MD 1340 Z 2020.01.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1340** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61B 5/00* (2006.01)
A61B 5/0402 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2018 0117 **(22) Data depozit:** 2018.12.06	**(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:** 2019.06.30, BOPI nr. 6/2019

(71) Solicitanţi: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: BIVOL Elena, MD; JUCOVSCHI Constantin, MD; GRIB Livi, MD

(73) Titulari: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(74) Mandatar autorizat: COŞNEANU Elena

(54) Metodă de pronostic al riscului de sindrom cardiorenal în insuficienţă cardiacă cu fracţia de ejecţie intermediară şi redusă

(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la medicină, în special la cardiologie şi nefrologie.

Esenţa invenţiei constă în aceea că se identifică vârsta pacientului (V), durata bolii cardiovasculare (DBCV) şi prezenţa tulburărilor de ritm din anamneză (TR), se efectuează examenul clinic şi paraclinic cu determinarea severităţii insuficienţei cardiace (IC) şi prezenţei cardiopatiei ischemice (CPI), nivelului peptidului natriuretic cerebral fragmentul N terminal (NTproBNP), nivelului seric al trigliceridelor (TRIG) şi al hormonului

2

tireotrop seric (TSH), iar funcţia discriminantă (F) se calculează conform formulei:

$F = -16{,}775 + 0{,}111 \cdot V + 0{,}145 \cdot NTproBNP + 2{,}205 \cdot TRIG + 1{,}413 \cdot IC + 1{,}693 \cdot TR + 0{,}499 \cdot CPI + 0{,}040 \cdot DBCV + 0{,}082 \cdot TSH$,

în cazul în care $F > 0$ se confirmă diagnosticul sau se pronosticheazăă un risc crescut de sindrom cardiorenal, iar $F < 0$ - se exclude diagnosticul sau se pronosticheazăă un risc scăzut de sindrom cardiorenal.

Revendicări: 1

MD 1340 Z 2020.01.31

(54) Method for predicting the risk of cardiorenal syndrome in 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 determined the patient's age (V), the duration of cardiovascular disease (DBCV) and the presence of rhythm disturbances in the anamnesis (TR), is conducted the clinical and paraclinical examination with the determination of the severity of heart failure (IC) and the presence of ischemic cardiopathy (CPI), the level of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NTproBNP) precursor, the serum level of triglycerides

2

(TRIG) and serum thyrotrophic hormone (TSH), and the discriminant function (F) is calculated by the formula:

$F = -16{,}775 + 0{,}111 \cdot V + 0{,}145 \cdot NTproBNP + 2{,}205 \cdot TRIG + 1{,}413 \cdot IC + 1{,}693 \cdot TR + 0{,}499 \cdot CPI + 0{,}040 \cdot DBCV + 0{,}082 \cdot TSH$,

in the case when $F > 0$ is confirmed the diagnosis or predicted an increased risk of cardiorenal syndrome, and $F < 0$ - is excluded the diagnosis or predicted a low risk of cardiorenal syndrome.

Claims: 1

(54) Метод прогнозирования риска кардиоренального синдрома при 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 определяют возраст пациента (V), продолжительность сердечно-сосудистого заболевания (DBCV) и наличие нарушений ритма в анамнезе (TR), проводят клиническое и параклиническое с определением тяжести сердечной недостаточности (IC) и наличие ишемической кардиопатии (CPI), уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), уровня триглицеридов в

2

сыворотке (TRIG) и тиреотропного гормона в сыворотке (TSH), а дискриминантную функцию (F) вычисляют по формуле:

$F= -16{,}775 + 0{,}111 \cdot V + 0{,}145 \cdot NTproBNP + 2{,}205 \cdot TRIG + 1{,}413 \cdot IC + 1{,}693 \cdot TR + 0{,}499 \cdot CPI + 0{,}040 \cdot DBCV + 0{,}082 \cdot TSH$,

в случае, когда $F > 0$ подтверждают диагноз или прогнозируют повышенный риск развития кардиоренального синдрома, а $F < 0$ - исключают диагноз или прогнозируют низкий риск развития кардиоренального синдрома.

П. формулы: 1

Descriere:
(Descrierea se publică in redacția solicitantului)

Invenţia se referă la medicină, în special la cardiologie şi nefrologie.

Numeroase sisteme de organe sunt strâns conectate între ele. În normă, această conexiune ajută la menţinerea homeostaziei şi funcţionării optime a organismului uman. În patologie, însă, organul afectat poate iniţia şi perpetua disfuncţii structurale şi funcţionale în alte organe, cu care se află în conexiune. Astfel, afecţiunile cardiace şi cele renale frecvent coexistă la acelaş pacient în faza acută sau cronică. Studiile observaţionale şi clinice au reuşit să demonstreze că bolile cardiace acute/cronice pot contribui direct la agravarea acută/cronică a bolii renale şi invers.

Diagnosticul de sindrom cardiorenal este o adevărată provocare clinică şi necesită respectarea a două cerinţe: confirmarea afectării concomitente a cordului şi rinichilor şi aprecierea patologiei primare pentru a putea aprecia algoritmul optim de tratament.

În absenţa unor criterii sau ghiduri standardizate, în prezent se utilizează criteriile propuse de Ronco şi Cruz care prevăd diagnosticul iniţial al insuficienţei cardiace conform Ghidului insuficienţei cardiace acute şi cronice din 2016 în asociere cu dovezi de afectare ale funcţiei renale ce pot fi explicate prin prezenta patologiei cardiace (tabel 1) [1].

Algoritmul de diagnostic al sindromului cardiorenal

Tabelul 1

ICC		Debutul BCR
Simptome tipice de IC Semne tipice de IC Reducerea FEVS SAU: FE normală sau moderat redusă şi VS nedilatat, şi/sau disfuncţie diastolică. (ESC,ACC/AHA) NT-proBNP >125 pg/ml		Albuminurie şi/sau RFG < 60ml/min/1,73m^2 (KDIGO/KDOQI) Sau: Progresia BCR Scăderea progresivă a RFG > 5 ml/min/1,73m^2/an, sau > 10 ml/min/1,73m^2/5ani SAU: Creşterea albuminuriei
Plus	Asociere temporală	
Plus	Plauzabilitate patofiziologică	

Pe de altă parte, există multiple formule de estimare a ratei filtrării glomerulare cu utilizarea: creatininei sau cistatinei C. Creatinina este un marker ieftin, accesibil, bine cunoscut, însă are variabilitate înaltă şi o latenţă de răspuns de cca 3 zile. Rata filtrării glomerulare măsurate se poate modifica cu >50% până când rata filtrării glomerulare estimate în baza creatininei ajunge la limita intervalului de referinţă. Pe de alta parte, cistatina C este un marker fidel, cu raspuns imediat şi variabilitate scăzută, însă este costisitor şi greu accesibil. Rezultatele obţinute la estimarea funcţiei renale variază în dependenţă de stadiul acut sau cronic al afectării sau de formula utilizată.

Am examinat funcţia renală la 170 pacienţi prin utilizarea a 10 formule diferite de estimare. Din tabelul 2 putem observă diferenţele de estimare.

Valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuaţii la subiecţi cu sindrom cardiorenal şi fără afectare renală

Tabelul 2

RFG estimată	SCR Medie±SEM	nonSCR Medie±SEM	p
RFG_{cyscr}	43,39±1,29	78,29±1,34	<0,0001
RFG_{cyscrG}	50,92±1,63	91,91±1,89	<0,0001
RFG_{cys}	37,77±1,41	67,64±1,79	<0,0001

RFG_{cysG}	44,34±1,72	79,22±2.17	<0,0001
RFG_{epi}	55,39±2,34	91,93±1.62	<0,0001
RFG_{epiG}	64,74±2,78	108,1±2,51	<0,0001
RFG_{m}	54,27±2,28	94,85±2,49	<0,0001
RFG_{mG}	62,62±2,74	111,19±3,44	<0,0001
$RFG_{100/cistatina}$	60,51±1,79	92,14±2,15	<0,0001
RFG_{CG}	70,37±3,25	125,6±5,06	<0,0001

Pentru diminuarea variabilităţii şi excluderea factorilor de confuzie am decis sa utilizăm formula EPI CKD în baza cistatinei şi creatininei ajustată la greutatea corporală, formula recomandată şi de ghidurile internationale de nefrologie.

Forman (2004) a studiat prevalenţa afectării renale la pacienţi spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. El a identificat factorii de risc ce determină afectarea renală şi a dezvoltat un model de predicţie a afectării renale cu sensibilitatea de 81% şi specificitatea de 62% utilizand anamnesticul de insuficienţă cardiacă, anamnesticul de diabet zaharat, valoarea tensiunii arteriale sistolice, creatinina serica. Curbele supravieţuirii au fost estimate utilizând metoda Kaplan-Meier. Efectul covariaţional a fost evaluat utilizând modelul regresional Cox [2].

Eficienţa aceastei metode se poate datora utilizării creatininei, care este marker de bază pentru diagnosticul afectării renale, deci este necesară o precizare: este aceasta o metodă de predicţie sau o metodă mai complicată de diagnostic. În plus, evoluţia insuficienţei cardiace nu este liniară, dar se asociază frecvent cu decompensări şi insuficienţă cardiacă acută, care induc episoade de insuficienţă renală acută cu creşterea marcată, temporară a creatininei. Aplicarea metodei elaborate de Forman în această situaţie va avea un rezultat fals pozitiv.

Un alt model de predicţie a afectării renale a fost elaborat de Cheng pe o cohortă de 1709 chinezi. Modelul utilizează vârsta, valorile tensionale, clasa funcţională a insuficientei cardiace, proteinuria şi administrarea intravenoasa a furosemidului.

Dezavantajele metodei propuse de Cheng constă în aceea că ea este destinată doar situaţiilor acute (risc de apariţie a insuficienţei renale acute în insuficienţa cardicacă acută, în infarct miocardic sau după chirurgia cardiacă) [3].

Matematic problema fiind formalizată se reduce la deducerea unei reguli, criteriu de discriminare, în baza analizei datelor a două selecţii: pacienţi care nu au afectare renală şi pacienţi care au dezvoltat sindrom cardiorenal tip 2. Folosirea analizei discriminante in analiza datelor statistice ne-a permis să deducem funcţia discriminantă propusă mai jos şi care este pusă în esenţa metodei de pronosticare.

Problema pe care o rezolvă invenţia este obiectivizarea metodei de apreciere a riscului de dezvoltare a sindromului cardiorenal tip 2 în insuficienţa cardiacă cronică cu fracţie de ejecţie intermediară sau redusă (≤49%)pentru o monitorizare mai strictă şi ajustarea tacticii de tratament al pacienţilor cu risc crescut.

Esenţa invenţiei constă în aceea că se identifică vârsta pacientului (V), durata bolii cardiovasculare (DBCV) şi prezenţa tulburărilor de ritm din anamneză (TR), se efectuează examenul clinic şi paraclinic cu determinarea severităţii insuficienţei cardiace (IC) şi prezenţei cardiopatiei ischemice (CPI), nivelului peptidului natriuretic cerebral fragmentul N terminal (NTproBNP), nivelului seric al trigliceridelor (TRIG) şi al hormonului tireotrop seric (TSH), iar funcţia discriminantă (F) se calculează conform formulei:

$$F = -16{,}775 + 0{,}111 \cdot V + 0{,}145 \cdot NTproBNP + 2{,}205 \cdot TRIG + 1{,}413 \cdot IC + 1{,}693 \cdot TR + 0{,}499 \cdot CPI + 0{,}040 \cdot DBCV + 0{,}082 \cdot TSH,$$

în cazul în care $F > 0$ se confirmă diagnosticul sau se pronostichează un risc crescut de sindrom cardiorenal, iar $F < 0$ se exclude diagnosticul sau se pronostichează un risc scăzut de sindrom cardiorenal.

Rezultatul constă în identificarea pacienţilor cu risc crescut de dezvoltare a sindromului cardiorenal la pacienţi cu insuficienţă cardiacă, datorită utilizării în metoda dată a parametrilor paraclinici suplimentari.

Avantajul constă în sporirea exactităţii şi obiectivizării sindromului cardiorenal la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Metoda propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de agravare, indiferent de patologiile renale şi extrarenale coexistente, fapt ce impune o atenţie sporită pentru această categorie de pacienţi cu corijare la timp a programului terapeutic.

La etapa iniţială s-a colectat anamneza (aprecierea varstei, duratei patologiei cardiovasculare, prezenţa tulburărilor de ritm) şi s-a efectuat examenul clinic primar (inclusiv aprecierea severităţii

insuficienţei cardiace şi prezenţei cardiopatiei ischemice), examenul paraclinic în cadrul căruia s-a efectuat dozarea peptidului natriuretic cerebral, dozarea trigliceridelor şi a hormonului tireotrop.

Verificarea funcţiei discriminante s-a efectuat la un lot de 170 pacienţi cu diagnosticul – insuficienţă cardiacă, apreciindu-se funcţia renală prin estimarea ratei filtrării glomerulare prin formula CKD-EPI in baza creatininei şi cistatinei C. Risc crescut de sindrom cardiorenal a fost considerat în cazul în care F > 0 şi si risc scăzut dacă F < 0.

Conform datelor prezentate în tabelul 3, aşteptam rezultat nefavorabil/prezenţa sindromului cardiorenal în 81(47,65%) dintre cazuri, în mod real însă, sindromul cardiorenal a fost diagnosticat la 83(48,82%) pacienţi. Acest fenomen poate fi explicat prin dificultatea de diagnostic şi diferenţele dintre formulele de estimare a ratei filtrării glomerulare utilizate pentru confirmarea diagnosticului de sindrom cardiorenal.

Tabelul 3

Rezultatul real	Rezultatul aşteptat		
	Favorabil	Nefavorabil	Total
Favorabil, persoane (%)	74(83,15%)	13(16,05%)	87(51,18%)
Nefavorabil, persoane (%)	15(16,85%)	68(83,95%)	83(48,82%)
Total, persoane (%)	89(52,35%)	81(47,65%)	170(100%)

Drept indicaţie pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea precoce a pacienţilor cu risc sporit de dezvoltare a sindromului cardiorenal în insuficienţa cardiacă în scopul întocmirii unei tactici precoce de tratament.

Contraindicaţii pentru utilizarea acestei metode nu sunt.

Exemple concrete de realizare

Exemplul 1

Pacientul B., 83 ani, suferă de cardiopatie ischemică (CPI) de 33 ani, 1 an în urmă a suportat un infarct miocardic acut, tulburări de ritm (TR) nu a avut. A fost internat în secţia Cardiologie SCM „Sf.Treime” in stare de gravitate medie, stabilindu-se diagnosticul de insuficienţă cardiacă CF III NYHA (IC = 3). A fost aplicată metoda propusă de cercetare. S-au obţinut următoarele rezultate: V = 83 ani; TRIG = 0 (valoarea trigliceridelor serice 0,97 mmol/l); NTproBNP=3,926 ng/ml; TSH – 4,8.

Valoarea calculată a funcţiei discriminante este de F = 0,65673, adică F>0, ceea ce permite aprecierea unui risc crescut de sindrom cardiorenal. Metoda aplicată a demonstrat coincidenţa diagnosticului cu rezultatul real.

Exemplul 2

Pacienta B., 61 ani, suferă de valvulopatie reumatismală de 22 ani, concomitent are hipertensiune arterială şi tulburări de ritm. Cardiopatie ischemică nu are. A fost internată în secţia Cardiologie SCM „Sf.Treime” in stare de gravitate medie, stabilindu-se diagnosticul de insuficienţă cardiacă CF III NYHA(IC=3). A fost aplicată metoda propusă de cercetare. S-au obţinut următoarele rezultate: V = 61 ani; TRIG = 0 (valoarea trigliceridelor serice 0,71 mmol/l); CPI = 0; NTproBNP = 1,231 ng/ml; TSH – 1,4.

Valoarea calculată a funcţiei discriminante este de F = - 2,89870, adică F<0, fapt care permite aprecierea unui risc scăzut de dezvoltare a sindromului cardiorenal la această pacientă, ceea ce demonstrează coincidenţa rezultatului aşteptat cu rezultatul real.

Exemplul 3

Pacientul Z., 50 ani, suferă de cardiopatie ischemică de 7 ani, de asemenea 7 ani în urmă a suportat un infarct miocardic. Concomitent are hipertensiune arterială, dereglări de ritm nu are. A fost internat în secţia Cardiologie SCM „Sf.Treime” în stare de gravitate medie, fiind stabilit diagnosticul de insuficienţă cardiacă CF II NYHA. A fost aplicată metoda propusă de cercetare. În urma investigaţiilor efectuate s-au obţinut următoarele rezultate: V = 50 ani; TRIG = 1 (valoarea trigliceridelor serice 4,73 mmol/l); CPI = 3; NTproBNP = 0,338ng/ml; TSH – 0,4. Valoarea calculată a funcţiei discriminante este de F = - 0,94919, adică F<0, ceea ce permite aprecierea unui risc scăzut de sindrom cardiorenal, în realitate însă, a fost identificată alterarea funcţiei renale. Fapt ce demonstrează necoincidenţa rezultatului aşteptat cu rezultatul real. Acest fenomen poate fi explicat prin alegerea formulei de estimare şi greutăţii crescute a pacientului (IMC = 38,53kg/m^2). La utilizarea formulei CKD-EPI în baza cistatinei şi creatininei ajustată la greutatea corporală rata filtrării glomerulare a fost de 46 ml/min, ceea ce corespunde diagnosticului de sindrom

cardiorenal, iar la folosirea aceleiaşi formule neajustată la greutatea corporală rata filtrării glomerulare a fost de 60 ml/min, ceea ce exclude diagnosticul.

Având la bază datele obţinute prin estimarea ratei filtrării glomerulare prin formula CKD-EPI în baza creatininei şi cistatinei C la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, metoda de apreciere a riscului propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de agravare, fapt ce impune o atenţie sporită pentru această categorie de pacienţi cu corijare la timp al programului terapeutic.

(56) Referinţe bibliografice citate in descriere:

1. Cruz D. et al. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 in Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib. Nephrol. 2013, No. 182, p. 117-136
2. Forman D., Butler J., Wang Y., Abraham W., O'Connor C., Gottlieb S.S., Loh E., Massie B.M., Rich M.W., Stevenson L.W., Young J.B., Krumholz H.M. Incidence, Predictors at Admission, and Impact of Worsening Renal Function Among Patients Hospitalized With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology, 2004, No. 43(1), 2004, p. 61-67
3. Cheng H., ChenY.. Clinical Prediction Scores for Type 1 Cardiorenal Syndrome Derived and Validated in Chinese Cohorts.Cardiorenal Med. No. 5, 2015, p.12-19

(57) Revendicări:

Metodă de pronostic al riscului de sindrom cardiorenal în insuficienţă cardiacă cu fracţia de ejecţie intermediară şi redusă, care constă în aceea că se identifică vârsta pacientului (V), durata bolii cardiovasculare (DBCV) şi prezenţa tulburărilor de ritm din anamneză (TR), se efectuează examenul clinic şi paraclinic cu determinarea severităţii insuficienţei cardiace (IC) şi prezenţei cardiopatiei ischemice (CPI), nivelului peptidului natriuretic cerebral fragmentul N terminal (NTproBNP), nivelului seric al trigliceridelor (TRIG) şi al hormonului tireotrop seric (TSH), iar funcţia discriminantă (F) se calculează conform formulei:

$$F = -16{,}775 + 0{,}111 \cdot V + 0{,}145 \cdot NTproBNP + 2{,}205 \cdot TRIG + 1{,}413 \cdot IC + 1{,}693 \cdot TR + 0{,}499 \cdot CPI + 0{,}040 \cdot DBCV + 0{,}082 \cdot TSH,$$

unde:

V - varsta pacientului, ani;

DBCV - durata bolii cardiovasculare, ani;

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

TR- prezenţa tulburărilor de ritm din anamneză, unde: 1- prezent, 2 - absent;

CPI- prezenţa cardiopatiei ischemice, unde: 2 - pentru clasa funcţională II, 3 - pentru clasa funcţională III, 4 - pentru clasa funcţională IV;

NTproBNP - nivelul peptidului natriuretic cerebral fragmentul N terminal, ng/ml;

TSH - nivelul hormonului tireotrop seric, mmol/l;

TRIG- nivelul seric al trigliceridelor, mmol/l;

în cazul în care $F > 0$ se confirmă diagnosticul sau se pronostichează un risc crescut de sindrom cardiorenal, iar $F < 0$ - se exclude diagnosticul sau se pronostichează un risc scăzut de sindrom cardiorenal.