

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.132.2-007.271-089.815-091

PANFILE ELENA

**EFECTELE SIMVASTATINEI ASUPRA INFLAMAȚIEI
SISTEMICE ȘI EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE
MAJORE INERENTE ANGIOPLASTIEI CORONARIENE**

321.03 - CARDIOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2015

Teza a fost elaborată în Laboratorul „**Cardiologie intervențională**” din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie din Republica Moldova

Coducător științific:

Ivanov Victoria – doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Consultant științific:

Cobeț Valeriu – doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Referenți oficiali:

Istrati Valeriu – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
IP USMF „N. Testemițanu”

David Lilia – doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător,
IMSP Institutul de Cardiologie

Componența Consiliului Științific Specializat:

Vataman Eleonora – **Președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Stamati Adela – **Secretar științific**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Grosu Aurel – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
IMSP Institutul de Cardiologie

Grib Livi – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
IP USMF „N. Testemițanu”

Gudumac Valentin – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
IP USMF „N. Testemițanu”

Susținerea va avea loc la 16 octombrie 2015, ora 13.00, în ședința Consiliului științific specializat D 51 321.03-07 din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (Republica Moldova, or. Chișinău, str. N. Testemițanu 20), etajul 3, sala de conferințe.

Teza de doctor în științe medicale, lucrările științifice și autoreferatul pot fi consultate în biblioteca IMSP Institutul de Cardiologie și pe site-ul www.cnaa.md

Autoreferatul a fost expediat la 7 septembrie 2015.

Secretar științific al Consiliului științific specializat

Conducător științific:

Consultant științific:

Autor

Stamati Adela

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

Ivanov Victoria

doctor habilitat în științe medicale,
profesor cercetător

Cobeț Valeriu

doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Panfile Elena

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei. Cardiopatia ischemică (CPI) continuă să fie una din cauzele principale ale mortalității cardiovasculare, desemnând prin aceasta o povară socio-economică iminentă tuturor țărilor, inclusiv celor dezvoltate. Arsenalul terapeutic al leziunilor coronariene, în special al celor severe (stenoza coronariană, infarctul miocardic acut, angina pectorală instabilă), a înregistrat posibilități de reviriment notabil odată cu implementarea angioplastiei coronariene, inițial cu balon și ulterior cu implantare de stenturi: bar-metalic și activ farmacologic.

Totodată, experiența terapeutică a revascularizării intervenționale a miocardului notează în dinamica de durată o serie de evenimente cardiovasculare majore (ECVM) care însumă tromboza și restenoza intra-stent, apariția sau accentuarea anginei pectorale instabile, infarctul miocardic acut periprocedural și la distanță, accidentul vascular cerebral, ce reprezintă *per* ansamblu factori reductabili de risc al decesului cardiovascular.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. În plan conceptual evoluția cardiovasculară agravată după intervenții coronariene percutane (PCI) este vizată în conexiune cu mai multe circumstanțe, la care noimă se evidențiază impactul traumatic al manevrei de implantare a stentului. În acest context se tranșează în mod deosebit rolul inflamației sistemice (IS), care la ora actuală se apreciază drept un fenomen indispensabil remodelării cardiovasculare, precum și diseminării leziunilor inerente dishomeostaziei circulatorii care interferează, în primul rând, cu diabetul zaharat (DZ) și disfuncția endotelială [1, 2, 3].

O meta-analiză a rezultatelor obținute în 20 de trialuri prospective a stabilit IS drept un factor cu acțiune nemijlocită asupra evoluției timpurii a leziunilor cardiovasculare, la baza cărora se află implacabil disfuncția endotelială, marcherii căreia se corelează concludent cu marcherii inflamației sistemice [4]. O entitate oportună care definește revascularizarea miocardului prin PCI se referă la tratamentul farmacologic periprocedural în scopul prevenirii evoluției la distanță a ECVM, în cadrul căruia inhibitorii 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA-reductazei (statinele) se anunță remedii pertinente prin efectele sale pleiotrope. Beneficiul dozelor mari al acestora reprezintă un obiectiv nerezolvat al cardiologiei. Totodată, este actuală și abordarea posibilităților de atenuare a IS prin utilizarea antagoniștilor citokinelor proinflamatoare, în primul rând a proteinei c reactive înalt senzitive (PCRhs), factorului de necroză tumorală alpha (TNF-alpha) și interleukinei 6 (IL-6), privind ameliorarea remodelării vasculare, reactivității coronariene și cardiace.

Scopul studiului: Evaluarea inflamației sistemice la pacienții supuși angioplastiei coronariene, relației ei cu evenimentele cardiovasculare majore postintervenționale, eficienței tratamentului cu simvastatină în diferite doze, precum și a efectului *in vitro* al inhibiției TNF-alpha asupra reactivității cardiace.

Obiectivele studiului: 1. Evaluarea nivelurilor circulante ale markerilor inflamației sistemice (PCRhs, TNF-alpha și IL-6) la pacienții supuși angioplastiei, precum și la distanța de 12 luni după revascularizare, inclusiv în contextul relației lor cu genderul și diabetul zaharat. 2. Evaluarea ratei evenimentelor cardiovasculare majore (decesul, tromboza și restenoza intra-stent, infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral și angina pectorală instabilă) dezvoltate la distanța de 12 luni după angioplastie și relației lor cu markerii inflamației și diabetul zaharat. 3. Evaluarea efectului diferitor modalități de tratament al pacienților cu simvastatină asupra markerilor inflamației sistemice și ratei evenimentelor cardiovasculare majore. 4. Evaluarea *in vitro* a inhibiției TNF-alpha asupra rezervei funcționale coronariene, reactivității cardiace în efort hemodinamic și sindromul ischemie-reperfuzie în afecțiunea diabetogenă a miocardului.

Metodologia cercetării științifice. Angiogramă, PCI, metoda biochimică ELISA de determinare în ser a markerilor inflamației sistemice, perfuzia cordului izolat.

Noutatea și originalitatea științifică. Rezultatele studiului consolidează noi dovezi privind intensitatea IS la pacienții cu leziuni coronariene severe eligibili la angioplastie și caracterul modificării markerilor specifici la diferite perioade după revascularizare. A fost completat conceptul privind relația nivelului circulant al PCRhs cu genderul la pacienții cu CPI și riscul relativ al markerului preintervențional vizavi de evoluția ECVM la ajustarea cu diabetul zaharat. În premieră este demonstrat *in vitro* beneficiul atenuării inflamației sistemice prin inhibiția TNF-alpha asupra funcției lusitrope și contracției izovolumetrice a cordului în efort cu volum și postsarcină în afecțiunea cardiacă. De asemenea este evidențiat efectul anticorpului monoclonal al TNF-alpha asupra rezervei funcționale coronariene, toleranței miocardului la impactul ischemic și capacității de restabilire funcțională a cordului în reperfuzie.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în elucidarea rolului inflamației sistemice în patogenia leziunilor coronariene severe și evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie, fapt ce contribuie la consolidarea conceptului remodelării coronariene negative, optimizarea prognozei evoluției ei după angioplastie, justificarea și confirmarea beneficiului cardiovascular al atenuării răspunsului inflamator prin acțiune pleiotropă a statinelor.

Semnificația teoretică a lucrării. Rezultatele obținute consolidează verigi și elemente importante ale apanajului conceptual ce vizează IS drept o interfață a pre- și postcondiționării evoluției ECVM după angioplastie. Nivelul circulant al markerilor specifici (PCRhs, IL-6 și

TNF-alpha) este mai elevat la pacienții cu ECVM, se corelează cu genderul și diabetul zaharat. Atenuarea IS prin acțiunea simvastatinei reduce rata EVCVM, confirmând astfel rolul ei în remodelarea coronariană negativă după PCI. Inhibiția TNF-alpha ameliorează rezerva funcțională coronariană și reactivitatea cordului în efort și sindromul ischemie-reperfuție.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele studiului optimizează diagnosticul, pronosticul și tratamentul leziunilor coronariene severe la pacienții eligibili la angioplastie. Nivelurile circulante majorate ale TNF-alpha, IL-6 și, în special, PCRhs au valoare predictivă asupra riscului evoluției ECVM. Tratamentul cu simvastatină în doză maximă (80 mg/zi) pe o perioadă de 30 de zile a determinat cea mai mică rată a ECVM după PCI, inclusiv absența decesului și restenozei intra-stent. Efectul cardio- și coronaroprotector al inhibiției TNF-alpha prin intermediul anticorpului monoclonal specific (TNF-McAb) justifică atenuarea IS drept o posibilitate de ameliorarea a remodelării vasculare și miocardice negative după revascularizare.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Nivelul circulant preintervențional al markerilor IS (PCRhs, IL-6 și TNF-alpha) este elevat la pacienții eligibili la PCI. În DZ acesta crește în medie 25,2-45,2%, iar la bărbați valoarea serică a PCRhs s-a decalat mai mică cu 19,1% față de indicele feminin. Manevra PCI a indus în primele 72 de ore o majorare a markerilor IS indiferent de gender și DZ.
2. Evoluția postintervențională se remarcă prin declinul nivelurilor circulante ale markerilor la distanța de 12 luni față de valoarea preintervențională și elevarea lor la luna 6 comparativ cu estimarea precedentă de la luna 3. Nivelul PCRhs este la pacienții diabetici semnificativ superior markerului femeilor cu DZ pe toată perioada.
3. Rata ECVM în lotul general se estimează la cote de 32,14%, aceasta fiind mai mult ca dublu superioară la bărbați. La pacienții cu DZ rata ECVM a crescut la cote de 42,42%. Nivelul preintervențional al markerilor IS la pacienții care dezvoltă ECVM este semnificativ crescut cu 52,8%. La bărbații cu DZ riscul relativ al nivelului preintervențional al PCRhs privind evoluția ECVM este semnificativ mai mare față de riscul relativ al femeilor: 1,82 vs 1,34.
4. Administrarea postintervențională a simvastatinei timp de 1 lună în doză maximă (80 mg/zi) s-a impus prin cea mai mică rată a ECVM comparativ cu celelalte 2 modalități de administrare: 21,62% vs 33,75% vs 43,8% (pre-PCI \geq 30 zile și post-PCI, 12 luni în doză de 20 mg/zi și respectiv post-PCI, 12 luni, în doză de 20 mg/zi). Beneficiul dozei mari de simvastatină este în acord cu un nivel postintervențional mai redus al markerilor IS.
5. Studiul fundamental al atenuării IS prin administrarea TNF-McAb a stabilit pe modelul perfuziei cordului izolat de șobolan creșterea semnificativă a vitezei de contracție și

relaxare izovolumetrică, apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea endotelinei 1 (ET-1), majorarea rezervei funcționale coronariene, precum și efect cardioprotector în impactul ischemie-reperfuzie.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice au fost implementate în Clinica și Laboratorul „Cardiologie intervențională” al Institutului de Cardiologie, în procesul didactic la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu” la Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele studiului au fost prezentate la următoarele foruri științifice naționale și internaționale: Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției internaționale specializate „MoldMedizin&MoldDent”, Chișinău, 2013; The XIX-th session of the Balkan medical days and the second congress of emergency medicine of the Republic of Moldova, Chișinău, 2013; Al 52-lea Congres Național de Cardiologie, România, Sinaia, 2013; The 1-st Congress of Heart Failure, Greece, Athena, 2014; Frontiers in cardiovascular biology, ESC Congress, Spain, Barcelona, 4-6 July, 2014; Congress of European Society of Cardiology, Spain, Barcelona, 29 August - 03 September, 2014; The 2-nd Congress of Heart Failure, Spain, Sevilla, 2015.

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Laboratorului „Cardiologie intervențională” (proces-verbal nr. 5 din 05.05.2015), precum și a Seminarului științific de profil, specialitatea Cardiologie și Reumatologie, din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (proces verbal nr.2 din 19.05.2015).

Publicații la tema tezei. Materialele studiului au fost reflectate în 19 publicații științifice, inclusiv 9 articole în reviste recenzate, 3 articole de monoautorat, 7 rezumate la foruri științifice internaționale, inclusiv Congresul Mondial de Insuficiență Cardiacă și Congresul Societății Europene de Cardiologie, precum și 3 rezumate la întruniri naționale.

Volumul și structura tezei. Manuscrisul tezei este expus pe 168 de pagini și este alcătuit din următoarele compartimente: Introducere, Revista literaturii, 3 capitole de cercetări originale, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, un indice bibliografic care citează 182 de surse. Materialul iconografic: 44 de tabele și 45 de figuri.

Cuvinte cheie: angioplastie coronariană, inflamație sistemică, evenimente cardiovasculare majore, simvastatină.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ROLUL INFLAMAȚIEI SISTEMICE ÎN EVOLUȚIA LEZIUNILOR CARDIOVASCULARE ȘI EFECTELE INHIBIȚIEI 3-HIDROXI-3-METIL-GLUTARIL- CoA-REDUCTAZEI

Exegeza cuprinde decantarea dovezilor contemporane asupra aportului fiziopatologic al IS în evoluția afecțiunilor cardiovasculare, precum și evidențierea semnificației diferitor markeri și mediatorii ai inflamației în remodelarea coronariană, inclusiv la noima revascularizării miocardului prin PCI. Sunt traduse elementele principale ale efectelor pleiotrope ale statinelor, relatate trialurile clinice în cadrul cărora s-a consolidat experiența mondială și Europeană privind administrarea diferitor doze la pacienții cu maladii cardiovasculare [5].

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Reperle studiului clinic

Studiul s-a realizat pe un lot de 140 de pacienți (lotul general) cu angină pectorală stabilă care au fost supuși angioplastiei cu implantarea stentului în Clinica Institutului de Cardiologie în perioada 2010-2013.

Indicii clinici-paraclinici de ansamblu ai pacienților sunt prezentați în tab. 1.

Tabelul 1. Caracteristica lotului general de pacienți

Indice	n/M±m	%
Vârsta (ani)	57,5±1,2	
Bărbați	102	72,86
Femei	38	27,14
Diabet zaharat (tip 2)	33	23,57
Bărbați cu DZ (% din lotul cu DZ/lotul general)	21	63,6/15
Femei cu DZ (% din lotul cu DZ/lotul general)	12	36,4/8,6
Dislipidemii	116	82,86
Hipertensiune arterială	118	84,28
Obezitatea (indicele de masă corporală ≥ 30 kg/m ²)	121	86,43
Stenturi DES (farmacologic active)	86	61,43
Stenturi BMS (metalice)	55	39,29
Leziuni monocoronariene	12	8,6
Leziuni bicoronariene	31	22,1
Leziuni tricornariene	97	69,3
Tratament pre-PCI cu simvastatină ≥ 30 zile	80	57,14
Colesterolul total (mmol/L)	5,41±0,22	
Colesterolul-LDL (mmol/L)	3,23±0,1	
Colesterolul-HDL (mmol/L)	1,24±0,04	
Trigliceridele (mmol/L)	2,16±0,08	

Notă: DZ - diabet zaharat; pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane; LDL - lipoproteine cu densitate moleculară joasă; HDL - lipoproteine cu densitate moleculară înaltă.

Vârsta medie a pacienților s-a notat la cotă de 57 de ani. În lot au predominat numeric bărbații, rata acestora depășind 72%. Diabetul zaharat de tip 2 s-a constatat la 33 de pacienți

(23,57%), la care nivelul bazal al glicemiei a fost $>7,0$ mmol/L. Rata dislipidemii și hipertensiunii arteriale esențiale a fost destul de înaltă, marcând în medie 83 și, respectiv, 84%.

Dislipidemia a fost caracterizată în fond prin elevarea nivelurilor circulante ale trigliceridelor și colesterolului LDL (lipoproteine cu densitate moleculară joasă).

Cu referire la particularitățile iminente statusului de precondiționare al pacienților din studiu eligibili la revascularizare prin angioplastie este de menționat prezența leziunilor coronariene severe. Sub acest aspect se anunță oportună prezența la 97 de pacienți a leziunilor triconariene, ceea ce reprezintă o rată de 69,3%. Leziunile bicoronariene au urmat la rată de 22,1%, iar leziunile monocoronariene au fost stabilite numai în 8,6%. Utilizarea stenturilor DES (medicamentoase) s-a acceptat mai frecvent (86 de pacienți), iar stenturile BMS (bar-metalice) – la 55 de pacienți.

În perioada preintervențională administrarea simvastatinei în doza de 20 mg/zi s-a realizat la 80 de pacienți (57,14%).

Criteriile de includere:

- Pacienții cu angină pectorală stabilă
- Stenoză coronariană $\geq 70\%$

Criterii de excludere:

- Sindromul coronarian acut cu sau fără elevarea ST în ultima lună pre-PCI
- Infarctul miocardic acut în ultima lună pre-PCI
- Insuficiență renală cu creatinină >130 mcmol/l
- Insuficiență hepatică
- Alergie la contrast
- Insuficiență cardiacă cu FE $<30\%$
- Sarcina în perioada pre-PCI de până la 6 luni
- Maladiile sistemice, infecții bacteriene și virale

În funcție de modalitatea de administrare a simvastatinei cei 140 de pacienți au fost divizați în 3 loturi:

Lotul 1 (n=23): tratamentul cu simvastatină s-a inițiat cu 24 de ore înainte de PCI, prin administrarea a 80 mg într-o priză. În perioada postintervențională (12 luni) la 17 pacienți (74%) s-a administrat simvastatină în doza de 20 mg/zi, iar la ceilalți 6 pacienți s-a administrat atorvastatina în doza de 10 mg/zi.

Lotul 2 (n=37): tratamentul cu simvastatină de asemenea s-a inițiat cu 24 de ore înainte de PCI, 80 mg într-o priză, dar această doză s-a respectat pe parcursul de o lună după PCI, în continuare fiind administrată pe restul perioadei de supraveghere (11 luni) în doza de 20 mg/zi.

Lotul 3 (n=80): tratamentul cu simvastatină în doza de 20 mg/zi s-a inițiat pe o perioadă pre-PCI ≥ 30 zile. În continuare pe perioada postintervențională de supraveghere (12 luni) la 60 de pacienți (80%) s-a administrat simvastatină în doza de 20 mg/zi, iar la ceilalți 20 de pacienți

s-a administrat atorvastatina în doza de 10 mg/zi. Tratamentul cardiovascular administrat la pacienții din lotul general pe perioada postintervențională (12 luni) este specificat în tab.2.

Tabelul 2. Tratamentul cardiovascular administrat pacienților după angioplastie

Remediu	N	%
Beta-adrenoblocante	133	92,36
Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I	126	87,5
Antagoniștii receptorului angiotensinei II	14	10,0
Antagoniștii canalelor de calciu	51	35,42
Clopidogrel	140	100
Aspirină	135	93,75
Nitrați cu acțiune de durată	24	16,67
Nitroglicerină	12	83,33
Diuretice	27	18,75
Anticoagulante	7	4,86

Inflamația sistemică s-a evaluat prin determinarea la toți pacienții a nivelurilor circulante ale 3 markeri specifici: PCRhs, IL-6 și TNF-alpha, utilizând metoda ELISA. Conținutul seric al markerilor s-a estimat nemijlocit înainte de angioplastie, precum și în dinamica postintervențională: primele 72 de ore, 1, 3, 6 și 12 luni. Datele obținute s-au analizat în funcție de gender, vârstă, prezența diabetului zaharat și tratamentul cu simvastatină.

Pentru a evalua caracterul devierilor valorilor serice periprocedurale ale IL-6 și TNF-alpha la pacienții supuși angioplastiei, am determinat acești markeri la 15 persoane aparent sănătoase (lotul martor sau de referință). Rata ECVM s-a evaluat în perioada postintervențională prin suma decesului, infarctului miocardic acut (IMA), accidentului vascular cerebral (AVC), trombozei și restenozei intra-stent (RIS), apariției anginei pectorale instabile (API).

2.2. Protocolul studiului fundamental

Studiul fundamental a inclus evaluarea pe modelul cordului izolat a efectului blocării TNF-alpha prin administrarea anticorpului monoclonal specific, TNF-McAb (prototipul la Infliximab) la șobolanii albi de laborator cu insuficiență cardiacă diabetogenă (ICD). Modelul de afecțiune cardiacă diabetogenă s-a reprodus clasic prin administrarea i/p a streptozotocinei timp de 5 zile în doza de o priză - 50 mg/kg (*i.e.* doza cumulativă 250 mg) [6].

Efectul cardiac al atenuării inflamației sistemice inerente acțiunii TNF-McAb și cel exercitat asupra sistemului coronarian s-a estimat în cadrul:

- răspunsului inotrop al cordului izolat la acțiunea factorilor neuroendocrini naturali: norepinefrinei (NE), ET-1 și angiotensinei II (Ang II) în diferite concentrații, precum și al răspunsului heterometric și homeometric în efort hemodinamic prin volum și rezistență, modelat prin elevarea presiunii umplere a atriului stâng și a estuarului aortic;
- reactivității sistemului coronarian la acțiunea factorilor vasotropi cu acțiune vasorelaxantă și vasoconstrictoare (*e.g.* acetilcolina, bradikinina, adenzina, ET-1, NE) în diferite concentrații;

- sindromului ischemie-reperfuzie indus prin clamparea aortei (30 min), urmată de perioada de reperfuzie (45 min), monitorizând presiunea telediastolică a ventriculului stâng (PTDVS).

Indicii funcționali ventriculului stâng (VS) au fost înregistrați prin intermediul autografului Linearcorder WR 3101 (Germania) și dispozitivului computerizat de înregistrare a parametrilor în timp real (Biomedical Data Acquisition System), Bio-Shell (Australia).

2.3. Design-ul studiului clinic și al celui fundamental

Schemele sinoptice ce reflectă managementul de cercetare a pacienților înrolați în studiu, precum și protocolul experimental sunt ilustrate în Figurile 1 și 2.

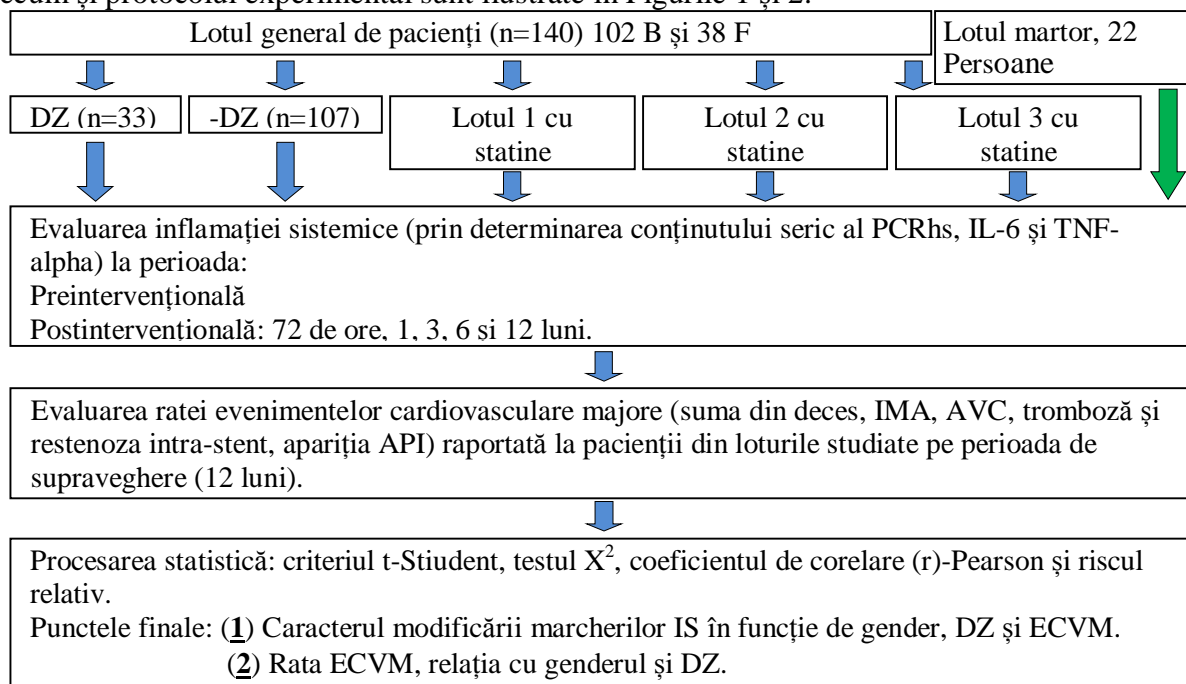


Fig 1. Design-ul studiului clinic

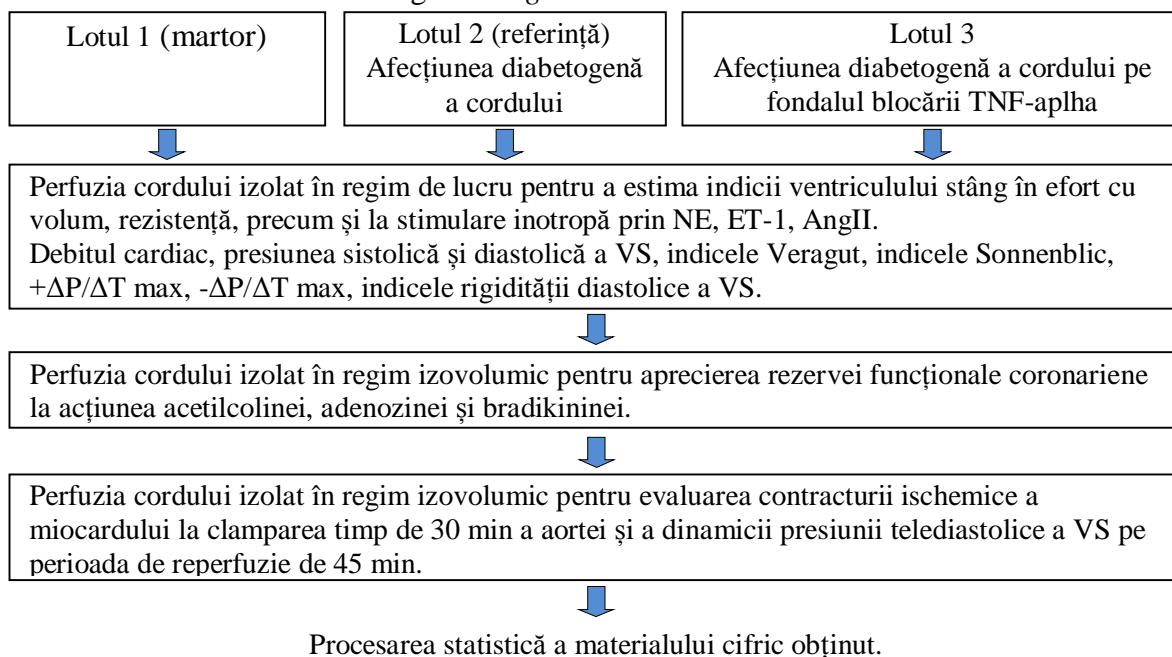


Fig 2. Design-ul studiului experimental

2.4. Procesarea statistică a materialului cifric

Procesarea statistică a datelor obținute s-a efectuat în baza legiților de statistică biomedicală iminentă studiilor clinice și fundamentale [7].

Semnificația discrepanței statistice între loturi a fost estimată utilizând coeficientul de încredere t-Student. Testul X^2 s-a utilizat pentru aprecierea semnificației între datele nonparametrice. Corelarea diferitor indici între loturi s-a estimat prin intermediul coeficientului de corelare **r** Bravis-Pearson. Valorile $M \pm m$ și **r** au fost utilizate pentru a determina riscul relativ al PCRhs privind riscul evoluției evenimentelor cardiovasculare majore.

REZULTATELE STUDIULUI

3. EVALUAREA DE DURATĂ A RĂSPUNSULUI INFLAMATOR LA PACIENȚII DUPĂ ANGIOPLASTIE CORONARIANĂ

În conformitate cu obiectivele studiului am determinat nivelurile circulante preintervenționale ale markerilor IS, dinamicii acestora la distanța de 12 luni la pacienții supuși angioplastiei coronariene, precum și a relației lor cu genderul și diabetul zaharat.

3.1. Evaluarea dinamicii proteinei C reactive înalt sensitive, interleukinei 6 și factorului de necroză tumorală alpha la pacienții lotului general după angioplastie coronariană

Nivelul preintervențional al PCRhs se estimează la cotă de $5,42 \pm 0,44$ mg/L, ceea ce este semnificativ de circa 1,8 ori peste valoarea *cut-off* a markerului iminent persoanelor cu risc cardiovascular (RCV) moderat și corespunde persoanelor cu RCV înalt, potrivit ghidurilor Europene și Americane: minimal (0-1,0 mg/L), moderat (1-3 mg/L) sau înalt ($> 3,0$ mg/L).

Implantarea stentului reprezintă o procedură invazivă ce suportă un impact traumatic asupra miocardului, care prin injuria concludentă a endoteliului și mediei musculare declanșează un set de evenimente celulare și moleculare ce fac parte din așa numitul „fenomen de răspuns la leziune” ce determină caracterul remodelării coronariene și, respectiv, hazardul ECVM.

Nivelul postintervențional al PCRhs crește la perioada de 72 de ore după PCI cu 80,1% față de valoarea preintervențională a markerului și atinge concentrații serice de $9,76 \pm 0,75$ mg/L. Nivelul postintervențional incipient elevat al PCRhs preia ulterior o dinamică de descreștere, măsurând la distanța de 1 lună după PCI un recul de 41,7% ($5,69 \pm 0,57$ mg/L) și practic nu diferă de indicele preintervențional (+4,98%). La distanța de 3 și 6 luni conținutul seric al PCRhs măsoară valori medii de $5,31 \pm 0,53$ și, respectiv, $5,58 \pm 0,56$ mg/L, care sunt semnificativ inferioare nivelului postintervențional incipient (72 ore) cu 45,6 și, respectiv, 42,8%. Evaluarea tardivă a PCRhs (12 luni după angioplastie) indică cea mai mică valoare cantitativă serică a markerului atestată în cadrul măsurărilor periprocedurale, $4,37 \pm 0,43$ mg/L. Totodată, aceasta, ca și restul estimărilor, rămâne notabil superioară valorii serice a PCRhs de 3,0 mg/L, care

distinge riscul cardiovascular mediu de cel înalt. În lotul general de pacienți PCRhs preintervențională s-a corelat îndeosebi concludent cu markerul inerent perioadei de 72 de ore după PCI ($r=+0,564$; $p<0,001$).

Estimările efectuate privind nivelurile circulante ale IL-6 și TNF-alpha demonstrează elevarea lor semnificativă înainte de PCI comparativ cu markerii de referință (tab. 3).

Tabelul 3. Concentrația serică preintervențională a interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha la pacienții lotului general vs grupul de control (de referință)

IL-6 (pg/ml)		TNF-alpha (pg/ml)	
Valoarea de referință (n=15)	Valoarea preintervențională (n=31)	Valoarea de referință (n=15)	Valoarea preintervențională (n=31)
4,78±0,28	6,63±0,41 +38,7% p<0,01 vs referință	5,26±0,33	7,45±0,52 +41,6% p<0,01 vs referință

Notă: IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha.

Astfel, conținutul seric preintervențional al IL-6 depășește cu 38,7% ($p<0,01$) valoarea de referință a markerului, iar incrementul TNF-alpha este și mai relevant – 41,6%.

Deci, valorile serice preintervenționale elevate ale IL-6 și TNF-alpha la pacienții eligibili la angioplastie sunt în consonanță cu creșterea nivelului PCRhs și *per ansamblu* indică asupra unui răspuns inflamator sistemic concludent.

În primele 72 de ore după PCI elevarea mai evidentă a fost caracteristică pentru IL-6 (24,4%, $8,25±0,73$ pg/ml), iar rata de creștere a TNF-alpha - 16,2% ($8,66±0,75$ pg/ml).

Prin urmare, implantarea stentului impune accentuarea răspunsului inflamator, manifestată în studiul nostru prin majorarea în sânge a PCRhs, IL-6 și TNF-alpha cu până 80 %.

La sfârșitul primei luni după angioplastie nivelul circulant al IL-6 s-a redus cu 18% din conținutul seric apreciat la perioada de 72 de ore, iar după 3 luni deprecierea este de 25,45%.

Perioada de supraveghere de 6 luni după angioplastie se impune printr-o majorare a concentrației serice a IL-6 față de nivelul markerului atestată la luna 1 sau luna 3, măsurând în medie $6,85±0,68$ pg/ml. La sfârșitul intervalului de 12 luni concentrația serică a IL-6 atinge cea mai mică valoare postintervențională - $5,94±0,52$ pg/ml, care menține un survol semnificativ de 24,27% ($p<0,05$) vizavi de nivelul martor, iar față de nivelul markerului perioadei postintervenționale incipiente (72 de ore) reculul este de 28% ($p<0,01$).

Analiza dinamicii TNF-alpha pe perioada postintervențională 1-12 luni evidențiază un declin relativ mai puțin pronunțat comparativ cu evoluția IL-6. Prin urmare dinamica markerilor pe perioada 1-12 luni după angioplastie demonstrează un declin cu caracter similar, excelând prin elevarea la intervalul de 6 luni față de estimarea precedentă (*i.e.* 3 luni) și micșorarea lor sub nivelul preintervențional la distanța de 12 luni.

3.2. Evaluarea relației markerilor inflamației sistemice cu genderul, vârsta și diabetul zaharat la pacienții lotului general supuși angioplastiei coronariene

Remarcabil că nivelul circulant al PCRhs se decelează notabil mai mic la bărbați în estimarea preintervențională (tab. 4).

Tabelul 4. Nivelul preintervențional al proteinei C reactive înalt sensitive la bărbați și femei

Marker	Bărbați (n=102)	Femei (n=38)
PCRhs (mg/L)	5,08±0,51	6,28±0,67

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă.

Comparativ cu valoarea markerului din lotul general, conținutul seric al PCRhs este la bărbați cu 6,27% mai mic, iar la femei, dimpotrivă, mai mare cu 15,87%. Impactul traumatic al angioplastiei a condiționat o creștere mai importantă a PCRhs la bărbați, sporul markerului constituind 81,3% ($p<0,01$), iar la femei – 61,9% ($p<0,01$), determinând valori similare: 9,21±0,88 mg/L și, respectiv, 10,17±0,95 mg/L la femei.

Evaluarea dinamicii PCRhs la distanța de 1-12 luni după PCI trece în evidență declinul markerului distinct la bărbați și femei, în special la luna 3 și 6 (Figura 3).

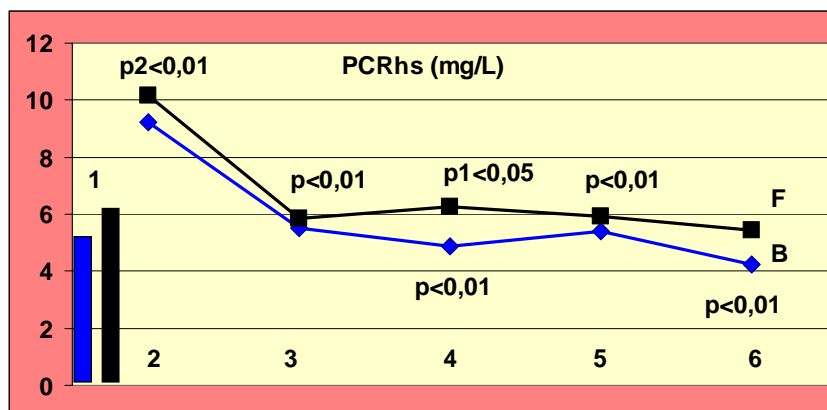


Fig. 3. Dinamica proteinei C reactive înalt sensitive la bărbați și femei pre și postprocedural.

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; 1 - nivel preintervențional; 2,3,4,5,6 - niveluri postintervenționale (72 ore, 1, 3, 6 și, respectiv, 12 luni); p - semnificația discrepantei vs markerul de la 72 ore; p1 - semnificația discrepantei între bărbați și femei; p2 - vs nivelul preintervențional al markerului.

Nivelurile circulante preintervenționale ale IL-6 și TNF-alpha nu au demonstrat particularități notabile în funcție de sexul pacienților (tab. 5).

Tabelul 5. Conținutul seric preintervențional al interleukinei 6 și factorului de necroză tumorală alpha în funcție de gender

IL-6 (pg/ml)		TNF-alpha (pg/ml)	
Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
6,78±0,48	6,42±0,43	7,45±0,52	7,86±0,63

Notă: IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha.

Nici rata de creștere a acestor markeri în primele 72 de ore după angioplastie nu s-a impus prin variații distincte (tab. 6).

Tabelul 6. Rata elevării interleukinei 6 și factorului de necroză tumorală alpha în primele 72 de ore după angioplastie la bărbați și femei

IL-6 (%)		TNF-alpha (%)	
Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
39,8±3,15	36,3±3,52	42,6±3,56	40,7±3,85

Notă: IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha.

Analiza dinamicii nivelurilor circulante ale IL-6 și TNF-alpha pe perioada de supraveghere de 12 luni de asemenea n-a evidențiat particularități de gender.

Privind vârsta pacienților care au format lotul general este de menționat predominarea persoanelor <65 ani (n=113; 80,7%). Evaluarea conținutului seric al PCRhs demonstrează valori preintervenționale mai mari la pacienții cu vârsta sub 65 ani, decalajul constituind 19,2% (p>0,05): 5,83±0,51 vs 4,89±0,47 mg/L. La perioada de 72 ore după angioplastie conținutul seric al PCRhs practic se egalează în grupele de vârstă, deoarece sporul markerului este mai mare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani: 99,2 vs 69,5%.

Dinamica în funcție de vârstă a PCRhs la distanța de 12 luni după PCI se impune prin micșorarea mai rezervată a markerului la pacienții cu vârsta >65 ani, valorile acestuia fiind superioare, dar ne semnificative, la estimările de la luna 1, 3 și 6.

Prezența DZ în lotul general de studiu s-a atestat la 33 de pacienți (23,57%), din care 21 de bărbați și 12 femei. Prin urmare, rata diabetului zaharat la pacienții supuși angioplastiei este mai mare la femei: 31,58% vs 20,59%. Diabetul zaharat a influențat notabil valorile cantitative ale markerilor inflamației la pacienții cu diabet zaharat deja înainte de PCI (tab. 7).

Tabelul 7. Nivelul preintervențional al markerilor inflamației la pacienții lotului general cu și fără diabet zaharat

Marker	Pacienții fără DZ n=107	Pacienții cu DZ n=33
PCRhs (mg/L)	4,89±0,38	6,12±0,51 (p<0,05)
IL-6 (pg/ml)	5,14±0,35	7,46±0,55 (p<0,05)
TNF-alpha (pg/ml)	6,29±0,58	8,83±0,69 (p<0,05)

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt senzitivă; IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; DZ - diabet zaharat; p - semnificația vs lotul fără diabet zaharat.

Cu toate acestea în perioada postintervențională incipientă (72 de ore) nivelurile markerilor nu diferă semnificativ în funcție de DZ. Totuși, la pacienții diabetici redresarea nivelurilor circulante ale markerilor inflamației sistemice pe perioada de 12 luni după angioplastie se estimează la cote mai depreciate, în special cu referire la PCRhs și TNF-alpha, care sunt semnificativ mai mari la distanța de 3, 6 și 12 luni.

Prezența diabetului zaharat s-a impus prin creșterea valorii preintervenționale a PCRhs, mai concludentă la femei. Astfel, în lotul pacienților nediabetici valoarea preintervențională a PCRhs la bărbați este subiacentă cu 16,42% ($4,48 \pm 0,42$ vs $5,36 \pm 0,52$ mg/L), aceasta crescând până la 26,43% ($p < 0,05$) în cazul ajustării la DZ ($5,26 \pm 0,46$ vs $7,15 \pm 0,63$ mg/L). Cu toate acestea gradul de creștere a markerului în primele 72 de ore de la PCI nu a fost la bărbați sau femei influențat de prezența DZ: $9,74 \pm 0,93$ vs $10,48 \pm 1,13$ mg/L.

3.3. Evaluarea markerilor inflamației sistemice în funcție de evenimentele cardiovasculare majore dezvoltate în lotul general după angioplastie coronariană

Supravegherea în dinamică a pacienților supuși la angioplastie din lotul general ($n=140$) pe o perioadă de 12 luni a scos în evidență 45 de ECVM, ceea ce reprezintă o rată de 32,14%.

În lotul bărbaților ($n=102$) au fost depistate 38 de ECVM (37,25%), rata fiind semnificativ peste indicele propriu femeilor (18,42%): 7 ECVM la 38 de femei ($X^2=56,9$).

Analizând structura evenimentelor cardiovasculare majore trebuie de menționat, că la femei ECVM s-au impus prin 2 cazuri de RIS și restul (5 cazuri, 71,4%) – angină pectorală instabilă. Totodată, nu au fost constatate decese. La bărbați rata RIS este de 15,69% (în lotul general fără ajustare la gender ea constituie 12,86%). Rata agravării sau apariției anginei pectorale instabile, dimpotrivă, este mai mare la femei: 13,16 vs 10,78%. Frecvența accidentului vascular cerebral în lotul bărbaților s-a estimat la cote de 3,92%, iar a IMA (periprocedural și la distanță) – 2,94%. De notat frecvența egală a trombozei intra-stent și a decesului: 1,96%.

Ajustarea incidenței ECVM la diabetul zaharat, demonstrează creșterea ei până la 42,42% (14 ECVM la 33 de pacienți). Evaluarea impactului DZ asupra riscului ECVM în funcție de gender notează frecvența superioară a ECVM la bărbații diabetici, 47,62%. Aceasta depășește cu 90,48% rata ECVM apreciată la femeile cu DZ: $47,62$ vs 25% ($X^2=8,87$; $p < 0,05$).

De notat, că nivelul preintervențional al markerilor IS s-a estimat în lotul cu ECVM la valori crescute față indicii lotului fără ECVM (tab. 8).

Tabelul 8. Nivelul circulant preintervențional al markerilor inflamației sistemice la pacienții lotului general cu și fără evenimente cardiovasculare majore

Marker	Pacienți fără ECVM	Pacienți cu ECVM
PCRhs, mg/L	$4,47 \pm 0,41$	$6,83 \pm 0,85$ ($p < 0,05$)
IL-6, pg/ml	$5,95 \pm 0,48$	$7,12 \pm 0,69$ ($p > 0,05$)
TNF-alpha, pg/ml	$6,38 \pm 0,53$	$8,75 \pm 0,79$ ($p < 0,05$)

Notă: IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; ECVM - evenimente cardiovasculare majore; p - semnificația între loturile cu și fără ECVM.

Astfel, PCRhs și TNF-alpha depășesc semnificativ cu 52,8% și, respectiv, 37,1% markerii pacienților fără ECVM. În al doilea rând, merită atenție faptul că elevarea nivelurilor

circulante ale markerilor inflamației în primele 72 de ore după angioplastie nu asigură la pacienții cu ECVM o diferență semnificativă față de markerul de referință.

Pe perioada 1-12 luni după angioplastie PCRhs este semnificativ superioară la pacienții cu ECVM comparativ cu pacienții fără ECVM (Figura 4).

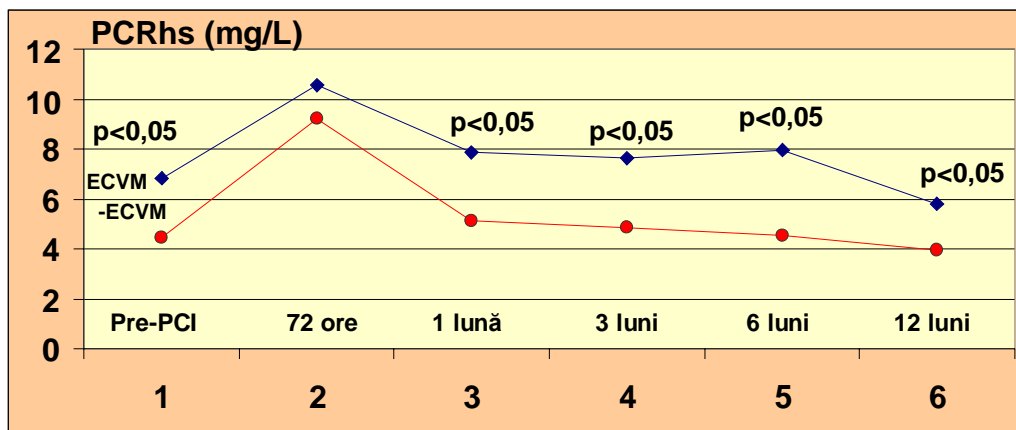


Fig. 4. Dinamica conținutului seric al proteinei C reactive înalt sensitive la pacienții cu și fără evenimente cardiovasculare majore.

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; ECVM - evenimente cardiovasculare majore; pre-PCI - înainte de angioplastie; p- semnificația între loturile cu și fără ECVM.

Nivelul postintervențional al IL-6 la pacienții cu ECVM este semnificativ mai mare la distanța de 1 lună, iar TNF-alpha – la distanța de 1,3 și 6 luni.

În contextul relației strânse între nivelul circulant preintervențional al PCRhs și rata ECVM, am evaluat riscul relativ al PCRhs la bărbați și femei. Datele obținute indică că riscul relativ al nivelului preintervențional al PCRhs privind evoluția ECVM este semnificativ mai mare la bărbați: 1,82 (CI:1,38-1,98) vs 1,34 (CI: 1,13-1,75), $p < 0,01$. La bărbații diabetici riscul relativ al markerului crește până la valoarea de 1,97 (CI: 1,46-2,09).

4. EVALUAREA EFECTELOR SIMVASTATINEI ASUPRA EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE MAJORE ȘI MARCHERILOR INFLAMAȚIEI SISTEMICE LA PACIENȚII SUPUȘI ANGIOPLASTIEI CORONARIENE

4.1. Evaluarea ratei evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții supuși angioplastiei coronariene în funcție de modalitatea de tratament cu simvastatină

Evidențele obținute arată cea mai mică rată a ECVM în lotul 2 (administrarea simvastatinei în doză mare, 80 mg/zi, timp de o lună după PCI) - 21,62%. Discrepanța este semnificativă față de rata ECVM decelată în lotul 1 (43,48%) și lotul 3 (33,75%). În lotul 2 nu s-au stabilit cazuri de deces și RIS, iar în structura ECVM au prevalat API (62,5%) și AVC (25%).

În loturile 1 și 3 rata RIS s-a constatat la cote de 17,39 și, respectiv, 16,25%.

4.2. Evaluarea efectului simvastatinei asupra inflamației sistemice la pacienții supuși angioplastiei coronariene

Modificările conținutului seric al PCRhs. Indiferent de modalitatea de administrare a simvastatinei nivelul circulant preintervențional al PCRhs a fost semnificativ mai mare la pacienții care au dezvoltat ECVM după PCI în medie cu 52-57%. Totodată, nivelurile circulante ale PCRhs în primele 72 de ore după angioplastie sunt similare în cele 3 loturi cu tratament.

Diferențe concludente privind PCRhs se decelează pe perioada 1-12 luni (tab. 9).

Tabelul 9. Conținutul seric al proteinei C reactive înalt senzitive după angioplastie în loturile de studiu

Termen	Proteina C reactivă înalt senzitivă (mg/L)			P		
	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3	1-2	1-3	2-3
1 lună	6,76±0,44	5,27±0,41	6,08±0,38	<0,05	>0,05	>0,05
3 luni	5,48±0,42	4,66±0,28	5,08±0,35	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6,16±0,48	4,58±0,32	6,03±0,42	<0,05	>0,05	<0,05
12 luni	4,83±0,43	4,13±0,33	4,74±0,41	>0,05	>0,05	>0,05

Notă: lotul 1- administrarea simvastatinei în doza 80 mg (≤ 24 ore înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; lotul 2- administrarea simvastatinei în doza 80 mg/zi 1 lună după angioplastie și 20 mg/zi 11 luni după angioplastie; lotul 3- administrarea simvastatinei în doza 20 mg/zi (≥ 30 zile înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; p1-2 - semnificația între loturile 1 și 2; p1-3 - semnificația între loturile 1 și 3; p2-3 - semnificația între loturile 2 și 3.

Îndeosebi se remarcă reculul semnificativ (20-25%) între PCRhs din lotul 2 cu marcherul din celelalte loturi la distanța de 6 luni după PCI, când se dezvoltă RIS (Figura 5).

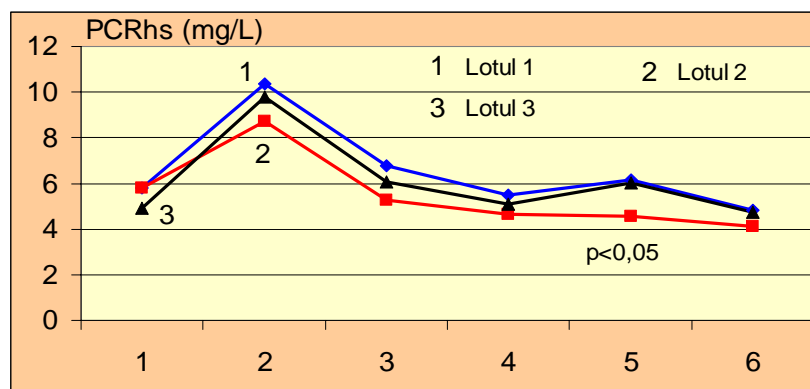


Fig. 5. Dinamica conținutului seric al proteinei C reactive înalt senzitive în funcție de modalitatea de tratament cu simvastatină în loturile studiate.

Notă: lotul 1 - administrarea simvastatinei în doza 80 mg (≤ 24 ore înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; lotul 2 - administrarea simvastatinei în doza 80 mg/zi 1 lună după angioplastie și 20 mg/zi 11 luni după angioplastie; lotul 3 - administrarea simvastatinei în doza 20 mg/zi (≥ 30 zile înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; PCRhs - proteina C reactivă înalt senzitivă; 1 - nivel preintervențional; 2-6 niveluri postintervenționale (2-72 de ore; 3-1 lună; 4-3 luni; 5-6 luni; 6-12 luni); p - semnificația între lotul 2 și loturile 1 și 3 la distanța de 6 luni.

Modificările conținutului seric al IL-6 și TNF-alpha. Valorile preintervenționale semnificativ mai mici ale IL-6 și TNF-alpha sunt în lotul 3 (administrarea simvastatinei ≥ 30 de zile înainte de

PCI), $5,43 \pm 0,44$ pg/ml vs lotul 1 ($6,87 \pm 0,45$ pg/ml) și vs lotul 2 ($6,90 \pm 0,49$ pg/ml). Analiza dinamicii postprocedurale a IL-6 și TNF-alpha în cele 3 loturi aduce la apel reculul semnificativ al markerilor la distanța de 1 lună și 6 luni. Așadar, administrarea simvastatinei în doză mare (80 mg/zi), 1 lună după PCI asigură cel mai pertinent beneficiu, manifestat prin reducerea ratei ECVM și atenuarea inflamației sistemice. Valorile depreciate ale markerilor acesteia în lotul 2 pe perioada 1-12 luni demonstrează rolul IS în patogenia ECVM și pe de altă parte, componenta terapeutică a simvastatinei.

5. EVALUAREA *in vitro* A ACȚIUNII ANTIINFLAMATOARE A ANTAGONISTULUI TNF-ALPHA ASUPRA REACTIVITĂȚII CORONARIENE ȘI CARDIACE

5.1. Reactivitatea de efort cu volum și rezistență a cordului izolat

Unul din cele mai dificile paterne de efort hemodinamic pentru cord este efortul prin modificarea presiunii de umplere a atrului stâng (PUAS) și creșterea postsarcinii.

Administrarea antagonistului TNF-alpha a determinat valori semnificativ mai mari ale jetului aortic în cadrul testului de reducere a PUAS (Figura 6).

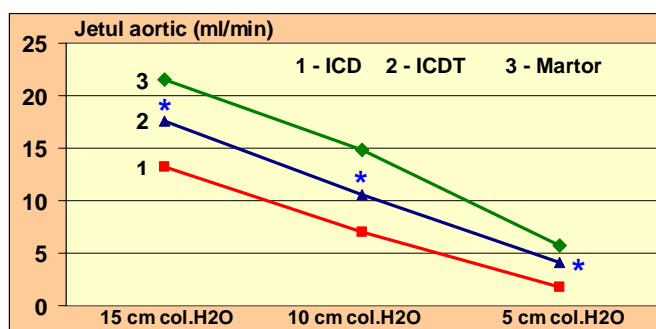


Fig. 6. Dinamica jetului aortic în reducerea presiunii de umplere a atrului stâng (de la 15 până la 5 cm col. H₂O).

Notă: ICD - insuficiența cardiacă diabetogenă; ICDT - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; *- semnificația discrepantei ($p < 0,05$) între lotul 2 și lotul 1.

Atenuarea răspunsului inflamator s-a impus și prin reviriment asupra funcției de pompă a ventriculului stâng în efortul cu creșterea PUAS (tab. 10).

Tabelul 10. Debitul cardiac al cordului izolat în creșterea presiunii de umplere a atrului stâng

Indice	Lot	Presiunea de umplere a atrului stâng (cm col.H ₂ O)	
		15 (confort fiziologic)	25
Debitul cardiac, ml/min	Martor	$38,7 \pm 2,2$	$54,8 \pm 2,9$
	ICD	$26,6 \pm 1,8^*$	$33,7 \pm 2,5^{**}$
	ICDT	$32,8 \pm 2,1$	$44,3 \pm 2,8^*$
		$p < 0,05$	$p < 0,05$

Notă: ICD - insuficiența cardiacă diabetogenă; ICDT - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; * - semnificativ vs martor ($p < 0,05$); ** - semnificativ vs martor ($p < 0,01$); p - semnificația discrepantei vs indicele lotului ICD.

Debitul cardiac (DC) crește cu 31,5% la valoarea maximă a presarcinii.

Acțiunea TNF-McAb a determinat ameliorarea funcției contractile a VS în efortul prin creșterea rezistenței în estuarul aortic și ca rezultat, majorarea debitului cardiac (tab. 11).

Tabel 11. Dinamica indicilor funcționali ai cordului izolat la efort cu rezistență

Indice	Lot	Presiunea de rezistență aortică (cm col.H ₂ O)		
		80 (confort fiziologic)	100	120
Presiunea sistolică a ventriculului stâng (PSVS), mm Hg	Martor	141,3±6,9	156,4±7,7	177,3±9,6
	ICD	112,6±5,8*	120,5±6,6*	127,1±6,9
	ICDT	130,5±5,7* p<0,05	144,3±6,7* p<0,05	154,8±6,8 p<0,05
Debitul cardiac, ml/min	Martor	39,8±2,3	34,2±1,9	29,7±1,6
	ICD	27,4±1,6*	22,3±1,3**	15,2±1,2**
	ICDT	32,9±1,5* p<0,05	26,7±1,4* p<0,05	20,5±1,3* p<0,05

Notă: ICD - insuficiența cardiacă diabetogenă; ICDT - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; * - p<0,05 și ** - p<0,01 vs lotul martor; p - semnificația discrepantei între ICDT și ICD.

Astfel, presiunea sistolică a ventriculului stâng (PSVS) se atestă semnificativ superioară față de valoarea ICD la nivelurile submaximal și maximal al presiunii aortice cu 20 și, respectiv, 22%.

Declinul DC pe măsura elevării postsarcinii este limitat sub acțiunea TNF-McAb, valoarea lui fiind cu 19,7% mai mare în postsarcina submaximală și cu 34,9% în maximală.

Tratamentul antiinflamator a ameliorat și funcția lusitropă a cordului, reducând sporul PTDVS cu până la 47,3% în cadrul testului de efort hemodinamic.

Un alt reviriment funcțional inerent tratamentului antiinflamator a constat în creșterea semnificativă a vitezei maxime de contracție și relaxare izovolumetrică cu 24,3 și, respectiv, 25,4%, indici care oportunități definesc rezerva funcțională a miocardului.

5.2. Răspunsul inotrop și cronotrop la acțiunea factorilor neuroendocrini

Un patern funcțional important al cordului este determinat de capacitatea acestuia de a răspunde pozitiv și adecvat la acțiunea factorilor inotropi naturali, așa ca NE, Ang II și ET-1.

Acțiunea TNF-McAb a condus la potențarea efectului inotrop (tab. 12).

În primul rând, se remarcă atenuarea disocierii răspunsului cronotrop-inotrop la acțiunea norepinefrinei (PSVS a crescut de la 20,7% până la 37,6%).

În al doilea rând, a apărut efectul inotrop pozitiv la acțiunea ET-1 (PSVS a crescut în medie cu 9%), fapt ce a determinat creșterea debitului cardiac cu 11% (în lotul ICD acesta s-a redus cu 10% pe fondalul efectului inotrop negativ al oligopeptidului). Acțiunea Ang II s-a manifestat de asemenea printr elevarea mai concludentă a presiunii sistolice a VS în insuficiența cardiacă diabetogenă tratată (ICDT) comparativ cu lotul ICD: 13 vs 9 mm Hg, fapt ce a determinat un decalaj al parametrului în vârful stimulării cu Ang II de circa 11,9%.

Tabelul 12. Valoarea unor indici funcționali ai cordului izolat la acțiunea norepinefrinei, angiotensinei II și endotelinei-1

Indici	Lot	Inițial	Acțiunea factorului neuroendocrin		
			NE (10^{-7} M)	Ang II (10^{-6} M)	ET-1 (10^{-5} M)
Presiunea sistolică a VS, mm Hg	Martor	140,8±6,7	177,4±7,2	154,8±6,6	170,3±6,8
	ICD	111,7±5,9*	110,7±6,3**	116,3±6,5**	95,6±5,3**
	ICDT	129,6±5,6* p<0,05	145,2±6,6* p<0,05	133,5±6,2* p<0,05	140,8±5,8* p<0,05
Frecvența contracțiilor cardiace, băț/min	Martor	280±11	304±12	297±11	292±13
	ICD	235±10*	254±11*	244±10*	230±10*
	ICDT	260±11 p<0,05	286±11 p<0,05	273±10 p<0,05	268±11 p<0,05

Notă: ICD - insuficiența cardiacă diabetogenă; ICDT - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; NE - norepinefrină; Ang II - angiotensina II; ET-1 - endotelina-1; * - p<0,05 și ** - p<0,01 vs lotul martor; p - semnificația discrepantei între ICDT și ICD.

5.3. Evaluarea reactivității sistemului coronarian la acțiunea factorilor vasotropi

Unul din beneficiile TNF-McAb asupra fenomenului coronarian Gregg s-a manifestat prin creșterea rezervei funcționale coronariene (tab. 13).

Tabelul 13. Modificarea fluxului coronarian (ml/min) la acțiunea factorilor vasodilatatori

Lot	Acetilcolină (10^{-6} M)		Adenozină (10^{-6} M)		Bradikinină (10^{-6} M)	
	Bazal	Stimulare	Bazal	Stimulare	Bazal	Stimulare
Martor	14,2±0,9	18,7±1,4 +31,7%	14,3±1,1	18,9±1,3 +32,2%	13,9±0,8	17,5±1,1 +25,9%
ICD	12,9±0,8	15,4±1,1* +19,4%	13,1±0,9	15,7±1,1* +19,8%	12,8±0,8	15,0±1,3 +17,2%
ICDT	13,3±0,8	16,6±1,2 +24,8%	13,6±0,9	17,2±1,2 +26,5%	13,4±0,8	16,4±1,2 +22,3%

Notă: ICD - insuficiența cardiacă diabetogenă; ICDT - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; % - incrementul relativ al fluxului coronarian față de nivelul bazal * - semnificativ (p<0,05) comparativ cu indicele martor.

Totodată, vasoconstricția indusă de NE și ET-1 a fost semnificativ depreciată.

5.4. Evaluarea contracturii ischemice a miocardului și restabilirii cordului în reperfuzie

Pentru a testa toleranța miocardului la ischemie am studiat dinamica contracturii cordului izolat izovolumic (prin PTDVS) la acțiunea ischemiei globale pe perioada de 30 min (Figura 7).

Elevarea PTDVS este semnificativ atenuată sub acțiunea TNF-McAb și la cele 3 puncte de estimare a perioadei 20-30 min de ischemie reculul a constituit 24,7%, 28,4% și 29,3%.

Prin urmare, efectul administrării TNF-McAb asupra contracturii ischemice a miocardului se manifestă, potrivit dinamicii PTDVS, mai pertinent la perioadele avansate ale impactului ischemic, 25 și 30 min. Plauzibil de admis, că atenuarea inflamației sistemice influențează benefic factorul patogenetic principal de promovare a contracturii ischemice a

miocardului: surplusul ionilor de calciu în cardiomiocite determinat în primul rând de carența energetică progresivă.

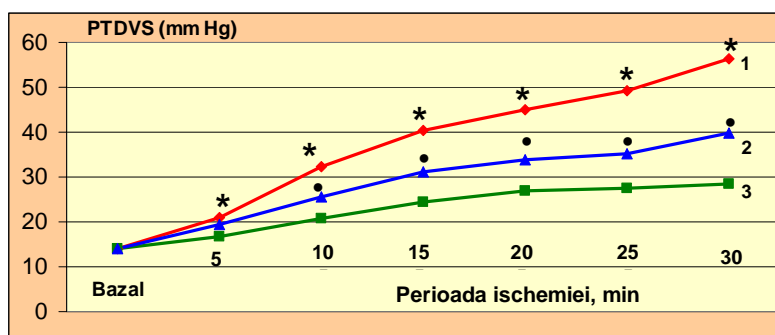


Fig. 7. Dinamica presiunii telediastolice a ventriculului stâng pe perioada ischemiei globale a cordului izolat.

Notă: PTDVS - presiunea telediastolică a ventriculului stâng; 1 - lotul martor; 2 - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; 3- insuficiența cardiacă diabetogenă; ● - semnificativ ($p < 0,05$) vs lotul cu insuficiența cardiacă diabetogenă; *- semnificativ ($p < 0,05$) vs lotul martor.

Totodată, este ameliorată și capacitatea de redresare a cordului în reperfuzie (Figura 8).

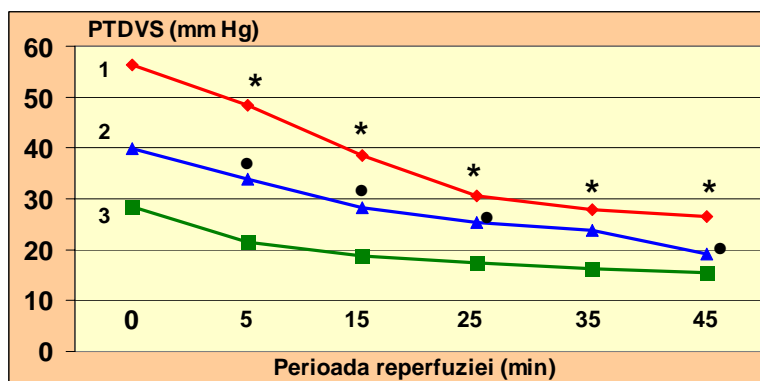


Fig. 8. Dinamica presiunii telediastolice a ventriculului stâng pe perioada reperfuziei cordului izolat. Notă: PTDVS - presiunea telediastolică a ventriculului stâng; 1 - lotul martor; 2 - lotul cu insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; 3 - lotul cu insuficiența cardiacă diabetogenă; ● - semnificativ ($p < 0,05$) vs lotul ICD; *- semnificativ ($p < 0,05$) vs lotul martor; 0 - sfârșitul ischemiei.

Deși valoarea preischemică a PTDVS a fost în toate seriile ajustată la nivel similar (14 mm Hg), la sfârșitul perioadei de reperfuzie aceasta este diferită.

Astfel, valoarea indicelui la min 45 al reperfuziei este semnificativ redusă cu 27,8% ($19,2 \pm 0,7$ vs $26,6 \pm 0,9$ mm Hg) comparativ cu lotul ICD și numai cu 23,9% ($p > 0,05$) depășește parametrul inerent lotului martor.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Cuprinde o exegeză de ansamblu a evidențelor obținute și relatate în capitolele 3, 4 și 5 în vederea postulării rolului inflamației sistemice în dezvoltarea ECVM, beneficiului dozelor maxime de simvastatină (80 mg/zi). De asemenea datele sunt analizate în formatul de

confruntare cu conceptele problemei relatate în literatură și totodată largesc opțiunile terapeutice ale statinelor administrate la pacienții supuși angioplastiei coronariene în scopul reducerii riscului evenimentelor cardioavsculare majore, precum și a valorii predictive a markerilor inflamației sistemice [8, 9, 10].

CONCLUZII GENERALE:

1. Conform datelor obținute în studiul nostru, pacienții supuși angioplastiei excelează prin inflamație sistemică augmentată, justificată de elevarea semnificativă a nivelurilor circulante preintervenționale ale IL-6 și TNF-alpha cu 38,7 și, respectiv, 41,6% față de paternul martor și valoarea medie a PCRhs de 5,42 mg/L. Prezența diabetului zaharat a condus la creșterea semnificativă a acestor markeri vs lotul fără diabet la cote cuprinse între 25,2 și 45,2%. Conținutul seric al PCRhs este la bărbați cu 19,1% mai mic, iar în cadrul ajustării acestuia la diabet zaharat reculul față de indicele feminin devine semnificativ și depășește 26,4%.
2. Cercetarea răspunsului inflamator incipient după angioplastie a demonstrat că stentarea arterei coronariene condiționează în primele 72 de ore o majorare semnificativă a valorilor serice ale PCRhs, IL-6 și TNF-alpha cu 80,1%, 24,4 și, respectiv, 16,2% față de nivelul preintervențional. Impactul traumatic al angioplastiei asupra inflamației sistemice nu este în relație cu genderul, diabetul zaharat și prezența evenimentelor cardiovasculare majore, dat fiind că valoarea markerilor la perioada de 72 de ore iminente acestor paterne nu diferă semnificativ.
3. Rezultatele studiului nostru prospectiv evidențiază că rata evenimentelor cardiovasculare majore care însumă infarctul miocardic acut, tromboza și restenoza intra-stent, accidentul vascular cerebral, apariția anginei pectorale instabile și decesul atinge la distanța de 12 luni după angioplastie cota de 32,14%, la bărbați aceasta fiind net superioară (37,25 vs 18,42%). În lotul pacienților cu diabet zaharat rata evenimentelor cardiovasculare majore este superioară: 42,42% vs 28,97% la pacienții fără diabet zaharat, iar la bărbați, aceasta a fost cu 90,48% mai mare față de indicele feminin (47,62 vs 25,0%).
4. La pacienții cu evoluție cardiovasculară agravată după angioplastie s-au constatat niveluri circulante preintervenționale semnificativ elevate ale PCRhs și TNF-alpha cu 52,8 și, respectiv, 37,1% față de markerii pacienților fără evenimente cardiovasculare majore, sporul IL-6 de 19,7% fiind în marja erorii admisibile. Pe perioada postintervențională de 12 luni valoarea serică a IL-6 și TNF-alpha rămâne la pacienții cu evenimente cardiovasculare majore mai mare, iar valoarea PCRhs s-a apreciat statistic semnificativ superioară la toate estimările (1, 3, 6 și 12 luni).

5. Diabetul zaharat s-a remarcat în studiul nostru drept un factor care potențează inflamația sistemică la distanța de 6 luni după angioplastie, modificările mai concludente fiind atribuite PCRhs și TNF-alpha. Astfel, nivelurile circulante ale acestor marcheri sunt semnificativ peste indicii lotului fără diabet la luna 1 și 3, și ating discrepanța maximă de 64 și, respectiv, 35,2% după 6 luni, fapt ce indică rolul inflamației sistemice în impactul diabetogen asupra evoluției cardiovasculare după revascularizarea miocardului.
6. Studiul nostru privind efectul simvastatinei asupra evoluției cardiovasculare pe perioada de 12 luni după revascularizare a decelat cea mai mică rată a evenimentelor cardiovasculare majore (21,62%), precum și absența decesului și restenozei intra-stent la pacienții care au administrat remediul în doza maximă (80 mg/zi) timp de 1 lună după angioplastie, urmând în continuare (11 luni) doza de 20 mg/zi. Rata evenimentelor cardiovasculare majore a fost mai mare (33,75 și 43,48%) în alte 2 modalități de tratament: administrarea preintervențională \geq 30 zile și postintervențională în doza de 20 mg/zi și, respectiv, administrarea postintervențională în doza de 20 mg/zi.
7. Beneficiul superior al administrării postintervenționale timp de 1 lună a simvastatinei în doza maximă (80 mg/zi) asupra evenimentelor cardiovasculare majore este în conexiune cu atenuarea mai concludentă a răspunsului inflamator. Astfel, conținutul seric al marcherilor inflamației sistemice explorați a fost pe toată perioada de supraveghere (12 luni) mai mic *vs* alte 2 modalități de tratament, reculul semnificativ fiind estimat pentru PCRhs la luna 6, iar pentru IL-6 și TNF-alpha la luna 3 și 6 după angioplastie.
8. Datele studiului nostru fundamental ce a vizat efectele cardiovasculare ale atenuării inflamației sistemice indică revirimentul blocării TNF-alpha prin intermediul anticorpului monoclonal specific, cele mai notabile beneficii fiind creșterea semnificativă a debitului cardiac și presiunii sistolice a ventriculului stâng în efort hemodinamic și neuroendocrin cu până la 31,5%, a rezervei funcționale coronariene cu 28,8%, precum și apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea endotelinei-1. Totodată, s-a remarcat reducerea cu până la 29,3% a presiunii telediastolice a ventriculului stâng în sindromul ischemie-reperfuție.
9. Problema științifică importantă soluționată în teză constă în elucidarea rolului inflamației sistemice în patogenia leziunilor coronariene severe și evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie, fapt ce contribuie la consolidarea conceptului remodelării coronariene negative, optimizarea prognozei evoluției ei după angioplastie, justificarea și confirmarea beneficului cardiovascular al atenuării răspunsului inflamator prin acțiunea pleiotropă a simvastatinei.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Evaluarea inflamației sistemice înainte de revascularizarea coronariană impune valoare predictivă asupra riscului evoluției evenimentelor cardiovasculare majore la distanța de 12 luni după angioplastie (*i.e.* infarctul miocardic acut, tromboza și restenoza intra-stent, accidentul vascular cerebral, apariția anginei pectorale instabile și decesul). Nivelurile circulante ale PCRhs, IL-6 și TNF-alpha peste 6,8 mg/L, 7,2 și, respectiv, 8,7 pg/ml indică asupra unui risc relevant de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare majore.
2. Prezența diabetului zaharat la bărbați, îndeosebi cu nivelurile circulante elevate ale PCRhs, sunt factorii ce merită atenție în vederea unui risc majorat al evoluției evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie.
3. Administrarea postintervențională a simvastatinei în doza maximă (80 mg/zi) timp de 1 lună reprezintă o posibilitate reală de a reduce riscul evenimentelor cardiovasculare majore, inclusiv decesul și restenoza intra-stent după angioplastie, dispensabil de administrarea preintervențională a statinei, fapt care se datorează în parte efectului pleiotrop de atenuare pertinentă a răspunsului inflamator.

BIBLIOGRAFIE

1. Martinez VB, Gonzales-Juanatey JR. Markers of inflammation and cardiovascular disease. In: Am J Cardiovasc Drugs, 2009, vol. 9, nr.1, p. 3-7.
2. Panfile E. Rolul inflamației în evoluția afecțiunilor cardiovasculare. În: Curierul Medical, 2014, vol. 57, nr. 6, p. 72-80.
3. Singh S, Loftus E, Pardi D. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. In: Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, vol. 12, p. 382–393.
4. Willeit P, Thompson SG, Agewall S et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. In: European Journal of Preventive Cardiology, 2015, 0:20474873145606.
5. Panfile E. Disfuncția endotelială și efectele pleiotrope ale statinelor. În: Curierul medical, 2015, nr. 3(58), p. 46-54.
6. Cobeț V, Panfile E, Ciobanu L et al. The TNF-alpha and ET-1 inhibition mitigates ischemia-reperfusion impact in diabetes induced heart failure. In: European Journal of Heart Failure (The 2-nd World Congress on Acute Heart Failure), 2015, vol. 17 (Suppl. 1), p. 238.

7. Spinei L, Lozan O, Badan V. Biostatistica. Chişinău, 2009, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, 186 p.
8. Cobeţ V, Ciobanu L, Panfile E et al. Factors influencing coronary remodeling after stenting. In: Cardiovascular Reseach. Journal of the European Society of Cardiology, 2014, vol.103, Supliment 1, p. S139.
9. Panfile E. Impactul inflamaţiei în dezvoltarea restenozei intrastent. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Ştiinţe Medicale, 2013, nr. 1(37), p. 118-123.
10. Wang L, Peng P, Zhang O et al. High-Dose Statin Pretreatment Decreases Periprocedural Myocardial Infarction and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Twenty-Four Randomized Controlled Trials. PLoS ONE, 2014, vol. 9, nr. 12, e113352. doi:10.1371/journal.pone.0113352.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Articole în diferite reviste ştiinţifice

1.1. În reviste din Registrul Naţional al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

1. **Panfile E.**, Ivanov V., Ştirbul A. Ateroscleroza şi procesul inflamator imun. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2010, nr. 2(25), p. 132-136. Categoria B.
2. **Panfile E.** Impactul inflamaţiei în dezvoltarea restenozei intrastent. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2013, nr. 1(37), p. 118-123. Categoria B.
3. Grosul I., **Panfile E.**, Dumanschi C., Ciobanu L. Evidenţierea particularităţilor evoluţiei clinice la pacienţii supuşi procedurii de revascularizare coronariană în funcţie de statutul inflamator. În: Sănătate publică, economie şi management în medicină, 2013, nr. 3(48), p. 201-205. Categoria B.
4. **Panfile E.** Rolul inflamaţiei sistemice în evoluţia afecţiunelor cardiovasculare. În: Curierul medical, 2014, nr. 6(57), p. 72-80. Categoria B.
5. **Panfile E.** Disfuncţia endotelială şi efectele pleiotrope ale statinelor. În: Curierul medical, 2015, nr. 3(58), p. 46-54. Categoria B.
6. Mişenin D., Grejdieru A., Grib L., **Panfile E.**, ş.a. Endocardita infecţioasă cu hemoculturi negative. În: Anale Ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”. Ediţia a XIV-a, vol. 3., 2013, p. 48-51. Categoria C.
7. Ştirbul A., Grejdieru A., **Panfile E.**, Mazur M., ş.a. Endocardita infecţioasă a cordului drept, profilul şi caracteristica clinică. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2008, nr. 4 (18), p. 97-101. Categoria B.
8. **Panfile E.**, Ştirbul A., Grejdieru A., ş.a. Particularităţile clinico-evolutive ale endocarditei infecţioase la vârstnici. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2008, nr. 4 (18), p. 101-104. Categoria B.
9. Ştirbul A., Guranda I., **Panfile E.**, Grejdieru A., ş.a. Particularităţile clinice şi de evoluţie ale endocarditei infecţioase a valvei protezate. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2008, nr. 4 (18), p. 104-105. Categoria B.

2. Materiale/ teze la forurile ştiinţifice

2.1. Conferințe internaționale (peste hotare):

10. Ciobanu L., Popovici M., **Panfile E.**, Cobeț V., Ivanov V., Moraru I., Todiraș M. Peripheral and coronary vasodilator response in chronic weary heart. In: Cardiovascular Reseach. Journal of the European Society of Cardiology, 2014, vol.103, Supliment 1, p. S30. **SCOPUS. IF(5,808).**
11. Cobeț V., Ciobanu L., **Panfile E.**, Popovici I., Ivanov V., Popovici M. Factors influencing coronary remodeling after stenting. In: Cardiovascular Reseach. Journal of the European Society of Cardiology, 2014, vol.103, Supliment 1, p. S139. **SCOPUS. IF(5,808).**
12. **Panfile E.**, Ciobanu L., Dumanschi C., Lazu M. Modificările ale PCR-hs în intervențiile percutane la diverse grupe de pacienți cu angor pectoral stabil. În: Revista Societății Române de Cardiologie, 2013, vol. 23, Supliment 3, p. B 175-176.
13. Cobeț V., Ciobanu L., **Panfile E.**, Moraru I. Compensatory mechanisms of coronary reserve regulation in heart failure. Congresul de Insuficiența Cardiacă Acută, 2014, (Atena, 20 mai), Abstract nr. 60996.
14. Cobeț V., Ciobanu L., Popovici M., Ivanov V., Popovici I., **Panfile E.** Evidences of inflammation and oxidative stress implication in the in-stent restenosis evolution. Congresul Societății Europene de Cardiologie, 2014 (Barcelona, 30 august-3 septembrie), Abstract nr. 88204.
15. Cobeț V., **Panfile E.**, Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Popovici M. Statin dosage and adverse cardiovascular events after coronary angioplasty. Congresul Societății Europene de Cardiologie, 2014, (Barcelona, 30 august-3 septembrie), Abstract nr. 86644.
16. Cobeț V., **Panfile E.**, Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Dumanschi C., Simionov L., Lazu M., Popovici M. The TNF-alpha ET-1 inhibition mitigates ischemia-reperfusion impact in diabetes induced heart failure. European Journal of Heart Failure (The 2-nd World Congress on Acute Heart Failure), 2015, vol. 17 (Suppl. 1), p. 238.

2.2. Conferințe internaționale în republică:

17. **Panfile E.**, Ivanov V., Grosul I., Dumanschi C., Ciobanu L. Major cardiovascular events and inflamation amongst patients that underwent percutaneous coronary intervention with stent implantation. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union, 2013, vol. 48, supl. 3, p. 94-95.

2.3. Conferințe naționale:

18. Dumanschi C., **Panfile E.**, Ciobanu L. Marcherii stresului oxidativ după intervențiile coronariene percutane. MoldMedezin-MoldDent. Simpozionul Actualități în Cardiologie, Chișinău, 11 septembrie 2013.
19. **Panfile E.**, Grejdieru A., Patie L. Studiul comparativ al activității LES cu indicii „calității vieții”. În: Curierul medical, 1999, nr.7-9, p. 79. Categoria B.

ADNOTARE

Panfile Elena. Efectele simvastatinei asupra inflamației sistemice și evenimentelor cardiovasculare majore inerente angioplastiei coronariene

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2015. Structura tezei: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie (182 de surse), 146 de pagini text de bază, 44 de tabele, 45 de figuri. Rezultatele obținute au fost publicate în 19 lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** angioplastie, inflamație sistemică, evenimente cardiovasculare majore, statine. **Domeniul de studiu:** cardiologie. **Scopul și obiectivele lucrării:** Evaluarea periprocedurală a nivelurilor ciculante ale proteinei C reactive înalt senzitivă (PCRhs), interleukinei-6 (IL-6) și factorului de necroză tumorală alpha (TNF-alpha) la pacienții supuși angioplastiei în funcție de gender și diabetul zaharat, ratei evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie, efectului simvastatinei asupra răspunsului inflamator și ratei evenimentelor cardiovasculare majore (ECVM), precum și al inhibiției TNF-alpha asupra afecțiunii cardiace diabetogene. **Noutatea și originalitatea științifică:** Au fost obținute noi dovezi privind relația conținutului seric preprocedural (pre-PCI) al markerilor inflamației cu rata ECVM, genderul și diabetul zaharat, riscul relativ al PCRhs la bărbați față de riscul ECVM, precum și corelarea între efectul pleiotrop antiinflamator al simvastatinei și beneficiul asupra ECVM. În premieră s-a demonstrat pe cordul izolat efectul benefic al inhibitorului TNF-alpha asupra reactivității cardiace și coronariene în afecțiunea diabetogenă a miocardului. **Problema științifică importantă soluționată în teză** constă în elucidarea rolului inflamației sistemice în patogenia leziunilor coronariene severe și ECVM după angioplastie, fapt ce contribuie la consolidarea conceptului remodelării coronariene, optimizarea prognozei evoluției ei negative după revascularizare, justificarea și confirmarea beneficiului cardiovascular al atenuării răspunsului inflamator. **Semnificația teoretică:** Riscul ECVM este în relație cu nivelul seric pre-PCI al PCRhs și nu se află în corelare cu markerul perioadei incipiente postprocedurale (72 ore.) La bărbați nivelul pre-PCI al markerului este mai mic vs femei, îndeosebi în diabet zaharat, iar rata ECVM are relație inversă: 47,62 vs 25%. Evoluția ECVM este asociată de niveluri periprocedurale elevate ale PCRhs. **Valoarea aplicativă a lucrării:** administrarea postintervențională timp de 1 lună a simvastatinei în doză maximă (80 mg/zi) se impune prin cea mai mică rată a ECVM, asociată de niveluri serice depreciate ale markerilor inflamației sistemice comparativ cu doza de 20 mg/zi. **Implementarea rezultatelor științifice:** majoritatea postulatelor emise au fost valorificate în activitatea clinică a Institutului de Cardiologie și s-au încadrat în procesul didactic și de cercetare la USMF "Nicolae Testemițanu".

РЕЗЮМЕ

Панфиле Елена. Влияние симвастатина на системное воспаление и основные сердечно-сосудистые осложнения после коронарной ангиопластики.

Диссертация доктора медицинских наук. Кишинёв. 2015. Структура диссертации: Введение, 4 главы, обсуждение результатов, общие выводы и практические рекомендации, библиография (182 источника), 146 страниц основного текста, 44 таблицы, 45 рисунков. Научные данные опубликованы в 19 работах. **Ключевые слова:** ангиопластика, системное воспаление, основные сердечно-сосудистые осложнения (ОССО), статины. **Область исследования:** кардиология. **Цель и задачи исследования:** Определение перипроцедуральных циркулирующих уровней С-реактивного белка высоко чувствительного (СРБвс), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) у больных с коронарной ангиопластикой в соотношении с полом и сахарным диабетом, частоты ОССО, эффекта симвастатина на воспалительный ответ и ОССО, а также эффекта ингибирования ФНО-альфа при диабетогенном поражении сердца. **Научная новизна и оригинальность:** Получены новые доказательства относительно связи препроцедурального содержания маркеров воспаления, пола, сахарного диабета и ОССО, относительного риска СРБвс, развития ОССО у мужчин, а также корреляции плейотропного противовоспалительного эффекта симвастатина с эффектом улучшения ОССО. Впервые показан на модели изолированного сердца положительный эффект ингибитора ФНО-альфа на реактивность сердца и коронарных сосудов при диабетическом поражении миокарда. **Важная научная проблема решённая в диссертации** состоит в выявлении роли системного воспаления в патогенезе выраженных коронарных нарушений и ОССО после ангиопластики, что способствует консолидации концепта коронарного ремоделирования, оптимизации прогнозирования её негативного развития после реваскуляризации, обоснования и подтверждения сердечно-сосудистого эффекта, подавления воспалительного ответа. **Теоретическая значимость:** Риск ОССО находится во взаимоотношении с препроцедуральным уровнем СРБвс и не коррелирует с ранним постпроцедуральным (72 часа) уровнем маркера. У мужчин препроцедуральный уровень маркера ниже чем у женщин, в основном при диабете, а частота ОССО имеет обратную связь: 47,62 vs 25%. Развитие ОССО сопровождается повышенными перипроцедуральными уровнями СРБвс. **Практическая ценность работы:** постпроцедуральное применение симвастатина в течение 1 мес в максимальной дозе (80 мг/день) приводит к меньшей частоте ОССО, что сопровождается более низкими циркулирующими уровнями маркеров воспаления по сравнению с дозой 20 мг/день. **Внедрение научных результатов:** основные постулаты работы были использованы в клинической деятельности Института Кардиологии и включены в программу обучения студентов и научные исследования Государственного Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану».

SUMMARY

Panfile Elena. Simvastatin effects on systemic inflammation and major cardiovascular events inherent to coronary angioplasty.

PhD thesis in medical sciences. Chisinau, 2015. Thesis structure: Introduction, 4 chapters, outcome discussion, general conclusions and practical recommendations, bibliography (182 sources), 146 pages of basic text, 44 tables, 45 figures. Obtained results have been published in 19 scientific works.

Key words: angioplasty, systemic inflammation, major cardiovascular events (MACE), statins.

Study domain: cardiology. **Work aim and objectives:** periprocedural evaluation of circulating levels of high sensitive C-Reactive Proteine (CRPhs), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in patients exposed to angioplasty in relation to gender and diabetes mellitus, MACE rate after angioplasty, simvastatin effects on inflammatory response and MACE rate, as well as TNF-alpha inhibition induced effect on diabetic heart failure. **Scientific novelty and originality:** have been obtained new evidences concerning the relation of pre-PCI serum level of inflammation markers with MACE rate, gender and diabetes mellitus, relativ risk of PCRhs in males in regard to MACE risk, as well as correlation between simvastatin pleiotropic antiinflammatory effect benefit on MACE. For the first time was demonstrated the benefic effect of TNF-alpha inhibitor on cardiac and coronary reactivity in diabetes induced myocardium disorders using the model of isolated rat heart perfusion. **Important scientific problem settled in thesis** consists on elucidation of systemic inflammation role in pathogenesis of severe coronary lesions and major cardiovascular events after angioplasties which lead to the consolidation of coronary remodeling concept, optimization of its negative evolution prognosis after revascularization, justification and confirmation of cardiovascular benefit of systemic inflammation blunting.

Theoretical significance: MACE risk is found in relation to pre-PCI serum level of PCRhs and no correlation with early post-PCI (72 hours) marker. In males pre-PCI marker level is less than in females, especially in diabetes mellitus, but MACE rate has oposite relation: 47,62 vs 25%. MACE evolution is associated by elevated periprocedural levels of PCRhs. **Applicative value of work:** postinterventional administration of simvastatin during 1 month in maximal dose (80 mg/day) is exhibited by lowest MACE rate, associated with decreased serum levels of systemic inflammation markers vs dose of 20 mg/day. **Practical implementation.** The main scientific postulates have been explored in the clinic of the Institute of Cardiology, and employed in academic and research programm of the State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemitanu".

PANFILE ELENA

**EFECTELE SIMVASTATINEI ASUPRA INFLAMAȚIEI
SISTEMICE ȘI EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE
MAJORE INERENTE ANGIOPLASTIEI CORONARIENE**

321.03 – CARDIOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

Aprobat spre tipar: 01.09.2015
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de autor 1.8

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tirajul 50 ex.
Comanda Nr. 316

Tipografia „Primex-Com”, str. Mihai Eminescu, 6/1