

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Tulburări de ritm și de conducere la femeile cu cardiopatie ischemică

Doctorand **Diana Andrada Gurzău (căs. Irimie)**
Conducător de doctorat **Prof. Dr. Dana Pop**

CUPRINS

| | |
|---|-----|
| INTRODUCERE | 13 |
| STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII | |
| 1. Incidență și prevalență | 17 |
| 2. Mecanisme fiziopatologice | 18 |
| 3. Particularități clinice | 19 |
| 4. Tulburări de ritm în context ischemic | 21 |
| 5. Tulburări de conducere intraventriculară | 24 |
| 6. Particularități ale investigațiilor paraclinice din cardiopatia ischemică la femei | 26 |
| 7. Tratament | 30 |
| 7.1. Terapia medicamentoasă | 30 |
| 7.2. Terapia intervențională | 32 |
| 7.3. Tratamentul în angina microvasculară | 34 |
| 7.4. Tratamentul antiaritmie la femei | 36 |
| 8. Prognosticul femeilor cu cardiopatie ischemică | 38 |
| | |
| CONTRIBUȚIA PERSONALĂ | |
| 1. Ipoteză de lucru/obiective | 47 |
| 2. Metodologie generală | 49 |
| 3. Studiul 1. Profilul clinic, biologic și terapeutic a femeilor cu cardiopatie ischemică microvasculară versus macrovasculară | 53 |
| 3.1. Introducere | 53 |
| 3.2. Ipoteză de lucru/obiective | 55 |
| 3.3. Material și metodă | 55 |
| 3.4. Rezultate | 56 |
| 3.5. Discuții | 62 |
| 3.6. Concluzii | 69 |
| 4. Studiul 2. Rolul IL-6 și ET-1 în apariția bolii coronariene microvasculare și a fibrilației atriale la femei | 71 |
| 4.1. Introducere | 71 |
| 4.2. Ipoteză de lucru/obiective | 74 |
| 4.3. Material și metodă | 74 |
| 4.4. Rezultate | 76 |
| 4.5. Discuții | 85 |
| 4.6. Concluzii | 94 |
| | |
| 5. Studiul 3. Tratamentul medicamentos și intervențional al fibrilației atriale la femeile cu cardiopatie ischemică | 97 |
| 5.1. Introducere | 97 |
| 5.2. Ipoteză de lucru/obiective | 101 |
| 5.3. Material și metodă | 101 |
| 5.4. Rezultate | 102 |
| 5.5. Discuții | 116 |
| 5.6. Concluzii | 128 |
| 6. Studiul 4. Blocul major de ramură stângă - indicator al bolii aterosclerotice coronariene la femei | 131 |
| 6.1. Introducere | 131 |
| 6.2. Ipoteză de lucru/obiective | 132 |
| 6.3. Material și metodă | 132 |
| 6.4. Rezultate | 133 |
| 6.5. Discuții | 146 |
| 6.6. Concluzii | 153 |

| | |
|---|-----|
| 7. Studiul 5. Stratificarea riscului ischemic prin calcularea scorului Duke la femeile cu cardiopatie ischemică și hipotiroidism asociat | 155 |
| 7.1. Introducere | 155 |
| 7.2. Ipoteză de lucru/obiective | 156 |
| 7.3. Material și metodă | 156 |
| 7.4. Rezultate | 157 |
| 7.5. Discuții | 160 |
| 7.6. Concluzii | 164 |
| 8. Concluzii generale | 167 |
| 9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei | 169 |
| REFERINȚE | 171 |

CUVINTE CHEIE

Cardiopatie ischemică, angină microvasculară, sex feminin, fibrilație atrială, bloc major de ramură stângă, biomarkeri, IL-6, ET-1, scorul Duke, hipotiroidism

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Lucrarea respectă structura clasică, și anume o parte generală care este formată din aspecte teoretice cu privire la incidența și prevalența bolii coronariene, particularitățile clinice ale cardiopatiei ischemice la sexul feminin, ale tulburărilor de ritm și tulburărilor de conducere intraventriculare, mai exact ale blocului major de ramură stângă în context ischemic. De asemenea, sunt sintetizate și particularități ale investigațiilor paraclinice cu rol important în diagnosticul cardiopatiei ischemice la femei, dar și detalii ale tratamentului medicamentos, intervențional sau chirurgical, însă și al tratamentului antiaritmie. În cele din urmă, partea generală se încheie prin prezentarea celor mai noi date despre prognosticul acestor paciente, dar și despre particularități ale recuperării cardiovasculare la femei. Motivul principal pentru care am ales această temă este reprezentat de faptul că boala coronariană ischemică, deși este în continuare principala cauză de deces la nivel mondial și european, înregistrându-se într-un procent mai mare la femei decât la bărbați (49% versus 40%), este subevaluată, subdiagnosticată și tratată suboptimal atât din punct de vedere al tratamentului medicamentos, cât și al celui de revascularizare percutanată sau chirurgicală. Totodată, la femei există această particularitate a prezenței de până la 5 ori mai mari a bolii coronariene prin afectare microvasculară, patologie care prezintă în continuare extrem de multe lacune referitoare la prezentarea clinică, la evoluție și prognostic. De asemenea, această formă de afectare coronariană este frecvent subtratată, în pofida faptului că simptomatologia este de cele mai multe ori mai greu de controlat comparativ cu boala prin afectare obstructivă coronariană, ceea ce atrage după sine și o calitate mult mai proastă a vieții acestor paciente. Relația dintre cardiopatia ischemică și tulburările de ritm, în mod special fibrilația atrială, este una bidirecțională, cu implicații clinice și terapeutice extrem de importante. Și datorită acestor implicații clinice, dar mai

ales terapeutice, precum risc mai mare de sângerare la administrarea tratamentului anticoagulant, dar și riscul mai mare de complicații post-ablație pe cateter descris în literatură, femeile se încadrează tot în categoria pacienților subtratați. O altă entitate patologică strâns asociată cu cardiopatia ischemică, fiind considerată chiar un echivalent de boală coronariană, este reprezentată de blocul major de ramură stângă, o tulburare de conducere intraventriculară. Scopul nostru a fost acela de a analiza dacă într-adevăr acesta este un marker al bolii aterosclerotice la femei sau, mai degrabă, se asociază cu boala arterelor coronare mici.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Cea de-a doua parte este reprezentată de capitolul de contribuții personale, care începe prin prezentarea obiectivelor studiului, și anume: caracterizarea profilului clinic, biologic și terapeutic al femeilor cu angină microvasculară, identificarea rolului biomarkerilor IL-6 și ET-1 în determinismul, dar și diagnosticul bolii coronariene microvasculare și a fibrilației atriale la femei, analizarea particularităților tratamentului medicamentos și în mod deosebit al celui intervențional al fibrilației atriale la femeile cu cardiopatie ischemică, studierea blocului major de ramură stângă ca indicator al bolii aterosclerotice coronariene la femei și stabilirea importanței utilizării scorului DUKE în stratificarea riscului ischemic la femeile cu cardiopatie ischemică și hipotiroidism asociat. Aceste obiective sunt structurate în 5 studii clinice.

STUDIUL 1. Profilul clinic, biologic și terapeutic al femeilor cu cardiopatie ischemică microvasculară versus macrovasculară

Primul studiu a inclus un total de 150 de paciente, diagnosticate conform ghidurilor în vigoare cu cardiopatie ischemică. Pe baza rezultatului coronarografiei, acestea au fost împărțite în 2 grupuri, 100 de paciente în grupul cu afectare coronariană microvasculară, iar 50 de paciente în grupul cu afectare macrovasculară sau boală obstructivă aterosclerotică coronariană. Au fost analizate caracteristicile demografice, clinice, biologice, paraclinice și terapeutice. S-a observat că femeile cu angină microvasculară au fost mai tinere, au prezentat mai frecvent simptomatologie anginoasă atipică, în timp ce pacientele cu afectare obstructivă coronariană au prezentat asociat mai multe comorbidități importante, precum hipertensiunea arterială și diabetul zaharat. Din punct de vedere al profilului lipidic, nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri, cu excepția nivelului de HDL-colesterol, care a fost semnificativ mai mic în cel de-al doilea grup. Ischemia de repaus înregistrată pe electrocardiogramă a fost mai comună în grupul cu afectare macrovasculară, în timp ce testul de efort a fost mai frecvent pozitiv în grupul cu angină microvasculară. Diferențe au fost evidențiate și asupra parametrilor ecocardiografici, la femeile cu boală obstructivă coronariană decelându-se tulburări de cinetică parietală mai evidente și într-o pondere mai mare, cu o funcție sistolică mai depreciată comparativ cu pacientele cu afectare microvasculară. Din punct de vedere al tratamentului, angina microvasculară este în continuare subtrată, pacientele din acest

grup primind într-un procent mai mic medicație beta-blocantă, nitrați, statine și antiagregante plachetare. Un aspect îmbucurător a fost observat în grupul pacienților cu boală obstructivă coronariană, care au beneficiat într-un procent mare de revascularizare percutanată, cu implantarea predominantă a stenturilor farmacologice.

STUDIUL 2. Rolul IL-6 și al ET-1 în apariția bolii coronariene microvasculare și a fibrilației atriale la femei

În această cercetare am analizat un total de 90 de paciente, diagnosticate cu boală coronariană ischemică, împărțite în două grupuri, cu angină microvasculară și cu boală obstructivă coronariană. Tuturor pacienților li s-au dozat concentrațiile plasmatice ale IL-6 și ale ET-1. Valoarea medie a IL-6 a fost semnificativ crescută comparativ cu valoarea de referință în ambele grupuri, dar fără a exista diferențe între cele două tipuri de afectare coronariană. Nivelul de ET-1 s-a menținut în limite normale pentru ambele grupuri. Analizând valoarea IL-6 în funcție de magnitudinea leziunilor coronariene, am observat că valoarea a fost similară în cazul anginei microvasculare, bolii coronariene univasculară și bivasculară, dar semnificativ mai mare în cazul pacienților cu boală coronariană multivasculară. Nivelul de ET-1 nu s-a asociat cu magnitudinea leziunilor coronariene. Așadar, la pacientele cu suspiciune crescută de angină microvasculară, la care nu se poate testa invaziv disfuncția microvasculară, un nivel moderat-crescut al concentrației IL-6 ar putea fi considerat un marker și un predictor al bolii microvasculare coronariene, în timp ce o valoare important crescută ar putea fi un marker al bolii coronariene multivasculară. Deși ET-1 nu pare a fi un biomarker atât de fidel al cardiopatiei ischemice, acesta ar putea fi un marker al disfuncției sistolice la femeile cu angină microvasculară. Totodată, la femeile cu leziuni aterosclerotice macrovasculare ar fi de preferat terapia de revascularizare coronariană percutanată, deoarece tratamentul chirurgical se asociază pe termen lung cu un nivel mai ridicat al inflamației, exprimat printr-un nivel crescut al IL-6. De asemenea, la femeile cu boală ischemică coronariană, apariția fibrilației atriale a fost independentă de nivelul plasmatic al celor doi biomarkeri.

STUDIUL 3. Tratamentul medicamentos și intervențional al fibrilației atriale la femeile cu cardiopatie ischemică

Studiul 3 s-a axat pe identificarea particularităților tratamentului medicamentos și intervențional al fibrilației atriale la femeile cu cardiopatie ischemică. Au fost analizați 55 de pacienți, diagnosticați cu boală coronariană ischemică și fibrilație atrială, care au fost supuși procedurii de ablație. 29 au fost femei și 26 au fost bărbați. Au fost analizate datele demografice, clinice, biologice, paraclinice, dar mai ales date cu privire la tratamentul medicamentos, conversia electrică și la tratamentul intervențional. S-a constatat că la femeile cu cardiopatie ischemică, simptomatologia secundară prezenței fibrilației atriale a fost mai atipică, reprezentată cu precădere de scăderea toleranței la efort și de dispnee. Fumatul și consumul de alcool au fost factori de risc pentru fibrilația atrială, dar în special pentru bărbați. Și în prezența fibrilației atriale, la femei predomină boala arterelor coronare mici, în timp ce la bărbați aceasta s-a asociat mai mult cu boala obstructivă

coronariană. Din punct de vedere al investigațiilor paraclinice, ecocardiografice, la bărbați se înregistrează diametre mai mari ale atriului stâng și ventriculului stâng, urechiușei stângi și velocități mai mari la acest nivel, în timp ce la femei se vizualizează mai frecvent foramen ovale patent, iar după evaluarea angio-CT se pare că acestea prezintă mai multe variații anatomice ale venelor pulmonare, precum trunchiul venos comun. Cu privire la particularitățile tratamentului fibrilației atriale, nu s-au înregistrat diferențe între cele două sexe referitor la tratamentul administrat pentru controlul frecvențelor cardiace. Riscul tromboembolic și cel de sângerare au fost de asemenea similare în cele două grupuri, dar femeile au primit într-o pondere mai mare AVK decât NOAC. Despre controlul ritmului cardiac, s-a constatat că femeile beneficiază mai frecvent de conversie medicamentoasă, în timp ce la bărbați se realizează într-o pondere semnificativ mai mare conversie electrică pentru controlul ritmului cardiac. Elementul principal pe care ne-am axat în acest studiu a fost evaluarea particularităților tratamentului intervențional, și anume a ablației pe cateter. Indicația pentru realizarea procedurii s-a efectuat la femei pentru fibrilație atrială recurentă, în timp ce la bărbați s-a efectuat pentru forma paroxistică și persistentă a fibrilației atriale. Însă, femeile beneficiază după o perioadă semnificativ mai lungă decât bărbații de această procedură, iar factorii responsabili de această latență s-au corelat cu simptomatologia mai atipică, respectiv scăderea toleranței la efort, dar și numărul mai mare de antiaritmice încercate anterior procedurii de ablație. Totodată, a fost demolată ipoteza conform căreia femeile beneficiază de această procedură într-un număr mai redus datorită complicațiilor post-procedurale mai importante. În studiul nostru, doar 5 pacienți din cei 55 au prezentat complicații ușoare, precum hematom femural sau colecție pericardică în cantitate mică, fără a exista diferențe între cele două sexe. Un alt aspect constatat în studiul de față a fost reprezentat de faptul că, intra-procedural, femeile necesită într-o pondere mai mare administrarea de șoc electric. La 3 luni post-procedural, toți pacienții au fost chestionați despre calitatea vieții post-ablație, totodată, analizându-se și prezența recidivei la 3 luni. Cu privire la calitatea vieții, aceasta a fost semnificativ ameliorată după ablația pe cateter, pentru ambele sexe, cu o reprezentare mai importantă la sexul feminin. Referitor la factorii de risc responsabili de recidiva fibrilației am observat că aceștia sunt reprezentanți de forma afectării coronariene, respectiv boala obstructivă pare a fi un factor de risc, comparativ cu boala microvasculară coronariană. Iar un al doilea factor de risc pentru recidivă, însă doar la sexul masculin, ar fi și valoarea velocității fluxului sangvin de la nivelul urechiușei stângi.

STUDIUL 4. Blocul major de ramură stângă – indicator al bolii aterosclerotice coronariene la femei

În această cercetare au fost evaluați 70 de pacienți, atât de sex feminin, cât și de sex masculin, cu simptomatologie înalt sugestivă pentru ischemie miocardică, care au fost supuși angiografiei coronariene. Nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri cu privire la profilul factorilor de risc, cu excepția fumatului, nivelului acidului uric și al VSH-ului, care au fost mai bine reprezentate la sexul masculin. Electrocardiografic, durata complexului QRS al BRS-ului a fost semnificativ mai mare la bărbați decât la femei.

Atunci când am corelat rezultatul angiografiei coronariene cu prezența BRS-ului, am constatat că acesta se asociază mai frecvent cu disfuncția microvasculară decât cu boala aterosclerotică coronariană, asociere mai puternică în special în rândul femeilor. Așadar, BRS-ul asociat cu simptomatologie anginoasă ar putea fi considerat un marker al afectării microvasculare la femei. Un alt aspect important identificat a fost acela că durata complexului QRS din cadrul blocului major de ramură stângă se asociază în mod direct cu diametrele ventriculare, iar în mod indirect cu funcția sistolică, respectiv, cu cât lărgimea BRS-ului este mai mare, cu atât funcția sistolică este mai depreciată. Această asociere a fost semnificativă în cazul ambelor sexe, dar cu o valoare mai importantă la reprezentantele sexului feminin. Se spune că prezența blocului major de ramură stângă este un factor de prognostic negativ. În cercetarea de față, prognosticul pacienților cu BRS evaluat prin apariția insuficienței cardiace nu a fost influențat de vârstă, sex sau de comorbiditățile asociate.

STUDIUL 5. Stratificarea riscului ischemic prin calcularea scorului Duke la femeile cu cardiopatie ischemică și hipotiroidism asociat

În final, cel de-al 5-lea studiu a evaluat importanța utilizării scorului DUKE în stratificarea riscului ischemic la femeile cu cardiopatie ischemică și hipotiroidism asociat. În primul rând, alegerea hipotiroidismului asociat a avut la bază faptul că această patologie este strâns legată atât de boala coronariană, cât și de riscul de tulburări de ritm. Lotul a cuprins 150 de paciente, cu test de efort pozitiv și coronagrafie efectuată, care au fost împărțite în două grupuri, cu și fără hipotiroidism asociat. Femeile cu hipotiroidism asociat prezintă mai multe comorbidități importante asociate, precum hipertensiunea arterială și diabetul zaharat, dar și un nivel mai redus al HDL-colesterolului. În funcție de tipul afectării coronariene, femeile fără hipotiroidism au asociat într-un procent mai mare boala arterelor coronare mici, în timp ce prezența hipotiroidismului s-a asociat cu o boală aterosclerotică mai avansată, respectiv cu boală coronariană trivasculară. Prevalența tulburărilor de ritm și cea a tulburărilor de conducere intraventriculare nu a fost influențată de prezența bolii tiroidiene. Valoarea medie a scorului DUKE nu a diferit în funcție de prezența sau absența bolii tiroidiene. Dar, din punct de vedere al riscului ischemic evaluat prin scorul DUKE, pacientele din clasa de risc înalt au fost cele cu hipotiroidism asociat. Deopotrivă, la pacientele cu afectare macrovasculară, asocierea hipotiroidismului și a scorului DUKE cu risc înalt tinde să ducă la o afectare coronariană multivasculară. O constatare importantă a fost legată de terapia de substituție tiroidiană, lipsa substituției tiroidiene fiind asociată cu un scor DUKE cu risc înalt, care atrage astfel după sine și un risc ischemic mai înalt. În concluzie, scorul DUKE, aplicat la femeile cu boală coronariană și hipotiroidism, poate identifica pacientele la risc înalt de ischemie.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Ținând cont de elementele de originalitate aduse de lucrarea de față, principalele concluzii pot fi formulate astfel:

- Femeile cu boală coronariană ischemică microvasculară sunt mai tinere și prezintă mai frecvent durere retrosternală atipică, cu mai puține comorbidități, însă cu predominanța rezultatului pozitiv la testul de efort. Din punct de vedere terapeutic, acestea rămân în continuarea subtratate.
- La pacientele cu suspiciune crescută de angină microvasculară, la care nu se poate testa invaziv disfuncția microvasculară, nivelul de IL-6 ar putea fi considerat un marker și un predictor al bolii microvasculare. În același timp, nivelul de ET-1 ar putea fi mai degrabă un marker al disfuncției sistolice pentru aceste paciente, și nu un marker al bolii ischemice. Totodată, am demonstrat că acești doi biomarkeri nu au rol în determinismul fibrilației atriale la pacienții cu boală coronariană asociată.
- Tratamentul intervențional al fibrilației atriale la femeile cu cardiopatie ischemică se realizează mult mai tardiv față de bărbați, întârziere care ar putea fi data de simptomatologia mai atipică, dar și de un număr mai mare de antiaritmice încercate anterior procedurii de ablație.
- Blocul major de ramură stângă însoțit de simptomatologie sugestivă pentru ischemie miocardică ar fi mai degrabă un marker al bolii microvasculare decât al celei aterosclerotice coronariene, dar și un marker al disfuncției sistolice, în special în rândul pacienților de sex feminin.
- Utilizarea scorului DUKE este extrem de importantă, mai ales la femeile cu boală coronariană și comorbidități ce implică un risc ischemic crescut, precum hipotiroidismul, pentru a putea identifica pacientele la risc înalt de ischemie.

PhD THESIS SUMMARY

**Rhythm and conduction disorders in
women with ischemic heart disease**

PhD student : **Diana Andrada Gurzău (căs. Irimie)**

PhD supervisor : **Prof. Dr. Dana Pop**

TABLE OF CONTENTS

| | |
|--|-----|
| INTRODUCTION | 13 |
| CURRENT STATE OF KNOWLEDGE | |
| 1. Incidence and prevalence | 17 |
| 2. Pathophysiological mechanisms | 18 |
| 3. Clinical particularities | 19 |
| 4. Rhythm disorders in an ischemic context | 21 |
| 5. Intraventricular conduction disorders | 24 |
| 6. Particularities of paraclinical investigations in ischemic heart disease in women | 26 |
| 7. Treatment | 30 |
| 7.1. Pharmacological treatment | 30 |
| 7.2. Interventional therapy | 32 |
| 7.3. Treatment of microvascular angina | 34 |
| 7.4. Antiarrhythmic treatment in women | 36 |
| 8. Prognosis of women with ischemic heart disease | 38 |
| | |
| PERSONAL CONTRIBUTION | |
| 1. Hypothesis/Objectives | 47 |
| 2. General methodology | 49 |
| 3. Study 1. Clinical, biological, and therapeutic profile of women with microvascular versus macrovascular ischemic heart disease | 53 |
| 3.1. Introduction | 53 |
| 3.2. Hypothesis/objectives | 55 |
| 3.3. Materials and methods | 55 |
| 3.4. Results | 56 |
| 3.5. Discussion | 62 |
| 3.6. Conclusions | 69 |
| 4. Study 2. The role of IL-6 and ET-1 in the occurrence of microvascular ischemic heart disease and atrial fibrillation in women | 71 |
| 4.1. Introduction | 71 |
| 4.2. Hypothesis/objectives | 74 |
| 4.3. Materials and methods | 74 |
| 4.4. Results | 76 |
| 4.5. Discussions | 85 |
| 4.6. Conclusions | 94 |
| | |
| 5. Study 3. Pharmacological and interventional treatment of atrial fibrillation in women with ischemic heart disease | 97 |
| 5.1. Introduction | 97 |
| 5.2. Hypothesis/objectives | 101 |
| 5.3. Materials and methods | 101 |
| 5.4. Results | 102 |
| 5.5. Discussion | 116 |
| 5.6. Conclusions | 128 |
| | |
| 6. Study 4. Major left bundle branch block - indicator of coronary atherosclerotic disease in women | 131 |
| 6.1. Introduction | 131 |
| 6.2. Hypothesis/objectives | 132 |
| 6.3. Materials and methods | 132 |

| | |
|--|-----|
| 6.4. Results | 133 |
| 6.5. Discussions | 146 |
| 6.6. Conclusions | 153 |
| 7. Study 5. Ischemic risk stratification by calculating the Duke score in women with ischemic heart disease and associated hypothyroidism | 155 |
| 7.1. Introduction | 155 |
| 7.2. Hypothesis/objectives | 156 |
| 7.3. Materials and methods | 156 |
| 7.4. Results | 157 |
| 7.5. Discussions | 160 |
| 7.6. Conclusions | 164 |
| 8. General conclusions | 167 |
| 9. Originality and innovative contributions of the thesis | 169 |
| REFERENCES | 171 |

KEYS WORDS

Ischemic heart disease, microvascular angina, female gender, atrial fibrillation, major left bundle branch block, biomarkers, IL-6, ET-1, DUKE score, hypothyroidism

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The paper follows the classical structure, namely a general part that consists of theoretical aspects regarding the incidence and prevalence of coronary heart disease, the clinical features of ischemic heart disease in females, rhythm disorders and intraventricular conduction disorders, more precisely, of the major bundle branch block in ischemic context. Also, the particularities of the paraclinical investigations with an important role in the diagnosis of ischemic heart disease in women are summarized, as well as details of the medicinal, interventional or surgical treatment, but also of the antiarrhythmic treatment. Finally, the general part ends with the presentation of the latest data on the prognosis of these patients, but also on the particularities of cardiovascular recovery in women.

The main reason I chose this topic is that ischemic coronary heart disease, although it is still the leading cause of death worldwide and in Europe, is more prevalent in women than in men (49% versus 40%), is still underestimated, underdiagnosed and treated suboptimally both in terms of drug treatment and percutaneous or surgical revascularization. At the same time, in women there is this particularity of the presence of up to 5 times higher of microvascular ischemic heart disease, a pathology that still has extremely many gaps, regarding the clinical presentation, evolution and prognosis.

Also, this form of coronary heart disease is often underestimated, despite the fact that the symptoms are often more difficult to control compared to obstructive coronary heart disease, which leads to a much worse quality of life for these patients. The relationship between ischemic heart disease and arrhythmias, especially atrial fibrillation,

is bidirectional, with extremely important clinical and therapeutic implications. And due to these clinical implications, but especially therapeutic implications, such as a higher risk of bleeding when taking anticoagulant therapy, but also a higher risk of post catheter ablation complications described in the literature, women also fall into this category of undertreated patients. Another pathological entity closely associated with ischemic heart disease, being considered even an equivalent of coronary heart disease, is the major left bundle branch block, an intraventricular conduction disorder. Our aim was to examine whether this is indeed a marker of atherosclerotic disease in women, or rather it is associated with microvascular ischemic heart disease.

PERSONAL CONTRIBUTION

The second part of this thesis is represented by the chapter of personal contributions, which begins by presenting the objectives of the study, namely: characterizing the clinical, biological and therapeutic profile of women with microvascular angina, identifying the role of IL-6 and ET-1 biomarkers in the determinism, but also in and the diagnosis of microvascular ischemic heart disease and atrial fibrillation in women, the analysis of the particularities of the medical treatment and especially of the intervention treatment of atrial fibrillation in women with ischemic heart disease, the study of major left bundle branch block as an indicator of coronary atherosclerotic disease in women and the importance of using the DUKE score in the stratification of ischemic risk in women with ischemic heart disease and associated hypothyroidism. These objectives are structured in 5 clinical trials/studies.

STUDY 1. Clinical, biological, and therapeutic profile of women with microvascular versus macrovascular ischemic heart disease

This first study included a total of 150 patients diagnosed according to current guidelines, with ischemic heart disease. Based on the coronary angiography result, they were divided into 2 groups, 100 patients in the group with microvascular ischemic heart disease, and 50 patients in the group with macrovascular disease or obstructive atherosclerotic coronary disease. Demographic, clinical, biological, paraclinical, and therapeutic characteristics were analyzed. Women with microvascular angina were found to be younger, more likely to experience atypical angina symptoms, while patients with coronary obstructive heart disease were associated with several important comorbidities such as hypertension and diabetes. In terms of lipid profile, there were no significant differences between the two groups, except for the level of HDL-cholesterol, which was significantly lower in the second group. Electrocardiogram resting ischemia was more common in the macrovascular impairment group, while the exercise test was more frequently positive in the microvascular angina group. Differences were also highlighted in the echocardiographic parameters, in women with coronary obstructive disease more obvious parietal kinetics disorders and in a higher proportion was found, and also a more reduced systolic function compared to patients with microvascular angina. Regarding the

treatment, microvascular angina is still undertreated, with patients in this group receiving a lower percentage of beta-blocker medication, nitrates, statins and antiplatelet agents. A pleasing aspect was observed in the group of patients with obstructive coronary heart disease, who benefited in a high percentage of percutaneous revascularization, with the predominant implantation of pharmacological stents.

STUDY 2. The role of IL-6 and ET-1 in the occurrence of microvascular ischemic heart disease and atrial fibrillation in women

In this research we analyzed a total of 90 patients diagnosed with ischemic coronary heart disease, divided into two groups, with microvascular angina and obstructive coronary heart disease. Plasma concentrations of IL-6 and ET-1 were measured in all patients. The mean IL-6 value was significantly elevated compared to the baseline in both groups, but there were no differences between the two types of coronary heart disease. The level of ET-1 was maintained within normal limits for both groups. Analyzing the IL-6 value according to the magnitude of coronary lesions, we found that the value was similar in microvascular angina, univascular and bivascular coronary heart disease, but significantly higher in patients with multivascular coronary heart disease. The level of ET-1 was not associated with the magnitude of the coronary lesions. Therefore, in patients with high suspicion of microvascular angina, in whom microvascular dysfunction cannot be invasively tested, a moderately-elevated level of IL-6 may be considered a marker and predictor of microvascular angina, while a significantly increased concentration of IL-6 could be a marker of multivascular coronary heart disease. Although ET-1 does not appear to be such a reliable biomarker of ischemic heart disease, it may be a marker of systolic dysfunction in women with microvascular angina. At the same time, in women with macrovascular atherosclerotic lesions, percutaneous coronary revascularization therapy would be preferable, because surgical treatment is associated in the long term with a higher level of inflammation, expressed by an increased level of IL-6. Also, in women with ischemic coronary heart disease, the onset of atrial fibrillation was independent of the plasma levels of the two biomarkers.

STUDY 3. Pharmacological and interventional treatment of atrial fibrillation in women with ischemic heart disease

Study 3 focused on identifying the particularities of pharmacological and interventional treatment of atrial fibrillation in women with ischemic heart disease. A total of 55 patients diagnosed with ischemic coronary heart disease and atrial fibrillation who underwent the catheter ablation procedure were examined. 29 were women and 26 were men. Demographic, clinical, biological, paraclinical data were analyzed, but especially data on pharmacological treatment, electrical conversion and interventional treatment. It was found that in women with microvascular ischemic heart disease, the symptoms secondary to the presence of atrial fibrillation were more atypical, mainly due to decreased exercise tolerance and dyspnea. Smoking and alcohol consumption were risk factors for atrial fibrillation but especially for men. And in the presence of atrial fibrillation, in women the

microvascular ischemic disease predominates, while in men it has been more closely associated with obstructive coronary heart disease. From the point of view of paraclinical, echocardiographic investigations, men have larger diameters of the left atrium and left ventricle, left atrial appendage and higher velocities at this level, while women are more frequently seen with patent oval foramen, and after evaluation by angio-CT, women appear to have several anatomical variations of the pulmonary veins, such as the common venous trunk. Analyzing the particularities of the atrial fibrillation treatment, there were no differences between the two sexes regarding the treatment administered for the heart rate control. Thromboembolic and bleeding risk were also similar in the two groups, but women received a higher share of AVK than NOAC. Regarding the rhythm control, it has been found that women benefit more frequently from pharmacological conversion, while men perform a significantly higher share of electrical conversion for rhythm control. The main element we focused on in this study was the evaluation of the particularities of the interventional treatment, namely the catheter ablation. The indication for the procedure was performed in women for recurrent atrial fibrillation, while in men it was performed for the paroxysmal and persistent form of atrial fibrillation. However, women benefit from this procedure after a significantly longer period of time than men, and the factors responsible for this latency were correlated with more atypical symptoms, namely decreased exercise tolerance, but also higher number of antiarrhythmics tried before the ablation procedure. At the same time, the hypothesis that women benefit from this procedure in a smaller number due to more important post-procedural complications was demolished. In our study, only 5 patients out of 55 had mild complications, such as femoral hematoma or small amount of pericardial collection, with no differences between the sexes. Another aspect found in the present study was that during the procedure, women require a greater share of the administration of electric shock. At 3 months after ablation, all patients were asked about the quality of life post-ablation, and about the presence of atrial fibrillation recurrence. Regarding the quality of life, it was significantly improved after catheter ablation, for both sexes, with a more important representation in females. Analyzing the risk factors responsible for atrial fibrillation recurrence, we noticed that they are represented by the form or type of coronary heart disease, respectively the obstructive coronary heart disease form seems to be a risk factor, compared to microvascular ischemic heart disease form. And a second risk factor for the recurrence of atrial fibrillation, but only in males, would be the left atrial appendage Doppler velocity value.

STUDY 4. Major left bundle branch block – indicator of coronary atherosclerotic disease in women

In this study, 70 patients were evaluated, both female and male, with major bundle branch block and symptoms highly suggestive of myocardial ischemia, who underwent coronary angiography. There were no significant differences between the two groups in the profile of risk factors, with the exception of smoking, uric acid and ESR, which were better represented in males. Electrocardiographically, the duration of the LBBB QRS complex was significantly longer in men than in women. When we correlated the result of coronary

angiography with the presence of major LBBB, we found that it is more frequently associated with microvascular dysfunction than with coronary atherosclerotic disease, a stronger association especially among women. Therefore, major LBBB associated with angina symptoms could be considered a marker of microvascular angina in women. Another important aspect identified was that the duration of the QRS complex within the major left bundle branch block is directly associated with ventricular diameters, and indirectly with systolic function, respectively, the greater the width of the LBBB, the more decreased the systolic function is. This association was significant for both sexes, but with a greater value for women. The presence of the major left bundle branch block is said to be a negative prognostic factor. In the present study, the prognosis of patients with LBBB assessed by the occurrence of heart failure was not influenced by age, sex or associated comorbidities.

STUDY 5. Ischemic risk stratification by calculating the Duke score in women with ischemic heart disease and associated hypothyroidism

Finally, the 5th study assessed the importance of using the DUKE score in stratifying ischemic risk in women with ischemic heart disease and associated hypothyroidism. First, the choice of associated hypothyroidism was based on the fact that this pathology is closely related to both coronary heart disease and the risk of arrhythmias. The group included 150 patients, with a positive exercise stress testing and a coronangiography performed, who were divided into two groups, with and without associated hypothyroidism. Women with associated hypothyroidism have several major associated comorbidities, such as arterial hypertension and diabetes, as well as lower HDL-cholesterol levels. Depending on the type of coronary artery disease, women without hypothyroidism were associated with a higher percentage of microvascular ischemic heart disease, while the presence of hypothyroidism was associated with more advanced atherosclerotic disease and three-vessels coronary heart disease, respectively. The prevalence of arrhythmias and intraventricular conduction disorders was not influenced by the presence of thyroid disease. The mean DUKE score did not differ depending on the presence or absence of thyroid disease. However, in terms of the ischemic risk assessed by the DUKE score, the patients in the high-risk class were those with associated hypothyroidism. Similarly, in patients with macrovascular impairment, the combination of hypothyroidism and high-risk DUKE score tends to lead to multivessel coronary artery disease. One important finding was related to thyroid replacement therapy, with a lack of thyroid replacement being associated with a high-risk DUKE score, which in turn leads to a higher ischemic risk. In conclusion, the DUKE score, applied to women with coronary heart disease and hypothyroidism, can identify patients at high risk for ischemia.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

Taking into account the elements of originality brought by this thesis, the main conclusions can be formulated as follows:

- Women with microvascular ischemic heart disease are younger, and have more atypical retrosternal pain, with fewer comorbidities, but with a predominance of positive test result. From a therapeutic point of view, they remain suboptimally treated.
- In patients with suspected microvascular angina, in whom microvascular dysfunction cannot be invasively tested, IL-6 levels may be considered a marker and predictor of microvascular disease. While the level of ET-1 may be a marker of systolic dysfunction for these patients, not a marker of ischemic disease. At the same time, we demonstrated that these two biomarkers have no role in the determination of atrial fibrillation in patients with associated coronary heart disease.
- Interventional treatment of atrial fibrillation in women with ischemic heart disease is performed much later than men, a delay that could be due to more atypical symptoms, but also a greater number of antiarrhythmics tried before the ablation procedure.
- The major left bundle branch block, accompanied by symptoms suggestive of myocardial ischemia, would be a marker of microvascular disease rather than coronary atherosclerotic disease, but also a marker of systolic dysfunction, especially among female patients.
- The use of the DUKE score is extremely important, especially in women with coronary heart disease and comorbidities that involve an increased ischemic risk, such as hypothyroidism, in order to be able to identify patients at high risk of ischemia.