



REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1339** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61B 5/00* (2006.01)
A61B 5/0402 (2006.01)
A61B 5/20 (2006.01)

**(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

<p>(21) Nr. depozit: s 2018 0116 (22) Data depozit: 2018.12.06</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.06.30, BOPI nr. 6/2019</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p> <p>(72) Inventatori: BIVOL Elena, MD; GRIB Livi, MD; JUCOVSCI Constantin, MD</p> <p>(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p> <p>(74) Mandatar autorizat: COȘNEANU Elena</p>	

(54) Metodă de pronostic al riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal de tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă**(57) Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la cardiologie și nefrologie.

Esența invenției constă în aceea că se efectuează examenul clinic și paraclinic, unde se determină nivelul cistatinei C serice (CYS) și nivelul hemoglobinei (HB), se estimează rata filtrării glomerulare utilizând formula simplă în baza cistatinei C (RFG100/cys), se determină severitatea insuficienței cardiace (IC), se efectuează examenul ecocardiografic cu aprecierea disfuncției ventriculului stâng, se determină gradul de mobilitate a pacientului

2
(MOB), durata bolii cardiovasculare (DBCv) și prezența stresului emoțional (STRESS), iar funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei:

$$F = -0,552 - 0,601 \cdot \text{RFG100/cys} - 0,633 \cdot \text{STRESS} + 1,921 \cdot \text{MOB} + 1,450 \cdot \text{CYS} - 0,054 \cdot \text{DBCv} - 0,019 \cdot \text{HB} + 0,503 \cdot \text{IC};$$

în cazul în care $F > 0$ se pronosticează un risc crescut de deces, iar $F < 0$ - un risc scăzut de deces.

Revendicări: 1

(54) Method for predicting the risk of death in patients with cardiorenal syndrome type 2 and heart failure with intermediate and reduced ejection fraction

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine, in particular to cardiology and nephrology.

Summary of the invention consists in that it is conducted the clinical and paraclinical examination, where is determined the serum level of cystatin C (CYS) and the level of hemoglobin (HB), is estimated the glomerular filtration rate using a simplified formula based on cystatin C (RFG100/cys), is determined the severity of the heart failure (IC), is conducted the echocardiographic study with the assessment of left ventricular dysfunction, is

2
determined the degree of patient mobility (MOB), the duration of cardiovascular disease (DBCV) and the presence of emotional stress (STRESS), and the discriminant function (F) is calculated by the formula:

$$F = -0,552 - 0,601 \cdot \text{RFG100/cys} - 0,633 \cdot \text{STRESS} + 1,921 \cdot \text{MOB} + 1,450 \cdot \text{CYS} - 0,054 \cdot \text{DBCV} - 0,019 \cdot \text{HB} + 0,503 \cdot \text{IC};$$

in the case when $F \geq 0$ is predicted an increased risk of death, and $F < 0$ - a low risk of death.

Claims: 1

(54) Метод прогнозирования риска смерти у пациентов с кардиоренальным синдромом 2-го типа и сердечной недостаточностью с промежуточной и уменьшенной фракцией выброса

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в частности к кардиологии и нефрологии.

Сущность изобретения состоит в том, что проводят клиническое и параклиническое обследование, где определяют сывороточный уровень цистатина С (CYS) и уровень гемоглобина (HB), оценивают скорость клубочковой фильтрации с использованием упрощенной формулы на основе цистатина С (RFG100/cys), определяют тяжесть сердечной недостаточности (IC), выполняют эхокардиографическое исследование с оценкой дисфункции левого желудочка, определяют степень

2
мобильности пациента (MOB), продолжительность сердечно-сосудистого заболевания (DBCV) и присутствие эмоционального стресса (STRESS), а дискриминантную функцию (F) вычисляют по формуле:

$$F = -0,552 - 0,601 \cdot \text{RFG100/cys} - 0,633 \cdot \text{STRESS} + 1,921 \cdot \text{MOB} + 1,450 \cdot \text{CYS} - 0,054 \cdot \text{DBCV} - 0,019 \cdot \text{HB} + 0,503 \cdot \text{IC};$$

в случае, когда $F \geq 0$ прогнозируют повышенный риск смерти, а $F < 0$ - низкий риск смерти.

П. формулы: 1

Descriere:

(Descrierea se publică în redacția solicitantului)

5 Invenția se referă la medicină, în special la cardiologie și nefrologie.
Numeroase sisteme de organe sunt strâns conectate între ele. În normă, aceasta
conexiune ajută la menținerea homeostaziei și funcționării optime a organismului uman. În
patologie, însă, organul afectat poate iniția și perpetua disfuncții structurale și funcționale în
10 alte organe, cu care se află în conexiune. Astfel, afecțiunile cardiace și cele renale frecvent
coexistă la acelaș pacient în faza acută sau cronică. Studiile observaționale și clinice au
reușit să demonstreze că bolile cardiace acute/cronice pot contribui direct la agravarea
acută/cronică a bolii renale și invers.

Impactul sindromului cardiorenal asupra pronosticului este demonstrat de multiple
studii. Majoritatea cercetătorilor au descris creșterea mortalității, accidentelor vasculare și
15 ratei de respitalizare la pacienții cardiaci cu afectare renală concomitentă. Arous Salim
(2017) a studiat prevalența sindromului cardiorenal tip 2 și mortalitatea acestor pacienți,
însă fără identificarea parametrilor ce ar putea determina prognosticul nefavorabil [1].

Raquel Pimienta González, (2016) în referință remarcă valoarea prognostică a afectării
renale de diferit grad la pacienți cu infarct miocardic și insuficiență cardiacă acută, utilizând
20 datele anamnestice, patologiiile concomitente, parametrii ecocardiografici, indicele masei
corporale și revascularizarea percutană. Curbele supraviețuirii au fost estimate utilizând
metoda Kaplan-Meier și comparat de testul Mantel. Efectul covariațional a fost evaluat
utilizand modelul de regresie Cox [2].

Deși Gonzalez a elaborat 4 modele de predicție a mortalității, cercetarea sa s-a axat pe
25 pacienții cu insuficiență cardiacă acută, deci sindrom cardiorenal tip 1. Această metodă nu
permite pronosticarea impactului afectării renale la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică
(a sindromului cardiorenal tip 2). Până la acest moment nu sunt studii care ar fi evaluat
pronosticul impactului sindromului cardiorenal tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă
cronică.

30 Matematic problema fiind formalizată se reduce la deducerea unei reguli, criteriu de
discriminare, în baza analizei datelor a două selecții: pacienți care nu au suportat afectare
renală și pacienți care au dezvoltat sindrom cardiorenal tip 2. Folosirea analizei
discriminante în analiza datelor statistice ne-a permis să deducem funcția discriminantă
propusă mai jos și care este pusă în esența metodei de pronosticare.

35 Problema pe care o rezolvă invenția este obiectivizarea metodei de pronosticare a
evoluției sindromului cardiorenal tip 2 în insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție
intermediară sau redusă ($\leq 49\%$) pentru o monitorizare mai strictă a pacienților cu risc
crescut.

40 Esența invenției constă în aceea că se efectuează examenul clinic și paraclinic, unde se
determină nivelul cistatinei C serice (CYS) și nivelul hemoglobinei (HB), se estimează rata
filtrării glomerulare utilizând formula simplă în baza cistatinei C (RFG100/cys), se
determină severitatea insuficienței cardiace (IC), se efectuează examenul ecocardiografic cu
aprecierea disfuncției ventriculului stâng, se determină gradul de mobilitate a pacientului
(MOB), durata bolii cardiovasculare (DBCV) și prezența stresului emoțional (STRESS), iar
45 funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei:

$$F = -0,552 - 0,601 \cdot \text{RFG100/cys} - 0,633 \cdot \text{STRESS} + 1,921 \cdot \text{MOB} + 1,450 \cdot \text{CYS} - 0,054 \cdot \text{DBCV} - 0,019 \cdot \text{HB} + 0,503 \cdot \text{IC};$$

în cazul în care $F > 0$ se pronostichează un risc crescut de deces, iar $F < 0$ - un risc scăzut
de deces.

50 Rezultatul constă în creșterea exactității pronosticării evoluției nefavorabile spre
evenimente fatale în evoluția insuficienței cardiace cu sau fără disfuncție renală, datorită
utilizării în metoda dată a parametrilor paraclinici suplimentari.

Avantajul constă în sporirea exactității și obiectivizării pronosticării evoluției
nefavorabile a afectării renale la pacienții cu insuficiență cardiacă. Metoda propusă permite
55 depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de deces, fapt ce impune o atenție sporită
pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic.

La etapa inițială s-a colectat anamneza (aprecierea duratei patologiei cardiovasculare,
prezența stresului) și s-a efectuat examenul clinic primar (inclusiv aprecierea gradului
mobilității pacientului și severitatea insuficienței cardiace), examenul ecocardiografic cu

documentarea disfuncției ventriculului stâng (fracția de ejeecție $\leq 49\%$) și aprecierea creatininei serice, a cistatinei C și determinarea RFG100/cys utilizând formula simplă în baza cistatinei C: $100/\text{cistatina C}$.

5 Verificarea funcției discriminante s-a efectuat la un lot de 170 de pacienți cu diagnosticul – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție intermediară sau redusă, apreciindu-se evoluția clinică cu diferit grad de afectare renală pe parcursul a 6 luni. Risc scăzut de deces a fost considerat în cazul în care $F < 0$ și risc crescut dacă $F > 0$.

10 Conform datelor prezentate în tabel, așteptam rezultat favorabil la 117 (68,82%) dintre pacienți, în mod real însă, după 6 luni de monitorizare au supraviețuit 141 de pacienți. Acest fenomen poate fi explicat prin creșterea respitalizării și aderenței la tratament a pacienților cu risc crescut.

Tabel

Rezultatul real	Rezultatul așteptat		
	Favorabil	Nefavorabil	Total
Favorabil, persoane (%)	111 (78,72 %)	30 (21,28%)	141 (100%)
Nefavorabil, persoane (%)	6 (20,69%)	23 (79,31%)	29 (100%)
Total, persoane (%)	117(68,82%)	53 (31,18%)	170 (100%)

15 Drept indicație pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea pacienților cu risc sporit de deces în scopul întocmirii unei tactici precoce de monitorizare și tratament. Contraindicații pentru utilizarea acestei metode nu sunt.

Exemple concrete de realizare

Exemplul 1

20 Pacientul B., 58 ani, s-a internat în secția Cardiologie SCM „Sf.Treime” în stare de gravitate medie, fiind stabilit diagnosticul de insuficiență cardiacă CF IV NYHA cu afectarea funcției renale. A fost aplicată metoda propusă de cercetare. În urma investigațiilor efectuate s-au obținut următoarele rezultate: RFG100/cys = 1 (rata estimată a filtrării glomerulare 49,8 ml/min)); STRESS = 1; MOB = 3; CYS = 2,01 mg/dl; DBCV = 1 an; IC = 3; HB = 112 mmHg. Valoarea calculată a funcției discriminante este de $F = 1,6135$, adică $F > 0$, ceea ce permite pronosticarea unei evoluții nefavorabile a maladiei, după 6 luni a survenit decesul pacientului, ceea ce demonstrează coincidența pronosticului cu rezultatul clinic favorabil.

Exemplul 2

30 Pacientul A., 60 ani, s-a internat în secția Cardiologie SCM „Sf.Treime” în stare de gravitate medie, stabilindu-se diagnosticul insuficiență cardiacă CF III NYHA fără afectarea funcției renale. A fost aplicată metoda propusă de cercetare. S-au obținut următoarele rezultate: RFG100/cys = 2 (rata estimată a filtrării glomerulare 77,52 ml/min)); STRESS = 1; MOB = 3; CYS = 1,29 mg/dl; DBCV = 15 ani; IC = 3; HB = 113 mmHg.

35 Valoarea calculată a funcției discriminante este de $F = -1,31$, adică $F < 0$, ceea ce permite pronosticarea unei evoluții favorabile a maladiei. Metoda aplicată a demonstrat coincidența pronosticării cu rezultatul real la 6 luni de supraveghere.

Exemplul 3

40 Pacienta B., 85 ani, la internare - starea de gravitate medie, stabilindu-se diagnosticul insuficiență cardiacă CF IV NYHA cu afectarea funcției renale. A fost aplicată metoda propusă de cercetare. S-au obținut următoarele rezultate: RFG100/cys = 1 (rata estimată a filtrării glomerulare 47,62 ml/min)); STRESS = 2; MOB = 1; CYS = 2,1 mg/dl; DBCV = 25 ani; IC = 4; HB = 105 mmHg. Valoarea calculată a funcției discriminante este de $F = 3,77$, adică $F > 0$, fapt care permite pronosticarea la această pacientă a unei risc crescut de deces. În realitate monitorizarea strictă cu corecția atentă a medicației, respitalizarea până la 6 luni au rezultat cu o ameliorare evidentă a stării.

50 Prin urmare, originalitatea acestei metode de pronosticare a riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție intermediară și redusă constă în faptul că având la bază datele obținute pe parcurs a 6 luni de supraveghere a pacienților cu insuficiență cardiacă cu sau fără disfuncție renală permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de deces, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Salim A., Benouna M.G., Mourid M., Habbal R. Cardiorenal Syndrome Type 2: A Strong Prognostic Factor of Survival. International Journal of Cardiovascular Sciences, 2017, No. 30(5), p. 425-432
2. Gonza?lez P., Comba C., Esteban R., Sa?nchez A., Afonso A., Pe?rez R, et al. Incidence, Mortality and Positive Predictive Value of Type 1 Cardiorenal Syndrome in Acute Coronary Syndrome. PLoS ONE, 2016, No. 11 (12), e0167166, doi:10.1371/journal.pone.0167166

(57) Revendicări:

Metodă de pronostic al riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal de tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă, care constă în aceea că se efectuează examenul clinic și paraclinic, unde se determină nivelul cistatinei C serice (CYS) și nivelul hemoglobinei (HB), se estimează rata filtrării glomerulare utilizând formula simplă în baza cistatinei C (RFG100/cys), se determină severitatea insuficienței cardiace (IC), se efectuează examenul ecocardiografic cu aprecierea disfuncției ventriculului stâng, se determină gradul de mobilitate a pacientului (MOB), durata bolii cardiovasculare (DBCV) și prezența stresului emoțional (STRESS), iar funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei:

$$F = -0,552 - 0,601 \cdot \text{RFG100/cys} - 0,633 \cdot \text{STRESS} + 1,921 \cdot \text{MOB} + 1,450 \cdot \text{CYS} - 0,054 \cdot \text{DBCV} - 0,019 \cdot \text{HB} + 0,503 \cdot \text{IC};$$

unde:

RFG100/cys - estimarea ratei filtrării glomerulare utilizând formula simplă în baza cistatinei C, unde: 1 - pentru valori < 60 ml/min, 2 - pentru valori ≥ 60 ml/min;

MOB - gradul de mobilitate a pacientului, unde: 1 - imobilizat; 2 - se deplasează cu dificultate (prin casa); 3 - dificultate medie de deplasare (mergea pînă la piață, farmacie); 4 - activ;

CYS- nivelul cistatinei C serice, mg/dl;

DBCV - durata bolii cardiovasculare, ani;

IC- insuficiență cardiacă, unde: 2 - pentru gradul II, 3 - pentru gradul III, 4 - pentru gradul IV;

STRESS - stres emoțional, unde: 1 - prezent, 2 - absent;

HB- nivelul hemoglobinei, g/l,

în cazul în care $F > 0$ se pronostichează un risc crescut de deces, iar $F < 0$ - un risc scăzut de deces.