului acestor numeroși factori asupra bolilor cardiovasculare ar fi un pas important pentru prevenire și tratament.

Există dovezi că factorii uremici joacă rol major în patogeneza bolii CV la pacienții hemodializați, deoarece supraviețuirea CV se îmbunătățește după transplantul renal chiar și la pacienții cu risc ridicat. În momentul de față, alți factori sunt în curs de investigare la pacienții cu BCR-T, cum ar fi steroizii cardiotonici, o nouă clasă de hormoni cu capacitatea de a se lega și de a inhiba activitatea enzimatică a pompei Na/K omniprezentă. Nivelele serice de ouabaină, telocinobufagină și marinobufagenină sunt substanțial crescute la pacienții cu BCR-T. Există dovezi că expunerea cronică la steroizi cardiotonici poate

contribuie la dezvoltarea bolilor cardiovasculare caracterizate prin prezența HVS, fibroză, disfuncție diastolică, aritmii și o reducere a fracției de ejeție.

La pacienții cu boală cronică de rinichi, nivelul de FGF23 (factorul de creștere a fibroblastelor 23) crește încă de la debutul BCR (chiar și în stadiul 2), mai devreme decât creșterea fosfatului și a PTH-ului. Klotho și FGF23 ar putea fi noi ținte pentru diagnosticarea precoce a disfuncției renale și predicția complicațiilor cronice, inclusiv a BCR în BCR-T. Astfel, un nivel ridicat de concentrație plasmatică FGF23 este asociat în mod independent cu un risc crescut de progresie a BCR, complicații CV și mortalitate crescută în BCR-T.

Deși HD este cea mai importantă metodă de corecție a acidozei metabolice a pacienților cu BCR-T, modificările nivelurilor de bicarbonat seric produse de o ședință de dializă sunt uneori prea abrupte, producând efecte adverse. Există asociere între bicarbonatul de dializă, nivelele calciului și fosforului seric, precum și valorile ale PWV, cu frecvența calcificărilor vasculare. Trebuie evitate variațiile mari ale nivelurilor de bicarbonat seric la pacienții cu HD, deoarece aceste variații pot crește rigiditatea vasculară, calcificările vasculare și, în general, riscul CV. Nivelul de uree din sânge crește odată cu scăderea progresivă a funcției renale. Nivelele crescute de uree provoacă tulburări în diferite organe-țintă. Carbamilarea proteinelor este legată de un risc CV crescut la pacienții cu BCR-T. Intensificarea HD poate contribui la controlul nivelurilor de uree plasmatică și la reducerea concentrațiilor de proteină carbamilată, reducând riscul CV. HD însăși poate induce ischemie intestinală în timpul hipotensiunii intradialitice cu alterarea integrității peretelui intestinal. Modificări ale compoziției microbiotei intestinale produc cantități excesive de toxine uremice, cum ar fi sulfatul de p-cresol, trimetilamină-N-oxid, iar acestea contribuie la progresia bolii cronice de rinichi, precum și a bolilor cardiovasculare, fiind însoțite de mortalitate CV ridicată.

Moartea cardiovasculară prematură este cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu boala cronică în stadiul final, fiind incluși aici și cei care primesc sau urmează să primească terapie de substituție renală. Modificările structurale miocardice asociate cu cardiomiopatia uremică, au fost asociate cu moartea cardiacă subită. La pacienții cu BCR-T, decesele de cauza cardiovasculară sunt cel mai frecvent cauzate de aritmie malignă și MSC, de 10-20 ori mai mari comparativ cu populația generală unde predomină ischemia și infarctul miocardic acut. Dezvoltarea unei aritmii cardiace fatale necesită un "substrat" anormal (de exemplu, HVS, fibroză, cardiomiopatie) care interacționează cu un "mecanism declanșator" (de exemplu, ischemie, hiperkaliemie). Atât substratul, cât și factorii declanșatori sunt extrem de comuni la pacienții cu BCR. Pe de altă parte, riscul cardiovascular uriaș este potențat de acumularea factorilor clasici (hipertensiune, diabet, dislipidemie, obezitate, fumat) și a celor „noi”-legati de BCR (stres oxidativ, hiperhomocisteinemia, disfuncție endotelială, inflamație, proteinurie, anemie, alterare mineral-osoasă), precum și datorită vulnerabilității aritmice secundare modificărilor fiziopatologice din HVS, a ischemiei/fibrozei miocardice și a bolii coronariene ischemice. Ischemia miocardică poate fi precipitată de hemodializă, iar acest concept, de ischemie subclinică indusă de dializă (care apare fără ruptura acută a plăcii aterosclerotice), a primit remarcabil de puțină atenție, în ciuda plauzibilității sale teoretice. Așadar, ischemia miocardică tranzitorie din HD poate duce la disfuncție de VS, care poate persista și după restabilirea fluxului coronarian normal. Prin urmare, dacă ischemia și "stunning-ul" miocardic sunt induse de hemodializă, atunci procesul de hemodializă în sine, repetat de trei ori pe săptămână, poate contribui la afectarea cardiacă cronică la acest grup de pacienți. Astfel, "stunning-ul" miocardic este din ce în ce mai mult considerat ca fiind un mecanism causal subapreciat al insuficienței cardiace la populația hemodializată. Identificarea pacienților cu risc înalt este de dorit pentru a implementa măsuri profilactice și a reduce rata de MSC la pacienții cu BCR-T. Cu toate acestea, acest lucru rămâne foarte dificil din cauza naturii multifactoriale a MSC în cadrul acestui grup de pacienți. Ecocardiografia și electrocardiografia rămân instrumente de neprețuit în gestionarea și predicția prognosticului pacienților dializați. Cu toate acestea, interpretarea modificărilor electro- și ecocardiografice în acest context ar trebui să fie diferită față de cea a populației generale.

Insuficiența cardiacă este foarte frecventă în rândul pacienților cu BCR și reflectă prognostic deosebit de sever. Supraîncărcarea de presiune și volum, precum și factorii non-

hemodinamici asociați BCR, induc HVS, reduc densitatea microcirculației coronariene și cresc fibroza miocardică, având ca și rezultat final disfuncția diastolică și sistolică de VS. De altfel, efectele directe ale uremiei, ischemia miocardică indusă de hemodializă, precum și însăși procesul de hemodializă, în sine, ar putea foarte bine să contribuie la dezvoltarea insuficienței cardiace congestive. Insuficiența cardiacă cu debit crescut a fost asociată cu prezența fistulei arterio-venoase. Toate aceste mecanisme fiziopatologice și anomalii structurale aproape ireversibile din cadrul cardiomiopatiei uremice sunt frecvente la pacienții cu BCR-T, și au fost incriminați ca și factori determinanți ai morbi-mortalității crescute.

Pacienții cu BCR-T au totodată și un risc crescut pentru a dezvolta boala cardiacă valvulară, pe de o parte datorită modificărilor structurale/hemodinamice, iar pe de alta parte, datorită alterărilor metabolice complexe care predispun la calcificări valvulare, cardiomiopatie dilatativă și endocardită infecțioasă. Calcificarea valvulară poate fi un bun marker de prognostic negativ, deoarece, de fapt este și un marker al calcificării vasculare. Valoarea produsului calciu-fosfat este un predictor independent al calcifierilor valvelor cardiace, și s-ar putea ca tratamentul optim al CKD-MBD să poată ameliora sau stopa calcifierea valvulară avansată.

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie întâlnită la pacienții hemodializați, iar apariția ei se datorează remodelării structurale și electrice a miocardului atrial. La pacienții dializați cu FiA, dezechilibrul metabolic și hemodinamic asociat hemodializei par să moduleze substratul FiA, contribuind astfel la incidența ridicată a acesteia. Ecocardiografia ne permite o evaluare complexă a AS și a modificărilor structurale și functionale care pot precede apariția FiA. Cu toate acestea, asocierea dintre acești parametri ecocardiografici și FiA în BCR-T, rămâne încă neexplorată. O atenție specială trebuie dedicată acestei aritmii atriale, și în special măsurilor practice ce derivă din evaluările ecocardiografice care pot prezice momentul premergator, precum și provocările legate de management, în special tratamentul anticoagulant, dar și dacă inhibitorii de factor Xa își găsesc locul potrivit la populația hemodializată.

La un număr mare de pacienți dializați nu li se prescriu medicamente cardioprotectoare. Motivul este simplu, și anume că nu există date pentru pacienții cu BCR-T din cauza excluderii acestora din studiile intervenționale și a absenței studiilor post hoc pe subgrupurile analizate. Având în vedere mortalitatea cardiovasculară ridicată la această populație cu risc, se justifică o mai mare atenție acordată reducerii riscului cardiovascular, prin toate mijlocele terapeutice disponibile.

Scopul lucrării de față a fost acela de a investiga și obiectiva caracterul biunivoc al acestor două patologii răsunătoare: boala cronică de rinichi în stadiul avansat și boala cardiovasculară, aceasta intricare continuă între sindromul cardio-renal/reno-cardiac și „switch-ul” permanent între organ agresat - organ agresor, dar și continuumul fiziopatologic cardiovascular/renal, obiectivat prin metode moderne, tratament adaptat și „screening” atent pentru o cât mai bună atingere a „end-pointurilor” surogat.

PARTEA SPECIALĂ

1. FARMACODINAMICA FUROSEMIDULUI ȘI EFECTELE SALE CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI

Furosemidul este un medicament care are, nu numai un efect renal, ci și unul vascular, având ca rezultat scăderea presiunilor de umplere atrială și ventriculară stângă, însoțită de o creștere a complianței venoase, toate acestea cu efecte semnificative asupra hemodinamicii cardiace. La pacienții dializați, este încă controversată eficiența furosemidului, acest inhibitor al co-transportorului Na⁺, K⁺, 2Cl de la nivelul sistemului tubulorenal. De asemenea, furosemidul trebuie utilizat în doze mult mai mari din cauza modificărilor farmacocinetice în contextul unei eliminări renale deficitare. Scopul studiului nostru a fost de a investiga dacă furosemid induce modificări ale hemodinamicii cardiovasculare la pacienții dializați, utilizând ecocardiografia standard și doppler tisular.

Am inclus 101 pacienți cu BCR-T care au fost tratați prin hemodializă de trei ori pe săptămână timp de mai mult de 6 luni, la care au existat diureze reziduale (între 250 - 650 ml /zi). Pacienții au fost împartiti în 2 loturi, în funcție de prezenta furosemid-ului în tratament(Lot furosemid-n=47 și Lot martor -n= 54). Nu am stabilit obiective semnificative legate de morbi-mortalitate și astfel nefiind un studiu cu „hard end-point-uri” primare/secundare, am evaluat pur și simplu evoluția parametrilor ecocardiografici și influența furosemidului asupra acestor modificări structurale și functionale cardiace. Pentru a calcula semnificația statistică, am efectuat comparații între cele două grupuri utilizând testul t-Student și testul Fisher exact. Corelația a fost evaluată cu testul Pearson. Comparațiile între măsurătorile de bază și cele din lunile următoare au fost efectuate cu ajutorul ANOVA(Turkey post-hoc).

Concluziile au fost după cum urmează:

- nu au existat diferențe semnificative între caracteristicile grupului (sex, vârstă, etiologie, perioadă de dializă, acces vascular, IMC, BSA și prezența altor factori de risc).
- a existat un volum urinar semnificativ mai bun în grupul cu furosemid($p < 0,0001$), corelat proporțional cu o doză mai mare de furosemid.
- niciunul dintre pacienți nu a avut o funcție diastolică normală și aproape toți au avut HVS/Cardiopatie cu FE normală.
- nu au existat diferențe între valorile tensiunii arteriale de-a lungul urmăririi, la ambele grupuri.
- toți pacienții au fost examinați imediat înainte de dializă, fapt demonstrat de valorile ridicate ale E/e' , mai ales la lotul fără furosemid, indicând o presiune capilar-pulmonar crescută >12 mmHg și raport $E/e' > 15$.
- Parametrii eco standard precum unda E, unda A, raportul E/A, TDE, parametrii AS(diametru, volum) și PSAP au fost semnificativ mai mari în lotul martor și s-au înrăutățit în timp, ajungând la semnificație statistică($p < 0,05$).
- parametrii TDI(unda e' , unda a' , raportul E/e') sunt direct proporționale cu presiunea capilar-pulmonară și presiuni crescute de umplere ale AS-VS.

Problema cu care adesea ne confruntăm este aceea dacă diureticul ar trebui continuat sau nu în dializă, mai ales dacă pacienții au fost/sunt dializați de o perioadă de timp. Pentru populația hemodializată cu diureza restanta, o doză adecvata de furosemid, controlează greutatea interdialitică, poate duce la un control mai bun al simptomatologiei și poate reduce riscul specifice IC. Mai mult decât atât, poate exista un impact favorabil asupra remodelării cardiace și asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

Diureticul poate crește, de asemenea, excreția de potasiu, reducând astfel riscul de hiperpotasemie și a complicațiile sale de temut. Administrarea diureticului de ansă trebuie să țină cont de heterogenitatea pacienților, de volumul diurezei restante, de variația de greutate interdialitică, dar și de aspecte ce țin de alterarea elastanței vasculare și a vasomotricității, toate aceste aspecte, cumulate cu evaluarea ecocardiografică, fiind esențiale pentru stabilirea celei mai bune strategii terapeutice.

Pentru a rezuma, datele noastre sugerează că pacienții aflați în HD care folosesc furosemid pe termen lung, în doze potrivite, prezintă un volum mai mare al diurezei reziduale decât pacienții care nu utilizează acest medicament. Coroborat cu modificările favorabile din doppler tisular și spectral, sugerăm ca o analiză prospectivă să fie efectuată la un număr mai mare de pacienți, cu mai mulți parametri, atât ecografici cât și biologici/clinici în vederea identificării posibilelor mecanisme de acțiune ale furosemidului pe termen lung și a rolului acestuia în menținerea funcției renale reziduale, precum și îmbunătățirea simptomatologiei și a statusului cardiovascular.

Am găsit corelații între utilizarea furosemid-ului și îmbunătățirea parametrilor clinici și cardiovasculari, evaluați prin mai multe variabile ecocardiografice, astfel că furosemidul are efecte complementare la pacienții dializați cu diureză restantă. La lotul studiat de noi am observat o diferență semnificativă în ceea ce privește raportul ecocardiografic final. Toți pacienții cu furosemid au avut impact hemodinamic semnificativ, astfel s-au ameliorat parametrii de umplere atrială și ventriculară cuantificabili prin doppler tisular, a existat un

echilibru al greutății interdialitice și al diurezei, oferind date valoroase privind supraîncărcarea de volum și permițând individualizarea tratamentului. Așadar, rezultatele noastre indică faptul că utilizarea furosemidului, după inițierea dializei ar putea fi o strategie eficientă și ieftină pentru a individualiza îngrijirea pacienților, dar și pentru a îmbunătăți rezultatele finale, atât renale cât și cardiovasculare.

2. VALOAREA PREDICTIVĂ A PARAMETRILOR ECOCARDIOGRAFICI PENTRU EVENIMENTE CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI CU IC ȘI FE PĂSTRATĂ/INTERMEDIARĂ

Structura și funcția cardiacă sunt frecvent modificate în cazul pacienților cu BCR-T tratați prin hemodializă. O bună parte dintre parametri ecocardiaci măsurați sunt predictivi pentru prognostic nefavorabil. Dezvoltarea insuficienței cardiace, care poate apărea până la 50% dintre pacienții care fac hemodializă, reflectă prognostic negativ. Principalul deziderat la aceasta populație este identificarea pacientului la risc și ajustarea tratamentului pentru o mai bună evoluție clinică, precum și o supraviețuire cât mai îndelungată. Modificările specifice BCR-T la nivel cardiovascular rezultă în afectarea morfologică și funcțională a cordului și pot fi decelate ecocardiografic, având impact semnificativ asupra prognosticului pe termen lung.

Ecocardiografia transtoracică bidimensională este o metodă fiabilă și un instrument rapid și larg utilizat în practica clinică pentru a evalua orice anomalie subiacentă. Cu toate acestea, nu este perfectă și are limitări, cu unele provocări specifice populației hemodializate. Acest capitol evidențiază unele dintre dificultățile de obținere a unor rezultate precise și a unor markerii sensibili ai disfuncției cardiace cu ajutorul ecocardiografiei transtoracice la pacienții care fac hemodializă, inclusiv o explicație pentru necesitatea unor noi tehnici ecocardiografice. Prevalența disfuncției diastolice este raportată ca fiind între 48% - 73% la pacienții dializați. Disfuncția diastolică, independentă dar și în combinație cu alți factori clinici și parametri ecocardiografici, s-a demonstrat că este un factor predictiv al unor evenimente adverse cardiovasculare și mortalitate. Disfuncția diastolică cu presiuni de umplere ridicate la pacienții dializați există, adesea, fără prezența insuficienței cardiace sistolice și poate fi evaluată prin ecografie Doppler, în special prin Doppler tisular (TDI), o tehnică care și-a dovedit valoarea prognostică pentru evenimentele CV în populația generală.

În aceasta analiza retrospectivă au fost selectați 61 de pacienți aflați în HD cronică (>3 luni) cu FE păstrate și intermediar scăzute. Astfel, au fost clasificați pacienții în cele 2 tipuri de IC:

1. Insuficiență cardiacă cu FE păstrată: prezenta semnelor și simptomelor de IC, FE>50%;
2. Insuficiență cardiacă cu FE intermediar scăzută: prezența semnelor și simptomelor de IC, FE între 40 și 49%;

Pe perioada studiului am urmărit parametri ecocardiografici, clinici și paraclinici și am căutat acele modificări care ar putea fi predictibile pentru evenimente cardiovasculare sau mortalitate. Pentru a calcula semnificația statistică, am efectuat comparații între grupuri folosind testul t al lui Student și testul Chi-Square. Ratele de risc (HR) și intervalele de încredere (CI) de 95% pentru morbi-mortalitate au fost calculate folosind modelele de risc proporțional Cox. Curbele de supraviețuire au fost proiectate folosind metoda Kaplan-Meier și testul log rank a fost folosit pentru a compara curbele de supraviețuire în analiza univariată. Semnificația statistică a fost considerată dacă $p < 0,05$.

Așadar, au reieșit următoarele concluzii:

- Lotul cu evenimente CV a avut o prevalență crescută a diabetului, a bolii CV anterioare, un DTDVS mai mare și o FE/FS mai mică, cu disfuncție sistolică și diastolică.
- Cele mai frecvente modificări ecocardiografice au fost: Disfuncția diastolică a VS (85%), disfuncția sistolică a VS (27%), dilatarea AS (48%), HVS (84%) și dilatarea VS (21%).

- Fiecare parametru ecocardiografic a fost inclus în modelul de risc univariat ca o variabilă continuă, în timp ce unii au fost incluși ca o variabilă fixă. Semnificația statistică a fost obținută pentru FE, FS, DTSVS, VTD, anomaliile de cinetică, s', e' și raportul E/e'.
- În modelul final de regresie, istoricul de boli cardiovasculare și disfuncția diastolică severă s-au dovedit a fi predictori independenți pentru evenimente cardiovasculare fatale și non-fatale.
- Doar disfuncția diastolică, raportul E/e' și istoricul anterior de boli cardiovasculare au fost parametri care au atins semnificația statistică asociată cu mortalitatea cardiovasculară în analiza univariată.
- Creșterea raportului E/e' a fost corelată cu un risc ridicat de evenimente cardiovasculare. Așadar, raportul E/e', reprezentativ pentru funcția diastolică a VS, a fost cel mai puternic predictor al tuturor evenimentelor cardiovasculare.

Toate aceste rezultate pregătesc terenul pentru considerații importante atunci când vine vorba despre studii viitoare care implică ecocardiografia transtoracică, cum ar fi importanța efectuării ecocardiografiei într-o zi fără dializă, când pacienții au greutatea uscată, cu scopul ca parametrii eco să fie măsurați cu acuratețe. În al doilea rând, evidențiază principalele rațiuni pentru scopurile și obiectivele acestei teze, și anume explorarea unor tehnici ecocardiografice noi în furnizarea de informații prognostice. Parametrii viitori de explorat includ tehnica speckle tracking și mișcarea tisulară a inelului mitral, precum și ecocardiografia transtoracică tridimensională cu măsurători mai exacte ale masei, volumului și contractilității ventriculului stâng.

Așadar, acest studiu subliniază faptul că disfuncția diastolică și raportul E/e', în mod semnificativ sunt cei mai predictivi parametri pentru evenimentele cardiovasculare și mortalitate. Disfuncția diastolică (gradul II și III), evaluată prin Echo și Doppler tisular, a fost un predictor independent pentru evenimente cardiovasculare și ar trebui adăugată în evaluarea standard a pacienților dializați. Studiul de față ne poate ajuta pentru o mai bună orientare și supraveghere a pacienților dializați cu parametrii eco anormali. Prin urmare, permițând detectarea precoce a acestor pacienți cu risc ridicat, putem lua măsuri pentru a reduce morbi-mortalitatea.

3. EFECTELE HEMODIALIZEI CRONICE ASUPRA PARAMETRIILOR ECOCARDIOGRAFICI

3.1. Prevalența și implicațiile prognostice ale valvulopatiilor la pacienții hemodializați

Pacienții cu BCR-T prezintă un risc crescut de apariție și dezvoltare a valvulopatiilor semnificative, datorate alterării hemodinamicii și a statusului metabolic care favorizează calcificarea și disfuncția valvulară secundară. Cu toate acestea, prevalența acestor valvulopatii la pacienții dializați rămâne parțial cunoscută. Există o varietate de factori contributivi propuși, cum ar fi îmbătrânirea, hiperfosfatemia, valorile ridicate ale produsului calciu-fosfor, precum și inflamația. Pe langa terapia medicamentoasă maximală, înlocuirea/repararea valvulară chirurgicală/transcateter, reprezintă singurele terapii curative sau suportive ale acestor valvulopatii. Implicațiile prognostice ale valvulopatiilor severe, netratate, în populația generală sunt cunoscute, dar nu au fost studiate extensiv la pacienții cu BCR-T.

În consecință, obiectivele studiului au fost de a evalua prevalența valvulopatiilor într-o cohortă de pacienți dializați, precum și implicațiile sale prognostice, inclusiv frecvența necesității intervențiilor chirurgicale sau transcateter și mortalitatea de toate cauzele.

Pentru acest studiu retrospectiv au fost selectați pacienții dintr-un registru ecocardiografic anual al centrelor de dializă. Toti pacienții aflați în dializă cronică(>1an), periodica (3/saptamana), care au efectuat ecocardiografii transtoracice au fost incluși (n=279). Pacienții au fost împărțiți în două grupe în funcție de existența uneia sau mai multor valvulopatii semnificative, definite ca RM moderată sau severă, SM, RT, RA și/sau SA. Diferențele dintre cele două grupuri au fost analizate cu ajutorul testului Student t sau al

testului U Mann-Whitney pentru date continue și testul chi-pătrat sau testul exact Fisher pentru datele categorice, după caz. Curbele Kaplan-Meier au fost utilizate pentru a calcula ratele cumulative de supraviețuire fără mortalitate generală. Pentru a compara ratele cumulate de supraviețuire fără evenimente între cele două grupuri, s-a utilizat testul log-rank. Pentru a determina asocierea independentă dintre valvulopatia semnificativă și mortalitatea de toate cauzele, s-au efectuat analize univariabile și multivariabile prin regresia Cox.

Din 279 de pacienți hemodializați (55% bărbați, vârsta medie 61 ± 13 ani), 73 (25%) au avut valvulopatie semnificativă. Mai precis, 37 (38%) pacienți prezentau RM semnificativă (25 pacienți cu RM moderată, 12 pacienți cu RM severă), 24 (25%) pacienți prezentau RT semnificativă (19 pacienți cu TR moderată, 5 pacienți cu TR severă), 16 (15%) pacienți prezentau RA semnificativă (15 pacienți cu RA moderată și 1 pacient cu RA severă) și 24 (23%) pacienți prezentau SA semnificativă (21 pacienți cu AS moderată, 3 pacienți cu AS severă). Nu a existat niciun pacient cu SM semnificativă. Dintre cei 37 de pacienți cu RM semnificativă, 24 de pacienți aveau RM secundară și 13 pacienți aveau RM primară. Pacienții cu VHD semnificativă au fost mai în vârstă, au avut o frecvență cardiacă mai mare și au prezentat mai frecvent simptome de insuficiență cardiacă de clasa III-IV NYHA, boala arterială periferică și fibrilație atrială în comparație cu pacienții fără valvulopatie semnificativă. În plus, pacienții cu valvulopatie semnificativă au utilizat semnificativ mai multe anticoagulate orale și diuretice, comparativ cu pacienții fără. Totodată, au avut diametre și volume mai mari (DTD, DTS, VTD, VTS) fracția de ejeție a VS mai mică, indicele de volum al AS mai mare și un indice de masă VS mai mare în comparație cu pacienții fără. Presiunile umplere a VS (unde E, A, E', raport E/e') au fost mai mari la pacienții cu valvulopatie semnificativă față de ceilalți.

Pe parcursul unei durate medii de urmărire de 36 de luni, 15 % dintre pacienții cu VHD semnificativă aveau indicație de intervenții chirurgicale/transcateter, iar ulterior 32 % dintre pacienți au decedat. Ratele de mortalitate cumulativă la 12, 24 și 36 de luni au fost de 28%, 39% și 44% pentru pacienții cu valvulopatie semnificativă față de 9%, 11% și 19% pentru pacienții fără ($P < 0,01$). La analiza univariată Cox, frecvența cardiacă, clasa NYHA, prezența bolii arteriale periferice, fibrilația atrială, indexul de masă al VS, fracția de ejeție a VS, indexul de volum al AS, raportul E/e' și prezența bolii valvulare semnificative, au fost asociate cu mortalitate de toate cauzele. În cazul analizei multivariate Cox, boala valvulară semnificativă a fost asociată în mod independent cu risc crescut de mortalitate cardiovasculară după ajustarea în funcție de vârstă, clasa NYHA, indexul de masă VS, fracția de ejeție, raport E/e' lateral și indexul de volum al AS.

Așadar, prevalența valvulopatiei semnificative la pacienții hemodializați este de 25%. Tratatamentul chirurgical sau transcateteric al valvei a fost evitat, atât de pacient cât și de echipa multidisciplinară, având în vedere cumulul comorbid. În cadrul acestei populații, pacienții cu valvulopatie semnificativă au avut un risc semnificativ mai mare de mortalitate generală în comparație cu ceilalți pacienți. Riscul ridicat de mortalitate la pacienții cu BCR-T și valvulopatie semnificativă indică importanța unui protocol adecvat și o echipă multidisciplinară în managementul acestor pacienți. Sunt necesare studii prospective pentru a investiga rolul chirurgiei valvulare și a intervențiilor transcateterice la pacienții cu BCR-T și boală valvulară severă.

3.2. Implicațiile prognostice ale calcificarilor semnificative mitro-aortice la pacienți dializați

La pacienții cu BCR-T, calciul valvular este un mecanism important care stă la baza disfuncției valvulare. Calcificările valvulare sunt asociate cu un risc crescut de mortalitate de toate cauzele la pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiu terminal. Cu toate acestea, se cunosc puține detalii referitoare la implicațiile prognostice ale calciului valvular stâng la dializați. Calcificarea valvei și a inelului mitral este frecventă la pacienții hemodializați, prevalența fiind cuprinsă între 19% - 84%. Cunoștințele legate de aceste valvulopatii în populația generală nu sunt întotdeauna aplicabile pacienților dializați, deoarece fiziopatologia poate fi diferită, iar pacienții cu BCR au o prevalență ridicată al afecțiunilor comorbide, precum și un risc ridicat de complicații periprocedurale și de mortalitate. Prin

urmare, scopul prezentului studiu a fost de a investiga prevalența calcificărilor valvei mitrale și aortice cu ajutorul ecocardiografiei transtoracice și de a evalua asocierea acestora cu mortalitatea de toate cauzele.

Fiind o subanaliza din studiul de mai sus am folosit aceleași metode și materiale, retrospectiv fiind selectați pacienții dializați, dintr-un registru ecocardiografic, anual, al centrelor de dializa. Calcificarea valvulară poate fi observată ca o hiperecogenitate ecocardiografică. Am folosit ca și "cut-off", hiperecogenitate >1 mm la nivelul valvelor ca indicator al prezenței acesteia, conform unor recomandări internaționale.

Variabilele continue au fost comparate între grupuri utilizând testul T Student sau testul U Mann-Whitney, după caz. Variabilele categorice au fost comparate între grupuri utilizând testul chi-pătrat.

Metoda Kaplan-Meier a fost utilizată pentru a calcula ratele cumulative de supraviețuire fără evenimente, pentru mortalitatea de toate cauzele. Testul log-rank a fost utilizat pentru a compara ratele cumulate de supraviețuire fără evenimente, între grupuri. Modelele de hazard univariabil și multivariabil și regresie Cox au fost utilizate pentru a evalua asocierea independentă dintre calcificarea valvei mitrale sau aortice, cu mortalitatea de toate cauzele.

Din 206 pacienți dializați (55% bărbați, cu vârsta medie de 60±13 ani), 67 (33%) pacienți au avut calcificări mitro-aortice semnificative. Pe parcursul unui follow-up mediu de 36 luni, 28 (13%) dintre pacienți au decedat. Mai precis, 16 (23%) pacienți aveau atât calcificări mitrale, cât și aortice, 41 (63%) pacienți aveau doar calcificări aortice, iar 10 (14%) pacienți aveau numai calcificări valvulare mitrală. Pacienții cu calcificări valvulare mitrală și/sau aortice erau mai în vârstă, aveau un indice de masă corporală mai mare și boala coronariană ischemică mai frecventă, în comparație cu pacienții fără calcificări. Pacienții ce au prezentat calcificări semnificative mitro-aortice au prezentat rate de mortalitate semnificativ mai mari în comparație cu pacienții fără acestea (p=0,010). La o analiză univariabilă, vârsta, vechimea dializei, indicii de masă corporală, fibrilația atrială, infarctul miocardic anterior și calciul valvular mitral și aortic au fost asociate cu mortalitatea de cauză secundară. La analiza multivariabilă, calcificarea valvei mitrale a fost asociată în mod independent cu un risc crescut de mortalitate de toate cauzele după corectarea vârstei, sexului, infarctului miocardic anterior și a fibrilației atriale, în timp ce calcificarea valvei aortice nu a fost asociată la fel.

În studiul de față, o treime dintre pacienții dializați au avut calcificări mitrale și/sau aortice. Prezența calciului la nivelul valvei mitrale și/sau aortice a fost asociată cu o supraviețuire slabă în această populație, dar numai calciul valvei mitrale a fost asociat în mod independent cu un risc crescut de mortalitate de toate cauzele, în timp ce calcificarea valvei aortice, nu a fost asociată. Prevalența calciului valvular stâng la pacienții BCR-T tratați prin hemodializă este ridicată și a fost asociată cu o supraviețuire mai slabă. Sunt necesare studii viitoare pentru a investiga asocierea dintre calciul valvei mitrale și BCR, precum și, ulterior, potențiale ținte terapeutice pentru a preveni aceste calcificări semnificative.

4. BLOCAREA SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON LA POPULAȚIA HEMODIALIZATĂ. IMPACT ASUPRA PARAMETRILOR ECOCARDIOGRAFICI ȘI AL MORTALITĂȚII.

Ultima parte a tezei am rezervat-o particularităților terapeutice în dializă și astfel am analizat prin cuantificare ecocardiografică pacienții cu/fără terapie B-SRAA și rolul FE în evoluția cronică a acestora. Evaluarea ecocardiografică a acestor pacienți este extrem de importantă în stratificarea riscului și în strategia terapeutică, în privința îmbunătățirii prognosticului.

Analiza noastră asupra pacienților dializați încearcă să răspundă la veșnica întrebare: este utilă B-SRAA la pacienții dializați și poate influența morbiditatea și mortalitatea? Atunci, până la ce nivel putem merge cu administrarea IECA/BRA? Să ne oprim după inițierea dializei când există perioada vulnerabilă și mortalitate mare? Să reluăm în faza cronică a perioadei de dializă când pacientul este mai stabil?

Inițierea dializei este însoțită de mortalitate foarte mare în primele 3 luni, și astfel ne putem pune întrebarea, dacă cumva riscul este și mai mare dacă oprim medicația cardioprotectivă în BCR-T. Pe de altă parte, dacă nefroprotecția dispare în fazele avansate ale BCR-T, e posibil ca prin păstrarea IECA/BRA să obținem o progresie mai rapidă către dializa. Scopul studiului nostru observațional longitudinal multicentric, a fost de a continua să explorăm modificările funcției și structurii ventriculare stângi, precum și impactul acestora asupra mortalității la pacienții cu BCR-T tratați cronic cu HD, mai ales asociat medicației de tip B-SRAA. De asemenea, în acest studiu, am evidențiat predictorii ai evenimentelor adverse cardiovasculare. Descriem mortalitatea în funcție de tratamentul de bază și, de asemenea, descriem impactul modificărilor acestuia și a valorii FE asupra mortalității.

În acest studiu au fost incluși pacienții (1104) cu BCR-T aflați în tratament HD cronic (>3 luni), din decembrie 2014, din 9 centre de HD din României (vârsta medie la includere 57,8 ani (670 bărbați), durata medie a tratamentului HD la includere 4,6 ani, 25% cu DZ). Astfel, pacienții au fost împărțiți în mai multe grupe. Pe loturile de pacienți studiați s-au apreciat efectele terapiei cu IECA/BRA, dar și impactul frecvenței cardiace la această populație. Așadar, am urmărit la toate aceste grupe, datele referitoare la tendințele comparative ale curbelor de supraviețuire pe parcursul a 36 luni.

Diferențele dintre cele grupuri au fost analizate cu ajutorul testului Student t sau al testului U Mann-Whitney pentru date continue și testul chi-pătrat sau testul exact Fisher pentru datele categorice, după caz. Curbele Kaplan-Meier au fost utilizate pentru a calcula ratele cumulative de supraviețuire fără mortalitate generală de la momentul ecocardiografiei. Pentru a compara ratele cumulate de supraviețuire fără evenimente între grupuri, s-a utilizat testul log-rank.

Rezultatele obținute sunt următoarele:

- 11% aveau ecografie în limitele vârstei; HVS a fost prezentă la 68%, iar dilatarea VS la 43%.
- calcificările valvulare s-au regăsit la 61%, o parte pe substrat ischemic și/sau funcțional(18%), și o parte dintre calcificări a fost regăsită la nivel endomiocardic(19%); 51% - o singură calcificare valvulară, 10% - calcificare mitro-aortică. Dintre pacienții fără CVa la includere, 15% au decedat în timpul urmăririi și 50% au dezvoltat progresie a unei sau mai multor calcificări valvulare. La pacienții cu CaV, mortalitatea în timpul urmăririi a fost semnificativ mai mare 24% ($p=0,001$).
- pacienții erau în evidență pentru boală coronariană ischemică(BCI) în 71% din cazuri, boală arterială periferică (BAP) în 28% și boală cerebrovasculară(BC) la 20%.
- la includere, 68% dintre pacienți au prezentat HVS ecocardiografic. Dintre pacienții fără HVS, 20% au decedat și 20% au dezvoltat HVS. La pacienții cu HVS la includere, mortalitatea a fost de 25%.
- pacienții din grupele cu FEVS > 50% au avut o supraviețuire estimată semnificativ mai mare în comparație cu cei cu FEVS < 50%. FE <50% anterior includerii a fost regăsită la 15% dintre pacienți. Mortalitatea în timpul urmăririi a fost semnificativ mai mare la acești pacienți, așa cum era de așteptat ($p=0,001$).
- mortalitatea la 3 ani a fost de 23% (fiind de 9% în primul an, 8% în al doilea an, 7% în al treilea an). Mortalitatea a fost corelată cu bolile cardiovasculare (adică BCI, BAP și BC, toate cu $p<0,0001$) și a fost corelată negativ cu greutatea ($p=0,001$) și EF la includere ($p=0,049$).
- contrar așteptărilor noastre, pe parcursul celor 3 ani de urmărire, mortalitatea a fost mai mare în lotul cu o creștere ușoară a FE și semnificativ mai mică în lotul cu scădere a FE (24%).
- am comparat toți parametrii la începutul studiului și pe parcursul celor 3 ani de dializă pentru toți pacienții. Există diferențe semnificative între grupuri ($p=0,003$) în ceea ce privește parametrii ecocardiografici și de asemenea FE.
- pacienții care supraviețuiesc au dimensiuni VS mai normale, cu FE în limite normale și variațiile în anuale în limitele normalului, cu valori peste 50%. Pe de altă parte, pacienții decedați au diametre tesistolice și telediastolice semnificativ

mai mari, cord mai hipertrof cu grosime parietala crescuta(SIV= $15 \pm 2,8$ și FE redusă ($41 \pm 3,7\%$).

- controlul tensiunii arteriale cu B-SRAA a avut cel mai bun prognostic; diferența este semnificativă după 3 ani de tratament la pacienții cu și fără inhibitori SRAA, ținând cont de faptul că se compară pacienți cu aceleași caracteristici (etiologie, vârstă, comorbidități, durata tratamentului prin dializă) și la care s-a obținut controlul optimal al tensiunii arteriale.
- curbele de supraviețuire au arătat că cel mai bun prognostic a fost obținut la pacienții tratați cu inhibitori SRA cu parametri morfologici aproape normali și cu o frecvență cardiacă sub 70 b/min.
- pacienții din grupurile NHF și HFpEF au avut o supraviețuire estimată similară, până la 36 luni, în timp ce în grupurile HFmrEF și HFrEF supraviețuirea estimată a fost mai mică.
- FE mai mică a fost asociată cu risc crescut de deces, iar lotul HFmrEF a avut un risc de 1,5 ori mai mare, în timp ce grupul HFrEF a avut un risc de 2,5 ori mai mare de deces comparativ față de cei fără IC.

Toate aceste concluzii sugerează nevoia de studii randomizate și controlate în cadrul acestei populații vulnerabile, atât pentru confirmarea constatărilor noastre cât și pentru alte terapii suplimentare ce pot modifica prognosticul pe termen lung. Așadar, toate acestea susțin ideea unei evaluări ecocardiografice repetate pentru a evidenția cât mai repede modificările morfologice ce pot avea consecințe hemodinamice cu impact prognostic semnificativ.

5. EFECTELE UTILIZĂRII CARBOXIMALTOZEI FERICE LA PACIENTUL DIALIZAT CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Anemia este omniprezentă în rândul pacienților cu BCR-T, contribuie la morbiditate/mortalitate și afectează calitatea vieții pacienților hemodializați. Pacienți dializați prezintă adesea depleția depozitelor de fier și anemie secundară din cauza pierderilor frecvente de sânge (și de fier). Prevalența deficitului de fier crește odată cu scăderea funcției renale, împiedicând eficacitatea tratamentului cu agenți de stimulare a eritropoezei. Etiologia anemiei în BCR-T este multifactorială și este cauzată atât de producția scăzută, de durată mică de viață a eritrocitelor, pierderi oculte, precum și de aport deficitar/absorbție scăzută. Tratamentul constă în refacerea depozitelor de fier, iar fierul intravenos a devenit tratamentul standard în acest context.

Știm că anumite preparate mai vechi de fier i.v. au anumite limitări. Astfel, acest mic studiu observational a investigat în principal siguranța și eficacitatea carboximaltozei ferice CMF, un preparat de fier modern, administrat sub formă de bolus iv. la pacienții dializați.

Pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani ($n=26$) au fost incluși, cu parametri biologici anormali ($Hb \leq 11,0$ g/dl și feritină ≤ 200 μ g/l), supuși HD de întreținere de trei ori pe săptămână. Feritina a fost determinată la internare în ziua 2, 5, 7 și la o lună după administrarea de CMF, cu ambele doze de 250 și 500 mg. Totodată, pacienților li s-a apreciat clasa insuficienței cardiace conform clasificării NYHA și au completat chestionarul HeartQoL la internare, dar și la o lună.

Analiza statistică a inclus testul T pereche și a fost folosit pentru a compara feritina serică cu valorile lor inițiale după confirmarea distribuției normale folosind test Kolmogorow-Smirnow. Am comparat cele 2 grupuri (250 mg CMF și 500 mg CMF), utilizând testul T, testul Chi pătrat sau testul U Mann-Whitney, după caz. Valorile feritinei au crescut cu $211,2 \pm 82,25$ μ g/l ($P < 0,001$) de la valoarea inițială până la valoarea maximă și au rămas semnificativ ridicate până la o lună după administrarea a 250 mg CMF ($n = 16$). După administrarea a 500 mg CMF ($n = 11$), valorile feritinei au crescut cu $358,5 \pm 97,66$ μ g/l ($P < 0,001$) și au rămas semnificativ crescute până la sfârșitul lunii. Valorile scorului HEARTQoL

au crescut cu $13,0 \pm 8,7 \%$ ($P < 0.001$) și $24 \pm 19\%$ ($P = 0.002$) la pacienții care au primit 250, respectiv 500 mg CMF și reclassificarea NYHA s-a ameliorat semnificativ statistic.

Scopul studiului a fost acela de a evalua modificarea dinamică și stabilitatea în timp a parametrilor de laborator la pacienți, prin administrarea de 250 și 500 mg, incluzând toți dializații care au fost internați în Clinica de Cardiologie pentru agravarea patologiei cardiovasculare.

Deși am inclus un număr mic de pacienți, am observat o îmbunătățire a clasei NYHA, a simptomelor evaluate prin HeartQoL, dar și o creștere semnificativă și stabilă în timp, până la 1 luna a valorilor serice ale feritinei după administrarea iv. a CMF, acest regim de administrare fiind sigur și cu eficiență semnificativă în rândul acestei populații atât de vulnerabile.

6. FARMACOCINETICA TRATAMENTULUI CU APIXABAN LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI

Ultima parte a tezei am rezervat-o unei controverse actuale - este tratamentul cu DOAC potrivit pacienților dializați? Și dacă da, ce doză este potrivită pentru aceștia?

Tratamentul anticoagulant oral cronic este indicat multor pacienți dializați, mai ales datorită prevalenței crescute a fibrilației atriale, dar și a altor patologii tromboembolice. În ultimul deceniu au fost dezvoltate agenți anticoagulanți orali direcți pentru populația generală, pentru a depăși limitările warfarinei/acenocumarolului. Aceste produse au fost validate cu succes în studii randomizate, bine concepute și controlate și, care au demonstrat o eficacitate non-inferioară și o siguranță mai bună în comparație cu tratamentul cu warfarină.

În aceasta lucrare am decis să determinăm farmacocinetica apixabanului la pacienții aflați în hemodializă, dorindu-ne să evaluăm siguranța și eficacitatea recomandărilor actuale „în viața reală”.

Nouă pacienți au fost înrolați în studiu. Vârsta medie a fost de 60 ± 14 ani. Sase au fost bărbați, iar trei au fost femei. Aceștia aveau o vechime a dializei de $4,5 \pm 2,3$ ani. Toți aveau diureza reziduală < 100 ml/24 h. IMC a fost de $31,2 \pm 6,1$ kg/m². De menționat că acest mic lot este un preambul pentru o cohortă mult mai extinsă de pacienți, pentru a evidenția beneficiile/riscurile tratamentului cu DOAC la pacienții dializați cu FiA non-valvulară. Toți pacienții luați în evidență aveau fibrilație atrială permanentă de mai mult de 1 an de zile.

Astfel, la cei nouă pacienți, am procedat în felul următor: inițial am început cu doză de 2,5 mg și după o luna de tratament am măsurat activitatea anti FXa într-o zi fără dializă. Ulterior am făcut pauză o lună, timp în care le-am administrat acenocumarol, apoi am început tratamentul încă o lună cu doză de 5 mg, verificând la finalul acestei perioade, rezultatul activității anti FXa.

Doza de apixaban de 5 mg de două ori/zi a generat activitate anti-FXa peste limita superioară ($> 1,1$ U/ml) la 8 din 9 pacienți. Un singur pacient a avut valoarea de 1,02 U/ml, fiind aceleași pacient ce a dezvoltat sângerare hemoroidală ușoară și a necesitat tratament specific plus întreruperea timp de 10 zile a apixabanului, probabil justificând valoarea anti-FXa în intervalul laboratorului.

Toți ceilalți pacienți au avut valori supratherapeutice, peste 1,1 U/ml, cu un maxim de 1,8 U/ml și cu o medie de $1,4 \pm 0,4$ U/ml.

Doza de apixaban de 2,5 mg de două ori/zi a generat activitate anti-FXa în limitele acceptate sub astfel de tratament (0,5-1,0 U/ml), cu o singură valoare ușor mai mică (0,41 U/ml-acceptată de unii autori), și o valoare maximă de 0,94 U/ml (fig 6.1). Nu au fost înregistrate sângerări minore sau majore cu aceasta doză.

Am inclus pacienții internați în Clinica de Cardiologie, internați în context cardiovascular, și, deși a fost un număr relativ mic, putem spune că am avut rezultate interesante folosind doza de apixaban 2,5 mg de două ori/zi vs. 5 mg de două ori/zi. Apixaban 2,5 mg de două ori pe zi, a avut ca rezultat aceleași valori ale factorului anti-Xa, comparabilă cu cea a dozei standard (5 mg de două ori/zi) la pacienții cu funcție renală păstrată, și ar putea fi o alternativă rezonabilă la AVK pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliilor sistemice la pacienții dializați. Apixaban 5 mg de două ori

zilnic a relevat niveluri supraterapeutice($p=0,0002$) la acești pacienți și ar trebui evitată. Aceste date sugerează că apixaban ar putea fi o alternativă rezonabilă la antagoniștii de vitamina K pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu BCR-T și FiA, iar un studiu clinic randomizat este justificat pe viitor.

CONTRIBUȚII PERSONALE

În această lucrare am propus dezvoltarea unor metode pentru adaptarea indicațiilor ecocardiografiei standard și tisulare, de la diagnosticarea disfuncției la estimarea prognosticului, precum și urmărirea efectelor terapiei potențial cardioprotectoare, dar și de reducere a mortalității de toate cauzele.

Am abordat topicuri controversate, cum ar fi terapia cu furosemid, cu DOAC, precum și efectele CMF la aceasta populație vulnerabilă, dar și intervenția promptă cu medicație cardioprotectoare, în vederea reducerii mortalității bolnavilor tratați prin hemodializă.

Din literatura de specialitate, găsim foarte puține lucrări referitoare la efectele furosemidului în dializa, cu atât mai mult legat de modificările cuantificabile ecocardiografic, făcând astfel lucrarea originală, și cu rezultate de impact hemodinamic și clinic.

În urmatoarea parte, am ales o subpopulație dializată unică, la care am propus parametri moderni și simpli de evaluat ecocardiografic, care se resfrâng asupra prognosticului și a calității vieții acestor pacienți. Chiar și într-o țară în curs de dezvoltare, cu număr din ce în ce mai mare de medici specializați, dar și de aparatura ecografică disponibilă, putem pune în aplicare această metodă relativ ieftină/eficientă de urmărire anuală în centrele de dializă din România.

Terapia cu CMF, cuantificată prin probe biologice uzuale, simptomatologie clinică și calitatea vieții, a rezultat în îmbunătățirea tuturor parametrilor urmăriți, făcând acesta mică analiza un preambul pozitiv pentru un viitor studiu mult mai extins.

Rezultatele utilizării DOAC în dializă, după cum reiese din lucrarea descrisă mai sus, par să fie relativ sigure când vine vorba de doza potrivită, acest studiu fiind la fel de unic, atât prin designul simplu și eficient, precum și prin rezultatele contrar recomandărilor prospectului farmacologic.

Așadar, ca și rânduri de încheiere, pentru a avea cunoștințe detaliate în ceea ce privesc factorii de risc și mecanismele patogene, dar și pentru a asigura o gestionare optimă a acestor complicații, trebuie să realizăm mai multe studii randomizate, iar dezideratul personal în această privință, este acela de a continua cercetările și de a pune pe hârtie tot ceea ce este relevant și cu semnificație prognostică/terapeutică, în atingerea end-pointurilor primare/secundare, la aceasta populație atât de vulnerabilă.