



MD 1341 Z 2020.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1341** (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 0121 (22) Data depozit: 2018.12.11</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.06.30, BOPI nr. 6/2019</p>
<p>(71) Solicitanți: 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) Titulari: 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 accidente vasculare 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 estimează rata filtrării glomerulare utilizând formula MDRD (RFGmdrd), se determină durata bolii cardiovasculare (DBCV), frecvența stresului (STRESS) și prezența accidentelor vasculare în anamneză (AVC), se efectuează examenul ecocardiografic cu aprecierea disfuncției ventriculului stâng și

2
diametrului atriului stâng (AS), iar funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei:

$$F = - 11,352 + 1,820 \cdot \text{STRESS} + 2,061 \cdot \text{AVC} + 1,135 \cdot \text{RFGmdrd} + 0,064 \cdot \text{AS} + 0,035 \cdot \text{DBCV},$$

în cazul în care $F < 0$ se pronosticează un risc crescut de accident vascular, iar $F \geq 0$ - un risc scăzut de accident vascular.

Revendicări: 1

MD 1341 Z 2020.01.31

(54) Method for predicting the risk of vascular accidents 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 estimated the glomerular filtration rate using the MDRD (RFGmdrd) formula, is determined the duration of cardiovascular disease (DBCV), the stress frequency (STRESS) and the presence of vascular accidents in the anamnesis (AVC), is conduct the echocardiographic study with the

2
assessment of left ventricular dysfunction and the diameter of the left atrium (AS), and the discriminant function (F) is calculated by the formula:

$$F = - 11,352 + 1,820 \cdot \text{STRESS} + 2,061 \cdot \text{AVC} + 1,135 \cdot \text{RFGmdrd} + 0,064 \cdot \text{AS} + 0,035 \cdot \text{DBCV},$$

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

Claims: 1

(54) Метод прогнозирования риска сосудистых катастроф 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 оценивают скорость клубочковой фильтрации с использованием формулы MDRD (RFGmdrd), определяют продолжительность сердечно-сосудистого заболевания (DBCV), частоту стресса (STRESS) и наличие сосудистых катастроф в анамнезе (AVC), проводят эхокардиографическое исследование с

2
определением дисфункции левого желудочка и диаметра левого предсердия (AS), а дискриминантную функцию (F) вычисляют по формуле:

$$F = - 11,352 + 1,820 \cdot \text{STRESS} + 2,061 \cdot \text{AVC} + 1,135 \cdot \text{RFGmdrd} + 0,064 \cdot \text{AS} + 0,035 \cdot \text{DBCV},$$

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

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, această
 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
 alte organe, cu care se află în conexiune. Astfel, afecțiunile cardiace și cele renale frecvent
 10 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
 ratei de respitalizare la pacienții cardiaci cu afectare renală concomitentă. Arous Salim
 15 (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 riscul de accidente vasculare acute la pacienți cu sindromul cardiorenal tip 2 și
 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 al
 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
 estimează rata filtrării glomerulare utilizând formula MDRD (RFGmdrd), se determină
 durata bolii cardiovasculare (DBCV), frecvența stresului (STRESS) și prezența accidentelor
 vasculare în anamneză (AVC), se efectuează examenul ecocardiografic cu aprecierea
 disfuncției ventriculului stâng și diametrului atriului stâng (AS), iar funcția discriminantă
 (F) se calculează conform formulei:

$$45 \quad F = -11,352 + 1,820 \cdot \text{STRESS} + 2,061 \cdot \text{AVC} + 1,135 \cdot \text{RFGmdrd} + 0,064 \cdot \text{AS} + 0,035 \cdot \text{DBCV},$$

în cazul în care $F < 0$ se pronostichează un risc crescut de accident vascular, iar $F \geq 0$ - un
 risc scăzut de accident vascular.

50 Rezultatul constă în creșterea exactității pronosticării evoluției nefavorabile spre
 accidente vasculare 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
 depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de accidente vasculare acute, fapt ce impune o
 55 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,
 prezenta stresului, anamneșticului de accidente vasculare) și s-a efectuat examenul clinic
 primar, examenul ecocardiografic cu documentarea disfuncției ventriculului stâng (fracția

de ejecție $\leq 49\%$) și modificărilor atriului stâng; determinarea ratei filtrării glomerulare RFGmdrd utilizând formula MDRD. Verificarea funcției discriminante s-a efectuat la un lot de 150 de pacienți cu diagnosticul – insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară sau redusă, apreciindu-se evoluția clinică cu diferit grad de afectare renală pe parcursul a 6
5 luni. Risc scăzut de accident vascular cerebral sau cardiac a fost considerat în cazul în care $F \geq 0$ și risc crescut dacă $F < 0$.

Conform datelor prezentate în tabel, așteptam apariția accidentelor cardio- sau cerebrovasculare acute la 44 (29,33%) dintre pacienți, în mod real însă, după 6 luni de monitorizare accidente vasculare au survenit la 20 de pacienți. Acest fenomen poate fi
10 explicat prin creșterea respitalizării și aderenței la tratament al pacienților cu risc crescut.

Tabel

Rezultatul real	Rezultatul așteptat		
	Favorabil	Nefavorabil	Total
Favorabil, persoane (%)	100 (76,92%)	30(23,08%)	130(86,67%)
Nefavorabil, persoane (%)	6(30,0%)	14(70,0%)	20 (13,33%)
Total, persoane (%)	106(70,67%)	44(29,33%)	150 (100%)

Drept indicație pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea pacienților cu risc sporit de dezvoltare a accidentelor vasculare în scopul întocmirii unei tactici precoce de
15 monitorizare și tratament.

Contraindicații pentru utilizarea acestei metode nu sunt.

Exemple concrete de realizare

Exemplul 1

Pacienta B., 64 ani, s-a internat în secția Cardiologie SCM „Sf.Treime” în stare de
20 gravitate medie, fiind stabilit diagnosticul de insuficiență cardiacă CF II NYHA fără afectarea funcției renale. Din datele anamnestice suferă de afectare cardio-vasculară de 15 ani; 1 an în urmă a suportat un accident vascular cerebral, ocazional are situații stresante. A fost aplicată metoda propusă de cercetare. În urma investigațiilor efectuate s-au obținut următoarele rezultate: RFGmdrd = 2 (rata estimată a filtrării glomerulare 148 ml/min);
25 STRESS=1; DBCV=15 ani; diametrul AS=45mm. Valoarea calculată a funcției discriminante este de $F = -1,796$, adică $F < 0$, ceea ce permite pronosticarea unei evoluții nefavorabile a maladiei, după 1 lună pacienta a suportat un accident vascular repetat, ceea ce demonstrează coincidența pronosticului cu rezultatul clinic nefavorabil.

Exemplul 2

Pacientul C., 64 ani, s-a internat în secția Cardiologie SCM „Sf.Treime” în stare gravă,
30 stabilindu-se diagnosticul de insuficiență cardiacă CF IV NYHA cu afectarea funcției renale. Din datele anamnestice: a suportat un infarct miocardic indefinit în timp, accidente vasculare cerebrale nu a avut. Descrie situații stresante zilnice, însă de intensitate redusă. A fost aplicată metoda propusă de cercetare. S-au obținut următoarele rezultate: RFGmdrd = 1
35 (rata estimată a filtrării glomerulare 44 ml/min); STRESS = 2; DBCV = 7 ani; AS=59 mm. Valoarea calculată a funcției discriminante este de $F = 1,566$, 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, nu a suportat accidente vasculare repetate.

Prin urmare, originalitatea acestei invenții constă în faptul că având la bază datele
40 obținute pe parcurs a 6 luni de supraveghere a pacienților cu insuficiență cardiacă cu sau fără disfuncție renală, metoda propusă pentru pronosticarea riscului de survenire a accidentelor vasculare la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară și redusă, permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc
45 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. Gonzalez P., Comba C., Esteban R., Sanchez A., Afonso A., Perez 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 accident vascular la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție intermediară și redusă, care constă în aceea că se efectuează examenul clinic și paraclinic, unde se estimează rata filtrării glomerulare utilizând formula MDRD (RFGmdrd), se determină durata bolii cardiovasculare (DBCV), frecvența stresului (STRESS) și prezența accidentelor vasculare în anamneză (AVC), se efectuează examenul ecocardiografic cu aprecierea disfuncției ventriculului stâng și diametrului atriului stâng (AS), iar funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei:

$$F = - 11,352 + 1,820 \cdot \text{STRESS} + 2,061 \cdot \text{AVC} + 1,135 \cdot \text{RFGmdrd} + 0,064 \cdot \text{AS} + 0,035 \cdot \text{DBCV};$$

unde:

STRESS - frecvența stresului: 1 - ocazional, 2 - zilnic;

AVC- accidente vasculare în anamneză;

RFGmdrd - rata filtrării glomerulare estimate utilizând formula MDRD, unde: 1 - pentru RFG < 60ml/min; 2 - pentru RFG ≥ 60ml/min;

DBCV - durata bolii cardiovasculare, ani;

AS - diametrul atriului stang, mm,

in cazul in care $F < 0$ se pronostichează un risc crescut de accident vascular, iar $F \geq 0$ - un risc scăzut de accident vascular.