

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "TULIU HAȚIEGANU"
CLUJ-NAPOCA
CATEDRA DE CARDIOLOGIE- RECUPERARE

Tratamentul insuficienței cardiace cronice- între ghiduri și practică

Rezumatul lucrării

Conducător științific: **Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea**

Doctorand: **Oana-Maria Penciu**

Cluj-Napoca, 2011

Cuprins

INTRODUCERE.....	6
PARTEA I - ADERENȚA MEDICILOR SPECIALIȘTI CARDIOLOGI DIN CADRUL SPITALULUI CLINIC DE RECUPERARE SECȚIA CARDIOLOGIE CLUJ-NAPOCA LA RECOMANDĂRILE GHIDURILOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL ICC ELABORATE DE SOCIETATEA EUROPEANĂ DE CARDIOLOGIE ÎN 2005, LA PACIENȚII INTERNAȚI CU DIAGNOSTICUL DE ICC, ÎN DECURSUL ANULUI 2006.....	7
I.1Introducere	7
I.2Obiective	7
I.3Material și metodă	7
I.4 Rezultate si discuții	7
I.5Concluzii	8
PARTEA a II- a – ADERENȚA MEDICILOR SPECIALIȘTI CARDIOLOGI DIN CADRUL SPITALULUI CLINIC DE RECUPERARE SECȚIA CARDIOLOGIE CLUJ-NAPOCA LA RECOMANDĂRILE GHIDURILOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL ICC ELABORATE DE SOCIETATEA EUROPEANĂ DE CARDIOLOGIE ÎN 2008, LA PACIENȚII INTERNAȚI CU DIAGNOSTICUL DE ICC, ÎN DECURSUL ANULUI 2009.....	9
II.1 Introducere	9
II.2 Obiective	9
II.3 Material și metodă	9
II.4 Rezultate si discutii	9
II.5 Concluzie	10
PARTEA a III- a- CURSUL NATURAL AL IMPLEMENTĂRII GHIDURILOR DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT AL ICC ELABORATE DE SOCIETATEA EUROPEANĂ DE CARDIOLOGIE (GHIDURILE ESC 2005 ȘI GHIDURILE ESC 2008) ÎNTRE ANII 2006-2009 LA PACIENȚII INTERNAȚI ÎN CADRUL SPITALULUI CLINIC DE RECUPERARE-SECȚIA CARDIOLOGIE CLUJ-NAPOCA	11
III.1 Introducere.....	11
III.2 Obiective	11
III.3 Material și metodă	11

III.4 Rezultate si discuții	11
III.5 Concluzii	13
PARTEA a IV- a - PREVALENȚA ȘI TRATAMENTUL ICC LA POPULAȚIA DE PESTE 65 DE ANI AFLATĂ ÎN EVIDENȚA MEDICILOR DE FAMILIE DIN CARTIERUL ZORILOR-CLUJ-NAPOCA.....	13
IV.1 Introducere	13
IV.2 Scopul studiului	14
IV.3 Material și metodă	14
IV.4 Rezultate și discuții	14
IV.5 Concluzii	14
PARTEA a V a - IMPLICAȚIILE PREZENȚEI POLIMORFISMULUI GENETIC M235T ȘI T174 AL ANGIOTENSINOGENULUI ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU ANTAGONIȘTI AI SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ- ALDOSTERON, ȘI RELAȚIA ACESTORA CU VALORILE PLASMATICE ALE BNP.....	16
V.1 Introducere	16
V.2 Obiective	16
V.3 Material și metodă	16
V. 4 Rezultate si discutii	16
V.5 Concluzii	18
CONCLUZII GENERALE	18
REFERINTE	20
CURRICULUM VITAE	22
INTRODUCTION.....	26
PART I – CARDIOLOGISTS ADHERENCE TO ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEART FAILURE IN REHABILITATION HOSPITAL- CARDIOLOGY DEPARTMENT, CLUJ-NAPOCA, IN PATIENTS ADMITTED WITH A DIAGNOSIS OF CHF IN 2006.....	27
I.1 Introduction	27

I. 2. Objectives.....	27
I.3. Material and methods	27
I.4. Results and discussions.....	27
I.5. Conclusion.....	28
II. PART II CARDIOLOGISTS ADHERENCE TO THE 2008 ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEART FAILURE IN REHABILITATION HOSPITAL- CARDIOLOGY DEPARTMENT, CLUJ-NAPOCA, IN PATIENTS ADMITTED WITH A DIAGNOSIS OF CHF IN 2009.....	29
II.1. Introduction	29
II. 2. Objectives.....	29
II.3. Material and methods	29
II.4. Results and discussions.....	29
II.5 Conclusion.....	30
PART III.THE NATURAL COURSE OF GUIDELINES IMPLEMENTATION (2005 AND 2008 ESC GUIDELINES FOR CHF TREATMENT) BETWEEN YEARS 2006 AND 2009 IN PATIENTS ADMITTED TO THE REHABILITATION HOSPITAL- CARDIOLOGY DEPARTMENT IN CLUJ-NAPOCA	31
III.1 Introduction	31
<i>III.2 Objectives</i>	31
<i>III.3 Material and methods</i>	31
<i>III.4 Results and discussions</i>	31
III.5 Conclusions	33
PART IV. PREVALENCE AND TREATMENT OF HF IN PATIENTS OLDER THAN 65 YEARS IN ZORILOR NEIGHBORHOOD, CLUJ-NAPOCA.....	33
IV. 1 Introduction	33
IV.2 Objectives	33
IV.3 Material and Methods.....	34
<i>IV.4 Results and discussions</i>	34
<i>IV.5 Conclusion</i>	34
Part V. RAAS ANTAGONISTS TREATMENT AND ANGIOTENSINOGEN M235T AND T174M GENE POLYMORPHISMS IN HEART FAILURE PATIENTS	35

V.1. Introduction	35
V.2. Objectives	36
V.3. <i>Methods</i>	36
V.4. <i>Results</i>	36
V.5 Conclusion.....	37
GENERAL CONCLUSIONS	38
REFERENCES.....	39
CURRICULUM VITAE	42

INTRODUCERE

Sindromul de insuficiență cardiacă reprezintă o afecțiune complexă cu evoluție progresivă, caracterizat printr-o morbiditate și mortalitate crescute, spitalizări frecvente, cu reducerea semnificativă a calității vieții, necesitând elaborarea de strategii terapeutice complexe.[1]

Este singura afecțiune cardiovasculară a cărei incidență și prevalență sunt în continuă creștere la nivel mondial. Progresele remarcabile înregistrate în terapia insuficienței cardiace în ultimii 20 de ani, și utilizarea judicioasă a mijloacelor actuale de tratament permit ameliorarea simptomelor și a calității vieții, stabilizare clinică de durată cu reducerea spitalizărilor și prelungirea supraviețuirii, însă cu toate acestea, insuficiența cardiacă este asociată cu o mortalitate anuală de aproximativ 10% . [2][3][4]

Stabilirea tratamentului optim al insuficienței cardiace rămâne una dintre principalele provocări ale cardiologiei. Astfel, Ghidurile Societății Europene de Cardiologie, constituie un suport pentru medicii de orice specialitate, care se ocupă de pacienții cu insuficiență cardiacă, oferind sugestii clinice referitoare la diagnosticul, evaluarea și tratamentul insuficienței cardiace, precum și raportarea acestor cazuri . [3]

Partea teoretică cuprinde o trecere în revistă a celor mai noi date din literatura de specialitate privind etiologia, fiziopatologia, diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice, cu referiri permanente la recomandările Ghidurilor de Diagnostic și Tratament ale ESC.

Principalul obiectiv al **părții speciale** a fost reprezentat de urmărirea aderenței medicilor specialiști cardiologi la recomandările Ghidurilor de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace cronice elaborate de Societatea Europeană de Cardiologie în 2005, respectiv 2008, în cadrul Spitalului Clinic de Recuperare Secția Cardiologie Cluj-Napoca, la pacienții internați cu diagnosticul de ICC, în decursul anului 2006 și respectiv 2009.

De asemenea, folosind baza de date a Grantului MENOCARD, ne-am propus o analiză retrospectivă, observațională pentru a evalua factorii de risc cardiovascular, categoriile de patologie cardiovasculară, precum și prevalența ICC și măsurile terapeutice aplicate în cazul acestei afecțiuni la pacienții peste 65 de ani, luați în evidența Medicilor de familie din cartierul Zorilor, Cluj-Napoca în comparație cu recomandările făcute de Ghidurile de diagnostic și tratament al ICC, ale Societății Europene de Cardiologie-2005.

Studiile recente sugerează noi perspective asupra utilizării clinice a variantelor genotipice ale AGT ca și marker de prognostic și identificare a căilor de semnalizare cardiacă în asociere cu IC. S-a demonstrat că prezența combinației dintre polimorfismul genetic M235T și T174 al AGT, conferă un risc foarte crescut pentru IC decât fiecare genotip luat separat și dublează rata mortalității în IC. [5][6] Pornind de la aceste premise, ne-am propus în ultima parte a lucrării să urmărim prezența celor două variante de mutații de la nivelul angiotensinogenului respectiv M235T și T174M atât separat, cât și în combinație și să determinăm dacă există o corelație între polimorfismul genetic al AGT, și valorile serice fragmentului BNP (8-29) ca marker al ICC, precum și proporția în care a fost prescrisă medicația cu efecte pe SRAA la pacienții luați în studiu.

PARTEA I - ADERENȚA MEDICILOR SPECIALIȘTI CARDIOLOGI DIN CADRUL SPITALULUI CLINIC DE RECUPERARE SECȚIA CARDIOLOGIE CLUJ-NAPOCA LA RECOMANDĂRILE GHIDURILOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL ICC ELABORATE DE SOCIETATEA EUROPEANĂ DE CARDIOLOGIE ÎN 2005, LA PACIENȚII INTERNAȚI CU DIAGNOSTICUL DE ICC, ÎN DECURSUL ANULUI 2006.

1.1 Introducere

Studiile realizate la nivel național, cât și cele la nivel european, după publicarea Ghidurilor, demonstrează o utilizare suboptimală a medicației recomandate atât la pacienții internați, cât și la cei tratați ambulatory. [7][8][9][10][11][12][13][14][15]. În România, aderența medicilor la ghidurile de diagnostic și tratament a fost mai puțin studiată, astfel neexistând date concrete în ceea ce privește tratamentul acestei afecțiuni în țara noastră.

1.2 Obiective

Principalul obiectiv al acestui studiu a fost reprezentat de urmărirea aderenței medicilor specialiști cardiologi la recomandările Ghidurilor de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace cronice elaborate de Societatea Europeană de Cardiologie în 2005, în cadrul Spitalului Clinic de Recuperare Secția Cardiologie Cluj-Napoca, la pacienții internați cu diagnosticul de ICC, în decursul anului 2006.

1.3 Material și metodă

Studiul de față a fost retrospectiv, observațional. S-au luat în studiu 415 pacienți - 179 femei (reprezentând 43.1% dintre pacienți), 236 bărbați (reprezentând 56.9% dintre pacienți)- cu vârste cuprinse între 32-92 de ani, având vârsta medie de 67.07±10.59 ani, internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă cronică (ICC), clasa NYHA II-IV, în cadrul Spitalului Clinic de Recuperare- secția Cardiologie din Cluj-Napoca, pe parcursul unui an, între ianuarie-2006- decembrie 2006. Datele au fost culese din foile de observație și biletele de ieșire. La toți pacienții s-a urmărit tratamentul medicamentos prescris în timpul internării și la externare, și a fost comparat cu recomandările făcute de Ghidurile de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace ale Societății Europene de Cardiologie, publicate în 2005.

1.4 Rezultate și discuții

Pentru analiza statistică, pacienții au fost împărțiți în trei categorii de vârstă- sub 64 de ani, între 64-75 de ani, și peste 75 de ani. Majoritatea pacienților au fost incluși în clasa funcțională NYHA III- 293 (70.60%), 43 dintre ei (10.4%) în clasa NYHA II, iar restul de 79 (19%), în clasa NYHA IV. Cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială și cardiomiopatia dilatativă sunt cauzele principale ale apariției IC în țările occidentale, cu predominanța etiologiei ischemice. În studiul de față, etiologia ICC a fost ischemică în 94.9% din cazuri și nonischemică la 5.1%.

Studiile epidemiologice recente au demonstrat că aproximativ jumătate dintre pacienții care dezvoltă IC au o FE normală. În studiul nostru, 35.4% dintre pacienți au avut FE <45%, iar 64.6%, FE ≥ 45%, cu un p <0.05.

Prevalența IC diastolice este în continuă creștere, atingând 50-55% din totalul pacienților cu IC, aceasta variind semnificativ în funcție de vârstă și sex, fiind mai des întâlnită la femei și la vârstnici. Datele obținute de noi confirmă faptul că la femei predomină ICC de tip diastolic, cu

FE>45%- 78.20%, comparativ cu 54.20% la bărbați- $p < 0.05$. Femeile sunt protejate comparativ cu bărbații de apariția ICC sistolică, având șanse mai mici de a prezenta FE scăzută, OR = 0.333 (CI 95% de 0.213- 0.511). S-a determinat totodată rata de prescriere a medicamentelor demonstrate a fi eficiente în tratamentul ICC, la toți pacienții incluși în studiu. Diureticele și antagoniștii aldosteronici au fost recomandate mai frecvent - 89.40%, respectiv 80.20%, pe când betablocantele și IECA- terapia cu efecte benefice demonstrate asupra supraviețuirii - la doar 51.8%, respectiv 71.30% dintre bolnavi- Figura 1.

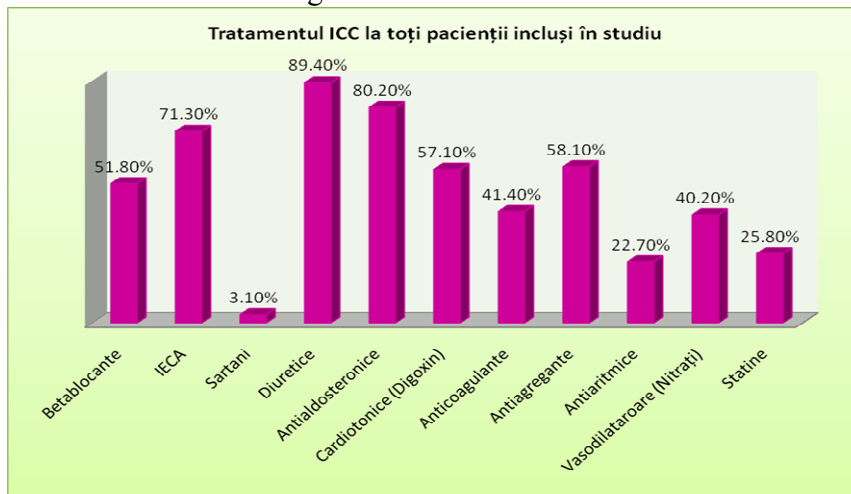


Figura 1 Tratamentul ICC la toți pacienții incluși în studiu în anul 2006

Etiologia ICC, vârsta și sexul au influențat clasele farmacologice și dozele utilizate. Femeile primesc în proporție mai mare tratament cu betablocante (59.2%), comparativ cu bărbații (46.2%) și cu sartani (5.6% vs. 1.3%)- $p < 0.05$, în timp ce bărbaților li se recomandă mai frecvent IECA (74.6%), comparativ cu femeile (67%), și antiagregante plachetare (63.6% vs. 50.8%)- $p < 0.05$. Am analizat rata de prescripție a medicamentelor în funcție de etiologia ischemică sau nonischemică a ICC. IECA, nitrații și antiagregantele plachetare au fost recomandate în proporție mai mare pacienților cu etiologie ischemică a ICC (73.1% vs. 38.1%, vs. 19%, respectiv 59.9% vs. 23.8%), diferențele fiind semnificative statistic- $p < 0.05$. În ceea ce privește tipul IC- cu FE scăzută sau cu FE păstrată, administrarea tratamentului recomandat de ghiduri a fost mai respectat la pacienții cu disfuncție sistolică, însă singura diferență statistic semnificativă pe care am constatat-o a fost administrarea IECA la un număr mai mare de pacienți cu FE < 45% (78.2%), în comparație cu pacienții cu FE \geq 45% (67.5%)- $p < 0.05$.

1.5 Concluzii

Terapia recomandată de ghidurile de tratament este suboptimal aplicată la nivel de spital. Respectarea tratamentului recomandat de ghiduri este considerată, în cele din urmă, o chestiune de informare a personalului medical, care trebuie sensibilizat cu privire la beneficiile aplicării terapiei optime la acești pacienți.

PARTEA a II- a – ADERENȚA MEDICILOR SPECIALIȘTI CARDIOLOGI DIN CADRUL SPITALULUI CLINIC DE RECUPERARE SECȚIA CARDIOLOGIE CLUJ-NAPOCA LA RECOMANDĂRILE GHIDURILOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL ICC ELABORATE DE SOCIETATEA EUROPEANĂ DE CARDIOLOGIE ÎN 2008, LA PACIENȚII INTERNAȚI CU DIAGNOSTICUL DE ICC, ÎN DECURSUL ANULUI 2009.

II.1 Introducere

Ghidurile din 2008 sunt o reactualizare necesară a ghidurilor anterioare, întrucât au apărut dovezi noi, relevante din punct de vedere clinic, cu privire la anumite terapii care necesită a fi aplicate pacienților cu ICC. Ghidurile din 2008 conțin pentru prima dată recomandări atât cu privire la IC acută, cât și la cea cronică [22]

II.2 Obiective

Ne-am propus urmărirea aderenței medicilor specialiști cardiologi la recomandările Ghidurilor de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace, elaborate de Societatea Europeană de Cardiologie, și publicate în anul 2008, în cadrul Spitalului Clinic de Recuperare - Secția Cardiologie Cluj-Napoca, la pacienții internați cu diagnosticul de ICC, între ianuarie 2009-decembrie 2009.

II.3 Material și metodă

Au fost luați în studiu 500 de pacienți, 274 de bărbați (reprezentând 54.8%) și 226 de femei (reprezentând 45.2%) cu vârste cuprinse între 27 și 94 de ani, vârsta medie 67.31 ± 11.27 de ani, internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă cronică (ICC) aparținând claselor NYHA II-IV în cadrul Spitalului Clinic de Recuperare- Secția Cardiologie, Cluj-Napoca, ianuarie 2009-decembrie 2009. Datele au fost culese din foile de observație și biletele de ieșire. La toți pacienții s-a urmărit tratamentul medicamentos prescris în timpul internării și la externare, și a fost comparat cu recomandările făcute de Ghidurile de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice ale Societății Europene de Cardiologie, publicate în 2008.

II.4 Rezultate și discuții

Pacienții au fost împărțiți în funcție de vârstă, în trei categorii astfel- sub 64 de ani, între 65- 74 de ani, și respectiv peste 75 de ani. Cei mai mulți pacienți au fost incluși în clasa funcțională NYHA III- 359 (71.8%), urmată de clasa NYHA IV- 104 (20.8%), și 37 (7.4%) de pacienți în clasa NYHA II. Această distribuție s-a păstrat, indiferent de sexul pacienților. Etiologia ICC a fost ischemică la 468 dintre pacienții luați în studiu, reprezentând 93.6%, și nonischemică la 32- 6.4% ($p < 0.05$). Am analizat tratamentul pacienților în funcție de disfuncția sistolică/distolică a VS. 151 de pacienți, reprezentând 30.2% au avut FE scăzută ($< 45\%$)- ICC sistolică și 349 (69.8%) fracție de ejeție păstrată ($\geq 45\%$)- ICC diastolică- $p < 0.05$. Procentul femeilor cu $FE \geq 45\%$ - a fost semnificativ mai mare comparativ cu cel al bărbaților: 85% vs 57.30%- $p < 0.05$. Femeile au șanse mai mici de a dezvolta ICC cu FE scăzută OR= 0.238 (CI 95% 0.154-0.368).

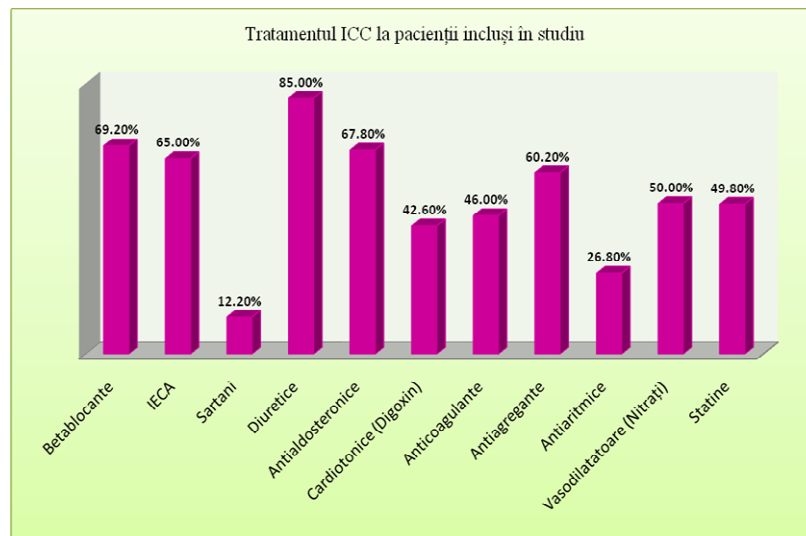


Figura 2 Tratamentul ICC la toți pacienții incluși în studiu în anul 2009

Nu există diferențe majore în ceea ce privește tratamentul ICC în funcție de sexul pacienților. Singurele diferențe semnificative statistic au fost observate în legătură cu administrarea de sartani, femeile primind în proporție de 17.7%, comparativ cu bărbații 7.7%- $p < 0.05$, antialdosteronice bărbații - 72.3%, mai mult decât femeile - 62.4%- $p < 0.05$, și antiaritmice- bărbații 30.7%, comparativ cu femeile 22.1%- $p < 0.05$. Etiologia ischemică a ICC a contribuit la recomandarea în proporție semnificativ statistic mai mare a betablocantelor (70.3% vs. 53.1%) și antiagregantelor plachetare (61.8% vs. 37.5%) la acești pacienți.

Administrarea tratamentului recomandat de ghiduri a fost în general, mai mare la pacienții cu disfuncție sistolică ($FE < 45\%$), singurele diferențe statistic semnificative fiind însă în cazul IECA (72.2% vs. 61.9%), a betablocantelor (76.8% vs. 65.9%) și a nitraților (60.3% vs. 45.60%). Pacienții cu ICC cu FE păstrată au primit în proporție semnificativ mai mare sartani (15.5% vs 4.6%). Fibrilația atrială permanentă a fost prezentă la 239 (47.8%) de pacienți, 108 (47.8%) de femei, și 131 (47.8%) de bărbați. Prezența FiA a determinat creșterea șansei de a primi tratament cu digoxin, $OR = 0.137$, $CI\ 95\% 0.092-0.204$.

În anul 2009, nici un pacient nu a beneficiat de terapie de resincronizare ventriculară, în clinica noastră, însă unui pacient i s-a făcut indicație pentru care a fost adresat unui alt centru. S-au implantat 2 defibrilatoare la sfârșitul anului 2009, și trei la începutul anului 2010.

II.5 Concluzie

Nivelul de utilizarea a medicamentelor menite să antagonizeze sistemele neurohormonale activate în ICC, a fost scăzut și în anul 2009. Implementarea ghidurilor în practica clinică presupune dezvoltarea unei strategii concrete de informare a tuturor celor implicați în îngrijirea pacienților, medici, asistente medicale, dieteticieni, asistente medicale, și nu în ultimul rând a pacienților înșiși.

PARTEA a III- a- CURSUL NATURAL AL IMPLEMENTĂRII GHIDURILOR DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT AL ICC ELABORATE DE SOCIETATEA EUROPEANĂ DE CARDIOLOGIE (GHIDURILE ESC 2005 ȘI GHIDURILE ESC 2008) ÎNTRE ANII 2006-2009 LA PACIENȚII INTERNAȚI ÎN CADRUL SPITALULUI CLINIC DE RECUPERARE-SECȚIA CARDIOLOGIE CLUJ-NAPOCA

III.1 Introducere

În anul 2008, Societatea Europeană de Cardiologie a publicat Ghidurile de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Acute și Cronice, o revizuire a ghidurilor anterioare, din 2005. [22]

În ambele ghiduri este subliniată importanța implementării ghidurilor în practica clinică, pentru creșterea supraviețuirii, ameliorarea morbidității și a calității vieții. Este necesară atât aderența medicilor la ghidurile de tratament, cât și complianța pacienților.[3][22]

III.2 Obiective

În capitolele anterioare am urmărit aderența la ghidurile de tratament pe parcursul a câte un an- 2006, respectiv 2009. În acest studiu ne-am propus să urmărim aderența medicilor specialiști din Spitalul Clinic de Recuperare-Secția Cardiologie la recomandările Ghidurilor de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace, elaborate de Societatea Europeană de Cardiologie, și să analizăm dacă au existat modificări în dinamică ale aplicării acestor ghiduri în practica clinică între anii 2006 (Ghidurile ESC 2005) și 2009 (Ghidurile ESC 2008), studiind comparativ rezultatele obținute în cei doi ani. Considerăm că am urmărit cursul natural al implementării ghidurilor pe parcursul ultimilor ani, întrucât în acest interval de timp nu au fost aplicate măsuri deosebite de conștientizare a personalului medical, de genul programelor de îmbunătățire a aderenței la ghiduri, și ameliorare a calității îngrijirii pacienților cu ICC.

III.3 Material și metodă

Studiul de față a fost retrospectiv, observațional. Au fost luați în studiu două loturi de pacienți. Primul lot a cuprins 414 pacienți- 179 femei (reprezentând 43.1% dintre pacienți), 236 bărbați (reprezentând 56.9% dintre pacienți), cu vârste cuprinse între 32-92 de ani vârsta medie 67.07 ± 10.59 ani, internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă cronică (ICC), clasa NYHA II-IV, în cadrul Spitalul Clinic de Recuperare - secția Cardiologie din Cluj-Napoca, pe parcursul unui an, între ianuarie-2006- decembrie 2006. Al doilea lot a fost format din 500 de pacienți, 274 de bărbați (reprezentând 54.8%) și 226 de femei (reprezentând 45.2%) cu vârste cuprinse între 27 și 94 de ani, vârsta medie 67.31 ± 11.27 de ani, internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă cronică (ICC) aparținând claselor NYHA II-IV în cadrul Spitalului Clinic de Recuperare- Secția Cardiologie, Cluj-Napoca , între ianuarie 2009- decembrie 2009.

III.4 Rezultate si discuții

În cei doi ani au fost incluși în studiu un număr de 915 pacienți, 415 în anul 2006, și respectiv 500 în anul 2009, în proporții aproximativ egale femei și bărbați, fără diferențe semnificative între cei doi ani. Totuși numărul de spitalizări pentru ICC a fost mult mai crescut în anul 2009, comparativ cu 2006. Nu a existat diferență semnificativă între vârstele medii ale tuturor pacienților studiați, însă femeile incluse în studiu în 2009 au fost semnificativ mai în vârstă decât cele incluse în 2006, $p < 0.05$. De asemenea, a predominat etiologia ischemică, fără

diferențe semnificative între cei doi ani. Valoarea FE medii a tuturor pacienților analizați nu a diferit semnificativ între cei doi ani, însă în cazul femeilor, aceasta a fost semnificativ mai mare în anul 2009, comparativ cu 2006. Șansa de a avea FE < 45% a fost mai mare în 2006 în cazul femeilor, OR=1.573 CI 0.946-2.617.

Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește clasele funcționale NYHA la femei între cei doi ani, cu excepția clasei funcționale NYHA IV în care au fost incluse mai multe femei în anul 2009, situație în care diferența este la limita semnificației statistice, p=0.05.

La femei ICC cu FE păstrată este mult mai frecventă decât la bărbați, procentele fiind în creștere în anul 2009. Deși diferența între cei doi ani nu este semnificativă statistic (p=0.09), "șansa" de a avea FE scăzută a fost mai mare în anul 2006 OR=0.091, cu CI 95% 0.946- 2.617. Aceste constatări sunt valabile și în cazul bărbaților, însă la aceștia diferența dintre pacienții cu FE <45% și cei cu FE ≥45%, nu este atât de evidentă.

Nu au existat diferențe statistice semnificative în ceea ce privește etiologia ischemică a ICC între cei doi ani, aceasta reprezentând cauza principală a apariției ICC. Deși nu am înregistrat diferențe semnificative între etiologia ischemică la cele două sexe (p=NS), se pare că femeile sunt protejate de ischemie comparativ cu bărbații (OR= 0.448, cu CI 95% 0.182- 1.105 pentru anul 2006, și respectiv OR=0.814, și CI 95% 0.398-1.666 pentru anul 2009).

În cei doi ani a predominat ICC cu FE păstrată la pacienții incluși în studiul de față, indiferent de clasa funcțională NYHA.

În ceea ce privește tratamentul medicamentos al ICC, am obținut diferențe notabile între cei doi ani. A scăzut semnificativ rata de administrare a IECA (p <0.05), pacienții internați în anul 2006 au având probabilitate mai mare de a primi IECA, OR= 1.33, interval de confidență 95 % 1.011-1.774. Pe de altă parte, rata de utilizare a sartanilor a crescut de aproape patru ori în anul 2009, p<0.0001. De asemenea, betablocantele au fost recomandate semnificativ mai frecvent în 2009, comparativ cu 2006- p<0.0001, la fel și nitrații- p<0.05. Procentul pacienților cărora li s-a recomandat digoxin a scăzut de la 57.10% la 42.60%, p<0.0001. În cazul antialdosteronicilor am observat o scădere semnificativă a utilizării acestora, p<0.0001. Rata de utilizare a diureticilor de ansă a scăzut de asemenea, însă ne semnificativ statistic, p=0.06. Probabilitatea de a primi diuretic de ansă în 2006 era mai mare, OR=1.488, CI 95% între 1.00-2.214. Nu am înregistrat diferențe semnificative în utilizarea antiagregantelor plachetare și a anticoagulantelor între cei doi ani. Statinele au fost prescrise la un număr aproape dublu de pacienți în 2009, p<0.0001.

Tratamentul femeilor în anul 2009, s-a îmbunătățit comparativ cu 2006, din anumite puncte de vedere. Astfel, betablocantele și nitrații au fost administrate în procent semnificativ mai mare, p<0.05, la fel și sartanii și statinele, p<0.0001. A scăzut însă rata de utilizare a diureticilor de ansă - p<0.05, a digoxinului- p <0.01, și a antialdosteronicilor, p<0.01. Nu s-au înregistrat diferențe în legătură cu administrarea de IECA, antiagregante plachetare și anticoagulante.

Bărbații au fost de asemenea mai bine tratați cu nitrați -p <0.05, betablocante, sartani și statine – p<0.01, însă au primit semnificativ mai puțin frecvent IECA, digoxin- p<0.01 și antialdosteronice p <0.05. Nici la sexul masculin nu am observat diferențe în utilizarea antiagregantelor și anticoagulantelor, și de asemenea în cazul diureticilor de ansă.

Am analizat comparativ tratamentul pacienților cu etiologie ischemică a ICC, între cei doi ani. IECA au fost administrați la un număr semnificativ mai redus de pacienți- p<0.05, însă sartanii au fost administrați mult mai frecvent (11.50% vs 3.00%- p<0.0001). a crescut de asemenea semnificativ nivelul de utilizare a betablocantelor și a statinelor - p<0.0001, și a nitraților- p<0.01. Digoxinul a fost mai puțin prescris în anul 2009, comparativ cu anul 2006, la

fel și antialdosteronicele $p < 0.0001$ și diureticele de ansă- $p < 0.05$. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește utilizarea de antiagregante plachetare și anticoagulante.

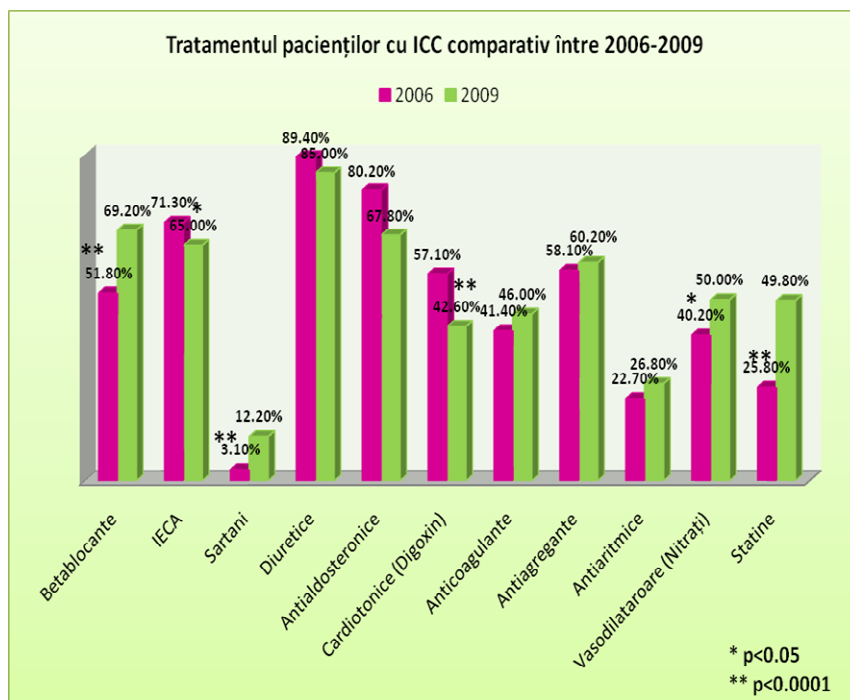


Figura 3 Tratamentul ICC comparativ între 2006-2009

III.5 Concluzii

Am demonstrat că, până la un anumit punct, ameliorarea managementului ICC se produce spontan, chiar și în absența programelor specializate, ceea ce este în concordanță cu alte studii. Nu putem exclude însă rolul multiplelor studii publicate după apariția Ghidurilor de diagnostic și tratament în 2005 ale Societății Europene de Cardiologie, care au demonstrat subutilizarea medicației recomandate la acești pacienți.

În studiul de față, aderența la ghidurile de tratament s-a îmbunătățit în ultimii ani, chiar și fără programe specializate de ameliorare a managementului acestor pacienți, însă utilizarea terapiei rămâne suboptimală, iar sexul și vârsta pacienților nu au avut influențe semnificative, constante asupra tratamentului aplicat.

PARTEA a IV- a - PREVALENȚA ȘI TRATAMENTUL ICC LA POPULAȚIA DE PESTE 65 DE ANI AFLATĂ ÎN EVIDENȚA MEDICILOR DE FAMILIE DIN CARTIERUL ZORILOR-CLUJ-NAPOCA

IV.1 Introducere

ICC este singura boală cardiovasculară majoră a cărei incidență și prevalență sunt în continuă creștere.

Mulți pacienți cu ICC sunt tratați ambulator, prin intermediul cabinetelor medicilor de familie, însă datele comunicate de studiile recente sugerează că, deși pe parcursul ultimilor ani s-au făcut progrese remarcabile în privința tratamentului ICC, în special prin inhibiția

farmacologică a sistemelor neurohormonale, acestea sunt subutilizate în practica [10][15][16][17][18][19]

IV.2 Scopul studiului

În studiul de față, folosind baza de date a Grantului MENOCARD, ne-am propus o analiză retrospectivă, observațională pentru a evalua factorii de risc cardiovascular, categoriile de patologie cardiovasculară, precum și prevalența ICC și măsurile terapeutice aplicate în cazul acestei afecțiuni la pacienții peste 65 de ani, luați în evidența Medicilor de familie din cartierul Zorilor, Cluj-Napoca. În comparație cu recomandările făcute de Ghidurile de diagnostic și tratament al ICC, ale Societății Europene de Cardiologie- 2005.

IV.3 Material și metodă

Au fost incluși în studiu un număr de 515 pacienți, 264 femei (reprezentând 51.3% din totalul pacienților) și 251 bărbați (reprezentând 48.7% din totalul pacienților) aflați în evidența Cabinetului medicilor de familie din Cartierul Zorilor, Cluj-Napoca. Datele au fost culese din fișele medicilor de familie. Tuturor pacienților li s-au urmărit următorii factori de risc cardiovascular: fumatul, obezitatea, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia. În acest scop s-au determinat prin metodele biochimice standard: glicemia (valoare normală <110 mg%), colesterolul total (valoare normală <200 mg%), HDL-Co (valoare normal >40 mg% la bărbați și >45 mg% la femei), LDL-Co (valoare normal < 130 mg%), TG (valoare normal < 150 mg%). De asemenea s-au măsurat valorile TA (valoare normală <140/90 mmHg) și greutatea.

IV.4 Rezultate și discuții

Vârsta medie a bolnavilor cu IC a fost de 77±6 ani. Dintre factorii de risc cardiovascular predomină HTA -88.2%, urmată de dislipidemii-40.6%, obezitate-20.4%, diabet zaharat-19% și fumat 12.3%. În mod surprinzător, ICC a fost prezentă numai 10.5% dintre pacienți: 9,8% femei, respectiv 11,2% bărbați, diferența fiind ne semnificativă statistic. Prevalența ICC crește odată cu vârsta: 3.6% la pacienții cu vârste de 65-74 de ani, 6.9% pentru cei peste 75 ani.

În ceea ce privește tratamentul propriu-zis al ICC acesta a fost prescris după cum urmează: blocați ai SRAA: IECA-66.66%, sartani-1.85%; diuretice de ansă și antialdosteronice-83.33%, nitrați-22.22%, beta-blocante-48.14%, respectiv cardiotonice-digoxin-35.18%. Datele obținute analizând rata de prescripție a medicamentelor demonstrate a fi eficiente în tratamentul ICC, în rândul medicilor de familie sunt reduse în comparație cu cele recomandate de medicii specialiști cardiologi în spital (studiul efectuat în Spitalul Clinic de Recuperare, secția Cardiologie în 2006 descris în capitolul anterior- partea I), cu excepția betablocantelor, care sunt prescrise în proporții aproximativ egale.

IV.5 Concluzii

Medicația recomandată de ghiduri pentru tratamentul ICC la vârstnici este subutilizată, în rândul medicilor de familie. Studiile recente sugerează implementarea unor programe de management al ICC, duc la îmbunătățirea calității vieții, reducerea spitalizărilor pentru decompensări, și scăderea mortalității. [20] Astfel, ar fi necesară elaborarea unor strategii noi de sensibilizare și conștientizare atât a personalului medical, cât și a pacienților, care să determine creșterea numărului pacienților care să beneficieze de un tratament optimal.

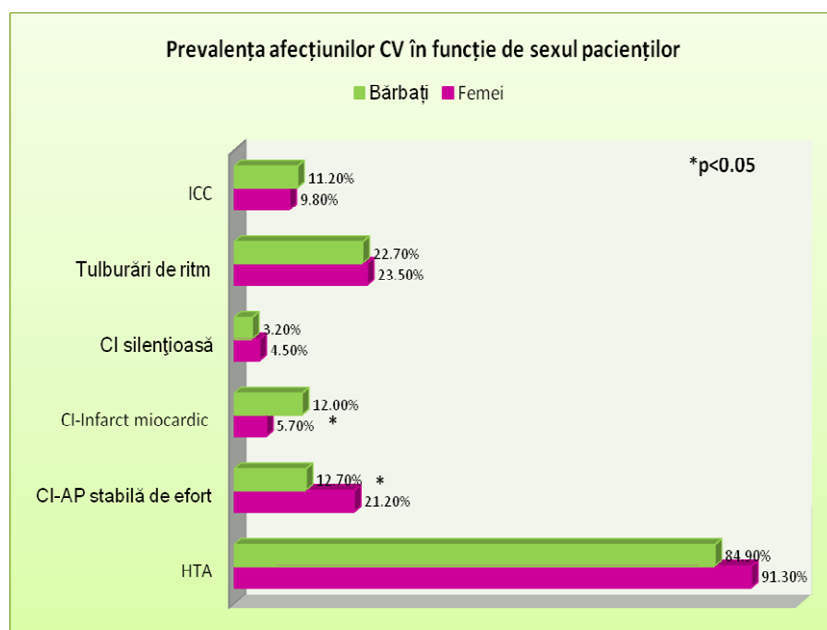


Figura 4 Prevalența afecțiunilor CV în funcție de sexul pacienților la pacienții tratați ambulator

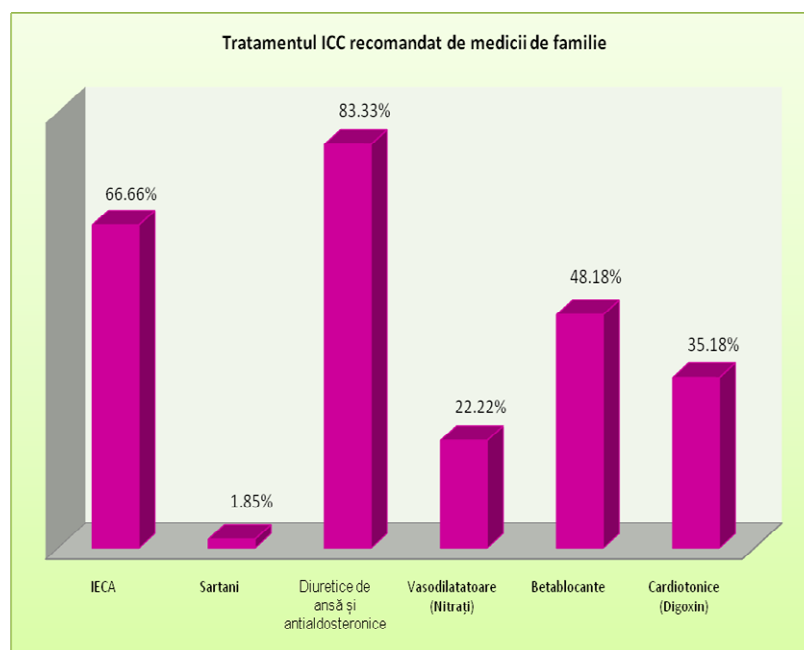


Figura 5 Tratamentul ICC recomandat de medicii de familie.

PARTEA a V a - IMPLICAȚIILE PREZENȚEI POLIMORFISMULUI GENETIC M235T ȘI T174 AL ANGIOTENSINOGENULUI ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU ANTAGONIȘTI AI SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ- ALDOSTERON, ȘI RELAȚIA ACESTORA CU VALORILE PLASMATICE ALE BNP

V.1 Introducere

Genele care codează angiotensinogenul (AGT) sunt implicate în patogeneza insuficienței cardiace (IC) atât prin lincaj genetic cât și prin asociere alelică. Gena AGT are două variante- T235M și T174M. [5][6][21] Prezența combinației dintre polimorfismul genetic M235T și T174 al AGT, conferă un risc foarte crescut pentru IC decât fiecare genotip luat separat și dublează rata mortalității în IC. Aceste combinații cu risc înalt predispun la mortalitate crescută indiferent de factorii de risc cunoscuți: vârstă , sex , etnie, antecedente de IC, infarct miocardic, insuficiență renală , tratament cu β -blocante și spironolactonă , nivelul NT-BNP plasmatic și AG II; în plus conferă un risc mai crescut decât orice alt genotip în parte [21].

Studiile recente sugerează noi perspective asupra utilizării clinice a variantelor genotipice ale AGT ca și marker de prognostic și identificare a căilor de semnalizare cardiacă în asociere cu IC . Acestea ar putea indica mecanismele prin care genotipul AGT cu risc crescut duce la creșterea mortalității în IC [21].

Peptidele natriuretice, în special BNP, sunt implicate în fiziopatologia IC, având rolul natriuretic și diuretic, prin antagonizarea SRAA și a sistemului nervos vegetativ simpatic. La această oră determinarea BNP este recomandată de Ghidurile Societății Europene de Cardiologie în ICC în scop diagnostic, dar și pentru a urmări răspunsul la tratament[22].

V.2 Obiective

Pornind de la premisele expuse mai sus, în studiul de față ne-am propus evaluarea prezenței celor două variante de mutații de la nivelul angiotensinogenului respectiv M235T și T174M atât separat, cât și în combinație. De asemenea, ne-am propus să determinăm dacă există o corelație între polimorfismul genetic al AGT, și valorile serice fragmentului BNP (8-29) ca marker al ICC la pacienții cu ICC, precum și proporția în care a fost prescrisă medicația cu efecte pe SRAA, la pacienții luați în studiu.

V.3 Material și metodă

Au fost incluși în studiu 42 de pacienți, 16 femei și 26 de bărbați, cu vârste între 28 și 87 de ani (vârsta medie 65.76 ± 13.29), internați în Spitalul Clinic de Recuperare- Secția Cardiologie, incluși clasa funcțională NYHA III-IV, și 22 de martori, sănătoși. Diagnosticul de ICC s-a stabilit în funcție de criteriile stabilite de Ghidurile de diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Acute și Cronice ale Societății Europene de Cardiologie, publicate în 2008. Polimorfismul genetic al AGT a fost determinat folosind metoda PCR, iar nivelurile plasmaticice ale fragmentului BNP, folosind metoda ELISA.

V. 4 Rezultate si discutii

Distribuția mutațiilor genetice ale AGT M235T și T174M este redată în Tabelul 1. În rândul martorilor distribuția mutațiilor patologice a fost următoarea: mutația AGT M235T:homozigot TT-2 persoane (9.09%), heterozigot TM-4 subiecți (18.18%); T174M:

heterozigot TM 2 subiecți (9.09%), homozigot MM-0 subiecți. La acești subiecți nu au existat combinații de mutații patogene.

Tabel 1 Distribuția mutațiilor genetice ale AGT M235T și T174M

M235T+T174M	MT- M235T*	MT- M235T*	TT- M235T***	TT- M235T***	MM- M235T**
	TM- T174M*	TT- T174M**	TM- T174M*	TT- T174M**	TT- T174M**
Frecvențe	10p (20%)	13p (26%)	7p (14%)	10p (20%)	10p (20%)

genotip * heterozigot, ** negativ, *** homozigot

Valoarea medie plasmatică a fragmentului BNP a fost 2991.244 ± 2034.611 fmol/ml pentru întregul grup de pacienți cu ICC.

S-a determinat valoarea plasmatică a fragmentului BNP (8-29) la pacienții care au prezentat combinația mutațiilor AGT M235T și T174M, aceasta fiind mai mare la pacienții negativ MM- negativ TT (4427.25 ± 2669.95 fmol/ml), în comparație cu cei heterozigoți MT- heterozigoți TM (1600.33 ± 893.77 fmol/ml), heterozigoți MT-negativ TT (3417.143 ± 2170 fmol/ml), homozigoți TT- heterozigoți TM (2088.33 ± 1252.94 fmol/ml) și homozigoți TT-negativ TT (3177.5 ± 2490 fmol/ml) - $p < 0.05$.

S-a analizat, de asemenea, fiecare genotip separat, obținând aceleași rezultate. Nivelurile plasmatică ale fragmentului BNP (8-29) au fost semnificativ mai mari la pacienții negativi pentru mutația AGT M235T - negativ MM (4427.25 ± 2669.95 fmol/ml), în comparație cu pacienții homozigoți TT (2677.1429 ± 2062.625 fmol/ml), și cei heterozigoți MT (2285.62 ± 1448.459 fmol/ml) - $p < 0.05$. În ceea ce privește genotipul T174M, s-a găsit o valoare semnificativ mai mare a nivelului fragmentului BNP la pacienții negativ TT (3348.3793 ± 2190.70 fmol/ml), decât la heterozigoții TM (1764.2 ± 1007.1868 fmol/ml) - $p < 0.05$.

Prescrierea antagoniștilor RAAS în funcție de prezența polimorfismului genetic al AGT M235T a fost următoarea: heterozigoți-IECA-38.48%, sartani-17.24%, antagoniști aldosteronici -68.96%; homozigoți-IECA-85.71%, sartani-14.2%, antagoniști aldosteronici -85.79%. Administrarea de antagoniști ai RASS la pacienții heterozigoți AGT T174M s-a realizat astfel: IECA-73.33%, sartani-20%, antagoniști aldosteronici - 80%;

În Figura 6 este reprezentat modul în care au fost administrați antagoniștii RASS la pacienții la care s-a decelat prezența combinațiilor genetice. Se poate observa ca predomină

administrarea de antialdosteronice, cu excepția grupului homozigot TT M235T-heterozigot T174M, urmată de IECA și sartani.

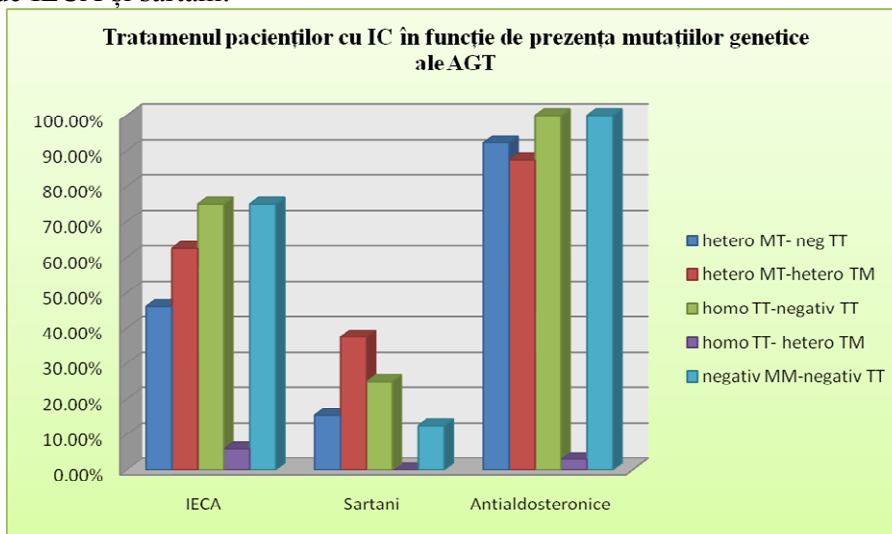


Figura 6 Tratamentul pacienților cu ICC în funcție de prezența combinațiilor mutațiilor genetice ale AGT.

V.5 Concluzii

În studiul nostru nu am găsit nicio corelație directă între polimorfismul genetic al AGT M235T și T174M și nivelurile serice ale fragmentului seric al BNP, cele două variante moleculare fiind asociate atât individual, cât și în combinație, cu valori scăzute ale fragmentului BNP. În ceea ce privește tratamentul cu antagoniști ai SRAA, aceștia ar trebui administrați probabil la toți pacienții considerați “high risk” (alela 235TT și ≥ 1 alelă 174M), indiferent de valoarea BNP-ului.

CONCLUZII GENERALE

1. Analizând tratamentul medicamentos al ICC, în studiul de față am constatat că au existat diferențe semnificative statistic între anii 2006 și 2009, iar global există o ameliorare a tratamentului în timp.
2. Tratamentul specific al ICC, la pacienții din Spitalul Clinic de Recuperare Cardiologie, a fost caracterizat printr-o frecvență mare a utilizării diureticelor.
3. Spironolactona a fost mult mai frecvent recomandată la pacienții tratați în Spitalul Clinic de Recuperare, administrarea acestui medicament s-a redus însă în anul 2009, comparativ cu 2006.
4. Deși administrarea de betablocante a crescut în 2009 independent de sexul, vârsta pacienților, etiologia ICC, clasa funcțională NYHA și de tipul ICC (sistolică sau diastolică), cele mai mari diferențe s-au obținut la pacienții din clasa NYHA IV, și la cei cu FE < 45%.
5. Betablocantele sunt mai frecvent utilizate la femei, acest fapt nefiind justificat de etiologia ischemică a ICC, care apare în aceeași proporție la cele două sexe, la pacienții mai tineri de 64 de ani, la cei cu etiologie ischemică, sau FE < 45%, în aceste cazuri însă diferența

fiind ne semnificativă statistic. Utilizarea lor descrește cu avansarea în clasa funcțională NYHA, respectiv cu agravarea simptomatologiei. Prezența comorbidităților, cum ar fi bolile pulmonare cu componentă obstructivă- astm bronșic, BPCO, bronșită cronică, a influențat semnificativ administrarea de betablocante.

6. IECA au fost folosiți la un număr mare de pacienți, comparativ cu alte studii, mai frecvent la cei cu etiologie ischemică a ICC, și la cei cu FE <45%

7. Deși a scăzut semnificativ rata de administrare a IECA , pe de altă parte am observat o creștere de aproape patru ori a utilizării sartanilor în anul 2009, mai cu seamă la pacienții cu FE păstrată.

8. Digoxinul a fost mai frecvent recomandat, în anul 2006, când nivelul său de utilizare l-a depășit pe cel al betablocantelor spre deosebire de anul 2009, când a crescut frecvența utilizării betablocantelor și a amiodaronei (singurul antiaritmie cu indicație în ICC), ca tratament antiaritmie, sau de control al alurii ventriculare.

9. Nu am înregistrat diferențe semnificative în utilizarea antiagregantelor plachetare și a anticoagulantelor între cei doi ani, per ansamblu, însă a crescut semnificativ rata de administrare a anticoagulantelor cumarinice la pacienții peste 75 de ani, la ambele sexe. În anul 2009 s-au administrat aproape de două ori mai frecvent anticoagulante cumarinice.

10. Statinele au fost prescrise la un număr aproape dublu de pacienți în 2009, independent de sexul, vârsta, clasa funcțională NYHA pacienților, etiologia sau tipul ICC.

11. Tratamentul femeilor, ca și cel al vârstnicilor s-a ameliorat în 2009, comparativ cu 2006, urmând același curs cu tratamentul global, cu creșterea administrării de sartani, betablocante, statine și nitrați, și reducerea prescrierii de diuretice, antialdosteronice și cardiotonice.

12. Terapia de resincronizare ventriculară a fost folosită, datorită lipsei dispozitivelor subvenționate, costurile acestora fiind prohibitive, astfel că majoritatea pacienților nu și le pot permite.

13. Medicația recomandată de ghiduri pentru tratamentul ICC la vârstnici este subutilizată și în rândul medicilor de familie, rata de prescripție a medicamentelor fiind redusă în comparație cu cele recomandate de medicii specialiști cardiologi în spital.

14. În studiul efectuat de noi, prezența asociațiilor mutațiilor genetice a două forme de polimorfism ale AGT (AGT M235+T174M) au fost decelate la mai puțin de un sfert din pacienții diagnosticați cu ICC.

15. Nu am observat nici o corelație între valoarea serică a fragmentului BNP și polimorfismul genetic al AGT.

16. Tratatamentul cu inhibitori ai SRAA ar trebui să reprezinte o terapie de elecție la pacienții cu ICC chiar dacă este identificată o singură formă patogenă a polimorfismului genetic a AGT, fără corelație cu nivelul peptidelor natriuretice.

17. Prin studiul de față, efectuat în Spitalul Clinic de Recuperare Cardiologie Cluj Napoca, am demonstrat că, până la un anumit punct, ameliorarea managementului ICC se produce spontan, chiar și în absența programelor specializate.

18. Sunt necesare elaborarea unor strategii noi de sensibilizare și conștientizare atât a personalului medical, dar și a pacienților, care să determine creșterea numărului pacienților care să beneficieze de un tratament optimal.

REFERINTE

1. McMurray J, Stewart S. Epidemiology, etiology and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83:596-602
2. Komajda M, Drexler H. Lessons From the European Heart Survey. *Circulation* 2006;113:f25-f28
3. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(11):1115-40
4. Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur Heart J Supplements* (2005) 7 (Supplement J), J5–J9
5. Pop D, Zdrengea D, Procociuc L M. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in patients with congestive heart failure. *Rom J Intern Med*. 2007 ;45 (4):349-54
6. Pop D. Rolul SRAA in insuficiența cardiacă în Sistemul renina-angiotensina-aldosteron în patogeneza bolilor cardiovasculare. Editura Clusium Cluj-Napoca, 2007. Pag 75-91.
7. The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Euro Heart Failure Survey Programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464–474.
8. Remme WJ. Filling the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment: still a far cry from reality. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(12): 1143-5
9. de Groote P., Isnard R., Assyag P. et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *European Journal of Heart Failure* 2007;9:1205–1211
10. Cleland JG, Cohen-Solal A, Cosin Aguilar J, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631–9
11. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1653-9.
12. Remme W J, McMurray J J V, Rauch B et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *European Heart Journal* 2005;26:2413–2421
13. Remme W J, McMurray J J V, Hobbs FD R et al. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians, and primary care physicians. *European Heart Journal* 2008 29:1739–1752
14. Erhardt L. Cardiologists' awareness and perceptions of guidelines for chronic heart failure. The ADDRESS your Heart survey. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1020-1025

15. Zdrengea D, Pop D, Penciu O et al. Drug Treatment of HF patients in a General Romanian Hospital. *Rom J Intern Med* 2009; 47 (3): 227-235
16. Dehoney SB, Dickerson LM, Nappi JM. Comparison of chronic systolic heart failure guideline adherence for two ambulatory clinics. *Pharmacy Practice (Internet)* 2010 Jan-Mar;8(1):56-61.
17. Peters-Klimm F., Barth A., Szecsenyi J. et al. Guideline adherence for pharmacotherapy of chronic systolic heart failure in general practice: a closer look on evidence-based therapy. *Clin Res Cardiol* 2008. 97:244–252
18. van Lieshout et al. Improvement of primary care for patients with chronic heart failure: a pilot study. *BMC Health Services Research* 2010, 10:8
19. Rywik T M, Stefan L. R, Korewicki J et al. A survey of outpatient management of elderly heart failure patients in Poland—treatment patterns. *International Journal of Cardiology* 2004;95:177–184
20. Albert N M, Fonarow G C., Yancy C W et al. Influence of dedicated heart failure clinics on delivery of recommended therapies in outpatient cardiology practices: Findings from the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Am Heart J.* 2010;159:238-44.
21. Pilbrow AP, Palmer BR, Frampton CM, Yandle TG, Troughton RW, Campbell E, Skelton L, Lainchbury JG, Richards AM, Cameron VA. Angiotensinogen M235T and T174M Gene Polymorphisms in Combination Doubles the Risk of Mortality in Heart Failure . *Hypertension.* 2007;49:322-327.
22. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. *Eur Heart J.*2008. 29: 2388-2442.
23. [Frankenstein L, Remppis A, Fluegel A et al. The association between long-term longitudinal trends in guideline adherence and mortality in relation to age and sex. *Eur J Heart Fail.* 2010 Jun;12(6):574-80.
24. Ferretto S, Dalla Valle C, Cukon Buttignoni S et al. In-hospital management of heart failure: in 10 years we have improved, but not enough. *Intern Emerg Med.* 2010 Dec 9. [Epub ahead of print]
25. [Muzzarelli S, Brunner-La Rocca H, Pfister O et al.. Adherence to the medical regime in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010 Apr;12(4):389-96

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE

Prenume, nume: **OANA-MARIA PENCIU**

Naționalitate: Română

Locul și data nașterii: Bistrița, 28 Ianuarie 1980

Domiciliul: 24 Hospital Avenue, Danbury, CT, USA, cod 06810

Stare civilă: căsătorită

TEL:+1-201-566-1016

Email: oanampenciu@yahoo.com

STUDII

1998-2004- Facultatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Secția Medicină Generală. **LUCRARE DE LICENȚĂ:** Valoarea diagnostică a peptidelor natriuretice în insuficiența cardiacă- coordonator- Prof Dr Dumitru Zdrenghea

1994-1998- Colegiul Național “Liviu Rebreanu”, Bistrița, secția matematică fizică, bilingv

EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ

Iulie 2010- prezent- medic rezident Medicină Internă Danbury Hospital, Danbury, Connecticut, SUA

Noiembrie 2005-prezent- Doctorand cu frecvență, UMF “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca

Ianuarie 2006-prezent- medic rezident Cardiologie, Spitalul Clinic de Recuperare Cardiologie, Cluj-Napoca

Ianuarie 2005-Noiembrie 2005- Medic stagiar Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca

EXAMENE NAȚIONALE-INTERNAȚIONALE

Noiembrie 2005- Examenul de Rezidențiat Medicina internă Romania- Cardiologie

Decembrie 2007- USMLE – Step 1, SUA

August 2009- USMLE Step – Clinical Knowledge și Clinical skills SUA

Octombrie 2009- Acreditare ECFMG (Education Commission for Foreign Medical Graduates), SUA

Noiembrie 2009- MATCH (rezidențiat)- Medicină Internă Danbury Hospital CT, SUA

Ianuarie 2010- USMLE Step 3-SUA

PREGĂTIRE POSTUNIVERSITARĂ

2006 – ARCA – curs de aritmii cardiace, Cluj–Napoca

2010- CARDIOFEM- curs de preventive a bolilor cardiovasculare la femei, Cluj-Napoca

PUBLICATII

1. **Penciu O**, Pop D, Zdrenghia D. Implicațiile prezenței polimorfismului genetic M235t și T174 al angiotensinogenului în tratamentul insuficienței cardiace cu antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Acta Medica Transilvanica. 2010; 2(2)100-103.(B+)
2. **Penciu O M**, Pop D, Zdrenghia D. Prevalența și tratamentul insuficienței cardiace la populația de peste 65 de ani din cartierul Zorilor-Cluj-Napoca. Acta Medica Transilvanica. 2010; 2(2)37-40.(B+)
3. Zdrenghia D, Pop D, **Penciu O M**, Zdrenghia V, Zdrenghia M. Rehabilitation in diabetic patients. Rom J Intern Med. 2009;47(4):309-17. (BDI)
4. Zdrenghia D, Pop D, **Penciu O M**, Zdrenghia M. Drug Treatment of Heart Failure Patients in a General Romanian Hospital. Romanian Journal of Internal Medicine.2009 Jan 47 (3):227-235. (BDI)
5. Penciu C, Zdrenghia V, Kovacs P, **Penciu (Ostace) O M**. General Model of Artificial Intelligence Based Medical Application. Sibiu Medical Journal. 2005 Jun; 16(2): 235-236. (B+)
6. **Penciu (Ostace) O M**, Penciu C, Zdrenghia V, Kovacs P. Clinical Diagnosis Based on Artificial Intelligence. Sibiu Medical Journal. 2005 Jun; 6(2): 180-182. (B+)
7. Penciu C, **Penciu (Ostace) O M**, Zdrenghia V, Kovacs P. Mood Disorders Decision Support System Based on Artificial Intelligence. Applied Medical Informatics. 2007 Jul; 21(3-4): 39-48. (B+)

PARTICIPARE LA ELABORARE DE CĂRȚI, BROȘURI

1. Penciu C, Zdrenghia V, Kovacs P, **Penciu (Ostace) O M**. Inteligența artificială în diagnosticul clinic. (pp. 27-42). Cluj-Napoca, Romania. Editura Universtatii "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca 2007.

POSTERE - PREZENTĂRI LA CONFERINȚE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE

1. D. Pop, G. Gusetu, **O. Penciu**, A. Sitar Taut, DT. Zdrenghia. The comparative heart failure profile at five years interval in a Romanian general hospital. Heart Failure Congress 2011-Gothenburg – Sweden-prezentare orală
2. D T. Zdrenghia, **O. Penciu**, G. Gusetu, A. Sitar Taut, D. Pop. Evolution of therapeutic profile during five years in heart failure patients. Heart Failure Congress 2011-Gothenburg – Sweden- prezentare orală
3. Sitar-Tăut A, Pop D, Cebanu M, **Penciu O**, Cozma A, Zdrenghia DT. The relationship between cardiovascular risk factors and arterial stiffness – a matter of sex?, 6th International Symposium on Arterial Stiffness, Pecs, Ungaria 2010- prezentare orală
4. Sitar-Tăut A-V, Cebanu M, Pop D, Soritau O, Stugren C, **Penciu O M**, Zdrenghia D. Relația dintre terapia de substituție hormonală (TSH) și nivelele circulante ale moleculelor de adeziune la femeile în postmenopauză al 49-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia – Revista Româna de Cardiologie 2010; vol XXV, supl A:A132 (B+)- poster
5. Zdrenghia D, Ilea M, Pop D, Bodisz G, Penciu O, Gușetu G. Utilitatea Nt-pro BNP de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă. Disciplina de Cardiologie – Facultatea de Medicina Spitalul Clinic de Recuperare, Zilele UMF-Cluj-Napoca- 2010- poster
6. D Pop,L Procopciuc, **Penciu O M**, Sitar-Tăut Adela-Viviana, Zdrenghia Dumitru. Relația dintre nivelul BNP și polimorfismul genetic al angiotensinogenului (AGT) la pacienții cu insuficiență cardiacă - al 49-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia – Revista Româna de Cardiologie 2010; vol XXV, supl A:A4 (B+)- prezentare orală

7. Pop D, Zdrenghia D, Procopciuc L, Bodisz G, **Penciu O M**, Cebanu M. BNP Fragment Levels and ACE Genetic Polymorphism in Heart Failure Patients in Relationship with Obesity. Poster presented at: EuroPREvent; Stockholm, Sweden May, 2009.
8. Petrovai D, Zdrenghia D, **Penciu OM**, Sitar-Tăut AV, Cebanu M, Pop D. Evoluția factorilor de risc cardiometabolic pe parcursul unui an la subiecții vârstnici. . Al 48-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia, 19-22 sept 2009, p A121- poster
9. Penciu O M, Pop D, Zdrenghia D, Procopciuc L. Obesity, sTNFR- I and ACE Genetic Polymorphism in Heart Failure Patients. Al 47-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia, Septembrie 2008.- poster

PARTICIPARE LA CONGRESE

1. 2009 - al 48-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia
2. 2006 – al 45-lea Congres de Cardiologie, Poiana Brașov

PROIECTE DE CERCETARE NAȚIONALE- GRANTURI-MEMBRU

1. **E-procord** – New medical and modeling approaches in IT&C age applied on cardiovascular profile evaluation at molecular level. Differences implied by gender, age, and existing pathology. Coordinator: “Babes-Bolyai” University- Lecturer DA Sitar-Tăut
2. Optimization of treatment of generative cardiovascular diseases in postmenopausal women (**MENOCARD**). Coordinator University of Medicine and Pharmacy” Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca- Prof. dr. D. Zdrenghia

CERCETARE-STUDII CLINICE

1. **2008-** ATMOSPHERE- Efficacy and Safety of Aliskiren and Aliskiren/Enalapril Combination on Morbi-Mortality in Patients With Chronic Heart Failure
2. **2005-** AVOID study- Safety and Efficacy of Aliskiren When Added to Standardized Losartan and Optimal Antihypertensive Therapy in Patients with Hypertension, Type 2 Diabetes and Proteinuria

LIMBI STRĂINE

Engleză
Franceză

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY "IULIU HATIEGANU"
CLUJ-NAPOCA,
REHABILITATION HOSPITAL, CARDIOLOGY DEPARTMENT

**THE TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE-BETWEEN
GUIDELINES AND CLINICAL PRACTICE**

Abstract

Scientific coordinator: **Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea**

PhD Student: **Oana-Maria Penciu**

Cluj-Napoca, 2011

INTRODUCTION

Heart failure is a syndrome with a progressive evolution, associated with increased morbidity and mortality, frequent hospitalizations and a consequent decrease in the quality of life.[1]

Heart failure is the only cardiovascular condition with increasing incidence and prevalence worldwide. The remarkable progress made in the therapy of heart failure over the past 20 years, and judicious use of current treatment (ACEIs, aldosterone antagonists, betablockers, cardiac resynchronization therapy) alleviate the symptoms of congestive heart failure, improve quality of life, decrease hospitalization rates and increase survival, but still, heart failure is associated with a mortality of 10% /year. [2][3][4]

Finding the optimal treatment for heart failure represents one of the main challenges in Cardiology. The European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure represent a support for every physician taking care of heart failure patients.[3]

The theoretical part of the thesis represents an overview of the most recent literature data about heart failure etiology, physiopathology, diagnosis and treatment, in correlation with the ESC Guidelines for Diagnosis and treatment.

The main objective of the **special part** of this thesis was to determine the adherence of the Cardiologists in the Rehabilitation Hospital Cardiology Department, Cluj-Napoca to the recommendations of the European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure published in 2005 and 2008.

We also used the MENOCARD grant database to analyze the cardiovascular risk factors, main cardiovascular conditions, CHF prevalence and incidence, and therapy according to European Society of Cardiology guidelines from 2005 , in patients older then 65 years treated ambulatory by the Primary Care Physicians in Zorilor Neighborhood, Cluj-Napoca.

In patients with heart failure activity of the RAS is increased and contributes to a poor prognosis. Gene polymorphisms that increase baseline RAS activity are, therefore, candidates for increasing risk of, and adverse outcomes in heart disease. The gene encoding angiotensinogen (AGT) has been implicated in heart failure. Recent studies suggest that genotypic variants of AGT might be used as a marker of heart failure. Associations between increased mortality (by 2-fold) and AGT gene variants M235T and T174M in HF have been reported. [5][6]

In the last part of our study we tried to determine whether there is a correlation between the two AGT genotypes- M235T or T174M individually or in combination and plasmatic level of BNP (8-29 fragment), an established heart failure marker. We also analyzed the treatment prescribed to heart failure patients in relationship with the presence of the two genotypes.

PART I – CARDIOLOGISTS ADHERENCE TO ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEART FAILURE IN REHABILITATION HOSPITAL- CARDIOLOGY DEPARTMENT, CLUJ-NAPOCA, IN PATIENTS ADMITTED WITH A DIAGNOSIS OF CHF IN 2006

1.1 Introduction

National and also European studies, done after the esc guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure were published, demonstrate a suboptimal use of recommended medications both in inpatient and outpatient treated patients. In Romania guidelines adherence was less studies. At this point, there is little data about chf treatment in our country.

1.2. Objectives

The main objective of this study was to determine the adherence of the cardiologists to the recommendations of the 2005 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure, in patients admitted for CHF to the Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca Cardiology Department in 2006.

1.3. Material and methods

This was a retrospective, observational study. 415 patients were included in the study- 179 women (43.1% of the patients), 236 men (56.9% of the patients)- between 32-92 years of age, medium age of 67.07 ± 10.59 , admitted for CHF NYHA class II-IV to the Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca Cardiology Department over one year, between January and December 2006. We gathered all data from the medical records- charts and discharge papers. We studied the CHF treatment over the course of hospitalization and at the time of discharge in comparison to the recommendations made by the 2005 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure.

1.4. Results and discussions

For statistical analysis, we divided the patients in three groups- younger than 64 years of age, between 64-74 years of age, and older than 75 years of age. The majority of patients were included in NYHA class III-293 (70.60%), 43 patients in NYHA class II (10.4%) and the rest of 79 in NYHA class IV (19%).

Coronary artery disease, hypertension and dilative cardiomyopathy- especially ischemic represent the main causes of developing CHF in western countries. In our study, CHF had an ischemic etiology in 94.9% of the cases, and nonischemic in 5.1%.

Recent epidemiologic studies showed that almost half of the patients with CHF have a normal ejection fraction. In our study, 35.4% of the patients had a EF of <45%, and 64.6% a EF of $\geq 45\%$, p value <0.05.

The prevalence of diastolic dysfunction is continuously growing, almost 50-55% of the CHF patients having a preserved EF. The prevalence varies with patient's age and gender, being more common in women and elderly. Our data confirm that there is a predominance of the diastolic dysfunction in women- 78.20%, in comparison to 54.20% in men- $p < 0.05$. Women are „protected” from systolic CHF in comparison to men- OR = 0.333, 95% confidence interval of 0.213- 0.511. We also determined the prescription rate of the medications proved to be effective in the CHF treatment. Loop diuretics and antialdosteronics were recommended in the majority of

cases- 89.40% and 80.20% of the patients, but betablockers and ACEIs, the medication with clear evidence of improving mortality, were prescribed to 51.8%, and 71.30% of the patients.

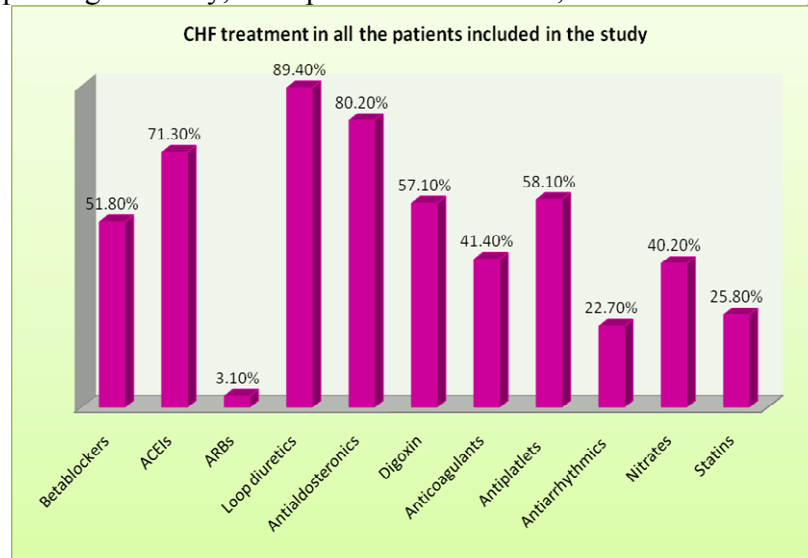


Figure 1 The CHF treatment in all the patients included in the study- 2006

The CHF etiology, the age and gender of the patients also influenced the type and also the dosages of the drugs prescribed. Women often receive more betablockers (59.2%), in comparison to men (46.2%) and ARBs (5.6% vs. 1.3%)- $p < 0.05$, and men receive more often ACEIs (74.6%), in comparison to women (67%), and antiplatelet agents (63.6% vs. 50.8%)- $p < 0.05$. We analyzed the prescription rate of different medications according to the CHF etiology- ischemic or nonischemic. ACEIs, nitrates and antiplatelets were prescribed more frequently in patients with ischemic etiology of CHF (73.1% vs. 38.1%, vs. 19%, and 59.9% vs. 23.8%, respectively), - $p < 0.05$.

The guidelines adherence was better in patients with systolic dysfunction, in comparison to patients with preserved EF, but the only statistically significant difference was noted for ACEIs, which were more frequently recommended to patients with low EF $< 45\%$ - 78.2% vs 67.5%- $p < 0.05$.

1.5. Conclusion

The ESC guideline treatment is suboptimal used in clinical practice, in patients hospitalized for CHF. Physicians must be informed and educated regarding the benefits that are brought by following the guidelines in heart failure patients.

II. PART II CARDIOLOGISTS ADHERENCE TO THE 2008 ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEART FAILURE IN REHABILITATION HOSPITAL-CARDIOLOGY DEPARTMENT, CLUJ-NAPOCA, IN PATIENTS ADMITTED WITH A DIAGNOSIS OF CHF IN 2009

II.1. Introduction

The 2008 ESC guidelines for the treatment of heart failure represent an update of the prior guidelines, as there are new clinically relevant data regarding certain therapies that have to be applied in these patients. 2008 ESC guidelines discuss for the first time both acute and chronic heart failure.[22]

II. 2. Objectives

The main objective of this study was determining the adherence of the cardiologists to the recommendations of the 2008 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure, in patients admitted for CHF to the Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca Cardiology Department in 2009

II.3. Material and methods

A total of 500 patients were included in the study, 274 men (representing 54.8%) and 226 women (representing 45.2%), between 27 and 94 years of age, a medium age of 67.31 ± 11.27 , admitted with a diagnosis of CHF NYHA class II-IV to the Rehabilitation Hospital- Cardiology Department between January and December 2009. All the data was gathered from the medical records- charts and discharge papers. We compared the CHF treatment over the course of hospitalization and at the time of discharge in patients admitted to our hospital with the recommendations made by the 2008 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure.

II.4. Results and discussions

Patients were included in three categories according to their age- younger than 64 between 65 and 74 years of age, and older than 75 years. Most of the patients were included in NYHA class III-359 (71.8%), followed by NYHA class IV- 104 (20.8%), and NYHA class II- 37 (7.4%) , independent of patients gender. CHF etiology was ischemic in 468 of the patients included in the study, representing 93.6%, and nonischemic in 32 of the patients- 6.4% ($p < 0.05$) . We analyzed the treatment according to the presence of systolic/diastolic dysfunction.

151 patients, representing 30.2% had low EF ($< 45\%$) - systolic CHF and 349 (69.8%) had preserved EF ($\geq 45\%$) - diastolic CHF- $p < 0.05$.

The percent of women with preserved EF $\geq 45\%$ - was significantly higher in comparison with men: 85% vs 57.30%- $p < 0.05$. Women have in general a smaller chance of developing systolic CHF -OR= 0.238, 95% confidence interval of 0.154-0.368.

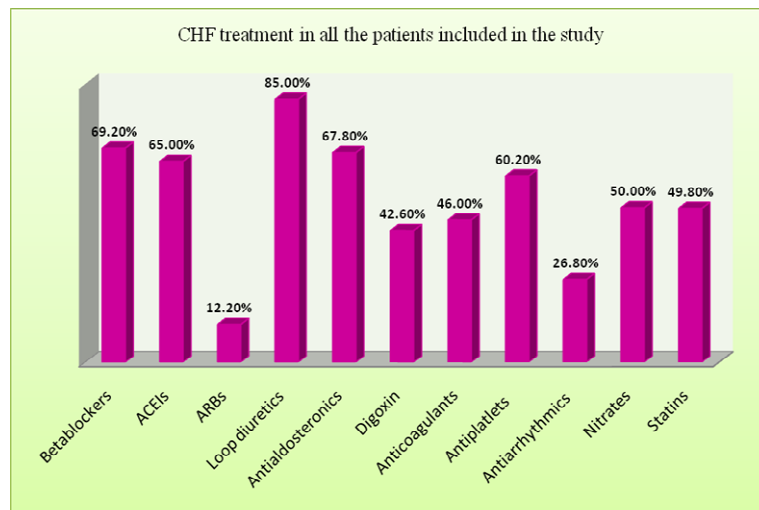


Figure 2 The CHF treatment in all the patients included in the study- 2009

There are no statistically significant differences in CHF treatment between men and women. The only statistically significant differences were noted in regards to ARBs- 17.7% of the women were recommended ARBs in comparison to 7.7% of the men- $p < 0.05$, antialdosteronics- 72.3% of men and 62.4% of women- $p < 0.05$, and antiarrhythmics 30.7% of men and 22.1% of the women- $p < 0.05$.

In patients with a ischemic etiology of the CHF betablockers and antiplatelets were more frequently recommended 70.3% vs. 53.1% and 61.8% vs. 37.5% respectively.

CHF treatment was in general more respected in patients with systolic CHF ($FE < 45\%$), the only statistically significant differences being with ACEIs (72.2% vs. 61.9%), betablockers (76.8% vs. 65.9%) and nitrates (60.3% vs. 45.60%). Patients with preserved LVEF were recommended more ARBs (15.5% vs 4.6%). 239 of the patients, representing 47.8% were diagnosed with atrial fibrillation - 108 (47.8%) women, and 131 (47.8%) men. Atrial fibrillation significantly increased the chance of receiving Digoxin- $OR = 0.137$, 95% confidence interval 0.092-0.204.

In 2009, no patient received resynchronisation therapy. There was one patient who was referred to a different center. We had two patients who underwent AICD placement at the end of 2009, and three patients at the beginning of 2010.

II.5 Conclusion

The level of recommendation for the neurohormonal antagonists was low in 2009 too. Concrete strategies to inform all those involved in patient care such as physicians, nurses, dietitians, are necessary for implementing the guidelines into the clinical practice.

PART III.THE NATURAL COURSE OF GUIDELINES IMPLEMENTATION (2005 AND 2008 ESC GUIDELINES FOR CHF TREATMENT) BETWEEN YEARS 2006 AND 2009 IN PATIENTS ADMITTED TO THE REHABILITATION HOSPITAL- CARDIOLOGY DEPARTMENT IN CLUJ-NAPOCA

III.1 Introduction

In 2008, the European Society of Cardiology published the Guidelines for Diagnosis and Treatment of Heart failure, an update of the previous guidelines, published in 2005. Both the 2005 and the 2008 guidelines mention the importance of adhering to those recommendations, this being associated with a significant improvement of the quality of life, and also morbidity and mortality.[3][22]

III.2 Objectives

The previous chapters studied the guidelines adherence in Rehabilitation Hospital-Cardiology Department among cardiologist, over one year- 2006 and 2009 respectively. The main objective of the present study was to determine whether there was any significant difference between the two years, and if any improvement was noted, comparing the results that we obtained in the two years. We considered that we basically followed the natural course of guidelines implementation. There were no special measures taken, such as programs to increase the awareness of health care professionals, or to improve the adherence to guidelines and improve quality of care for patients with CHF.

III.3 Material and methods

This was an observational, retrospective study. We studied two groups of patients. The first one had 414 patients- 179 women (representing 43.1% of the patients), 236 men (representing 56.9% of the patients), age between 32-92, average age 67.07 ± 10.59 years, admitted with a diagnosis of CHF, functional class NYHA II-IV to the Rehabilitation Hospital, Cardiology Department Cluj-Napoca, over one year, from January to December 2006. The second group included 500 patients, 274 men (representing 54.8% of the patients) and 226 women (representing 45.2% of the patients) age between 27 and 94 years, average age 67.31 ± 11.27 years, admitted with a diagnosis of CHF, functional class NYHA II-IV to the Rehabilitation Hospital, Cardiology Department Cluj-Napoca, over one year, from January to December 2009.

III.4 Results and discussions

We studied a total of 915 patients during the two years- 415 in 2006, and 500 in 2009 respectively, approximately the same number of men and women, no statistically significant differences between the two years. There were more patients hospitalized for CHF in 2009 than 2006.

There were no statistically significant differences between the average age of the patients included in the study, but women admitted for CHF in 2009 were older than those admitted in 2006- $p < 0.05$. Ischemic etiology was predominant in both years. Average EF was basically the same, but higher in women admitted for CHF in 2009, in comparison to 2006 . The chance of having $EF < 45\%$ was higher for women in 2006, $OR = 1.573$ 95% confidence interval 0.946-2.617. There were no statistically significant differences regarding NYHA functional class in women between the two years.

Diastolic CHF is more frequent in women than in men, this difference being more obvious in 2009. Although the difference between the two years is not statistically significant, the „chance” of having low EF was higher in 2006- OR=0 .091, confidence interval 95% 0.946-2.617. The same differences were also noted in men, but less significant. There were no statistically significant differences regarding ischemic etiology in heart failure patients between the two years, this representing the main reason for developing heart failure. No differences were noted regarding ischemic etiology between the two genders (p=0.5), but apparently women are “protected” from ischemia in comparison to men (OR= 0.448, interval of confidence 95% 0.182- 1.105 for 2006, and OR=0.814, interval of confidence 95% 0.398-1.666 for 2009, respectively).

In both years, CHF with preserved EF was predominant, regardless of NYHA functional class.

Regarding CHF treatment, there were notable changes between the two years. The rate of prescription for ACEIs dropped significantly (p<0.05). Patients admitted in 2006 had a higher probability of receiving ACEIs, OR= 1.33, 95 % confidence interval- 1.011-1.774. On the other hand, the rate of prescription for ARBs was four times higher in 2009, p<0.0001. Also, betablocker treatment was more often prescribed in 2009, in comparison to 2006 - p<0.0001, the same for nitrates- p<0.05. The percent of patients who were prescribed Digoxin dropped from 57.10% to 42.60% , p<0.0001. A significant reduction was noted in prescribing antialdosteronic medications, p<0.0001. The rate of prescribing loop diuretics was also lower in 2009, but the difference was not statistically significant, p=0.06. The probability of receiving loop diuretic in 2006 was higher, OR=1.488, 95% interval of confidence 1.000-2.214. There were no statistically significant differences between antiplatlets and anticoagulants between the two years. Statins were recommended for almost twice the number of patients in 2009- p<0.0001.

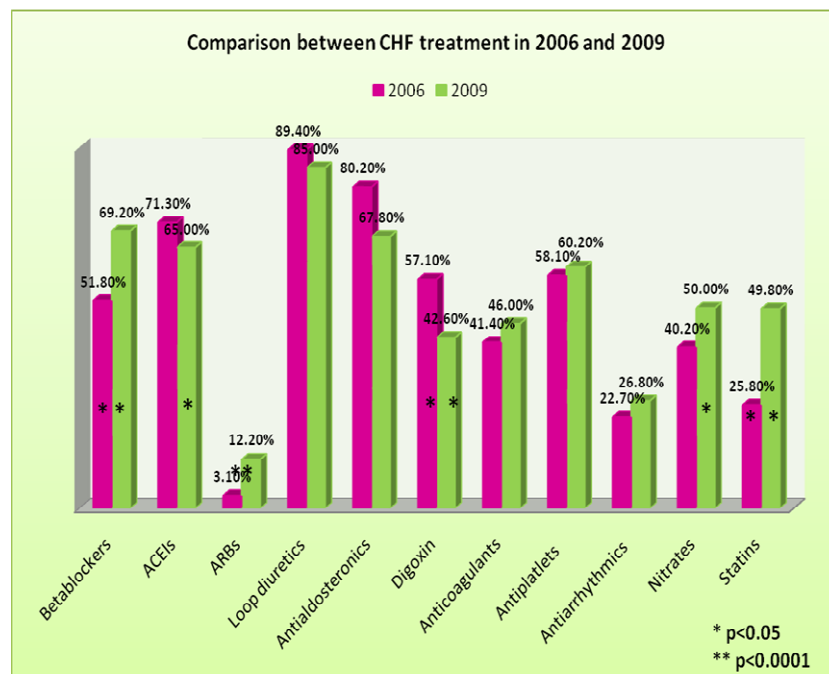


Figure 3 Comparison between CHF treatment in 2006 and 2009

Women were better treated in 2009, in comparison to 2006, in certain aspects. Betablockers and nitrates were recommended to a significantly higher percent of patients-

$p < 0.05$, the same with ARBs and statins, $p < 0.0001$. The rate of prescription for loop diuretics decreased- $p < 0.05$ and also for digoxin- $p < 0.01$, and antialdosteronics- $p < 0.001$. No differences were noted between prescriptions rates of ACEIs, antiplatelets and anticoagulants.

Men received more nitrates - $p < 0.05$, betablockers, ARBs and statins – $p < 0.01$, but were recommended less frequently ACEIs and Digoxin - $p < 0.01$ and antialdosteronics $p < 0.05$. No differences were noted between prescriptions rates of antiplatelets anticoagulants and loop diuretics.

We analyzed the differences regarding treatment in patients with an ischemic etiology of CHF in the two years între cei doi ani. ACEIs were recommended in significantly less patients in 2009- $p < 0.05$, but ARBs were recommended more frequently (11.50% vs 3.00%- $p < 0.0001$). Also, the prescribing rate significantly increased for betablockers and statins - $p < 0.0001$, and also nitrates- $p < 0.01$. Digoxin, was used less frequently in 2009 in comparison to 2006, and also antialdosteronics $p < 0.0001$ and loop diuretics- $p < 0.05$. No statistically significant differences were noted between antiplatelets and anticoagulants.

III.5 Conclusions

We proved that to a certain point, improvement occurs spontaneously in CHF management, even in the absence of specialized programs, which is consistent with other studies. We cannot exclude the role of multiple studies published since the Guidelines for Diagnostics and treatment of Heart Failure of the European Society of Cardiology were published in 2005, which demonstrated the underutilization of medication recommended in these patients. In our study, guidelines adherence has improved in recent years, even without specialized programs meant to improve the management of CHF patients, but therapy remains still suboptimal. Gender and age of the patients had a significant and constant influence, on the treatment applied to these patients.

PART IV. PREVALENCE AND TREATMENT OF HF IN PATIENTS OLDER THAN 65 YEARS IN ZORILOR NEIGHBORHOOD, CLUJ-NAPOCA

IV. 1 Introduction

In terms of incidence, prevalence, morbidity, and mortality, the epidemiologic magnitude of HF (HF) is staggering. It is the only cardiovascular disease that is increasing in incidence and prevalence. Many of the CHF patients are treated as outpatients, by the primary care physician. Recent trials have now shown that treatment with inhibitors of the neurohormonal systems, such as beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers also leads to substantial improvements in outcome, decreasing hospitalization rates and mortality, but they are underused in clinical practice. [10][15][16][17][18][19]

IV.2 Objectives

The purpose of this study was to investigate the prevalence of CHF in patients over 65 years of age, in Zorilor neighborhood, Cluj-Napoca, Romania and also to analyze the current trends in the use of evidence-based therapy by the primary care physicians in comparison to the recommendations of the 2005 ESC guidelines. This was a retrospective, observational study, and we used information included in MENOCARD grant database.

IV.3 Material and Methods

There were studied 515 subjects, over 65 years of age, 264 (51,3%) women and 251 (48,7%) males aged 73,41±6,43 years. We analyzed, in all patients the cardiovascular risk factors: smoking, obesity, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia. We determined, by using the usual biochemical methods, the following: glycemia (normal value <110 mg%), total cholesterol (normal value <200 mg%), HDL-Co (normal value >40 mg% in males, and >45 mg% in females), LDL-Co (normal value <130 mg%), TG (normal value <150 mg%). We also considered the blood pressure (normal value <140/90mmHg) and weight.

IV.4 Results and discussions

The average age for HF patients included in the study was 77±9 years. When considering the cardiovascular risk factors in our subjects HTN was present in 88.2% of the patients, followed by dyslipidaemia-40.6%, obesity-20.4%, diabetes mellitus- 19%, and smoking in 12.3%. HF was present in only 10.5% of the patients: 9.8% women and 11.2% males, the difference not being statistically significant. The prevalence of HF is increasing with age. The treatment prescribed for HF was as presented in chart 1: ACEIs -66.66%, ARBs-1.85%; loop diuretics and antialdosteronics-83.33%, nitrates-22.22%, beta-blockers-48.14%, and cardiotonics (digoxin)-35.18% . Our results demonstrate that the prescription rate for medications proved to be effective in CHF patients are lower in primary care physicians than cardiologists (the study done in Rehabilitation Hospital Cardiology Department in 2006, and described in Part I), except betablockers, which are prescribed equally.

IV.5 Conclusion

The treatment recommended by guidelines for elderly, is underused in clinical practice. Strategies are necessary to improve guidelines adherence, both in physicians and also in patients.

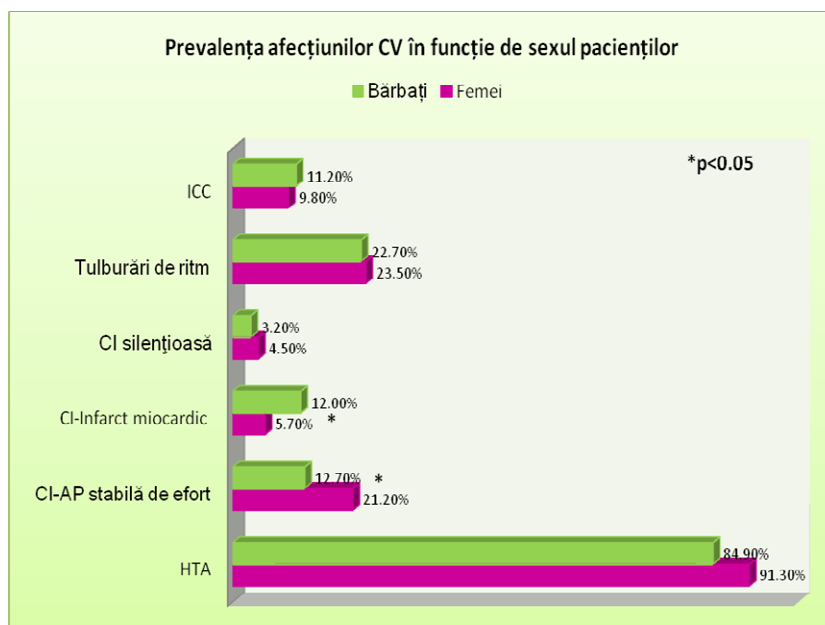


Figure 4 The prevalence of cardiovascular disease according to the patients' sex

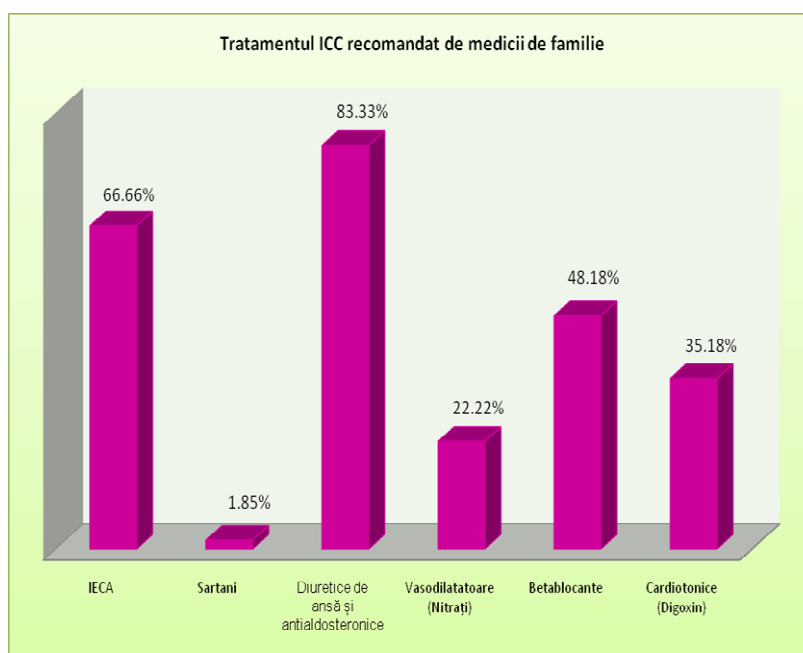


Figure 5 Treatment recommended by generalist practitioners

Part V. RAAS ANTAGONISTS TREATMENT AND ANGIOTENSINOGEN M235T AND T174M GENE POLYMORPHISMS IN HEART FAILURE PATIENTS

V.1. Introduction

The gene encoding angiotensinogen (AGT) has been implicated in the pathogenesis of heart failure (HF) both through genetic linkage studies and by allelic association. [5][6][21]

Studies demonstrated that AGT variants M235T and T174M were independently predictive of mortality in HF patients, and also, their combined presence in HF patients doubles the mortality rates, and is associated with an increased risk for HF in these individuals, in comparison with those having only one mutation. These high-risk combinations predicted mortality independent of established risk factors, including age, gender, ethnicity, previous history of HF or myocardial infarction (MI), LVEF, renal dysfunction, β -blocker and spironolactone treatment, and plasma N-BNP or AT II levels. [21].

Studies are trying to identify the cardiac signaling pathways altered in association with these AGT gene variants, to explain the mechanism underlying the association between the "high-risk" AGT genotype combinations and increased mortality in HF, and also to determine their clinical use as prognostic markers. [21]

Natriuretic peptides, especially BNP are involved in the pathology of CHF having a diuretic and also natriuretic role, antagonizing RAAS and the sympathetic nervous system. Measuring BNP is recommended by the European Society of Cardiology for CHF diagnosis and for treatment response follow-up. Also, there were studies that implied that there might be some genetic mechanisms that could determine the secretion and activation of these peptides, but no specific genes were identified.[22]

V.2. Objectives

The purpose of our study was to determine whether there is an association between the presence of the M235T and T174M genotypes independently and the BNP fragment (8-29) level, and also, the combined influence of those molecular variants on the level of BNP fragment (8-29), considered an important diagnostic and prognostic marker in HF patients. We also evaluated the prescription rates of renin–angiotensin(RAAS) antagonists according to the presence of AGT mutations.

V.3. Methods

There were analyzed 42 HF patients 16 women and 26 men, between 28 and 87 years of age (average age 65.76 ± 13.29), included in NYHA III- IV functional class and 22 subjects without cardiovascular disease (controls). The diagnosis of HF was established in all patients according to the ESC Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic HF, 2008. AGT genetic polymorphism was determined using PCR, and plasmatic levels of BNP fragment were determined using ELISA method.

V.4. Results

Genotype combination frequencies for the AGT M235T and T174M polymorphism were as shown in Table 1

Table 1 The distribution of genetic mutations AGT M235T and T174M

M235T+T174M	MT-M235T* TM-T174M*	MT- M235T* TT- T174M**	TT- M235T*** TM- T174M*	TT- M235T*** TT-T174M**	MM- M235T*** TT-T174M**
Frequencies	10p (20%)	13p (26%)	7p (14%)	10p (20%)	10p (20%)

Genotype * heterozygote, ** negative, *** homozygote

In controls, genotype frequencies for the M235T polymorphism were as follows: homozygote TT-2 subjects (9.09%), heterozygote TM-4 subjects (18.18%) and for the T174M polymorphism: heterozygote TM 2 subjects (9.09%), and homozygote MM-0 subjects. There were no pathogen mutation combinations found.

The average value of serum BNP fragment levels was 2991.244 ± 2034.611 fmol/ml for the entire group.

When considering the genotype combination of the AGT M235T and T174M polymorphisms, the serum level of BNP fragment, was surprisingly higher for the for the

negative MM-negative TT combination ($4427.25 \pm 2669.95 \text{ fmol/ml}$), in comparison with the heterozygote MT- heterozygote TM combination ($1600.33 \pm 893.77 \text{ fmol/ml}$), the heterozygote MT-negative TT combination ($3417.143 \pm 2170 \text{ fmol/ml}$), the homozygote TT- heterozygote TM combination ($2088.33 \pm 1252.94 \text{ fmol/ml}$) and the homozygote TT- negative TT combination ($3177.5 \pm 2490 \text{ fmol/ml}$) - $p < 0.05$.

We also analyzed each genotype separately, and we obtained the same results. Serum BNP levels are significantly higher in patients negative for AGT M235T mutation- negative MM ($4427.25 \pm 2669.95 \text{ fmol/ml}$), in comparison with the homozygote TT patients ($2677.1429 \pm 2062.625 \text{ fmol/ml}$), and the heterozygote MT patients ($2285.62 \pm 1448.459 \text{ fmol/ml}$) - $p < 0.05$. In regard to the T174M genotype, we found a significantly higher value of the BNP fragment in negative TT patients ($3348.3793 \pm 2190.70 \text{ fmol/ml}$), then in heterozygote TM patients ($1764.2 \pm 1007.1868 \text{ fmol/ml}$) - $p < 0.05$.

The prescription rates of renin-angiotensin (RAAS) antagonists according to the presence of AGT genetic polymorphism M235 was as follows: heterozygotes- ACEIs 38.48%, ARBs- 17.24%, aldosterone antagonists- 68.96%; homozygotes: ACEIs- 85.71%, ARBs- 14.2%, aldosterone antagonists- 85.79%. In heterozygotes patients for the AGT 174 mutation the prescription rate for RAAS antagonists was: ACEIs-73.33%, ARBs- 20%, aldosterone antagonists- 80%.

The prescription rate of RAAS antagonists according to the presence of the genetic mutations combination is presented in Chart 1. Aldosterone antagonists were more frequently prescribed, except for the homozygote group TT M235-heterozygote T174, followed by ACEIs and ARBs.

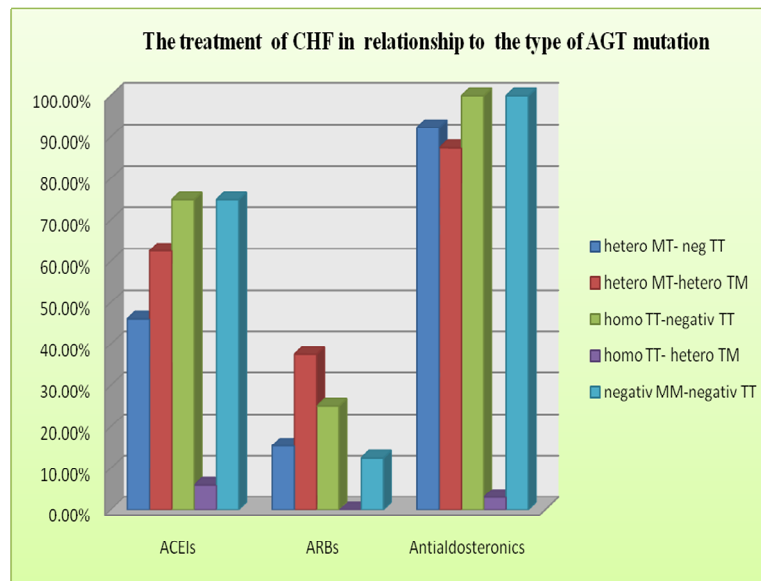


Figure 6 The treatment of CHF in relationship to the type of AGT mutation

V.5 Conclusion

We can say that the association of the two genetic mutations was detected in less than 25% of the HF patients. The prescription of RAAS antagonists drugs is mandatory in all HF patients, regardless the presence of the above mentioned pathological genotypes, M235T and T174M and in no relationship with natriuretic peptides level .

GENERAL CONCLUSIONS

1. In the present study the treatment of CHF was analyzed, and it was found that there are significant statistical differences between years 2006 and 2009, with a global improvement of treatment in time.
2. The specific treatment of CHF in patients of The Cardiac Rehabilitation Hospital has been characterized by a frequent use of diuretics.
3. Spironolactone was recommended more often for patients treated at The Rehabilitation Hospital, but the use of this drug has been reduced in 2009 compared to 2006.
4. While the administration of beta-blockers increased in 2009 regardless of the sex and age of the patient, CHF etiology, NYHA functional class, and type of CHF (systolic or diastolic), the most pronounced differences were observed in patients functional class NYHA IV, and in those with an EF < 45%.
5. Beta-blockers are more frequently used in women, this fact not being explained by the ischemic etiology of CHF which was equally frequent in both genders, in patients younger than 64 years, in patients with ischemic etiology, and in those with an EF <45%, however these differences are not statistically significant. Their usage decreases with advancing in NYHA functional classification, i.e. with the worsening of the symptoms. Comorbidities such as asthma, COPD, chronic bronchitis, significantly influenced the administration of beta blockers.
6. ACE inhibitors have been used for a large number of patients, compared to other studies, more frequently in patients with an ischemic etiology of CHF, and with an EF <45%.
7. Although the rate of ACEI administration decreased significantly, an increase of almost four times in the use of ARBs in 2009 was observed, especially in patients with preserved EF.
8. Digoxin was more frequently recommended in 2006, its administration level exceeding the one of beta-blockers, unlike in 2009, when the frequency of beta-blockers and amiodarone administration (the only antiarrhythmic with indication in ICC) as an antiarrhythmic agent, or for heart rate control purposes increased.
9. There are no significant differences observed regarding the usage of antiplatelets and anticoagulants between years 2006 and 2009, but the rate of administration of coumadin in patients over 75 years in both sexes increased significantly. In 2009 the administration of coumadin almost doubled.
10. Statins were prescribed to almost double the number of patients in 2009, regardless of sex, age, NYHA functional class of patients, etiology and type of ICC.

11. The treatment of women and the elderly improved in 2009 in comparison to 2006, by following the same course in treatment with increased administration of ARBs, beta blockers, statins and nitrates, and reduced prescribing of diuretics and cardiac antialdosteronics.
12. Cardiac resynchronization therapy has been rarely used, due to lack of subsidized devices, their costs being prohibitive, unaffordable for most of the patients.
13. The variety of medication recommended by guidelines for CHF treatment in the elderly is poorly used among primary care physicians, the rate of prescription of these drugs being scant in comparison with those recommended by cardiologists in hospitals.
14. In the present study, the association of genetic mutations of two forms of AGT polymorphism (AGT M235 + T174M) was observed in less than a quarter of patients diagnosed with CHF.
15. There was no correlation found between the serum levels of BNP fragment and the genetic polymorphism of AGT.
16. The RAAS inhibition therapy should be the therapy of choice for patients with CHF, even if only one pathogenic form of the AGT gene polymorphism is identified, and has no correlation with the plasmatic level of the natriuretic peptides.
17. The present study, conducted at the Cardiology Rehabilitation Hospital Cluj Napoca, demonstrated that up to a certain point, improving the management of ICC occurs spontaneously, even without the use of special programs.
18. To increase the number of patients who receive optimal treatment, new awareness raising strategies are needed to be developed for both medical staff and patients.

REFERENCES

1. McMurray J, Stewart S. Epidemiology, etiology and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83:596-602
2. Komajda M, Drexler H. Lessons From the European Heart Survey. *Circulation* 2006;113:f25-f28
3. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(11):1115-40
4. Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur Heart J Supplements* (2005) 7 (Supplement J), J5–J9
5. Pop D, Zdrengea D, Procociuc L M. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in patients with congestive heart failure. *Rom J Intern Med*. 2007 ;45 (4):349-54
6. Pop D. Rolul SRAA in insuficienta cardiaca in Sistemul renina-angiotensina-aldosteron in patogeneza bolilor cardiovasculare. Editura Clusium Cluj-Napoca, 2007. Pag 75-91.

7. The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Euro Heart Failure Survey Programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464–474.
8. Remme WJ. Filling the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment: still a far cry from reality. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(12): 1143-5
9. de Groote P., Isnard R., Assyag P. et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *European Journal of Heart Failure* 2007;9:1205–1211
10. Cleland JG, Cohen-Solal A, Cosin Aguilar J, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631–9
11. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1653-9.
12. Remme W J, McMurray J J V, Rauch B et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *European Heart Journal* 2005;26:2413–2421
13. Remme W J, McMurray J J V, Hobbs FD R et al. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians, and primary care physicians. *European Heart Journal* 2008 29:1739–1752
14. Erhardt L. Cardiologists' awareness and perceptions of guidelines for chronic heart failure. The ADDRESS your Heart survey. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1020-1025
15. Zdrenghea D, Pop D, Penciu O et al. Drug Treatment of HF patients in a General Romanian Hospital. *Rom J Intern Med* 2009; 47 (3): 227-235
16. Dehoney SB, Dickerson LM, Nappi JM. Comparison of chronic systolic heart failure guideline adherence for two ambulatory clinics. *Pharmacy Practice (Internet)* 2010 Jan-Mar;8(1):56-61.
17. Peters-Klimm F., Barth A., Szecsenyi J. et al. Guideline adherence for pharmacotherapy of chronic systolic heart failure in general practice: a closer look on evidence-based therapy. *Clin Res Cardiol* 2008. 97:244–252
18. van Lieshout et al. Improvement of primary care for patients with chronic heart failure: a pilot study. *BMC Health Services Research* 2010, 10:8
19. Rywik T M, Stefan L. R, Korewicki J et al. A survey of outpatient management of elderly heart failure patients in Poland—treatment patterns. *International Journal of Cardiology* 2004;95:177–184
20. Albert N M, Fonarow G C, Yancy C W et al. Influence of dedicated heart failure clinics on delivery of recommended therapies in outpatient cardiology practices: Findings from the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Am Heart J*. 2010;159:238-44.
21. Pilbrow AP, Palmer BR, Frampton CM, Yandle TG, Troughton RW, Campbell E, Skelton L, Lainchbury JG, Richards AM, Cameron VA. Angiotensinogen M235T and T174M Gene Polymorphisms in Combination Doubles the Risk of Mortality in Heart Failure . *Hypertension*. 2007;49:322-327.
22. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. *Eur Heart J*. 2008. 29: 2388-2442.
23. [Frankenstein L, Remppis A, Fluegel A et al. The association between long-term longitudinal trends in guideline adherence and mortality in relation to age and sex. *Eur J Heart Fail*. 2010 Jun;12(6):574-80.

24. Ferretto S, Dalla Valle C, Cukon Buttignoni S et al. In-hospital management of heart failure: in 10 years we have improved, but not enough. *Intern Emerg Med*. 2010 Dec 9. [Epub ahead of print]
25. [Muzzarelli S, Brunner-La Rocca H, Pfister O et al.. Adherence to the medical regime in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 Apr;12(4):389-96

CURRICULUM VITAE

PERSONAL DATA

Name, surname: **OANA-MARIA PENCIU**
Nationality: Romanian
Date and place of birth: Bistrița, 28 of January 1980
Dares: 24 Hospital Avenue, Danbury, CT, USA, cod 06810
Marital status: căsătorită
TEL:+1-201-566-1016
Email: oanampenciu@yahoo.com

EDUCATION

1998-2004- University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu ”- General Medicine

LUCRARE DE LICENȚĂ: Diagnostic Value of Natriuretic Peptides in Heart failure-
Scientific Coordinator: Prof Dr Dumitru Zdrenghia

1994-1998- “Liviu Rebreanu” High school, Bistrița, Math-Physics, Romanian- English

PROFESSIONAL ACTIVITY

July 2010- present- medical resident Internal Medicine Danbury Hospital, Danbury, Connecticut, USA

November 2005-present- PhD student, University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

January 2006-present- medical resident, Cardiology Rehabilitation Hospital, Cardiology Department, Cluj-Napoca

January 2005-November 2005- Internship, Emergency Hospital, Cluj-Napoca

NATIONAL/ INTERNATIONAL EXAMS

November 2005- Residency Exam- Internal Medicine- Cardiology Romania

December 2007- USMLE – Step 1, USA

August 2009- USMLE Step2 – Clinical Knowledge and Clinical skills USA

Octombrie 2009- ECFMG certificate (Education Commission for Foreign Medical Graduates), USA

November 2009- MATCH (residency)- Internal Medicine Danbury Hospital CT, USA

January 2010- USMLE Step 3- USA

POSTGRADUATE TRAINING

2006 – ARCA – cardiac arrhythmias, Cluj–Napoca

2010- CARDIOFEM- cardiovascular disease prevention in women, Cluj-Napoca

PUBLICATIONS

1. **Penciu O**, Pop D, Zdrenghia D. M235t and T174 AGT genetic polymorphysm and RAAS antagonists treatment in heart failure patients. Acta Medica Transilvanica. 2010; 2(2)100-103.(B+)

2. **Penciu O M**, Pop D, Zdrengha D. Prevalence and treatment of heart failure in patients older than 65 in Zorilor Neighbourhood-Cluj-Napoca. *Acta Medica Transilvanica*. 2010; 2(2)37-40.(B+)
3. Zdrengha D, Pop D, **Penciu O M**, Zdrengha V, Zdrengha M. Rehabilitation in diabetic patients. *Rom J Intern Med*. 2009;47(4):309-17. (BDI)
4. Zdrengha D, Pop D, **Penciu O M**, Zdrengha M. Drug Treatment of Heart Failure Patients in a General Romanian Hospital. *Romanian Journal of Internal Medicine*.2009 Jan 47 (3):227-235. (BDI)
5. Penciu C, Zdrengha V, Kovacs P, **Penciu (Ostace) O M**. General Model of Artificial Intelligence Based Medical Application. *Sibiu Medical Journal*. 2005 Jun; 16(2): 235-236. (B+)
6. **Penciu (Ostace) O M**, Penciu C, Zdrengha V, Kovacs P. Clinical Diagnosis Based on Artificial Intelligence. *Sibiu Medical Journal*. 2005 Jun; 6(2): 180-182. (B+)
7. Penciu C, **Penciu (Ostace) O M**, Zdrengha V, Kovacs P. Mood Disorders Decision Support System Based on Artificial Intelligence. *Applied Medical Informatics*. 2007 Jul; 21(3-4): 39-48. (B+)

CHAPTERS IN BOOKS

1. Penciu C, Zdrengha V, Kovacs P, **Penciu (Ostace) O M**. Medical Diagnosis Using Artificial Intelligence. In I Robu (Ed.), *Artificial Intelligence in Clinical Diagnosis* (pp. 27-42). Cluj-Napoca, Romania. Iuliu Hatieganu Medical University Publishing House 2007.

POSTERS/ ORAL PRESENTATIONS IN NATIONAL AND INTERNATIONAL CONFERENCES

1. D. Pop, G. Gusetu, **O. Penciu**, A. Sitar Taut, DT. Zdrengha. The comparative heart failure profile at five years interval in a Romanian general hospital. Heart Failure Congress 2011-Gothenburg – Sweden-oral presentation
2. D T. Zdrengha, **O. Penciu**, G. Gusetu, A. Sitar Taut, D. Pop. Evolution of therapeutic profile during five years in heart failure patients. Heart Failure Congress 2011-Gothenburg – Sweden- oral presentation
3. Sitar-Tăut A, Pop D, Cebanu M, **Penciu O**, Cozma A, Zdrengha DT. The relationship between cardiovascular risk factors and arterial stiffness – a matter of sex?, 6th International Symposium on Arterial Stiffness, Pecs, Ungaria 2010- oral presentation
4. Sitar-Tăut A-V, Cebanu M, Pop D, Soritau O, Stugren C, **Penciu O M**, Zdrengha D. Relationship between hormonal replacement therapy (TSH) and plasmatic levels of adhesion molecules in post- menopausal women– National Congress of Cardiology- Romanian Journal of Cardiology 2010; vol XXV, suppl A:A132 (B+)- poster
5. Zdrengha D, Ilea M, Pop D, Bodisz G, **Penciu O**, Gușetu G. Nt-pro BNP plasmatic levels during exercise in heart failure patients. Department of Cardiology - University of Medicine and Pharmacy- Rehabilitation Hospital- “Zilele UMF-Cluj-Napoca,,Iuliu Hatieganu”, - 2010- poster
6. D Pop,L Procopciuc, **Penciu O M**, Sitar-Tăut Adela-Viviana, Zdrengha Dumitru. The relationship between BNP plasmatic level and AGT genetic polymorphism in heart failure patients. - the 49th National Congress of Cardiology, Sinaia– Romanian Journal of Cardiology 2010; vol XXV, supl A:A4 (B+)- oral presentation
7. Pop D, Zdrengha D, Procopciuc L, Bodisz G, **Penciu O M**, Cebanu M. BNP Fragment Levels and ACE Genetic Polymorphism in Heart Failure Patients in Relationship with Obesity. Poster presented at: EuroPREvent; Stockholm, Sweden May, 2009.

8. Petrovai D, Zdrenghia D, **Penciu OM**, Sitar-Tăut AV, Cebanu M, Pop D. The evolution of cardiometabolic risk factors over one year in elderly patients. The 48th National Congress of Cardiology, Sinaia, 19-22 sept 2009, p A121- poster
9. **Penciu O M**, Pop D, Zdrenghia D, Procopciuc L. Obesity, sTNFR- I and ACE Genetic Polymorphism in Heart Failure Patients. Al 47-lea Congres National de Cardiologie, Sinaia, Septembrie 2008- poster

CONGRESSES – participation

1. 2009 - al 48-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia
2. 2006 – the 45th National Congress of Cardiology, Poiana Brașov

NATIONAL RESEARCH PROJECTS WON BASED ON CONTRACT – MEMBER

1. **E-procord** – New medical and modeling approaches in IT&C age applied on cardiovascular profile evaluation at molecular level. Differences implied by gender, age, and existing pathology. Coordinator: “Babes-Bolyai” University- Lecturer DA Sitar-Tăut
2. Optimization of treatment of generative cardiovascular diseases in postmenopausal women (**MENOCARD**). Coordinator University of Medicine and Pharmacy” Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca- Prof. dr. D. Zdrenghia

RESEARCH- CLINICAL STUDIES

1. **2008-** ATMOSPHERE- Efficacy and Safety of Aliskiren and Aliskiren/Enalapril Combination on Morbi-Mortality in Patients With Chronic Heart Failure
2. **2005-** AVOID study- Safety and Efficacy of Aliskiren When Added to Standardized Losartan and Optimal Antihypertensive Therapy in Patients with Hypertension, Type 2 Diabetes and Proteinuria

FOREIGN LANGUAGES

English
French