

**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

**Teză
de doctor în științe medicale**

Conducător științific:

Ivanov Victoria,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor cercetător

Consultant științific:

Cobeț Valeriu,
doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Autor

Panfile Elena

CHIȘINĂU, 2015

© **Panfile Elena, 2015**

CUPRINS

ADNOTARE (Română, Rusă, Engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	10
1. ROLUL INFLAMAȚIEI SISTEMICE ÎN EVOLUȚIA LEZIUNILOR CARDIOVASCULARE ȘI EFECTELE INHIBIȚIEI 3-HIDROXI-3-METIL-GLUTARIL-CoA-REDUCTAZEI	20
1.1. Rolul inflamației sistemice în afecțiunile cardiovasculare și semnificația markerilor specifici	20
1.2. Disfuncția endotelială și efectele statinelor în afecțiunile cardiovasculare	37
1.2.1. Predictorii disfuncției endoteliale și mecanismele de influențare a remodelării coronariene	38
1.2.2. Efectele pleiotrope ale statinelor în tratamentul cardiovascular	45
1.3. Concluzii la capitolul 1	51
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	54
2.1. Reperele studiului clinic	54
2.2. Protocolul studiului fundamental	60
2.3. <i>Design</i> -ul studiului clinic și al celui fundamental	61
2.4. Procesarea statistică a materialului cifric	62
2.5. Concluzii la capitolul 2	63
3. EVALUAREA DE DURATĂ A RĂSPUNSULUI INFLAMATOR LA PACIENȚII DUPĂ ANGIOPLASTIE CORONARIANĂ	65
3.1. Evaluarea dinamicii proteinei C reactive înalt senzitive, interleukinei 6 și factorului de necroză tumorală alpha la pacienții lotului general după angioplastie coronariană	66
3.2. Evaluarea relației markerilor inflamației sistemice cu genderul, vârsta și diabetul zaharat la pacienții lotului general supuși angioplastiei coronariene	76
3.3. Evaluarea markerilor inflamației sistemice în funcție de evenimentele cardiovasculare majore dezvoltate în lotul general după angioplastie coronariană	87
3.4. Concluzii la capitolul 3	94
4. EVALUAREA EFECTELOR SIMVASTATINEI ASUPRA EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE MAJORE ȘI MARKERILOR INFLAMAȚIEI SISTEMICE LA PACIENȚII SUPUȘI ANGIOPLASTIEI CORONARIENE	95

4.1. Evaluarea ratei evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții supuși angioplastiei coronariene în funcție de modalitatea de tratament cu simvastatină	97
4.2. Evaluarea efectului simvastatinei asupra inflamației sistemice la pacienții supuși angioplastiei coronariene	100
4.3. Concluzii la capitolul 4	113
5. EVALUAREA <i>in vitro</i> A ACȚIUNII ANTIINFLAMATOARE A ANTAGONISTULUI TNF-ALPHA ASUPRA REACTIVITĂȚII CORONARIENE ȘI CARDIACE	114
5.1. Reactivitatea de efort cu volum și rezistență a cordului izolat	115
5.2. Răspunsul inotrop și cronotrop la acțiunea factorilor neuroendocrini	124
5.3. Evaluarea reactivității sistemului coronarian la acțiunea factorilor vasotropi	126
5.4. Evaluarea contracturii ischemice a miocardului și restabilirii cordului în reperfuzie	128
5.5. Concluzii la capitolul 5	130
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	132
CONCLUZII GENERALE	144
RECOMANDĂRI PRACTICE	146
BIBLIOGRAFIE	147
ANEXE	164
Anexa1. Acte de implementare	164
Declarația privind asumarea răspunderii	166
CURRICULUM VITAE	167

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 cicruante 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".

LISTA ABREVIERILOR

Ach – acetilcolina
Ad – adenzina
Ang II – angiotensina II
API – angină pectorală instabilă
APS – angină pectorală stabilă
AVC – accident vascular cerebral
BMS – stent metalic
Br – bradikinina
CABG – bypass-ul aorto-coronarian cu grefă
CI – intervalul de confidențialitate
CMNV – celula musculară netedă vasculară
CPE – celule progenitoare endoteliale
CPI – cardiopatie ischemică
DES – stent activ farmacologic (drug-eluting stents)
+dP/dT max – viteza maximă de contracție izovolumetrică
-dP/dT max – viteza maximă de relaxare izovolumetrică
DZ – diabet zaharat
ECA – enzima de conversie a angiotensinei
ECVM – evenimente cardiovasculare majore
ET-1 – endotelina - 1
FC – flux coronarian
FCC – frecvența contracțiilor cardiace
FGF-2 – factorul de creștere a fibroblaștilor
HDL-c – colesterolul lipoproteinelor cu densitate moleculară înaltă
HTA – hipertensiune arterială
HVS – hipertrofie ventriculară stângă
ICAM – moleculele de adeziune intercelulară
ICD – insuficiența cardiacă diabetogenă
ICDT – insuficiența cardiacă diabetogenă tratată
IL-6 – interleukina-6
IMA – infarct miocardic acut
IMP – infarct miocardic postprocedural
IS – inflamație sistemică

LDL-c – colesterolul lipoproteinelor cu densitate moleculara joasă
 MCP-1 – proteina chemoattractantă a monocitelor-1
 MEC – matricea extracelulară
 MPM-2 – metaloproteinaza matricei-2
 NE – norepinefrina
 NO – oxid nitric
 NOS – nitric oxid sintetază
 NOSec – nitric oxid sintetaza endoteliu constitutivă
 NOSi – nitric oxid sintetaza inductibilă
 PCI – intervenții coronariene percutane
 PCR – proteina C reactivă
 PCRhs- proteina C reactivă înalt senzitivă
 PDGF – factorul de creștere derivat de plachete
 PECAM 1 – molecula de adeziune endotelială a plachetelor
 PFG - produsele finale ale glicării
 PHA₂ – fosfolipaza A₂ asociată de lipoproteinele circulante
 PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng
 PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng
 PUAS – presiunea de umplere a atriului stâng
 RCV – risc cardiovascular
 RFC – rezerva funcțională coronariană
 RIS – restenoza intra-stent
 RLO – radicali liberi de oxigen
 SCA – sindromul coronarian acut
 sCD-40/CD-40LI – sistemul limfocitar proinflamator/receptor ligand
 SDF-1 – factorul derivat al celulelor stromale-1
 SRAA – sistemul renină-angiotensină-aldosteron
 STEMI – infarct miocardic acut cu supradenivelare de ST
 TACE- enzima de conversie a sintezei factorului de necroză tumorală alpha
 TNF-alpha – factor de necroză tumorală alpha
 TNF-McAb – anticorpul monoclonal al TNF-alpha
 TRI – tromboza intra-stent
 VECAM – molecule de adeziune intercelulară a endoteliului vascular
 VS – ventriculul stâng

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Cardiopatia ischemică 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, 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 efecte cardiovasculare adverse majore care însumă restenoza intra-stent, apariția sau accentuarea anginei pectorale instabile, infarctul miocardic acut periprocedural și accidentul vascular cerebral, ce reprezintă *per ansamblu* factori redutabili de risc al decesului cardiovascular.

În plan conceptual evoluția cardiovasculară agravată după intervenții coronariene percutane (PCI) este vizată în conexiune cu mai multe circumstanțe, dintre care oportun se anunță impactul traumatic al manevrei de implantare a stentului, care accentuează expresia paternelor negative ale preconditionării, atribuite unjuriilor coronariene și miocardice inițiale.

În acest context în mod deosebit se trece în evidență rolul inflamației sistemice, 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 disfuncția endotelială [1, 2, 3].

O meta-analiză a rezultatelor obținute în 20 de trialuri prospective a stabilit inflamația sistemică drept un factor cu acțiune nemijlocită asupra evoluției timpurii a leziunilor cardiovasculare, la baza căroră se află implacabil disfuncția endotelială, markerii căreia se corelează concludent cu markerii inflamației sistemice (IS) [4].

În mod bine definit este tratat aportul IS în promovarea acțiunii factorilor de risc cardiovascular, în special al diabetului zaharat, vârstei, obezității și dislipidemiei, consemnând respectiv valoarea unui mecanism patogenetic important în afecțiunile circulatorii.

Markerii specifici ai IS utilizați în diagnosticul complex al pacientului cardiovascular, evaluarea prognostică, cât și monitorizarea eficienței formulei terapeutice aplicate sunt: PCR și PCRhs, interleukinele (*e.g.* IL-6, IL-8, IL-10, IL-18), chemokinele și moleculele de adeziune intercelulară (*e.g.* MCP-1, SD40/SD40L, selectinele E și P) și adipokinele (*e.g.* rezistina, leptina și adipokina).

Fiabilitatea lor privind diagnosticul și pronosticul bolilor cardiovasculare a fost confirmată în diferite studii clinice și expusă în mai multe relatări [5, 6, 7, 8].

Aplicarea PCRhs în stratificarea riscului cardiovascular la persoanele aparent sănătoase a adus beneficii considerabile, derivate de măsurile de prevenție demarate, inclusiv în contiguitatea educației stilului de viață.

Sub aceste aspecte este inteligibilă abordarea evaluării prin intermediul markerilor specifici a intensității inflamației sistemice la pacienții cu leziuni coronariene eligibili la PCI și caracterului modificării acesteia la distanță după revascularizarea mecanică a miocardului. Conceptual însemnată se impune estimarea conexiunii inflamației sistemice cu riscul dezvoltării evenimentelor cardiovasculare majore, precum și a relației markerilor IS cu genderul și diabetul zaharat, unul din factorii de risc cardiovascular (RCV) cu impact concludent asupra remodelării coronariene [9].

O altă entitate, care definește problema terapiei cardiopatiei ischemice (CPI), inclusiv la noima prevenirii evoluției evenimentelor cardiovasculare majore (ECVM) după revascularizare prin angioplastie aduce la apel semnificația tratamentului cu inhibitorii 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA-reductazei (statine), efectele pleiotrope ale cărora sunt proiectate asupra mecanismelor cheie ale remodelării coronariene și miocardice. Efectul de atenuare a inflamației sistemice se remarcă în acest context drept unul din beneficiile principale ale statinelor dispensabile de efectul hipolipemiant al acestora.

Cu toate că sunt efectuate destul de multe cercetări în vederea stabilirii eficienței statinelor la pacienții supuși angioplastiei rămân actuale mai multe laturi netranșate ale problemei, dintre care se conturează opțiunile ce se referă la timpul administrării, precum și doza remediilor.

Studiile inițiale observaționale prospective și retrospective au demonstrat că administrarea statinelor înainte de PCI cu 3-7 zile are beneficii asupra evoluției infarctului miocardic acut (IMA) periprocedural și mortalității generale la distanța de 30 de zile, 6 și 12 luni [10, 11, 12, 13]. Rezultatele nu au fost ajustate la doza statinelor și indicii profilului lipidic.

Trialul LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) care a înrolat 1677 de pacienți supuși PCI este primul studiu randomizat, placebo-controlat, care a demonstrat, că efectul fluvastatinei asupra riscului ECVM la distanța de 4 ani și în special a restenozei intra-stent după 6 luni nu este în relație cu nivelul colesterolului total [14].

Ulterior K. Sattler și colab. (2009) au indicat asupra corelării inverse între nivelul preintervențional al colesterolului lipoproteinelor cu densitate moleculară înaltă (HDL-c) și riscul evoluției cardiovasculare agravate după angioplastie, sugerând în acest context necesitatea

unei terapii agresive cu statine la pacienții cu nivelul HDL-c<40 mg/dl [15], fiind de altfel evidentă consonanța cu datele trialului ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) în care atorvastatina a fost administrată în doza de 40 mg/zi [16].

Totodată, este de menționat și relevanța datelor unor trialuri, cum ar fi FLARE (FLuvastatin Angiographic REstenosis) și PREDICT (Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty), în care nu s-a confirmat efectul statinelor la pacienții supuși PCI, în special, cu referire la evoluția restenozei intra-stent (RIS) și nu s-au confirmat rezultatele studiului REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study).

Trialurile ARMYDA-ACS (Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention) și NAPLES II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) au dat cursul modalității de administrare preintervenționale a atorvastatinei în doză mare (80 mg) într-o priză cu 24 de ore înainte de revascularizare [17, 18].

Rezultatele trialurilor au stabilit reducerea riscului decesului și IMA în primele 30 de zile post-PCI (5 vs 17%), precum și a ratei creșterii post-PCI a nivelurilor markerilor IMA (MB-CK și troponina I).

O analiză post-hoc a arătat de asemenea că beneficiul încărcăturii de o priză cu atorvastatină asupra riscului IMA periprocedural este mai concludent la pacienții cu valori serice preintervenționale ale PCR mai mari.

Aceste date se încadrează în formatul evidențelor trialurilor MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) și PROVE IT-TIMI (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial) ce au justificat terapia agresivă cu atorvastatină (80 mg) la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) privind beneficiul realizat asupra riscului mortalității, infarctului miocardic acut (IMA) non-fatal și recurenței anginei pectorale instabile [19, 20].

Beneficiul dozei mari de statină administrată într-o priză înainte de PCI a fost confirmată și de rosuvastatină (40 mg) în cadrul evaluării ratei ECVI la distanța de 30 de zile după PCI (6,7 vs 15,9%; $p = 0,002$), aceasta fiind determinată predilect de IMA [21].

În acest context se impune importantă consolidarea a 2 opțiuni privind beneficiile clinice și paraclinice la pacienții supuși revascularizării intervenționale, semnificația cărora derivă din rezultatele trialului IBIS-4 (Integrated Biomarkers and Imaging Study):

- eficiența încărcăturii preintervenționale cu simvastatină (80 mg), urmată de administrarea de durată în doză minimală (20 mg/zi);

- eficiența încărcăturii preintervenționale cu simvastatină (80 mg), urmată de administrarea aceiași statine în doză maximă pe o perioadă de 1-4 săptămâni.

Trialul IBIS-4 a relatat recent (2015) eficiența terapiei agresive și îndelungate cu statine (rosuvastatină, 40 mg/zi, 13 săptămâni) la pacienții cu IMA cu elevarea segmentului ST, manifestată prin regresia aterosclerozei arterelor coronariene dispensabile de zona de infarct prin intermediul ultrasonografiei intravasculare (IVUS) [22]. Beneficiul respectiv se consideră a fi determinat, în primul rând, de acțiunea antiinflamatoare a tratamentului agresiv al statinelor, deși nu poate fi încă explicat efectul minor asupra leziunilor coronariene din zona infarctului miocardic.

Conform recomandărilor ghidului medical privind simvastatina, este de menționat fezabilitatea curativă a acesteia independentă de efectul hipolipemiant, manifestată în deosebi la pacienții cu diabet zaharat (DZ), riscul accidentului vascular cerebral (AVC) și al SCA [23]. Sub acest aspect am selectat această statină în cercetarea noastră.

În contextul celor expuse a fost consemnat **scopul studiului:**

Evaluarea inflamației sistemice la pacienții supuși angioplastiei coronariene, relației ei cu evenimentele cardiovasculare majore postintervenționale, eficienței tratamentului cu simvastatină, precum și a efectului *in vitro* al inhibiției TNF-alpha asupra disfuncției cardiace diabetogene.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea nivelurilor circulante ale markerilor inflamației sistemice (PCRhs, TNF-alpha și IL-6) la pacienții supuși angioplastiei coronariene, 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.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute.

Rezultatele studiului consolidează noi dovezi privind intensitatea inflamației sistemice la pacienții cu leziuni coronariene severe eligibili la angioplastie și caracterul modificării

marcherilor specifici la diferite perioade după revascularizare. A fost completat conceptul privind relația nivelului circulant al PCRhs cu genderul la pacienții cu CPI. De asemenea s-au adus dovezi privind riscul relativ al valorii preprocedurale a PCRhs vizavi de evoluția ECVm mai mare la bărbați, în special 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 insuficiența 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.

Importanța teoretică a lucrării.

Rezultatele obținute în cadrul studiului consolidează verigi și elemente importante ale apanajului conceptual ce vizează entitatea inflamației drept o interfață a preconditionării sistemului coronarian la pacienții eligibili la angioplastie. Nivelul circulant al markerilor specifici ai IS (PCRhs, IL-6 și TNF-alpha) se estimează semnificativ elevat nemijlocit înainte de revascularizare, incrementul fiind notabil superior în cadrul ajustării la diabet zaharat și, în special, la pacienții care dezvoltă după PCI evenimente cardiovasculare majore. Remarcabil este că nivelul preintervențional PCRhs excelează prin valori superioare cu peste 19% la femei, decalajul devenind semnificativ (26,2%) în cazul asocierii DZ, deși rata ECVm la bărbați este mai mare. Diminuarea răspunsului inflamator se asociază cu o evoluție cardiovasculară mai puțin agravată, iar reducerea PCRhs la distanța de 6 luni după PCI se impune prin absența restenozelor intra-stent. Inhibiția TNF-alpha demonstrează în cadrul insuficienței cardiace ameliorarea *in vitro* a relaxării și contracției izovolumetrice, creșterea rezervei funcționale coronariene și restabilirea funcției inotrope la acțiunea endotelinei-1 (ET-1). Inhibiția TNF-alpha de asemenea diminuează contractura ischemică a miocardului, facilitând concludent restabilirea cardiacă în patul de reperfuzie.

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 evenimentelor

cardiovasculare majore după revascularizare, iar aceasta din urmă iminentă PCRhs este mai mare la bărbați, precum și la ajustarea la diabetul zaharat. Creșterea serică a markerilor IS în primele 72 de ore se anunță o reacție la injuria vasculară indusă de manevra de implantare a stentului, nu se corelează cu riscul ECVM, genderul, prezența DZ și, respectiv, nu poate fi un factor de predicție a evoluției cardiovasculare agravate după angioplastie.

Tratamentul cu simvastatină demonstrează beneficii privind rata ECVM și dinamica intensității inflamației sistemice în funcție de doza și modalitate terapeutică aplicată. Revirimentul superior este inerent administrării în doză maximă a simvastatinei (80 mg/zi) pe o perioadă de 30 de zile, după revascularizarea intervențională a miocardului, expresia oportună fiind rata cea mai joasă a ECVM (21,62%), inclusiv absența decesului și restenozei intra-stent. Încărcătura preintervențională (<24 ore) de o priză cu simvastatină (80 mg), urmată de administrarea remediului timp de 12 luni în doză de 20 mg/zi are o eficiență mai mică la conotația punctelor finale de estimare, dar mai mare comparativ cu administrarea preintervențională a acesteia (≥ 30 zile) în doză de 20 mg/zi, urmată de asemenea de administrarea timp de 12 luni în doză de 20 mg/zi.

Efectul cardioprotector și coronaroprotector al inhibiției TNF-alpha demonstrat în impactul diabetogen și sindromul ischemie-reperfuzie justifică măsurile îndreptate spre atenuarea inflamației sistemice vizavi de riscul remodelării vasculare și miocardice negative după revascularizare, inclusiv în contiguitatea dozelor agresive (80 mg/zi) ale simvastatinei administrate postinervențional pe o perioadă ≤ 30 de zile.

Postulatele de principiu înaintate spre susținere.

- Inflamația sistemică estimată preintervențional la pacienții care au urmat în studiul nostru angioplastie este augmentată, dată fiind elevarea semnificativă a nivelurilor circulante ale IL-6 și TNF-alpha cu până la 41,6% și valoarea medie a PCRhs de 5,42 mg/L. Manevra de implantare a stentului a accentuat și mai tare inflamația sistemică, determinând creșterea conținutului seric al markerilor cu până la 80,1% în primele 72 de ore după PCI comparativ cu nivelul preintervențional. La bărbați valoarea PRChs s-a decelat mai mică cu 19,1% față de indicele feminin.
- Diabetul zaharat a condiționat niveluri preintervenționale semnificativ crescute ale markerilor inflamației sistemice vs marcherii pacienților fără DZ, incrementul constituind în medie 25,2-45,2%. La bărbații diabetici PCRhs devine și mai mult depreciat față de markerul feminin cu o diferență semnificativă de circa 26%. Diabetul zaharat nu a condiționat niveluri semnificativ mai mari ale markerilor inflamației în primele 72 de ore

după PCI, fapt ce denotă rolul independent al impactului traumatic în postcondiționarea precoce estimată la conotația răspunsului inflamator.

- Perioada 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 la bărbați este la această perioadă semnificativ mai mic cu 21,76% vs markerul feminin. Nivelul PCRhs este la pacienții diabetici semnificativ superior markerului femeilor cu diabet pe toată perioada de supraveghere.
- Rata ECVM în lotul general se estimează la cote de 32,14%, aceasta fiind mai mult ca dublu superioară la bărbați: 37,25 vs 18,42%. În structura ECVM predomină RIS și apariția API atestate la cote de 15,69 și, respectiv, 10,78%. La pacienții cu diabetul zaharat rata ECVM a crescut la cote de 42,42%. Bărbații diabetici se impun prin rata maximă a evenimentelor cardiovasculare majore, 47,62%. La femeile cu DZ rata ECVM atinge cota de 25%.
- Nivelul preintervențional al markerilor inflamației sistemice la pacienții care dezvoltă ECVM este semnificativ peste nivelul markerilor fără ECVM, în special al PCRhs 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. Ajustarea la diabet a impus creșterea riscului relativ la bărbați până la 1,97. Nivelul postintervențional al PCRhs este la pacienții cu ECVM semnificativ elevat față de markerii pacienților fără ECVM, decalajul maxim de 74,1% fiind constatat la luna 6.
- Administrarea postintervențională a simvastatinei timp de 1 lună în doza maximă (80 mg/zi) s-a impus prin cea mai mică rată a evenimentelor cardiovasculare majore, 21,62%. Aceasta este concludent mai redusă comparativ cu rata ECVM atinsă în celelalte 2 modalități de tratament cu simvastatină, 33,75% (administrarea pre-PCI ≥ 30 zile și post-PCI, 12 luni, în doza de 20 mg/zi) și 43,8% (administrarea post-PCI, 12 luni, în doza de 20 mg/zi).
- Beneficul administrării simvastatinei în doză maximă asupra riscului ECVM s-a asociat de un nivel postintervențional micșorat al markerilor, PCRhs fiind semnificativ depreciată la luna 6, iar IL-6 și TNF-alpha în plus și la luna 1, fapt ce trece în evidență rolul inflamației sistemice în geneza ECVM și, totodată, a relevanței efectului pleiotrop al statinei.
- Studiul fundamental al atenuării inflamației sistemice prin acțiunea anticorpului monoclonal al TNF-alpha a stabilit pe modelul perfuziei cordului izolat de șobolan

ameliorarea afecțiunii cardiace diabetogene, manifestată prin creșterea semnificativă a vitezei de contracție și relaxare izovolumetrică, apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, majorarea rezervei funcționale coronariene, precum și prin valori semnificativ mai reduse ale presiunii telediastolice a ventriculului stâng în sindromul 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:

1. Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției internaționale specializate „MoldMedizin&MoldDent”, Chișinău, 2013.
2. The XIX-th session of the Balkan medical days and the second congress of emergency medicine of the Republic of Moldova, Chișinău, 2013.
3. Al 52-lea Congres Național de Cardiologie, România, Sinaia, 2013.
4. The 1-st Congress of Heart Failure, Greece, Athena 2014.
5. Frontiers in cardiovascular biology, ESC Congress, Spain, Barcelona, 4-6 July, 2014.
6. Congress of European Society of Cardiology, Spain, Barcelona, 29 August - 03 September, 2014.
7. The 2-nd World Congress of Acute Heart Failure, Spain, Seville, 2015.

Materialele tezei au fost discutate și aprobate la ședința Laboratorului „Cardiologie Intervențională” (proces-verbal nr. 5 din 05.05.2015), precum și a Seminarului științific de profil, specialitatea Cardiologie și Reumatologie (321.03), din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (proces verbal nr.2 din 19.05.2015).

Structura și compartimentarea studiului

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.

Aportul autorului în cercetarea dată constă în selectarea pacienților conform obiectivelor studiului la noima criteriilor de includere și excludere, îndeplinirea anchetei de date clinico-demografice, biochimice și funcționale, promovarea schemelor de tratament cardiovascular

convențional și cu simvastatină, evaluarea clinico-biochimică a pacientului la etapele de supraveghere după PCI (72 de ore, 1, 3, 6 și 12 luni), monitorizarea evenimentelor cardiovasculare majore, analiza dinamicii markerilor IS în funcție de gender, vârstă, diabet zaharat și ECVM, precum și analiza datelor prelucrate statistic și tranșarea concluziilor și postulatelor de bază ce definesc valoarea conceptuală și practică a tezei. De asemenea au fost analizate datele studiului fundamental privind efectele coronariene și cardiace ale atenuării IS prin intermediul antagonistului TNF-alpha (TNF-McAb).

Publicații la tema tezei

Materialele studiului au fost reflectate în 19 publicații științifice, inclusiv 10 articole în reviste recenzate, 3 articole de monoautor, 7 abstracte la foruri științifice internaționale, inclusiv Congresul Mondial de Insuficiență Cardiacă și Congresul Societății Europene de Cardiologie, precum și 2 rezumate la întruniri naționale.

SUMARUL COMPARTIMENTELOR TEZEI

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 48 de figuri.

În compartimentul „Introducere” se prezintă actualitatea și importanța temei. Sunt relatate oportunitățile ce justifică entitatea studiului. Este formulat scopul și înaintate obiectivele studiului. De asemenea sunt expuse noutatea științifică, importanța teoretică, valoarea aplicativă și nivelurile de aprobare a rezultatelor.

În **Capitolul 1** se face o trecere în revistă a apanajului contemporan ce conține repere fiziopatologice vizavi de rolul inflamației sistemice în patogenia afecțiunilor cardiovasculare. Sunt traduse elementele principale ale efectelor pleiotrope ale statinelor, precum și evidențiate trialurile clinice în cadrul cărora s-a consolidat experiența mondială și Europeană privind administrarea diferitor doze de statine în maladiile cardiovasculare.

În **Capitolul 2** este prezentat și caracterizat lotul general din 140 de pacienți care au fost supuși angioplastiei coronariene în Clinica Institutului de Cardiologie. Sunt individualizați markerii utilizați în evaluarea răspunsului inflamator pre- și postintervențional. Sunt expuse modalitățile de tratament cu simvastatină în funcție de doză și perioada de administrare. Sunt definite aranjamentele protocolului experimental. Sunt anunțate metodele de procesare statistică a rezultatelor obținute.

Capitolul 3 prezintă rezultatele ce se referă la caracterul modificării pre- și post-PCI al celor 3 markeri ai inflamației sistemice în sânge, precum și relației lor cu genderul și diabetul

zaharat. Este demonstrată rata evenimentelor cardiovasculare majore în lotul general, precum și la ajustare cu genderul și DZ.

În **Capitolul 4** sunt analizate rezultatele studiului privind impactul simvastatinei asupra ratei evenimentelor cardiovasculare majore, cât și nivelurilor circulante postintervenționale ale markerilor inflamației. Sunt dovedite beneficiile administrării simvastatinei în perioada postintervențională timp de 1 lună în doza mare (80 mg/zi) asupra ratei ECVM și conținutului seric al markerilor inflamației sistemice.

În **Capitolul 5** sunt expuse rezultatele studiului fundamental, care vizează efectul inhibiției TNF-alpha asupra evoluției insuficienței cardiace diabetogene reproduse la șobolanii albi de laborator. Sunt expuși indicii funcționali ai cordului izolat perfuzat în regim de lucru și izovolumic, care demonstrează capacitatea anticorpului monoclonal către TNF-alpha de a crește viteza de contracție și relaxare izovolumetrică a cordului, rezerva funcțională coronariană, răspunsul inotrop al miocardului la acțiunea norepinefrinei și endotelinei-1, precum și ameliorarea toleranței miocardului expus sindromului ischemie-reperfuzie.

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, beneficului dozei mari de simvastatină (80 mg/zi) asupra dinamicii markerilor IS și ratei evenimentelor cardiovasculare majore.

De asemenea datele sunt analizate în formatul de confruntare cu conceptele problemei relatate în literatură.

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

1.1. Rolul inflamației sistemice în afecțiunile cardiovasculare și semnificația markerilor specifici

Cercetările fundamentale și clinice proiectate asupra studiului aportului inflamației sistemice în patogenia afecțiunilor cardiovasculare au în plan cantitativ o ascensiune notabilă în ultimii 8-10 ani. Substratul conceptual al acestei abordări este determinat de relațiile care tot mai frecvent aduc la apel corelarea gradului manifestărilor clinico-funcționale ale dishomeostaziei circulatorii cu devierile nivelurilor circulante ale markerilor specifici ai IS.

În mod general inflamația sistemică este definită drept un complex de modificări celulare și moleculare care se desfășoară în peretele vascular (artere și vene) și țesuturile organelor vitale, rezultând în acumularea celulelor sanguine proinflamatoare, activarea enzimelor matricei extracelulare și stresului oxidativ, apoptoza celulară și reorganizarea spațiului interstițial. Spre deosebire de inflamația clasică care evoluează de regulă local și este declanșată de flogogenul bacterian, IS este indusă și susținută în fond de citokinele proinflamatoare, care asigură diseminarea și evoluția persistentă a răspunsului inflamator, iar pe de altă parte servesc drept markeri specifici și, totodată, predictorii ai pronosticului disfuncției poliorganice [24, 25].

Cu referire la sistemul cardiovascular este important de menționat validarea de către Asociația Americană a Inimii a utilizării markerilor IS în evaluarea afecțiunilor coronariene și miocardului, îndeosebi a sindromului coronarian acut [26]. Cei mai relevanți markeri afișați în panoul de diagnostic și pronostic sunt proteina C reactivă (PCR), interleukinele (IL), cum ar fi IL-1, IL-6, IL-10, IL-18 etc, precum și chemokinele (*i.e.* interleukinele cu efect chemoatractant asupra celulelor proinflamatoare circulante) și moleculele de adeziune intercelulară. În acest context s-a evidențiat și valoarea informativă a PCR privind aprecierea riscului evoluției infarctului miocardic acut cu elevarea segmentului ST și a restenozei intra-stent după corecția stenozei coronariene prin angioplastie cu implantare de stent.

Mai mult decât atât, în baza unei meta-analize a 11 trialuri clinice (studii caz control) Asociația Americană a Inimii a tranșat PCR drept predictor al evoluției afecțiunilor cardiovasculare la pacienții asimptomatici [27]. Valoarea serică a PCR din tertila superioară a cohortei generale de persoane investigate a avut o rată a probabilității privind evoluția afecțiunilor coronariene egală în medie cu 2,0 (intervalul confidențial 1,6-2,5). Rezultatele studiului MONICA de asemenea au demonstrat valoarea predictivă a PCR estimată prin tehnică

înalt senzitivă asupra evoluției afecțiunilor cardiovasculare la bărbații aparent sănătoși de vârstă medie (n=936) pe o perioadă de supraveghere de circa 8 ani [28].

Stimulii naturali care posedă acțiune trigger și sustenabilă asupra răspunsului inflamator ce compromise sistemul cardiovascular nu sunt încă pe deplin elucidați. Totuși, se evidențiază însemnătatea activării neuroendocrine, disfuncției endoteliale, stresului oxidativ, diabetului zaharat, sindromului metabolic, obezității, dislipidemie, tabagismului etc. Fiind una din componentele de bază ale patogeniei aterosclerozei, dovedită pe un material probatoriu vast, inflamația este tratată actualmente și drept o repercusiune a leziunilor aterosclerotice ale vaselor periferice și coronariene.

Relatarea de sinteză a lui D.Mann este una din primele publicații care trece în apanajul conceptual al insuficienței cardiace influența congruentă a activării neuroendocrine și a răspunsului inflamator sistemic asociată de activarea sistemului imun celular [29]. Elevarea nivelurilor circulante ale mediatorilor proinflamatori se corelează autentic cu gradul de majorare a norepinefrinei, endotelinei-1 (ET-1) și angiotensinei II (Ang II) în sânge, cât și cu severitatea clinică și modificările funcționale ale cordului. Catecolaminele sunt în plan conceptuale vizate drept potenți factori neuroendocrini de stimulare a sintezei în miocard a citokinelor proinflamatoare, în special în stările de hipoperfuzie și injurie cardiacă [30].

Hipoxia, ischemia miocardului, carența energetică, repercusiunile de bază ale acțiunii excesului de catecolamine, induc creșterea notabilă a expresiei TNF-alpha și IL-6 în miocard, precum și peretelui arterei coronariene, rezultând în o serie de modificări patologice (Figura 1.1) [7].

Acțiunea de stimulare a expresiei enzimei de conversie a TNF-alpha (TACE) în formă solubilă este atribuită atât catecolaminelor, cât și altor factori neuroendocrini, cum ar fi Ang II, ET-1, vasopresina [31]. Pe de altă parte este importantă și acțiunea de stimulare a TNF-alpha asupra sistemului neuroendocrin [32].

Blocarea receptorilor centrali TLR4 (Toll-like) cu care se cuplează TNF-alpha a determinat reducerea expresiei citokinelor proinflamatoare în modelarea hipertensiunii arteriale prin acțiunea excesului de Ang II, ameliorarea remodelării vasculare cerebrale și coronariene, precum și hipertrofiei miocardului [33].

Se consideră că blocarea receptorilor TLR4 din creier exercită o reglare „în jos” a expresiei citokinelor proinflamatoare în miocard.

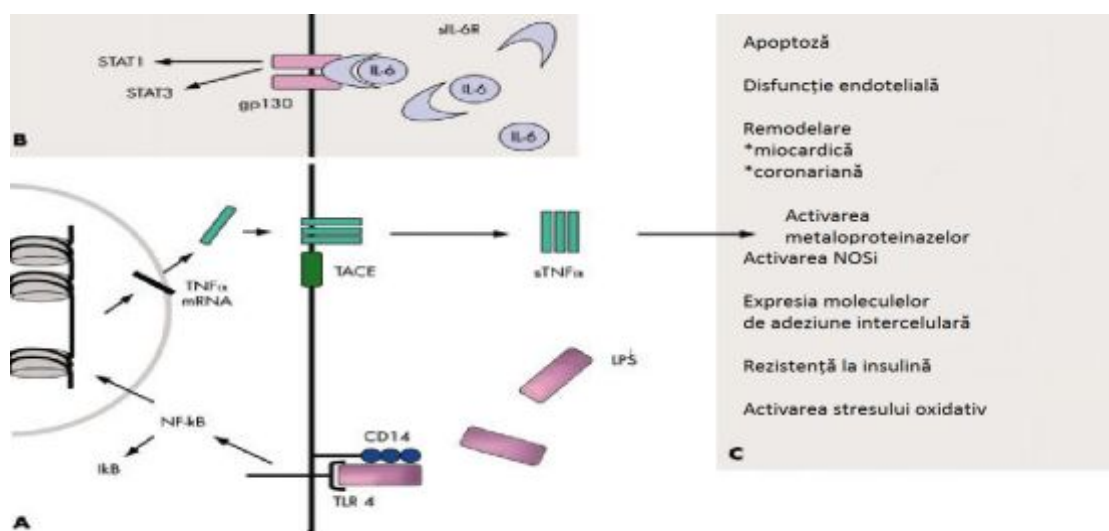


Fig. 1.1. Consecințele acțiunii factorului de necroză tumorală alpha și interleukinei-6 asupra miocardului (C) [7].

Notă: TACE - enzima de conversie a sintezei factorului de necroză tumorală alpha; NOSi – nitric oxid sintetaza inductibilă; IL-6 - interleukina-6; sIL-6R - receptor solubil al interleukinei-6; STAT - traductor de semnal și activator de transcriere; gp130 - glicoproteina 130; TNF-alpha - factor de necroză tumorală alpha; sTNF-alpha - factor de necroză tumorală alpha solubil; mRNA - acidul ribonucleic micro; CD14 - glycosylphosphatidylinositol proteină marker de membrană; LPS - lipopolizaharide; NF-kB - factorului nuclear *kappa*B; I κ B - inhibitor *kappa*B; TLR - receptori Toll-like.

Conexiunea dintre disfuncția endotelială și inflamație este în mare parte datorată carenței de oxid nitric, care potențează expresia moleculelor de adeziune intercelulară (în primul rând a selectinelor și integrinelor) și, respectiv, pasajul celulelor circulante proinflamatoare (*e.g.* neutrofilele, limfocitele și chiar monocitele) în spațiul subendotelial și extravazarea lor în țesut (Figura 1.2.) [7].

Moleculele de adeziune intercelulară din familia selectinelor influențează predominant rostogolirea celulelor proinflamatoare circulante pe suprafața endoteliului, iar integrinele ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară) și PECAM-1 (molecula de adeziune celulară derivată de plachete) asigură, prin intermediul receptorilor specifici, adeziunea leucocitelor la endoteliocite și migrarea lor ulterioară prin spațiul dintre 2 celule endoteliale vecine. Infiltrarea celulelor proinflamatoare și augmentarea răspunsului inflamator exacerbează leziunile endoteliale și accentuează deficitul de oxid nitric (NO), rezultând în creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară. Acest fenomen se datorează în parte și majorării expresiei și activității factorului nuclear *kappa*B (NF-*kappa*B) în disfuncția endotelială, care determină elevarea expresiei practic tuturor citokinelor proinflamatoare [34]. Remodelarea vasculară odată cu vârsta, agravarea injuriilor aterosclerotice și prezența deranjamentelor metabolice (*e.g.* sindromul metabolic, diabetul zaharat) este asociată de creșterea activității transcripționale a factorului nuclear *kappa*B, necesară în controlul sintezei diferitor citokine și molecule de adeziune

intercelulară. Mai mult, NF-*kappa*B crește activitatea și expresia nitric oxid sintetazei inductibile (NOSi), iar excesul NOSi potențează disfuncția endotelială și conduce la stresul nitrozativ.

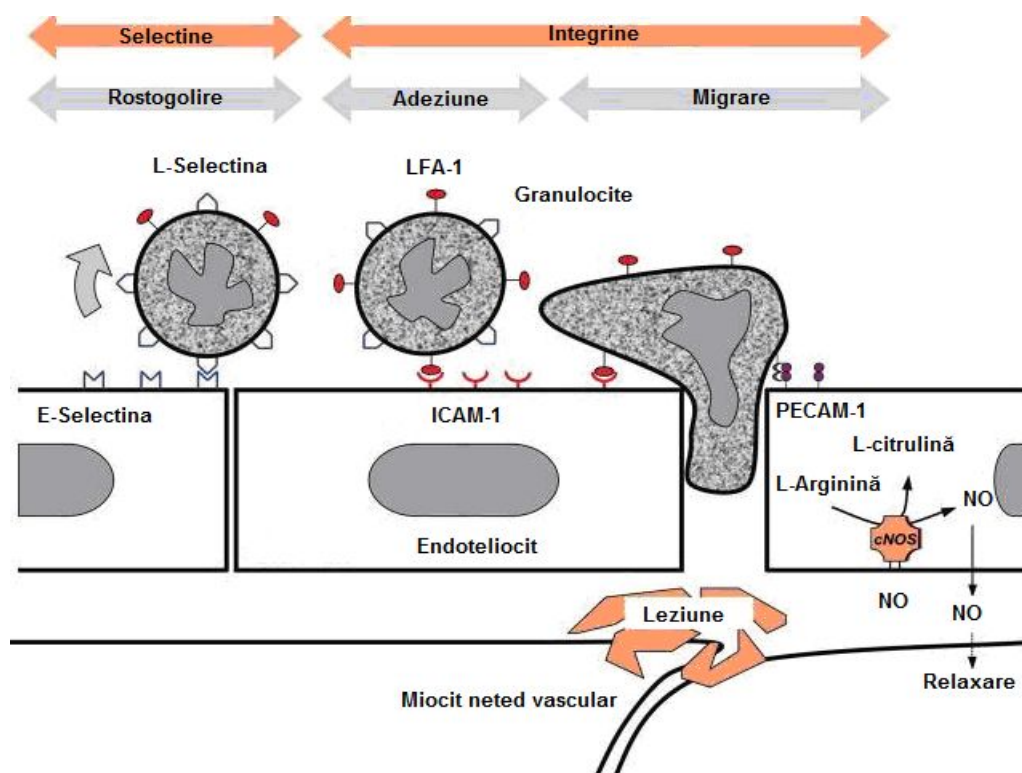


Fig. 1.2. Rolul moleculelor de adeziune în potențarea răspunsului inflamator local [7].

Notă: ICAM - molecula de adeziune intercelulară; LFA-1 - receptor ICAM-1; PECAM 1 - molecula de adeziune endotelială a plachetelor; NO - oxidul nitric; cNOS - nitric oxid sintetaza constitutivă.

Deja în publicația lui B. Levin și colab. (1990) considerată ca o primă relatare a corelației dintre nivelul circulant al TNF- α și severitatea insuficienței cardiace cronice, s-a sugerat semnificația patogenetică a inflamației în remodelarea miocardului, precum și rolul cheie al NF-*kappa*B [35]. Ulterior au fost estimate și nivelurile circulante ale receptorilor solubili (TNF- α -R1 și -R2), care de asemenea s-au corelat concludent cu statusul funcțional și clinic al insuficienței cardiace, iar valoarea lor predictivă privind pronosticul la distanță a IS nu diferă de TNF- α . Dislipidemia, hipertensiunea arterială și tabagismul periclitează în plan funcțional și structural endoteliul vascular, rezultând în potențarea răspunsului inflamator.

O altă cauză a activării răspunsului inflamator în afecțiunile cardiovasculare este stresul oxidativ. Radicalii liberi de oxigen (RLO) sunt unii din factorii principali care lezează și degradează centrul inhibitor nuclear al NF-*kappa*B citozolic, fapt ce impune translocarea acestuia din urmă în nucleu, activarea genelor proinflamatoare și sinteza sporită a citokinelor. Rata dominantă de formare a radicalilor liberi de oxigen se datorează aparatului mitocondrial, în

special, sistemului respirator de transport al electronilor, iar în urma pierderii unui electron molecula de oxigen devine activă (e.g. anionul superoxid, radicalul hidroxil), care preluând electronul pereche de la structurile organice (lipide, proteine, acizii nucleici etc) alterează celulele și organele ei.

Hiperglicemia inherentă diabetului zaharat, precum și hiperglicemia postprandială intensifică procesul de eliberare a speciilor agresive de oxigen. F. Paneni și colab. (2013) aduc la apel în acest context mai multe căi de formare a RLO mediată predilect prin intermediul proteinkinazei C, care angrenează nicotinamid adenin dinucleotid fosfat oxidaza (NADPH) și proteina adaptor p66, reducerea expresiei nitric oxid sintazei endotelii constitutive (NOS), excesul de ET-1 și inhibiția proceselor de fosforilare [36]. Hiperglicemia, totodată, conduce la glicarea neenzimatică a proteinelor, produsele finale ale căreia prin intermediul receptorilor pentru produse finite de glicozilare avansată (RAGE) augmentează eliberarea RLO de către diferite celule (endoteliocit, miocit, cardiomiocit etc).

Mai multe studii au demonstrat, că gradul de afectare a sensibilității receptorilor la insulină se corelează cu gradul de expresie a markerilor inflamației și al leziunilor vasculare, fenomen asociat de creșterea expresiei factorului nuclear *kappaB* [37, 38].

Evidențele acumulate sugerează prezența unei interdependențe dintre insulinorezistență și răspunsul inflamator. Y. Hasegawa și colab. (2012) au stabilit, astfel, că atenuarea expresiei NF-*kappaB* rezultante în reducerea expresiei citokinelor proinflamatoare se manifestă prin ameliorarea sensibilității receptorilor la insulină, precum și a funcției celulelor endoteliale [39].

Fluctuațiile glicemiei iminente prediabetului au un impact asupra răspunsului inflamator similar celui atestat în hiperglicemia bazală. Datele obținute de către M. Rizzo și colab. (2012) indică augmentarea răspunsului inflamator la pacienții cu diabet zaharat de tip II și fluctuații diurne de glicemie, iar atenuarea acestora se manifestă prin reducerea marcată a markerilor proinflamatori, PCR, IL-1, IL-6 și IL-8 [40]. În paralel cu ameliorarea răspunsului inflamator autorii au urmărit și reducerea activității stresului oxidativ monitorizată prin intermediul concentrației plasmatice a nitrotirozinei (productul interacțiunii NO și anionului superoxid).

Este important în plan conceptual și rolul inflamației în formarea memoriei metabolice a celulei expuse acțiunii hiperglicemiei, punctul de tangență în cadrul acestui fenomen vizavi de acțiunea RLO fiind metilarea diminuată a proteinei 66, care persistă pe o anumită perioadă chiar și în condiția de normalizare a glicemiei [41]. Activarea și expresia factorului nuclear *kappaB* indusă de hiperglicemie se decelează la cote neschimbate și după corecția nivelului de glucoză, fapt ce a determinat și niveluri majorate ale markerilor inflamației.

Creșterea activității factorului tisular în diabet ce conduce la un status protrombotic este de asemenea vizat drept un mecanism al augmentării răspunsului inflamator [42, 43].

M.White și colab. (2006) au estimat dinamica markerilor inflamației și stresului oxidativ, precum și nivelului hiperglicemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) de origine ischemică, consemnând modificări similare ale acestora în funcție de ameliorarea sau agravarea ICC [44]. Autorii au stabilit îndeosebi o corelare concludentă între nivelul circulant al TNF-alpha și moleculele de adeziune solubile, ICAM-1 și selectina-E, precum și gradul de infiltrare a celulelor proinflamatoare (neutrofile și monocite) în miocard. Rezultatele studiului realizat au arătat în premieră elevarea IL-18 la pacienții cu insuficiență cardiacă, incrementul căreia față de valoarea normală a indicelui s-a dovedit a fi mai mare comparativ cu sporul altor citokine (*e.g.* TNF-alpha, IL-1 și IL-6). Autorii consideră că sursa principală a markerilor inflamației sunt miocardul și arterele coronariene.

Valoarea patogenetică a sindromului metabolic și obezității, ca factori importanți de risc cardiovascular, este fondat tratată și prin prisma inflamației sistemice.

Elevarea nivelului circulant al leptinei, hormon polipeptid (1,6 kD) secretat de celulele adipoase este în raport direct cu creșterea dimensiunii adipocitului, gradului de afectare a sensibilității receptorilor la insulină, riscului cardiovascular, dar și a conținutului plasmatic al markerilor inflamației. Privind, adiponectina, un alt hormon secretat de către țesutul adipos, este de subliniat declinul ei în sânge odată cu agravarea manifestărilor cardiovasculare, fapt ce sugerează acțiunea ei preventivă asupra dishomeostaziei circulatorii în special la pacienții cu sindrom metabolic și obezitate. Leptina și adiponectina au acțiuni diferite asupra răspunsului inflamator: stimulative și, respectiv, inhibitoare [45].

Efectul proinflamator al leptinei este confirmat prin corelarea strânsă între nivelul ei circulant și al markerilor principali ai inflamației (TNF-alpha, IL-1, IL-6, ICAM-1 etc.). Remarcabil, că administrarea la animalele de laborator a leptinei conduce la un răspuns inflamator în miocard și peretele vascular, atestat biochimic și histologic.

C. Procaccini și colab. (2012) consideră că acțiunea proinflamatoare a leptinei este determinată în fond de stimularea sistemului imun, în primul rând a limfocitelor T-helper prin intermediul activării receptorilor specifici, JAK-STAT, PI3K și ERK 1/2 [46].

Deci, leptina este o moleculă pleiotropă, care reglează nu numai apetitul, dar conectează procesul imun la inflamația nespecifică și angrenează *per ansamblu* sistemul neuroendocrin, fiind un predictor cardiovascular și al pronosticului pacienților cu sindrom metabolic și diabet zaharat [47].

Țesutul adipos subpericardic conține un număr mare de limfocite ce contactează cu adipocitele și care stimulează expresia receptorilor celulari specifici către leptină.

Efectul antiinflamator al adiponectinei (monomer, 30 kD) se manifestă prin raportul indirect între nivelul redus al adipochinei (citokina celulelor adipoase), îndeosebi, la pacienții cu afecțiunile coronariene, diabet zaharat și hipertensiune arterială și marcherii IS [48].

Deja relatarea lui A.Berg și P. Scherer din anul 2005 aduce la apel fenomenul reducerii sintezei a adiponectinei de către adipocite odată cu mărirea dimensiunii lor (deci odată cu creșterea gradului de obezitatea), iar pe de altă parte – creșterea marcherilor răspunsului inflamator și a riscului cardiovascular [49]. Adiponectina inhibă expresia TNF-alpha și IL-6 în țesutul adipos, iar la rândul său citokinele proinflamatoare depreciază capacitatea adipocitelor de sinteză a adiponectinei. Radicalii liberi de oxigen de asemenea micșorează rata de sinteză a adiponectinei, dar în același timp stimulează formarea rezistinei, o adiponectină careia i se atribuie acțiune proinflamatoare [50].

Mai mult ca atât, hipoadiponectinemia potențează efectul citokinelor proinflamatoare asupra remodelării vasculare și a miocardului [51].

Un factor cu acțiune potentă asupra inflamației sistemice și care angrenează atât dereglările metabolice, cât și disfuncția endotelială, este hiperhomociteinemia, datorată în fond carenței vitaminelor B2, B6, B9 (acidul folic) și B12 necesare în procesul de convertire a metioninei în cisteină. Prezența vitaminelor, precum și magneziului și zincului, este necesară în convertirea biochimică a aminoacidului în *C-adenozyl*-metionină și glutation.

Mai multe studii clinice au dovedit rolul nivelelor elevate de homocisteină (peste 15 $\mu\text{mol/L}$) în periclitarea formării oxidului nitric, activarea stresului oxidativ, accentuarea răspunsului imun-inflamator și exacerbarea evoluției afecțiunilor cardiace, vaselor periferice, coronariene și cerebrale [52, 53, 54].

Datele obținute *in vitro* de către Z.Chang și colab. (2014) indică acțiunea hiperhomocisteinemiei de periclitare a relaxării vasculare mediate de factorul hiperpolarizant derivat de endoteliu, iar vasorelaxarea dependentă de NO este compromisă în special pe fondalul impactului diabetogen [55].

Cu referire la inflamație este de menționat acțiunea homocisteinei de stimulare a expresiei moleculelor de adeziune intercelulară pe endotelioцит, care conduce la recrutarea exagerată a neutrofilelor, monocitelor, limfocitelor și acumularea acestora în spațiul subendotelial și interstițiul miocardic. În plus homocisteinemia stimulează sinteza matricei extracelulare și proliferarea miocitelor netede vasculare, prin ce se aduc sufragii în privința validării ei drept un factor de risc metabolic asupra evoluției leziunilor vasculare aterosclerotice.

Alte repercusiuni cardiovasculare ale hiperhomocisteinemiei sunt datorate consolidării unui status protrombotic și eliberării în surplus a mediatorilor vasotropi și inflamatori derivați de acidul arahidonic (*e.g.* prostaglandina E2, leucotrienele etc.).

Implicarea hiperhomocisteinemiei în remodelarea coronariană negativă după angioplastie este confirmată de mai mulți autori, care au relatat reducerea incidenței restenozei intra-stent după PCI pe fondalul micșorării sau normalizării nivelului circulant al homocisteinei [56, 57]. În acest context sunt evidențiate 3 mecanisme prin care homociteina promovează riscul restenozei intra-stent: 1) recrutarea leucocitelor grație creșterii expresiei IL-8 și MMP-1 (proteinei chemoattractante a monocitelor); 2) augmentarea *turnover*-ului colagenului fibrilar de tip I și III; 3) acumularea marcantă a plachetelor datorită efectului proagregant *per se* al aminoacidului sau compromiterii sistemului endotelial de inhibiție a adeziunii trombocitare.

Acțiunea detrimentală a inflamației asupra vasului se realizează în consonanță cu impactul dislipidemiilor, un factor de risc notabil al aterosclerozei. Viziunea conceptuală remarcă, în primul rând, efectul mediatorilor inflamației de stimulare a lipolizei, ce conduce la majorarea nivelelor circulante ale acizilor grași liberi, trigliceridelor și colesterolului lipoproteinelor cu densitate moleculară joasă (LDL-c). Totodată, citokinele proinflamatoare modifică compoziția și funcția carierului HDL al colesterolului, determinând nu numai reducerea cantitativă, dar și a capacității antioxidante iminente lipoproteinelor de densitate înaltă. Prin urmare, inflamația potențează efectul aterogenic al dislipidemiei și de remodelare vasculară.

În comunicarea recentă a lui U. Tietge (2014) se aduce la apel rolul inflamației subendoteliale, asociate de activarea fosfolipazei A2 (FLA2) în promovarea pasajului transendotelial al moleculelor LDL oxidate, determinat în parte de creșterea conținutului de superoxid anion (un radical liber de oxigen agresiv) și expresiei receptorilor LDL [58]. Autorul subliniază de asemenea rolul proteinkinazei activate de adenozinmonofosfat în medierea acestor procese.

M. Mancini și colab. (2011) coroborează semnificația predictivă a fosfolipazei A2 asociate de lipoproteinele circulante (LDL) în vederea destabilizării plăcii aterogene și evoluției accidentelor vasculare, drept consecvență a interacțiunii inflamației și modificărilor lipidice [59].

Marcherii principali ai inflamației și semnificația lor fiziopatologică. În baza evidențelor acumulate privind aportul inflamației sistemice în evoluția afecțiunilor vaselor și cordului și complicațiilor acestora grupul de lucru al Asociației Americane a Inimii și Centrelor de control al maladiilor a desemnat în anul 2002 panoul de utilizare a markerilor IS drept predictor ai pronosticului cardiovascular [60]. Acesta a inclus PCR, citokinele, moleculele de adeziune intercelulară, fibrinogenul și amiloidul C.

O serie de markeri ai IS, care de regulă fac parte din familia citokinelor, precum și fosfolipaza A2 au fost acceptați ulterior ca predictor ai afecțiunilor cardiovasculare, dată fiind legătura lor pertinentă cu răspunsul inflamator și dinamica evoluției clinice a maladiilor.

Proteina C reactivă, un pentamer polipeptidic, vizată drept un factor important al fazei acute a inflamației, rămâne cel mai bine studiat și fidel predictor al afecțiunilor cardiovasculare. Ultimele studii au demonstrat, că PCR este sintetizată nu numai în ficat sub acțiunea diferitor citokine proinflamatoare, dar și de alte celule, cum ar fi endoteliocite, cardiomiocite, miocitele netede coronariene. Deși rata sintezei extrahepatice a PCR este relativ joasă, semnificația fiziopatologică a acesteia devine inteligibilă în contextul decelării capacității ei de realizare a mai multor funcții propice remodelării vasculare și cardiace: diminuarea expresiei nitric oxid sintetazei (NOS) constitutive din endoteliu și creșterea expresiei NOS inductibile, stimularea sintezei factorului nuclear-*kappa*B, TNF- α și proliferării celulelor musculare netede vasculare, activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare etc. Ultima rezultă în degradarea collagenului fibrilar de tip I, produșii căreia augmentează *per se* răspunsul inflamator și, respectiv, acumularea monocitelor, macrofagilor și miocitelor netede migratoare în spațiul subendotelial. Prin intermediul receptorilor FC γ RI, FC γ RIIa și Fc α RIIb proteina C reactivă activează neutrofilele și induc formarea excesivă a radicalilor liberi de oxigen. Totodată, PCR acționează și ca modulator al procesului inflamator datorită stimulării prin intermediul receptorilor FC γ RI a sintezei de către macrofage a citokinei cu proprietăți antiinflamatoare, IL-10.

N.Jenny și M.Cushman (2014) consideră în acest context PCR nu numai un product al inflamației, dar și un factor cu abilitatea de accentuare și diseminare a procesului inflamator, fiind un predictor de valoare în estimarea aterosclerozei subclinice [61].

Mai multe studii populaționale (MONICA, ARIC, HNANES, Honolulu Heart Study) au evidențiat valoarea predictivă a PCRhs în stratificarea riscului cardiovascular. După ajustarea la factorii de risc utilizați în scorul Framingham, PCRhs se anunță un predictor al evenimentelor coronariene.

Potrivit AHA (Clasa IIa de recomandări practice, nivelul B de evidențe), sunt evidențiate 3 paliere de valori ale PCRhs privind riscul cardiovascular la persoanele asimptomatice cu diferiți factori de risc:

- <1,0 mg/L – risc minor;
- 1-3 mg/L – risc mediu;
- >3,0 mg/L – risc majorat.

Este conceptual importantă relatarea recentă a lui K.Sung și colab. (2014) care trece în evidență rezultatele trialului Sud Korean efectuat pe un lot de 268803 de persoane antrenate în programul național de estimare a sănătății și a relației între PCRhs și mortalitatea generală și cardiovasculară [62]. Nivelul bazal (inițial) al PCRhs s-a dovedit a fi mai mare la bărbați (0,3-1,3 vs 0,1-1,1 mg/L). Remarcabil, că nivelurile decelate ale marcherului sunt mai joase comparativ cele atestate în studiile efectuate în populația Europeană. La 8,6% din cohorta bărbaților și 6,2% a femeilor s-au constatat valori inițiale ale PCR la hotarul dintre riscul mediu și riscul înalt ($\approx 3,0$ mg/L). La sfârșitul perioadei de supraveghere (4,49 ani) s-au decelat 1487 de cazuri de deces general și 187 de deces cardiovascular. Oportună este evidența, potrivit căreia numai la bărbați s-a urmărit asocierea liniară între nivelul circulant al PCRhs și decesul general sau cardiovascular.

Sub acest aspect, K.Satoh (2014) susține opinia, care tranșează utilitatea marcherului PCRhs în evaluarea riscului cardiovascular, în special, a evenimentelor coronariene [63].

Rata probabilității de evoluție a afecțiunilor coronariene este mai mare în tertila superioară a valorii PCRhs față de tertila inferioară aproximativ de 2 ori. Totodată este de menționat, că valoarea predictivă a PCR privind riscului evoluției sindromului coronarian acut este mai pertinentă vizavi de valoarea marcherului $>10,0$ mg/L, iar valoare marcherului $>3,0$ mg/L se anunță cu o predicție fiabilă pentru pacienții cu angină pectorală stabilă (APS) [60].

Relatările lui D. Chew și D.Walter (2001) au dat cursul utilizării PCRhs în evaluarea riscului dezvoltării restenozei intra-stent după angioplastie coronariană [64, 65].

Studiul factorilor care influențează variațiile nivelurilor circulante ale PCRhs, inclusiv devierile sezoniere și diurne, a demarcat hipertensiunea arterială, supraponderalitatea, sindromul metabolic, diabetul zaharat, fumatul, creșterea raportului LDL-c/HDL-c, artrita reumatoidă, sedentarismul drept factori care conduc la elevarea marcherului. Activitatea fizică, micșorarea greutatea corpului, administrarea statinelor și fibratelor, consumul moderat de alcool (în special vinul roșu) au efect opus [60].

Conform recomandărilor practice ale AHA, pacienții cu o elevare persistentă și inexplicabilă a PCRhs peste $10,0$ mg/L după repetarea testului biochimic (ELISA) cel mult pe o perioadă de 2 săptămâni trebuie să fie evaluați în vederea depistării etiologiei extra-cardiovasculare, în special infecțioase și inflamatorii (Clasa IIa, nivelul B de evidențe).

Factorul nuclear-*kappaB*, descoperit în anul 1986 de către David Baltimore, impune efecte versatile în homeostazia circulatorie și, fiind un factor important de transcripție reglează multiple procese vitale: răspunsul imun și inflamator, diferențiere și proliferație celulară, reactivitatea celulară la acțiunea hipoxiei, ischemiei, impactul neuroendocrin [66]. Expresia NF-*kappaB* are repercusiuni benefice asupra sindromului ischemie-reperfuzie, îndeosebi, în faza

precoce, determinând supraviețuirea cardiomiocitului în paradoxul de calciu și oxigen. În faza tardivă, dimpotrivă, expresia sporită a NF-kappaB periclitează capacitatea de protecție a miocardului, efect atribuit creșterii sintezei mediatorilor inflamației: TNF-alpha, IL-1-6 [67].

Angiotensina II este un factor potent neuroendocrin care stimulează expresia FN-kB.

Deși, implicarea decisivă a factorului nuclear-kappaB în inflamația sistemică cronică, care asociază și potențează evoluția afecțiunilor cardiovasculare, este dovedită cu certitudine, acest marker nu și-a găsit locul în afișa panoului markerilor circulanți ai IS, anume din considerentele dihotomice expuse *ut supra*.

Cu toate acestea trebuie de menționat relevanța mai multor studii care au demonstrat majorarea concludentă a NF-kappaB în monocitele circulante, îndeosebi, la pacienții cu angor pectoral instabil. Aceasta se corelează veritabil cu activitatea și cantitatea markerului identificat în macrofagii miocardului, celulele cardiace și endoteliale.

Factorul de necroză tumorală reprezintă unul din mediatorii cheie ai inflamației și un predictor notabil al afecțiunilor cardiovasculare. Descriș pentru prima dată în 1975 sub denumirea de cachectin (tetramer) de către E.Carswell, TNF-alpha a trădat asocierea sa cu sistemul cardiovascular în 1990, când B.Levin și colab. [68] au comunicat elevarea concludentă a nivelului lui circulant la pacienții cu insuficiență cardiacă (115 ± 25 vs 9 ± 11 U/ml, $p < 0,001$). Cele două tipuri de receptori periferici (TNFR1 și TNFR2) sunt expresați în fond pe endoteliocite, miocite netede vasculare, cardiomiocite și fibroblaști. Se sugerează că între receptori și ligandul TNF-alpha există un „*feed back*” negativ. Sinteza TNF-alpha se produce în citoplasma celulelor sub acțiunea stimuloare a factorului nuclear-kappaB și translocat pe membrana celulară. Ulterior, enzima de conversie, TACE, asigură desprinderea markerului de membrană și, respectiv, creșterea nivelului circulant. Receptorii TNF-alpha de asemenea pot exista în formă solubilă, iar concentrația lor serică reprezintă un marker veritabil al răspunsului inflamator. Sursa principală de sinteză a TNF-alpha este macrofagul, deși alte celule (*e.g.* cardiomiocitele, miocitele netede coronariene, endoteliocitele, fibroblaștii) de asemenea expresează acest factor, în special, în urma activării neuroendocrine.

Efectele cardiovasculare mai importante ale TNF-alpha sunt: inducerea apoptozei celulare, activarea proliferației miocitelor netede coronariene și migrarea lor în condițiile de preluare a fenotipului secretor, reducerea sintezei de NO prin mecanismul de inhibiție a expresiei tetrahipterinei, cofactorului nitric oxid sintetazei constitutive (NOSc), micșorarea sensibilității receptorului la insulină, activarea degradării colagenului fibrilar de tip II al matricei extracelulare, creșterea sintezei RLO, decuplarea receptorului adrenergic beta de la complexul adenilatciclază etc.

La pacienții cu insuficiență cardiacă TNF-alpha se estimează drept un factor de micșorare a contractilității miocardului și afectării răspunsului inotrop la solicitări neuroendocrine și hemodinamice. Conținutul seric al markerului se corelează direct cu clasa funcțională a insuficienței cardiace și severitatea disfuncției ventriculului stâng, efect plauzibil determinat și de factorii care declanșează creșterea TNF-alpha, întrucât terapia prin blocantele receptorilor acestuia nu a atins țintele scontate [69].

Depresia contractilă a miocardului sub acțiunea TNF-alpha este un rezultat al diminuării activității și expresiei pompei de calciu a reticulului sarcoplasmic (SERCA2a) și periclitării funcției receptorului beta-adrenergic. Studiile fundamentale au adus în evidență posibilitatea inducerii hipertrofiei miocardului și dezvoltării ulterioare a cardiomiopatiei dilatative în condițiile administrării la șobolani a TNF-alpha.

W.Dinh și colab. (2009) au stabilit prezența unei corelări de intensitate înaltă între nivelul circulant al TNF-alpha și gradul disfuncției diastolice la pacienții cu dereglări ale metabolismului glucidic [70].

Factorul de necroză tumorală posedă și un potent efect chemotactic pronunțat față de neutrofile și monocite, determinat în fond de stimularea expresiei mai multor familii de molecule de adeziune intercelulară pe suprafața celulelor endoteliale.

Ca și proteina C reactivă, TNF-alpha de asemenea influențează reorganizarea matricei extracelulare, efect determinat predilect de reducerea expresiei inhibitorului activatorului metaloproteinazelor matricei extracelulare.

Printre variatele efecte pleiotrope ale TNF-alpha, efectul de inducere a apoptozei celulelor cardiace se consideră oportun (Figura 1.3).

Evidențele acumulate indică rolul activării caspazei 8 și ulterior a caspazei 3 la acțiunea TNF-alpha, mediată prin receptorii TNFR1 și MORT-1 (proteina receptor fas membranară). De menționat în acest context că la animalele transgenice private de receptorul MORT-1 nu se decelează apoptoza cardiomiocitelor în cadrul activării TNFR1 (calea alternativă a apoptozei). Prin acțiunea nemijlocită asupra mitocondriilor, TNF-alpha declanșează eliberarea citocromului c și proteinei bax, care rezultă în activarea caspazelor 9 și 3 (calea clasică a apoptozei), asociată de creșterea cantitativă a radicalilor liberi de oxigen [71, 72].

Un alt aspect de tangență a acțiunii TNF-alpha asupra apoptozei celulare este determinat de sinteza sfingosinei și creșterea conținutului de sfingolipide (în primul rând a ceramidei, un mesager intracelular ce promovează activarea receptorului TNDR1), care sunt implicate și în reducerea afinității receptorilor față de insulină [73]. Nivelul plasmatic al sfingolipidelor este

consemnat drept un marker al sindromului de insulinorezistență și obezității viscerale, iar la pacienții cu diabet zaharat de tip II poate indica și severitatea răspunsului inflamator.

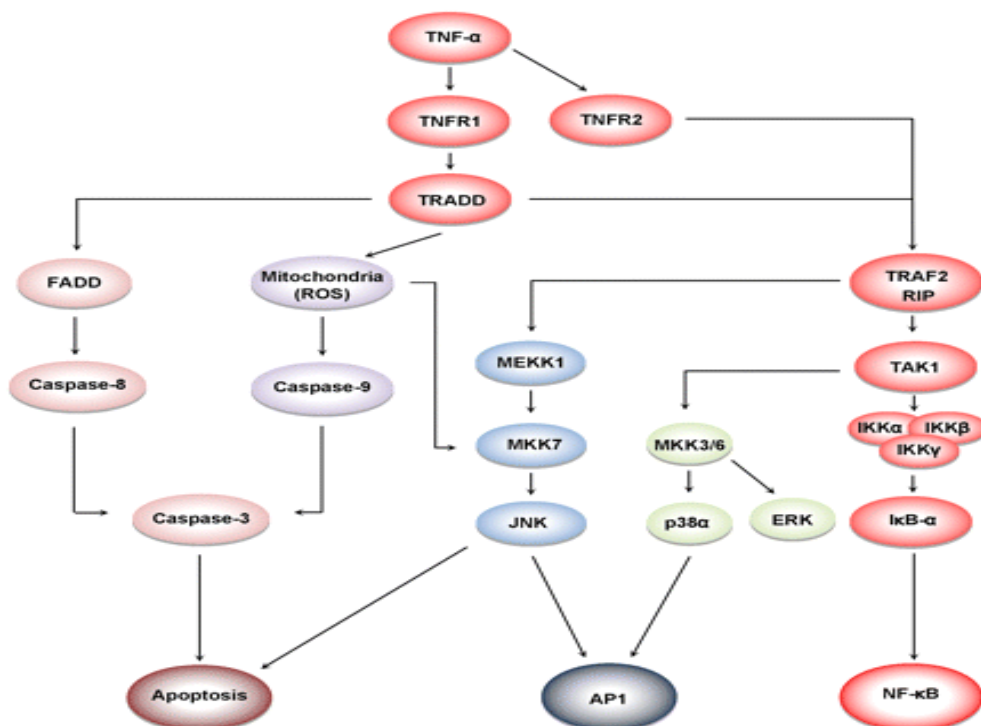


Fig. 1.3. Căile de inducere a apoptozei de către factorul de necroză tumorală alpha [71].

Notă: TNF-alpha - factor de necroză tumorală alpha; TNFR-alpha - receptorul factorului de necroză tumorală alpha; NF-kB - factorului nuclear *kappa*B; IκB - inhibitor *kappa*B; TRADD - receptor proteic al TNFR1; FADD - proteina receptor (fas) membranară; RIP - receptor de interacțiune a proteinkinazei-1; TRAF - receptor asociat factorului 2; MEKK 1 - proteinkinaza din familia STE 11; MKK - proteinkinaza activată mitogen; JNK-C - Jun NH2 kinaza; TAK 1 - factor de creștere transformator-beta activat de kinaza 1; IKK - inhibitor al kinazei NF-kB; ERK - receptorul kinazei externe; AP1 - activator de proteina-1.

Cercetările *in vitro* au demonstrat că în concentrații mari (dublu reduse vs conținutul seric al markerului inerent șocului septic), TNF-alpha induce apoptoza cardiomiocitelor murine prin activarea NOS inductibile. Acest efect nu se decelează la animalele transgenice private de expresia NOS inductibile, fapt ce dovedește rolul excesului de NO în medierea apoptozei cardiomiocitelor induse prin acțiunea TNF-alpha. Pe de altă parte sunt conceptual importante datele ce arată capacitatea NO exogen să inducă apoptoza celulară prin intermediul mesagerului intracelular cGMP.

Totodată, acțiunea proapoptotică a TNF-alpha are la bază și reducerea expresiei proteinei antiapoptotice (Bcl-2).

Acțiunea vasotropă a TNF-alpha se impune prin stimularea sintezei de către endoteliul vascular a factorilor vasoconstrictori, iar la pacienții cu hipertensiune arterială, afecțiuni coronariene și AVC sunt decelate niveluri circulante elevate ale markerului [74, 75].

Interleukinele și chemokinele. Sunt citokine care au referire concludentă la sistemul imun, fiind în mare parte sintetizate de celulele albe proinflamatoare: limfocitele T (în special CD4, celulele T-helper), monocitele și macrofagele. Rata sintezei interleukinelor de alte tipuri de celule (*e.g.* endoteliocit, monocit, fibroblast) este sub 10%. Din totalitatea interleukinelor cunoscute în prezent (peste 40), majoritatea au acțiune proinflamatoare, care în manieră directă sau intermediat conduc la diferențierea, creșterea, migrarea și stocarea leucocitelor [76]. Chemokinele sunt citokinele cu efect de recrutare a neutrofilelor și monocitelor circulante, dat fiind că sunt expresate activ pe suprafața endoteliocitului.

În contextul inflamației sistemice ce asociază evoluția maladiilor cardiovasculare cele mai implicate interleukine sunt IL-1, IL-6, IL-8 și IL-18, iar rolul IL-10 este vizat prin prisma acțiunii ei antiinflamatoare.

Sursa principală de sinteză a celor 2 tipuri de IL-1 (IL-1 α și IL-1 β , codate de gene diferite) sunt monocitele. Grupul altor celule capabile de asemenea să elibereze IL-1 este format din: limfocitele T și B, neutrofile, endoteliocite, fibroblaști, miocite netede vasculare, cheratinocite etc. În creier este decelată numai expresia IL-1 β . Pentru acest marker se anunță caracteristic cele mai incipiente elevări ale expresiei și cantității ca răspuns la injuriile mecanice și impactul biologic (1,5-3,5 ore). Posedă efect chemottractant puternic față de leucocite (în primul rând neutrofile), determinând activarea acestora în cadrul stocării în țesut și spațiul subendotelial. Stimularea limfocitelor T de către IL-1 este asociată și de stimularea expresiei altor citokine proinflamatoare, în special, TNF-alpha, în condițiile acțiunii agenților biologici. Remarcabil, că un segment al receptorului Toll-like (antrenat în răspunsul antimicrobian și antivirotic) este de fapt și receptorul citozolic către IL-1 [77]. Ieșirea în sânge a IL-1 din monocite este controlată de caspaza-1, enzima intracelulară ce conține cisteină și clivează telomerul N-terminal și transformă IL-1 în o citokină activă.

Elevarea nivelurilor circulante ale IL-1 se decelează mai importantă în afecțiunile cardiovasculare asociate sau induse de patologii autoimune și agravate prin ateroscleroză. În placa aterogenă s-a stabilit o creștere concludentă a expresiei IL-1, asociată de acumularea macrofagelor.

Blocarea receptorilor IL-1 β comportă beneficii notabile în inflamațiile acute și cronice și, totodată, reprezintă un obiectiv de studiu al eficienței diferitor antagoniști la pacienții cu diabet zaharat tip I [78].

Trialul Britanic CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) se derulează actualmente în vederea aprecierii efectului anticorpului către IL-1 β la pacienții cu infarct miocardic acut.

Sunt relatate mai multe evidențe privind relația și dintre IL-6 și afecțiunile cardiovasculare. Nivelurile circulante ale markerului sunt elevate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, miocardită și infarct miocardic acut [79]. Efectele de bază ale IL-6 sunt: stimularea hipertrofiei, activarea macrofagelor, fibroblaștilor și metaloproteinazelor matricei, exacerbarea disfuncției diastolice a ventriculului stâng și promovarea infiltrației interstițiale în miocardita virală.

Într-un studiu efectuat pe un lot de 620 de femei cu vârsta peste 65 de ani s-a constatat, că riscul mortalității pe o perioadă de supraveghere de 3 ani este de 4 ori mai mare (riscul relativ= 4,4) la persoanele, la care afecțiunile cardiovasculare sunt asociate de valori mari ale IL-6 [80].

O meta-analiză a 82 de studii clinico-experimentale, inclusiv genetice, demonstrează rolul receptorului IL-6 în evoluția afecțiunilor coronariene [81]. Utilizarea în unele din acestea a blocării semnalului de la receptorul IL-6 prin tocilizumab s-a impus prin reducerea riscului evenimentelor coronariene.

Rezultatele studiului Rancho Bernardo efectuat pe un lot de 1843 de persoane cu vârsta medie de 69,8 de ani au adus la apel prin relatarea lui R. Bettencourt și colab. (2012) asocierea dintre rata mortalității generale și valoarea serică a IL-6 [82]. Rata hazardului calculată prin modelul multivariat Cox pentru maladiile cardiovasculare a fost în medie 1,48 (intervalul confidențial: 1.33–1.64).

Două studii populaționale prospective (Reykjavik Study și British Regional Heart Study), care au înrolat peste 24230 de persoane cu vârsta medie de 63,4 de ani au identificat relația nivelului circulant al IL-6 cu diabetul, fumatul și dislipidemiile [83]. Acești factori de risc cardiovascular pot induce *per se* majorarea conținutului de IL-6 în detrimentul evoluției patologiei cardiovasculare.

T.Cesari (2004) subliniază în publicația sa mai multe dovezi, potrivit cărora valoarea predictivă a IL-6 privind pronosticul evoluției accidentului vascular cerebral și infarctului miocardic acut este notabilă, iar în populația bătrână, chiar mai mare comparativ cu proteina C reactivă și TNF-alpha [84]. Mai târziu apare comunicarea lui H. Scharnagl (2010), bazată pe datele LURIC Study, care confirmă valoarea predictivă a IL-6 asupra mortalității generale și cardiovasculare mai mare decât PCR și fibrinogenul [85].

În relatarea recentă a lui D.Su și colab. (2013) se indică legătura pertinentă între nivelul seric al IL-6 și mortalitatea generală și cardiovasculară intra-spitalicească la pacienții cu cardiopatie ischemică [86].

Mecanismele plauzibile principale atribuite acțiunii detrimentală a IL-6 asupra homeostaziei circulatorii sunt: (1) stimularea sintezei PCR, fibrinogenului și TNF-alpha; (2)

activarea plachetelor, statusului protrombotic și depunerii vasculare a fibrinogenului; (3) stimularea formării radicalilor liberi de oxigen; (4) expresia moleculelor de adeziune intercelulară, ce rezultă în creșterea pasajului transendotelial al celulelor circulante proinflamatoare.

Un stimulator relevant al eliberării IL-6 este IL-1. Astfel, dacă o injurie vasculară cu componentă imună se impune prin elevarea valorii serice a IL-1 peste 3,5 ore, atunci IL-6 este estimată notabil majorată peste 5-6 ore. După 6-8 ore se constată și începutul creșterii PCR.

Similar IL-1, sursa principală de eliberare a IL-6 este reprezentată de macrofage și limfocitele T. Celula musculară netedă vasculară de asemenea sub acțiunea diferitor citokine proinflamatoare (*e.g.* PCR) poate să inițieze o sinteză a IL-6.

Persoanele supraponderale și obeze au de regulă niveluri circulante crescute ale IL-6, dată fiind sinteza marcherului de adipocite.

Activitatea fizică sporește conținutul seric al IL-6, întrucât și celulele musculaturii scheletice au capacitatea de a sintetiza marcherul (definit și miokină).

În urma trecerii barierei hemato-encefalice, IL-6 induce sinteza prostaglandinei E2 în celulele hipotalamusului și variații de temperatură iminente febrei din impactul bacterian.

Chemokinele (molecule mici de glicoproteine) sunt marcheri importanți ai inflamației și fac parte din familia citokinelor care au menirea să asigure prin intermediul mecanismului de chemoatrăcție recrutarea celulelor sanguine și pasajul lor în diferite zone ale țesutului. Unele interleukine, cum ar fi de exemplu IL-8 (sau factorul CXCL8), de asemenea posedă efect chemoatractant asupra neutrofilelor și a fost inițial identificată în miocard în cadrul sindromului ischemie-reperfuzie.

Una din chemokinele cheie în procesul de diapedeză a monocitelor este proteina chemoatractantă a monocitelor-1 (MCP-1 sau CCL2), receptorul căreia este CCR2, localizat pe suprafața diferitor celule, inclusiv cardiomiocit. Receptorul CCR2 funcționează în angrenaj cu receptorul citokinei MIP-2 (proteina inflamatoare a macrofagelor) – CXCR2. Expresia acestor doi receptori, cât și a receptorului factorului derivat de celulele stromale, CXCR2, se realizează în manieră constitutivă, dar excesul de radicali liberi de oxigen poate induce creșterea expresiei lor [87].

Pasajul monocitelor și acumularea lor în spațiul subendotelial conduce la formarea celulelor spumoase și creșterea populației de macrofage, care au un rol oportun în destabilizarea plăcii aterogene și hiperplazia neointimei. Ultimul fenomen este vizat drept un mecanism al restenozei intra-stent după angioplastie. Sistemul CCL2/CCR2 este consemnat și drept un factor

însemnat în evoluția evenimentelor coronariene acute și afecțiunilor cardiovasculare diabetogene [88].

În cultură de celule s-a demonstrat că sub acțiunea citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-1 și IL-6) determină creșterea expresiei MCP-1 pe suprafața cardiomiocitelor umane.

Nivelul de expresie a MCP-1 se corelează cu conținutul MMP-9 (gelatinaza B), fapt ce demonstrează rolul celulelor mononucleare în activarea metaloproteinazelor matricei și, deci, în reorganizarea matricei extracelulare iminentă fenomenului de hiperplazie a neointimei. Remarcabil, că citotoxicitatea macrofagelor, care este în raport direct cu nivelul mieloperoxidazei secretată de acestea, depinde de acțiunea MCP-1 mediată prin receptorul FasL și se află în conexiune directă cu activarea stresului oxidativ.

Studiul recent efectuat MONICA/KORA Augsburg (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) a demonstrat valoarea predictivă a mieloperoxidazei privind afecțiunile coronariene, independent de alți factori de risc cardiovascular [89], prin ce s-au confirmat, de fapt datele, unui studiu analogic realizat anterior EPIC-Norfolk pe persoane aparent sănătoase [90].

Expresia MCP-1 se află în raport direct și cu nivelul amiloidului seric A3, un marker proinflamator (factor al fazei acute a inflamației) eliberat de mai multe celule, inclusiv adipocite, relația dată fiind îndeosebi pertinentă la pacienții cu obezitate și sindrom metabolic. Sunt dovezi ce arată acțiunea coerentă a MCP-1 și amiloidul seric A3 în procesul de depunere a lipidelor în placa ateromatoasă și exacerbarea patologiei vasculare. Amiloidul A3 posedă un efect chemoatractant notabil asupra limfocitelor, induce stimularea acestora, precum și a metaloproteinazelor matricei extracelulare.

Un studiu de cohortă Norvegian a trecut în evidență relația între nivelul circulant al MCP-1 și PCR la pacienții cu IMA cu elevarea segmentului ST și toleranța alterată la glucoză (atestată în testul oral de efort cu glucoză) anterior necunoscută, fapt ce extinde posibilitățile predictive ale MCP-1 și opțiunile patogenetice ale inflamației [91].

Din familia citokinelor care influențează răspunsul inflamator, IL-10 este considerată drept o citokină antiinflamatoare.

Sinteza IL-10 este atribuită limfocitelor B, T (Th1-CD4, Th2-CD4, T-CD8) și macrofagelor. Acțiunea antiinflamatoare a IL-10 se datorează inhibiției eliberării citokinelor proinflamatoare de către neutrofile, monocite, macrofage și limfocitele Th1.

Expresia IL-10 este dovedită în arterele coronariene și placa aterogenă.

Efectul de creștere a expresiei inhibitorului activatorului metaloproteinazelor matricei extracelulare inherent adiponektinei este mediat prin IL-10, fapt ce se impune micșorarea activității acestor enzime și, deci, a *turnover*-ului colagenului fibrilar de tip I și III [92].

Proteina C reactivă reduce expresia IL-10 în macrofage, sugerând prin aceasta un mecanism plauzibil al acțiunii proinflamatoare a PCR.

De menționat în acest context rezultatele trialului CAPTURE efectuat pe un lot de 547 de pacienți cu angor pectoral instabil, care aduc la apel o prognoză mai bună a persoanelor cu niveluri circulante ale IL-10 mai ridicate [93].

Cu toate acestea trialul PROSPER (*PRO*spective Study of *Pr*avastatin in the *Elderly* at *Risk*) a identificat concentrații serice majorate ale IL-10 la pacienții vârstnici cu risc cardiovascular (perioada de supraveghere 3,2 ani), dar fără evenimente cardiovasculare în antecedente, valoarea predictivă a marcherului, fiind mai concludentă la pacienții cu istoric cardiovascular [94].

Așadar, răspunsul inflamator sistemic reprezintă un proces polivalent cu impact notabil asupra evoluției afecțiunilor cardiovasculare, iar marcherii specifici sunt estimați atât în plan diagnostic, cât și cu scop de predicție a pronosticului.

1.2. Disfuncția endotelială și efectele statinelor în afecțiunile cardiovasculare

Rolul leziunilor endoteliale în evoluția aterosclerozei și periclitarea reactivității vasculare a preluat noi valențe conceptuale odată cu relatarea lui P.Ludmer și colab. (1986), care au demonstrat în premieră fenomenul coronaroconstricției arterelor coronariene aterosclerозate la acțiunea acetilcolinei [95]. Cel mai potent vasodilatator constitutiv a produs un efect opus paternului fiziologic colinergic, indicând asupra semnificației endoteliului vascular în controlul motricității vasculare.

Viziunile conceptuale privind aportul endoteliului în biologia și fiziopatologia vasculară au fost concludent fundamentate și aprofundate prin cercetările efectuate vizavi de oxidul nitric (NO) și dovezile acțiunii versatile ale acestui factor derivat de endoteliu asupra proceselor funcționale, mitotice, de creștere și remodelare vasculară.

Mai mult decât atât, acțiunea diferitor factori de risc cardiovascular asupra homeostaziei circulatorii se află în relație strânsă cu fezabilitatea endoteliului, cantitatea și vitalitatea oxidului nitric [96]. Pe de altă parte, disfuncția endotelială este un factor de risc cardiovascular independent, deci fără ajustare la prezența dislipidemiilor, hipertensiunii arteriale, hiperhomocisteinемiei, sindromului metabolic etc.

Totodată, endoteliul vascular se impune prin capacitatea de sinteză a factorilor vasoconstrictori (*e.g.* ET-1, Ang II), precum și a moleculelor de adeziune intercelulară.

Explorarea și validarea markerilor disfuncției endoteliale a fortificat arsenalul diagnostic și pronostic al afecțiunilor cardiovasculare, aceștia fiind în conexiune cu procesele ce se desfășoară în peretele vascular și modulate de endoteliu (*i.e.* inflamația sistemică, stresul oxidativ, activarea statusului protrombotic, migrarea și proliferarea celulară etc.) [97].

Evaluarea markerilor circulanți ai disfuncției endoteliale este inteligibil asociată de estimarea markerilor morfo-funcționali, cum ar fi grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide și rata dilatării arterei brahiale mediate de flux și sistemul NO-NOsec (enzima de sinteză constitutivă endotelială a NO).

Evaluarea microscopică a endoteliocitelor preluate prin tehnici speciale de pe peretele vasului (așa numita biopsie endotelială) are drept scop aprecierea structurii proteice a membranei celulare și a organitelor intracelulare, cum ar fi mitocondriile [98].

Creșterea nivelurilor circulante ale microparticulelor derivate de celulele endoteliale se anunță drept un marker al disfuncției endoteliale și un predictor al dishomeostaziei circulatorii, inclusiv în impactul diabetogen și metabolic [99]. Aceste microparticule (fragmente veziculare eliberate în cadrul injuriei endoteliale, inclusiv moartea celulară prin apoptoză) indică nu numai asupra leziunilor endoteliale, dar și potențialului de declanșare a răspunsului inflamator și evenimentelor protrombotice.

Disfuncția endotelială este la ora actuală tranșată drept o țintă a aderențelor farmacologice privind prevenirea și tratamentul afecțiunilor cardiovasculare [100, 101].

În formatul strategiilor abordate statinele ocupă o poziție specială care se datorează în fond efectelor sale pleiotrope independente de acțiunea hipolipemiantă.

Sub aceste aspecte este inteligibilă exegeza conceptului contemporan ce vizează implicarea și predictorii disfuncției endoteliale în remodelarea vasculară și efectele pleiotrope ale statinelor.

1.2.1. Predictorii disfuncției endoteliale și mecanismele de promovare a remodelării coronariene

Remodelarea coronariană reprezintă în formatul clasic de definiție o modificare structurală a peretelui vascular declanșată *imprimis* de injuriile endoteliale aterogene și protrombotice, care angrenează media musculară și, chiar adventicea, susținută prin diferite celule și mesageri, determinând *per* ansamblu afectarea reactivității coronariene și instalarea ischemiei progresive a miocardului.

Elementele cheie ale procesului de remodelare sunt formarea și hiperplazia neointimei ce evoluează în contiguitate cu implicarea celulelor musculare netede vasculare (CMNV), care grație preluării fenotipului secretor devin capabile să migreze și să prolifereze în zona

neointimei, determinând, astfel, caracterul și severitatea remodelării vasului periferic sau coronarian [102].

Endoteliul vascular este conceput în acest sens drept o interfață cu acțiune complexă de manieră inhibitoare asupra migrării și proliferării CMNV. La baza acestui fenomen se află mai multe mecanisme, unul din care impune efectul inhibitor al oxidului nitric asupra metaloproteinazelor matricei extracelulare [103, 104].

Carența de NO este unul din markerii incipienți ai disfuncției endoteliale și se datorează micșorării expresiei NOsec și reducerii viabilității NO datorită interacțiunii acestuia cu superoxidul anion, rezultând în formarea peroxinitritului (ONOO⁻).

Capacitatea redusă de sinteză a oxidului nitric determină și micșorarea ratei dilatării arterei brahiale sau femurale mediate de flux.

Acumularea miocitelor netede vasculare în zona neointimei reprezintă substratul creșterii grosimei complexului intimă-medie, un alt predictor important al disfuncției endoteliale.

Remarcabil, că ameliorarea capacității de sinteză a NO se traduce implacabil nu numai prin majorarea ratei dilatării arterei brahiale mediate de flux, dar chiar și reducerea grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide.

Degradarea matricei extracelulare (MEC) în urma activării metaloproteinazelor conduce la deprecierea nu numai a colagenului fibrilar, dar și a lamininei, proteinglicanul care inhibă nu numai migrarea CMNV, dar și proliferarea lor.

Disfuncția endotelială promovează prin intermediul activării MMP, determinate de deficitului NO, și procesul de perturbare a legăturilor dintre celulele musculare netede vasculare realizate prin N-caderină, integrină, care asigură și legătura dintre celule și MEC.

Un alt factor de activare a metaloproteinazelor matricei extracelulare este reprezentat de radicalii liberi de oxigen, sinteza cărora este augmentată în disfuncția endotelială.

J.Lee și colab. (2013) au demonstrat, că pe fondalul activării NAD(H)-oxidazei membranelor celulare ce induce formarea excesivă de radicali liberi de oxigen (RLO) se intensifică procesul de migrare și proliferare a celulelor musculare netede vasculare, intermediat de receptorii Toll-like [105].

Acumularea CMNV se estimează drept o condiție de augmentare a răspunsului inflamator și disfuncției endoteliale, dat fiind că miocitul cu fenotip sintetic devine o celulă metabolic activă, care secretă citokine proinflamatoare, proteaze, factori de creștere și cu acțiune mitotică, activatori ai apoptozei etc [106].

Eliberarea de către celulele musculare netede vasculare sintetice a proteoglicanilor facilitează sechestrarea lipoproteinelor grație expresiei receptorilor specifici de captare, fapt ce contribuie la accentuarea aterogenității și formarea celulelor spumoase pe baza CMNV.

Activarea proceselor de migrare și proliferare a CMNV este importantă în formarea și hiperplazia neointimei în cadrul injuriei arterei coronariene, declanșată de angioplastia cu balon sau implantare de stent. Manevra de implantare a stentului impune o presiune de expandare egală în medie cu 15 atm și induce o traumatizare concludentă a endoteliului și mediei musculare.

Disfuncția endotelială este augmentată în diabetul zaharat, care compromite eliberarea și viabilitatea oxidului nitric, depleția căruia determină creșterea expresiei galactinei-3, ce poate funcționa ca un receptor de captare a produselor finale ale glicării similar receptorului RAGE. La rândul său produsele finale ale glicării stimulează *per se* producția radicalilor liberi de oxigen.

Activarea receptorilor RAGE în disfuncția endotelială conduce de asemenea la destabilizarea plăcii ateromatoase și riscul evenimentelor vasculare coronariene și cerebrale acute [107].

Factorii intrinseci care promovează disfuncția endotelială sunt implicați în diseminarea leziunilor inerente și în alte segmente de artere, fiind cunoscut la această conotație fenomenul de afectare a reactivității arterelor periferice în leziunile coronariene.

Astfel, A.Manganaro și colab. (2014) au relatat reducerea semnificativă a ratei de dilatare a arterei brahiale mediate de flux la pacienții cu leziuni coronariene, consemnând valoarea de predictor al acestui marker al disfuncției endoteliale privind riscul afecțiunilor ischemice ale miocardului [108].

Afectarea dilatării arterei brahiale mediate de flux se consideră și un predictor de creștere dublă a riscului ischemiei silențioase la persoanele aparent sănătoase independent de alți factori de risc cardiovascular [109].

Remodelarea coronariană evoluează mult mai rapid și concludent pe fondalul disfuncției endoteliale, unul din markerii acesteia fiind valoarea relativă a dilatării arterelor coronariene la administrarea acetilcolinei.

K.Ghiadoni și G.Grassi coroborează opinia, potrivit căreia disfuncția endotelială determină nu numai rezerva funcțională coronariană, dar și incidența fenomenelor „no-reflow” și „low-reflow” după revascularizarea prin tratament trombolitic sau angioplastie cu implantare de stent, care la rândul său influențează paternul remodelării post-infarct a miocardului și pronosticul pacientului [110].

Ameliorarea reactivității coronariene poate fi atinsă prin creșterea ratei de reendotelizare a arterelor coronariene sau accentuarea mecanismului de hiperpolarizare a miocitului neted

coronarian. Acesta din urmă reprezintă un mecanism compensator al fenomenului coronarian Gregg în incompetența sistemului NO-NOsec și este determinat de coronarodilatarea mediată prin activarea canalelor de potasiu [111, 112].

Reendotelizarea coronariană asociată de revirimentul funcției endoteliale este datorată celulelor endoteliale progenitoare rezidente sau circulante, numărul cărora, precum și capacitatea lor de proliferare fiind estimate drept predictor ai disfuncției endoteliale.

Reducerea stresului hemodinamic se apreciază drept un factor de micșorare a expresiei NOsec, care se corelează cu niveluri circulante scăzute ale celulelor endoteliale progenitoare și riscul destabilizării plăcii aterosclerotice [113].

Potrivit conceptului expus de către B. Jugdutt și N. Dhalla în lucrarea de sinteză (2013) activarea ECA2 (enzimei de conversie a angiotensinei-2 sau carboxipeptidazei) ameliorează repercusiunile funcționale ale disfuncției endoteliale, efect mediat prin acțiunea Ang 1-7 și receptorii *mas* [114]. Autorii susțin, că efectele mitogene și de creștere ale Ang II, proiectate asupra remodelării coronariene și miocardice pot fi atenuate prin Ang 1-7, o oligopeptidă importantă a sistemului renină-angiotensin-aldosteron.

Într-un studiu al nostru anterior s-a demonstrat, că blocarea *in vitro* a receptorilor *mas* mărește efectul vaso- și coronarocunstrictor al Ang II, iar premedicația inelelor izolate de aortă sau a cordului perfuzat în regim izovolumic cu Ang 1-7, dimpotrivă, se manifestă prin deprecierea semnificativă a acestuia [115].

Efectul vaso- și coronarodilatator *per se* al Ang 1-7 este mediat prin oxidul nitric și prostaciclina (*i.e.* PGI₂), factori eliberați la activarea receptorilor *mas* [114].

Mai mult, activarea ECA2 previne disfuncția endotelială prin atenuarea răspunsului inflamator declanșat de Ang II, în primul rând a expresiei MCP-1 (proteina chemoattractantă a monocitelor), fapt ce rezultă în reducerea acumulării monocitelor în zona subendotelială.

Nu sunt dovezi privind rolul Ang 1-7 în reendotelizarea coronariană și neoangiogeneza miocardului, dar este sugerat rolul familiei de enzime MARK (Mitogen Activated Protein Kinase), activarea celulelor endoteliale progenitoare, diferențierea și proliferarea lor. Blocarea MARK periclitatează funcționalitatea sistemului celulelor progenitoare endoteliale, desemnat pentru prima dată în 1997 de T.Asahara și colab., ca fiind de patern circulant și rezident.

Celulele endoteliale progenitoare (CEP) circulante (derivate de măduva oaselor) expresează pe suprafața lor o serie de markeri (CD34) similari celor de pe suprafața endoteliocitelor în zona leziunilor vasculare, asociate de ischemie [116].

Captarea CEP de către celulele endoteliale se realizează grație prezenței receptorului VEGF (factorul endoteliului vascular de creștere) pe celulele endoteliale progenitoare (VEGFR-

2), acțiunea căruia este intermediată prin MARK. Următoarele etape care urmează, sunt diferențierea în celule endoteliale și proliferarea acestora [117].

Astfel, CEP sunt implicate în procesul de reparare a endoteliului lezat (*i.e.* reendotelizarea) și determină respectiv fezabilitatea sistemului NO-NOsec.

Nivelul circulant scăzut al CEP se corelează cu injuriile endoteliale inițiale ale arterelor periferice și coronariene. Evoluția leziunilor miocardice ischemice severe, însă, se anunță pe fondalul declinului cantitativ al celulelor endoteliale progenitoare în sânge, care se estimează drept un predictor al prognozei cardiopatiei ischemice [118].

Este strânsă relația nivelului circulant al CEP cu acțiunea diferitor factori de risc cardiovascular.

Mai multe studii indică asupra deprecierii cantitative a celulelor endoteliale progenitoare la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2 [119, 120]. Pentru diabetul zaharat sunt caracteristice deranjamentele de recrutare a CEP circulante, capacitatea căroră de proliferare este diminuată. Prin urmare, leziunile vasculare diabetogene au la bază și incompetența sistemului natural de reendotelizare.

Hiperglicemia conduce la micșorarea expresiei NOsec și a producției de oxid nitric în detrimentul reactivității vasculare mediate de endoteliu.

Dislipidemiile de asemenea sunt însoțite de niveluri scăzute ale CEP, iar hipercolesterolemia este vizată drept un factor de afectare a mobilizării CEP din zona medulară.

Activarea neuroendocrină, în special elevarea concentrației sanguine a Ang II reduce nivelul circulant al CEP, iar administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) ameliorează, potrivit rezultatelor studiului EPCAD (Endothelial Progenitor Cells in Coronary Artery Disease), procesul de reendotelizare și funcționalitatea endoteliului vascular [121].

Capacitatea reparativă a endoteliului este importantă în evoluția leziunilor aterosclerotice ale vaselor, iar nivelul circulant al CEP se notează drept un predictor al progresiei aterosclerozei.

H.Wang și colab. (2014) au adus la apel rolul micro-ARN-361 (acidul ribonucleic micro) în micșorarea expresiei VEGF și, respectiv, a capacității funcționale a celulelor endoteliale progenitoare [122]. Autorii au stabilit la pacienții cu leziuni coronariene majorarea conținutului sanguin al micro-ARN-361 și reducerea nivelului circulant al CEP, devierile respective fiind în raport cu severitatea afecțiunilor coronariene. Modularea farmacologică a expresiei micro-ARN-361 poate fi o abordare inedită a terapiei cardiopatiei ischemice.

Alterarea endoteliului și procesului de reendotelizare sunt evenimente oportune în angioplastie cu implantare de stent (PCI). Manevra PCI reprezintă un impact traumatic

concludent asupra structurilor peretelui vascular, iar denudarea segmentului de arteră coronariană este asociată de activarea celulelor musculare netede vasculare, precum și degradarea matricei extracelulare.

Calitatea reparării adecvate a endoteliului coronarian este o condiție crucială privind evoluția remodelării coronariene negative manifestate prin restenoza intra-stent.

N. Kipshidze și colab. (2004) coroborează la această conotație beneficiul stenturilor acoperite cu celule endoteliale progenitoare, care vor optimiza reendotelizarea, determinând micșorarea migrării și proliferării celulare, în primul rând a CMNV și, deci, a hiperplaziei neointimei [123].

Mai multe cercetări experimentale au demonstrat în acest sens că infuzia CEP a indus reducerea grosimii neointimei în injuriile vasculare mecanice, iar acoperirea stenturilor cu integrine (receptori pentru celulele endoteliale progenitoare circulante) a accelerat reendotelizarea coronariană, atenuând hiperplazia neointimei și restenoză intra-stent.

Este remarcabil și original prin abordarea sa trialul clinic randomizat MAGIC Cell-3-DES (The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy Cell-3-DES), care a dovedit la pacienții supuși angioplastiei cu implantarea stentului farmacologic activ (Sirolimus) beneficiul infuziei intracoronariene a celulelor stem ce au influențat notabil reendotelizarea segmentului coronarian alterat și, totodată, reducerea riscul restenozei intra-stent [124].

Rapamicina, polimerul stenturilor DES posedă acțiune citiostatică și antiproliferativă. Studiul *in vitro* a constatat acțiunea inhibitoare a rapamicinei asupra diferențierii, migrării și proliferării celulelor endoteliale progenitoare. Astfel, efectul de periclitate a reendotelizării inerent stentului DES poate fi în parte contracarat prin acoperirea lor cu CEP.

Y. Matsuo și colab. (2006) stabilit la pacienții care dezvoltă restenoză intra-stent (RIS) după angioplastie celule endoteliale progenitoare circulante cu capacitate proliferativă redusă (*i.e.* CEP senescente) [125].

Pe de altă parte, numărul CEP senescente la pacienții care n-au dezvoltat RIS după angioplastie este semnificativ redus.

Aplicarea CEP în prevenirea restenozei intra-stent ar fi mult mai efektivă, dacă se va reuși controlul diferențierii celulelor-CD34 în celule endoteliale și evitarea populației de leucocite proinflamatoare, care tind să cantoneze segmentul cu injurie coronariană.

Unii marcheri ai disfuncției endoteliale și inflamației sistemice (*e.g.* LDL-oxi și proteina C reactivă) inhibă *per se* proliferarea celulelor endoteliale progenitoare și pot fi factori de compromitere a reendotelizării.

Factorul de necroză tumorală (TNF-alpha), un marker notabil al inflamației sistemice, stimulează capacitatea adezivă a endoteliului față de plachete și celulele proinflamatoare circulante în detrimentul sechestrării din sânge a CEP.

Stresul oxidativ de asemenea afectează funcționalitatea sistemului CEP și majorează numărul de CEP senescente în defavoarea procesului de rendotelizare și restabilire cantitativă a oxidului nitric. Fiabilitatea sistemului antioxidant (cu referire, în primul rând, la tioredoxină, superoxid-dismutază și catalază) este însemnată la noima protecției CEP în fața radicalilor liberi de oxigen.

Y.Luo și colab. (2010) au evaluat nivelul circulant al celulelor endoteliale progenitoare la pacienții supuși angioplastiei în corelare cu markerii disfuncției endoteliale, inflamației și stresului oxidativ [126]. Conținutul sanguin al CEP estimat înainte de angioplastie este diminuat comparativ cu indicele persoanelor sănătoase, dar după 24 de ore de la manevra PCI s-a decelat o redresare cantitativă pertinentă.

Alte studii au confirmat elevarea nivelului circulant al celulelor endoteliale progenitoare în primele 24 de ore după angioplastie, dar după 4 zile acesta revine la valoarea preintervențională.

Un alt predictor al disfuncției endoteliale este tetrahidrobiopterina, consemnată drept un cofactor al activității catalitice a NOsec.

Carența de tetrahidrobiopterină se corelează în proporție directă cu cantitatea de oxid nitric, precum și cu gradul manifestărilor disfuncției endoteliale. Administrarea tetrahidrobiopterinei s-a impus prin creșterea producției de NO și ameliorarea reactivității endotelii dependente.

Catabolismul exagerat al tetrahidrobiopterinei este o repercusiune a acțiunii mediatorilor răspunsului inflamator și radicalilor liberi de oxigen, iar cofactorul NO intervine drept o manetă importantă de promovare a disfuncției endoteliale iminente acțiunii inflamației sistemice și stresului oxidativ.

Micșorarea tetrahidrobiopterinei la pacienții cu afecțiuni coronariene diabetogene este asociată de creșterea expresiei arginazei-1, care metabolizează L-arginina pe calea ornitinică în detrimentul sintezei de oxid nitric [127]. Nivelul circulant sau activitatea plasmatică a arginazei posedă de asemenea valoare predictivă asupra disfuncției endoteliale și pronosticului evoluției afecțiunilor coronariene.

De menționat că peroxinitritul, format în interacțiunea dintre oxidul nitric și superoxidul anion, este un factor cu acțiune de reducere a cantității tetrahidrobiopterinei, iar pe de altă parte

de majorare a expresiei arginazei-1 și arginazei-2. Aceste procese sunt îndeosebi accentuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Studiul LURIC (*LUDwigshafen RIsk and Cardiovascular Health*) a demonstrat că la pacienții diabetici nivelul circulant al L-argininei este micșorat, iar administrarea aminoacidului exogen conduce la ameliorarea notabilă a funcției endoteliului vascular, reviriment asociat de creșterea afinității receptorilor față de insulină. Micșorarea insulinorezistenței este *per se* o posibilitate de reducere a expresiei citokinelor proinflamatoare, ratei de formare a radicalilor liberi de oxigen, precum și de creștere a tetrahidrobiopterinei [85].

F.Crea și colab. (2014) trec în evidență rolul disfuncției endoteliale în perturbarea motricității arteriolelor coronariene și fenomenului coronarian Gregg, chiar în formatul unui proces de ateroscleroză neaccentuată sau subclinică, fapt ce promovează leziunile ischemice ale miocardului [128].

Îndepărtarea NO_{Sec} din caveola endotelială de agenții vasorelaxanți neuroendocrini (în primul rând de acetilcolină) determină reducerea rezervei funcționale coronariene și compromiterea toleranței pacientului cu cardiopatie ischemică la efort fizic și mental. Totodată, carența de NO declanșează evoluția proceselor de înforșarea complexului intimă-medie inerentă remodelării vasculare.

1.2.2. Efectele pleiotrope ale statinelor în tratamentul cardiovascular

Deși statinele au intrat în cadrul terapeutic al dishomeostaziei circulatorii prin efectul lor hipolipemiant, pozițiile de supremație ale inhibitorilor 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzimA-reductazei sunt la ora actuală datorate efectelor lor pleiotrope.

Efectele pleiotrope ale statinelor sunt independente de efectul de ameliorare a profilului lipidic și sunt proiectate pe mai multe verigi patogenetice importante ale patologiei vasculare și cardiace, care în fond însumă:

- efectul de stimulare a sintezei tetrahidrobiopterinei;
- efectul de segregare și creștere a expresiei NO_{Sec};
- acțiunea antiinflamatoare;
- acțiunea de atenuare a stresului oxidativ;
- efectul antiproliferativ și de inhibiție a migrării celulare;
- efectul antitrombotic;
- efectul de stabilizare a membranei celulare;
- efectul de stabilizare a plăcii ateromatoase;
- efectul de activare a sistemului fibrinolitic.

Y. Hattori și colab. (2003) au demonstrat printre primii acțiunea stimulatorie a statinelor asupra expresiei guanozin-trifosfat ciclin-hidrolazei, un element cheie în lanțul de sinteză a tetrahidrobiopterinei [129]. Acest efect s-a asociat cu majorarea ratei de formare a oxidului nitric, ameliorarea reactivității vasculare endoteliale dependente și micșorarea expresiei NAD(H)-oxidazei membranare.

Statinele induc segregarea NOS din caveola endotelială, ameliorând accesul enzimei la stimulii naturali vasodilatatori. Acetilcolina determină în acest context un efect vasodilatator majorat în arterele periferice și coronariene.

Acțiunea statinelor de segregare a NOsec este asociată de efectul antiinflamator și de stabilizare a plăcii ateromatoase.

Studiul PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) a individualizat predictorii morfologici ai leziunilor coronariene vizavi de riscul evoluției sindromului coronarian acut [130]. Printre predictorii mai importanți explorați prin tehnici de ultrasonografie intravasculară (IVUS) și tomografie angiografică computerizată s-au decelat: fibroateromul cu o capsulă subțire, aria lumenului mai mică de 4 mm², precum și volumul plăcii ≥70%.

Totodată, acumularea macrofagelor în zona ateromului, activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare și stresului oxidativ, expresia selectinelor și integrinelor sunt factori trigger ai procesului inflamator în peretele vascular, fisurarea și/sau ruperea plăcii.

Beneficiul statinelor asupra peretelui vascular este determinat în mod crucial de stabilizarea capșonului ateromului.

Evaluarea statusului morfologic al ateromului coronarian și capșonului acestuia prin IVUS și tomografie optică coerentă a stabilit ameliorarea prin terapia cu statine (*e.g.* pitavastatina) pe o perioadă de 9 luni a indicilor morfologici ai leziunilor coronariene: reducerea semnificativă a indicelui de volum al plăcii, indicelui de volum al incluziunilor lipidelor, precum și creșterea grosimii capșonului cu circa 52 μm [131].

Remarcabil, că îngroșarea capșonului plăcii se urmărește în paralel cu sinteza matricei extracelulare, în special a collagenului fibrilar de tip III, o familie de proteine interstițiale importante în reparația leziunilor peretelui vascular.

Datele mai multor trialuri în care s-au angrenat tehnici sofisticate de vizualizare a leziunilor vasculare au confirmat eficiența statinelor privind stabilizarea plăcii și ameliorarea evoluției leziunilor aterosclerotice.

Astfel, trialurile REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) și ASTEROID (Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular

Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) au demonstrat capacitatea atorvastatinei (doze agresive) și, respectiv, a rosuvastatinei (40 mg/zi) de micșorare a indicelui de volum al plăcii ateromatoase cu până la 6,8% la pacienții cu sindrom coronarian acut [132].

Trialul SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) a confirmat beneficiul acestor două statine asupra leziunilor coronariene, sub tratamentul cărora regresia plăcii s-a decelat în 63-68%, iar rata mortalității s-a coborât până la 1,9% [133].

Diferite cercetări histologice care au vizat caracterul modificării plăcii arterei carotide la acțiunea statinelor pe o perioadă de 3 luni au adus la apel reducerea infiltrării plăcii cu lipide și macrofage, expresiei și activității MMP-2 (metaloproteinazei-2), iar pe de altă parte, creșterea expresiei inhibitorului tisular specific al MMP-2, asociată de sinteza sporită a colagenului fibrilar de tip I și III, remanieri cruciale la conotația fenomenului de stabilizare a plăcii ateromatoase.

În prezent rămâne actuală relația efectelor pleiotrope ale statinelor cu dozajul remediilor.

În acest sens A. Tawakol și colab. (2013) au relatat datele unui studiu dublu-orb, multicentric, în care au fost comparate efectele atorvastatinei administrate în doză mică (10 mg/zi; n=41) și mare (80 mg/zi; n=42) asupra leziunilor arterei carotide, utilizând tomografia computerizată și cea cu emisie de pozitron [134]. Autorii au stabilit după 12 luni un efect semnificativ mai pronunțat al statinei în doză mare, deși deja după 4 luni au fost detectate ameliorări incipiente (*e.g.* reducerea activității plăcii) în ambele loturi de pacienți înrolați.

Autorii consideră că reducerea activității plăcii după 4 luni de tratament în măsură egală pentru ambele doze (mică și agresivă) de atorvastatină este în conexiune cu atenuarea procesului inflamator, asupra căruia indică micșorarea nivelurilor circulante ale markerilor specifici proteina C reactivă înalt senzitivă (PCRhs) și TNF- α .

Efectul de reducere a PCRhs inerent rosuvastatinei a fost pentru prima dată stabilit în trialul JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), care a înrolat persoane aparent sănătoase, cu forme ușoare de dislipidemie, dar cu elevarea PCRhs, confirmând astfel entitatea efectelor pleiotrope ale statinelor ce se manifestă prin reducerea ratei incidenței evenimentelor cardiovasculare majore.

De menționat că PCR este depistată în placa ateromatoasă, atribuindu-se acțiune de activare a macrofagelor și limfocitelor T, care se soldează cu eliberarea excesivă de citokine proinflamatoare, inclusiv a interferonului- γ . Aceasta din urmă activează proteinele p53 și p21, declanșând apoptoza celulelor musculare netede vasculare și macrofagelor, conducând la formarea miezului lipidic și destabilizarea plăcii.

Studii recente au demonstrat capacitatea statinelor de a influența mai multe mecanisme ale răspunsului inflamator, printre care oportunitate se notează inhibiția factorului nuclear-*kappa*B și moleculelor de adeziune intercelulară (*e.g.* ICAM, VECAM).

A.Raza și colab. (2012) au estimat caracterul modificării conținutului seric al TNF-alpha, ICAM-1, precum și rata de extravazare a neutrofilelor care activează inflamația sistemică la pacienții cu operații pe cord deschis la administrarea preoperativă a atorvastatinei și simvastatinei în doze mici (10-30 mg/zi) și mari (40-80 mg/zi) [135].

Statinele în doze mari au micșorat mai concludent nivelul circulant al TNF-alpha și rata extravazării neutrofilelor, iar declinul moleculei solubile de ICAM-1 a avut proporții similare în ambele doze de statine.

Statinele reduc expresia proteinei chemoattractante a monocitelor (MCP-1) și, respectiv, acumularea mononuclearelor în zona neointimei, efectul fiind considerat unul determinant vizavi de acțiunea antiinflamatoare, care la rândul său asigură beneficiile funcționale vasculare și regresia leziunilor aterosclerotice [136, 137]. Acestea din urmă sunt asociate de micșorarea nivelului circulant al PCRhs.

Proteina C reactivă facilitează *per se* adeziunea monocitelor, iar deprecierea ei cantitativă sub acțiunea statinelor se anunță o piesă importantă a efectului lor antiinflamator, nivelul PCR fiind un indiciu plauzibil al eficienței acestora [138].

Trialul MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) a fost unul din primele studii care a trecut în evidență relația dintre nivelul circulant al PCRhs și rata mortalității cardiace (infarct miocardic acut) la bărbații de vârstă medie cu risc cardiovascular.

O meta-analiză a 54 de studii, ERFC (Emerging Risk Factor Collaboration), care a cuprins *per* total 160039 de persoane a consolidat asociația strânsă dintre nivelul circulant al PCRhs și rata evoluției cardiopatiei ischemice și accidentului vascular cerebral, precum și al decesului de cauze cardiovasculare sau generale [139].

Potrivit datelor relatate de L.Zhang și colab. (2010) obținute în cadrul unei meta-analize a mai multor studii clinice, statinele reduc semnificativ PCRhs și ICAM-1 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [140]. Cu toate acestea declinul concentrației serice a TNFa-alpha și IL-6 nu s-a constatat a fi veritabil.

Efectul antiinflamator al statinelor este vizat drept o interfață a acțiunii lor de atenuare a stresului oxidativ și modulare a statusului trombotic. În acest context este importantă creșterea capacității antioxidante totale sub acțiunea statinelor (*e.g.* atorvastatină) atestată la pacienții cu cardiopatie ischemică [141].

Sunt oportune evidențele recent relatate de G.Moon și colab. (2014) privind reducerea nivelurilor circulante ale produselor de peroxidare a lipidelor și produselor proteice sub tratamentul cu statine (rosuvastatina, 20 mg/zi) la pacienții cu leziuni aterosclerotice ale vaselor cerebrale și riscul real de stroke [142].

Statinele reduc intensitatea stresului oxidativ prin mai multe mecanisme [143]:

1. Creșterea producției de NO și respectiv a A-nitrosilării enzimelor proteice antioxidante, cum ar fi, tioredoxina, potențând captarea radicalilor liberi de oxigen.
2. Reducerea acumulării celulelor proinflamatoare, care sunt surse importante ale RLO.
3. Micșorarea expresiei factorului catalitic (gp91-phox) al NADH-oxidazei (nicotinamid adenin dinucleotid oxidază) membranare și inhibiția producției de NO.
4. Activarea oxigenazei hematiilor, conducând la formarea bileverdinei, care posedă acțiune antioxidantă.
5. Inhibiția translocării factorului citoplasmatic Rac-1 la suprafața plasmolemei, unde intră în componența NADH-oxidazei. Remarcabil, că TNF- α induce activarea stresului oxidativ prin stimularea NADH-oxidazei membranelor celulelor endoteliale și musculare netede vasculare. Prin urmare există o interdependență între repercusiunile statinelor proiectate asupra răspunsului inflamator și stresului oxidativ.
6. Diminuarea sintezei angiotensinei II și endotelinei-1, deci a factorilor cu acțiune prooxidantă.

Efectele antioxidante ale statinelor atenuează expresia citokinelor proinflamatoare, moleculelor de adeziune intercelulară și a metaloproteinazelor matricei extracelulare, precum și activarea plachetelor, care rezultă în acțiune antitrombotică.

Rolul efectului antioxidant în promovarea acțiunii antiinflamatoare a statinelor este dovedită prin augmentarea beneficiilor statinelor la pacienții cu afecțiuni coronariene în contextul suplinirii lor cu Co-Q10 [144].

Efectele antiinflamatoare și antioxidante, precum și de stimulare a apoptozei celulare în doze mari, au determinat în fond aplicarea lor în tratamentul cancerului [145].

Sub aspectul beneficiilor determinate de efectele pleiotrope, statinele continuă să fie subiectul abordării terapeutice la pacienții supuși angioplastiei cu implantare de stent, în scopul prevenirii evoluției evenimentelor cardiovasculare majore care se dezvoltă la o rată înaltă (35-55%) după PCI, inclusiv infarctul miocardic acut (IMA).

A. Nusca și colab. (2010) au comunicat, în acest sens, eficiența administrării preintervenționale a atorvastatinei privind riscul evoluției periprocedurale a IMA [146].

Aplicarea atorvastatinei în doze mari chiar pe o perioadă preintervențională scurtă reduce concludent rata IMA în primele 48 de ore după PCI.

Rata incidenței evoluției periprocedurale a IMA se notează la cote de 10-40% și se remarcă prin faptul că poate fi însoțită de elevări neaccentuate ale markerilor specifici (troponinele T, I și creatinkinaza-MB). Cauzele majore ale IMA se referă în fond la disecție, tromboză, tromboembolie distală arterei coronariene și sindromul „no-reflow”.

J. Herrmann și colab. (2002) au constatat că administrarea preintervențională a diferitor statine pe o perioadă >1 săptămână reduce semnificativ riscul IMA și nivelurile sanguine ale creatinkinazei-MB [147].

Studiul ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) a fost primul trial randomizat, placebo-controlat, dublu orb, care a demonstrat beneficiul administrării atorvastatinei (40 mg/zi) pe o perioadă preintervențională de 7 zile asupra evoluției IMA după PCI [148].

G.Mood au constatat în cadrul unei meta-analize a 6 trialuri randomizate că pretratarea PCI cu statine reduce semnificativ incidența postintervențională a IMA: 3 vs 5,2% (statină vs placebo), precum și rata mortalității de toate cauzele: 2 vs 2,3% (statină vs placebo) [149].

Importante sunt rezultatele obținute în trialul randomizat NAPLES II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events II), care au demonstrat că chiar o singură administrare a atorvastatinei în doză mare (80 mg/zi) cu 24 de ore înainte de PCI se impune benefic asupra riscului evoluției periprocedurale a IMA [150]. Incidența elevării nivelului sanguin al creatinkinazei-MB la cote de 3 ori mai mică în lotul pacienților (n=338) cu atorvastatină față de lotul control (n=330): 9,5 vs 15,8%, p=0,014.

Interesant, o analiză *post hoc* a trialului a depistat un efect cardioprotector al atorvastatinei mai concludent la pacienții cu valori bazale (preintervenționale) ale PCR crescute.

Studiul PCI-PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) a cercetat efectele comparative ale administrării atorvastatinei în doză mare (80 mg/zi) și rosuvastatinei în doză moderată (40 mg/zi) asupra supraviețuirii pacienților după PCI (n=2868), ratei IMA, restenozei intra-stent și a revascularizării repetate [151]. Analiza finală a scos în evidență beneficiul superior al statinei administrate în doză mare.

Studiul ARMYDA-ACS (The ARMYDA-Acute Coronary Syndromes) a evaluat efectul atorvastatinei administrată la 86 de pacienții cu SCA (<48 ore) în doză de 80 mg cu 12 ore pre-PCI și 40 mg cu 2 ore pre-PCI asupra evoluției post-PCI a ECVI (rata mortalității, IMA și restenozei intra-stent) pe o perioadă de 30 de zile în comparație cu datele lotului control (85 de

pacienții fără statine) [152]. Incidența cumulativă a ECVM a fost net inferioară în lotul pacienților care au administrat statină: 5 vs 17%; $p=0,01$.

Efectul atorvastatinei s-a manifestat și printr-un declin în prima lună după PCI a nivelului circulant al PCR comparativ cu markerul control.

Efecte similare au fost obținute și de către K. Yun și colab. (2009) care au administrat 40 mg de rosuvastatină cu 16 ore înainte de angioplastie la pacienții cu sindrom coronarian acut [153]. Incidența ECVM în primele 30 de zile după PCI a fost semnificativ mai mică în lotul cu rosuvastatină: 6,7 vs 15,9%; $p=0,002$.

Important, că într-un studiu ulterior S.Cai și colab. (2010) de asemenea au confirmat beneficul statinelor asupra riscului ECVM după angioplastie [154].

Cu toate acestea, multe opțiuni legate de tratamentul postintervențional al statinelor administrate în doze mari și mici nu sunt pe deplin stabilite în vederea aprecierii eficienței prevenirii ECVM la o distanță mare (*e.g.* 12 luni).

Rămâne actuală și abordarea efect răspunsului inflamator estimat prin dinamica postintervențională a markerilor specifici (în primul rând PCRhs), inclusiv în funcție de diabet zaharat, vârstă și gender.

Totodată, este oportună și evaluarea acțiunii statinelor asupra incidenței ECVM după PCI în contiguitatea influenței lor asupra markerilor inflamației sistemice.

Trialul IBIS-4 (Integrated Biomarkers and Imaging Study) a relatat recent (2015) eficiența terapiei agresive și îndelungate cu statine (rosuvastatină, 40 mg/zi, 13 săptămâni) la pacienții cu IMA cu elevarea segmentului ST, manifestată prin regresia aterosclerozei arterelor coronariene dispensabile de zona de infarct prin intermediul ultrasonografiei intravasculare [22]. Beneficiul respectiv se consideră a fi determinat, în primul rând, de acțiunea antiinflamatoare a tratamentului agresiv al statinelor, deși nu poate fi încă explicat efectul minor asupra leziunilor coronariene din zona infarctului miocardic.

1.3. Concluzii la capitolul 1

1. Activarea inflamației sistemice în afecțiunile cardiovasculare este determinată de creșterea expresiei factorului de transcripție *NF-kappaB*, care conduce la creșterea sintezei citokinelor proinflamatoare și moleculelor de adeziune intercelulară, consecința oportună fiind sechestrarea celulelor proinflamatoare circulante (neutrofile, monocite) în zona subendotelială și extravazarea lor în miocard.
2. Impactul patogenetic al inflamației sistemice asupra homeostaziei circulatorii se datorează acțiunii ei de declanșare și exacerbare a disfuncției endoteliale, activare a stresului oxidativ și

statusului protrombotic, reorganizare a matricei extracelulare, stimulare a migrării, hiperplaziei și hipertrofiei celulare.

3. Diabetul zaharat, dislipidemiile, tabagismul, sindromul metabolic, hiperhomocisteinemia sunt factori de risc cardiovascular care prin multiple mecanisme activează răspunsul inflamator.
4. Proteina C reactivă și citokinele proinflamatoare (TNF-alpha, IL-1, IL-6) sunt mediatorii principali ai diseminării procesului inflamator și se consemnează drept predictorii importanți ai pronosticului afecțiunilor cardiovasculare.
5. Disfuncția endotelială are un rol oportun în evoluția leziunilor vasculare și remodelării coronariene după revascularizarea miocardului prin angioplastie, mecanismele principale fiind determinate de activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, migrării și proliferării celulelor musculare netede vasculare, expresiei citokinelor proinflamatoare și periclitatea sistemului intrinsec de stabilizare a plăcii aterogene.
6. Predictorii de bază ai disfuncției endoteliale sunt micșorarea oxidului nitric, celulelor progenitoare endoteliale, tetrahidrobiopterinei, ratei dilatării arterei brahiale mediate de flux, precum și creșterea complexului intimă-medie.
7. Statinele sunt remediile de bază privind tratamentul disfuncției endoteliale, iar beneficiul efectelor lor pleiotrope, în special al dozelor agresive, se traduce prin reducerea ratei evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie, regresia plăcii ateromatoase, atenuarea stresului oxidativ și inflamației sistemice, precum și ameliorarea reactivității vasculare datorită segregării NOsec din caveola endotelială.

Problema de cercetare care derivă din analiza situației din domeniu constă în aprecierea rolului IS în evoluția EVCM la pacienții supuși angioplastiei coronariene, precum și relației markerilor ei specifici principali cu genderul, vârsta și diferiți factori de risc cardiovascular.

Direcțiile de cercetare iminente problemei abordate sunt studierea markerilor inflamației sistemice în funcție de diferiți factori de risc cardiovascular, precum și a diferitor doze și modalități de administrare a simvastatinei la pacienții supuși angioplastiei coronariene. O altă entitate a acesteia constă în evaluarea posibilităților de reducere pertinentă a riscului evenimentelor cardiovasculare majore prin intermediul administrării dozelor mari de simvastatină după PCI pe o perioadă de 1 lună și mai mult. În plus se anunță oportun studiul *in vitro* al efectelor atenuării IS via acțiunii antagonistului TNF-alpha (TNF-alpha-McAb) asupra fenomenului coronarian Gregg, precum și reactivității cordului la acțiunea factorilor inotropi, efortului hemodinamic și sindromului ischemie-reperfuzie.

În contextul celor expuse a fost consemnat scopul studiului:

Evaluarea inflamației sistemice la pacienții supuși angioplastiei coronariene, relației ei cu evenimentele cardiovasculare majore postintervenționale, eficienței tratamentului cu simvastatină, precum și a efectului *in vitro* al inhibiției TNF- α asupra disfuncției cardiace diabetogene.

Obiectivele cercetării sunt:

1. Evaluarea nivelurilor circulante ale citokinelor proinflamatoare (*e.g.* proteinei C reactive și proteinei C reactive înalt senzitive, factorului de necroză tumorală α , interleukinei-6, interleukinei-8, interleukinei-10, interleukinei-18, factorului nuclear κ B) și ale chemokinelor proinflamatoare (proteinei chemoattractante a monocitelor-1, selectinelor P și E) la pacienții eligibili la angioplastie coronariană, precum și caracterul modificării lor în cazul dezvoltării la distanță a evenimentelor cardiovasculare majore după intervenția coronariană percutană.
2. Evaluarea acestor markeri, în special a proteinei C reactive înalt senzitive, în ajustare cu vârsta, genderul, diabetul zaharat, dislipidemiile, obezitate și alți factori de risc cardiovascular pentru a identifica valoarea lor predictivă vizavi de riscul evenimentelor cardiovasculare majore.
3. Aprecierea efectelor simvastatinei administrate în doze mari atât în perioada preintervențională, cât și după angioplastie coronariană la distanța de 1 lună și mai mult asupra ratei evenimentelor cardiovasculare majore și dinamicii markerilor inflamației sistemice.
4. Estimarea efectelor cardiovasculare și coronariene ale inhibiției inflamației sistemice prin intermediul administrării antagoniștilor factorului de necroză tumorală α (*e.g.* infliximab), interleukinei-6 (*e.g.* tocilizumab), precum și a receptorilor solubili ai factorului de necroză tumorală α (*e.g.* etanercept).

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Reperele studiului clinic

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

În conformitate cu obiectivele studiului au selecția pacienților s-a realizat în contextul următoarelor criterii:

Criteriile de includere:

- Pacienții cu angină pectorală stabilă
- Stenoza 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
- Insuficiența renală cu creatinina >130 mcmol/l
- Insuficiență hepatică
- Alergie la contrast
- Insuficiența cardiacă cu FE $<30\%$
- Sarcina în perioada pre-PCI de până la 6 luni
- Maladiile sistemice, infecții bacteriene și virale

Indicii clinici-paraclinici principali în estimarea de ansamblu a pacienților sunt prezentați în tab. 2.1.

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 evaluat prin metoda de glucozoxidare a fost $>7,0$ mmol/L.

Rata dislipidemie și hipertensiunii arteriale esențiale (HTA) a fost destul de înaltă, marcând în medie 82 și, respectiv, 84%. Dislipidemia a fost caracterizată în fond prin elevarea nivelurilor circulante ale trigliceridelor și colesterolului LDL.

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 biconariene au urmat la rată de 22,1%, iar leziunile moniconariene au fost stabilite numai în 8,6%.

Utilizarea stenturilor DES s-a acceptat mai frecvent (la 86 de pacienți), iar stenturile BMS – la 55 de pacienți.

În perioada preintervențională administrarea statinelor în doza de 20 mg/zi s-a realizat la 80 de pacienți (57,14%), statinele principale utilizate fiind simvastatina și atorvastatina.

Tabelul 2.1. 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 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	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 triconariene	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.

În funcție de modalitatea de tratament cu simvastatină (i.e. doza și timpul de administrare) 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 continuare pe perioada postintervențională de supraveghere (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 (80 mg/zi) s-a respectat pe parcursul de o lună după PCI, în continuare fiind administrată pe restul perioadei de supraveghere 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.

Așadar, în perioada postintervențională majoritatea pacienților (n=114, 86,3%) au administrat simvastatină (Figura 2.1).

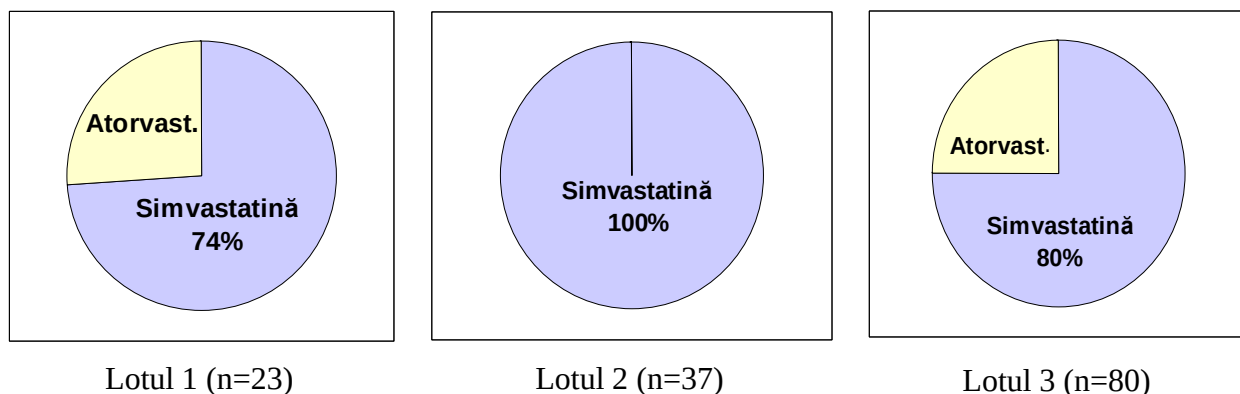


Fig. 2.1. Rata de administrare a simvastatinei în loturile de studiu perioada postintervențională.

Tratamentul cardiovascular administrat la pacienții din lotul general pe perioada postintervențională (12 luni) este specificat în tab.2.2.

Tabelul 2.2. 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

Potrivit obiectivului central al studiului inflamația sistemică s-a evaluat prin determinarea la toți pacienții a nivelurilor circulante ale 3 markeri specifici principali: PCRhs, IL-6 și TNF-alpha. 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 modalitatea de tratament cu simvastatină.

Determinarea valorii serice a PRChs s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică sandwich-ELISA (grila cu 96 de godeuri) bazată pe utilizarea anticorpilor către determinanta antigenică specifică inerentă proteinei C reactive preluați de la șoricei. Prin titrarea cu reagentul de tetrametilbenzidină se obține colorarea probei în albastru și ulterior în galben, iar concentrația

PCR se estimează direct proporțională cu intensitatea culorii detectată spectrofotometric la lungime undei de 450 nm. Spre deosebire de markerul simplu PCR care impune un pas de deviere de 2,1 mg/L, variația minimală a PCRhs a constituit 0,1 mg/L.

Interleukina-6 a fost apreciată de asemenea prin metoda imunoenzimatică ELISA cu kitul de reactive IM1120 (Beckman Coulter Company, Germania). Mostrele de ser au fost incubate cu anticorpi monoclonali către IL-6 și calibrate în diapazonul 12,3-1000 pg/ml. Intensitatea colorării este direct proporțională cu cantitatea markerului, coeficientul de variație fiind <4,5% .

Determinarea factorului de necroză tumorală alpha a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică ELISA cu kitul de reactive IM1121 (Beckman Coulter Company, Germania). Mostrele de ser au fost incubate cu anticorpi monoclonali către TNF-alpha și calibrate în diapazonul 15,6-1000 pg/ml. Intensitatea colorării este direct proporțională cu cantitatea markerului, coeficientul de variație fiind <6,5% .

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).

Determinarea profilului lipidic s-a efectuat în sângele preluat postprandial (12 ore) din vena cubitală. Valorile serice ale colesterolului total și colesterolului-HDL s-au apreciat prin metoda enzimatică fotometrică, iar triglicetidele prin metoda enzimatică calorimetrică cu aplicarea glicerol 3-fosfatoxidazei. Concentrația colesterolului-LDL s-a calculat după formula Friedewald: $\text{colesterolul-LDL} = \text{colesterolul total} - \text{colesterolul-HDL} - (\text{trigliceridele}/2,2)$. La fiecare pacient dislipidemia s-a validat în contextul prezenței factorilor de risc cardiovascular în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie.

Rata evenimentelor cardiovasculare majore s-a evaluat în perioada postintervențională prin suma decesului, IMA, AVC, trombozei și restenozei intra-stent, apariției anginei pectorale instabile, care a fost raportată la numărul de pacienți din:

- Lotul general
- Loturile cu simvastatină
- Lotul de bărbați (n=102)
- Lotul de femei (n=38)
- Lotul pacienților cu DZ (n=33).

Caracteristica clinică a pacienților cu diabet zaharat este prezentată în tab. 2.3.

Tabelul 2.3. Caracteristica clinică a pacienților cu și fără diabet zaharat

Indice	Cu diabet zaharat	Fără diabet zaharat
	n (%)	n (%)
Vârsta (ani)	54,3±1,5	58,1±1,2
Bărbați	21 (63,6)	81 (75,7)
Femei	12 (36,3)	26 (24,3)
Dislipidemii	30 (90,9)	86 (80,37)
Hipertensiune arterială	31 (93,9)	87 (81,3)
Obezitatea (IMC≥30 kg/m ²)	31 (93,9)	90 (84,1)
Stenturi DES (farmacologic active)	33 (100)	53 (49,53)
Stenturi BMS (metalice)	0	55 (51,4)
Leziuni monocoronariene	0	12 (11,21)
Leziuni bicoronariene	7 (21,21)	24 (22,43)
Leziuni triconariene	26 (78,79)	71 (66,35)
Tratament pre-PCI cu simvastatină ≥30 zile	12 (36,36)	68 (63,55)
Colesterolul total (mmol/L)	5,89±0,34	5,24±0,24
Colesterolul-LDL (mmol/L)	3,76±0,23	3,19±0,12
Colesterolul-HDL (mmol/L)	1,09±0,05	1,29±0,05
Trigliceridele (mmol/L)	2,77±0,11	2,02±0,09

Notă: LDL - lipoproteine cu densitate moleculară joasă; HDL - lipoproteine cu densitate moleculară înaltă; IMC - indicele masei corporale; pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane.

Astfel, la pacienții cu DZ rata dislipidemiilor, HTA și obezității este mai mare, iar indicii profilului lipidic excelează prin valori mai aterogene. Totodată, de menționat superioritatea incidenței leziunilor triconariene (78,79 vs 66,35%) și absența leziunilor monocoronariene. Toți pacienții cu DZ au fost supuși angioplastiei cu implantarea stenturilor medicamentoase.

Particularitățile clinice în funcție de gender sunt prezentate în tab. 2.4.

Tabelul 2.4. Caracteristica clinică a pacienților în funcție de gender

Indice	Bărbați (n=102)	Femei (n=38)
	n (%)	n (%)
Vârsta (ani)	56,2±1,7	57,5±1,9
Dislipidemii	85 (83,33)	31 (81,58)
Hipertensiune arterială	90 (88,23)	28 (73,68)
Obezitatea (IMC≥30 kg/m ²)	31 (93,9)	90 (84,1)
Diabet zaharat tip 2	21 (20,59)	12 (31,58)
Stenturi DES (farmacologic active)	56 (54,9)	30 (78,95)
Stenturi BMS (metalice)	46 (45,1)	9 (23,68)
Leziuni monocoronariene	8 (7,84)	4 (10,52)
Leziuni bicoronariene	22 (21,57)	9 (23,68)
Leziuni triconariene	72 (70,58)	25 (66,35)
Tratament pre-PCI cu simvastatină ≥30 zile	60 (58,82)	20 (52,63)
Colesterolul total (mmol/L)	5,44±0,29	5,32±0,33
Colesterolul-LDL (mmol/L)	3,48±0,21	3,26±0,22
Colesterolul-HDL (mmol/L)	1,14±0,06	1,22±0,11
Trigliceridele (mmol/L)	2,63±0,13	2,17±0,18

Notă: IMC - indicele masei corporale; LDL - lipoproteine cu densitate moleculară joasă; HDL - lipoproteine cu densitate moleculară înaltă; pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane.

Analiza acestora remarcă o rată mai mare de DZ la femei (31,58 vs 20,59%), iar la bărbați s-au decelat mai multe cazuri de HTA.

Tratamentul preintervențional cu simvastatină ≥ 30 zile a fost la cote egale realizat în loturi: 58,82% (bărbați) vs 52,63% (femei).

De asemenea este de menționat că profilul lipidic atestat la pacienții înainte de angioplastie nu a diferit în funcție de gender.

Leziunile triconariene s-au identificat mai frecvent, dar nesemnificativ (în medie cu 6%) la bărbați: 70,58 vs 66,35%.

Analiza statusului clinic preintervențional al pacienților care pe perioada de supraveghere au dezvoltat ECVm demarcă la aceștia un paten mai compromis (tab. 2.5).

Tabelul 2.5. Caracteristica clinică a pacienților în funcție de prezența evenimentelor cardiovasculare majore

Indice	ECVM (n=45)	Fără ECVm (n=95)
	n (%)	n (%)
Vârsta (ani)	57,4 $\pm$ 2,9	56,5 $\pm$ 1,7
Bărbați	38 (84,44)	64 (67,37)
Femei	7 (15,56)	31 (32,63)
Dislipidemii	45 (100)	71 (74,74)
Hipertensiune arterială	45 (100)	73 (76,84)
Obezitatea (IMC ≥ 30 kg/m ²)	45 (100)	76 (80)
Stenturi DES (farmacologic active)	31 (68,89)	55 (57,89)
Stenturi BMS (metalice)	14 (31,11)	41 (43,16)
Leziuni mononariene	2 (4,44)	10 (10,53)
Leziuni biconariene	15 (33,33)	16 (16,84)
Leziuni triconariene	28 (62,22)	69 (72,63)
Tratament pre-PCI cu simvastatină ≥ 30 zile	27 (60)	53 (55,79)
Colesterolul total (mmol/L)	5,96 $\pm$ 0,37	5,16 $\pm$ 0,27
Colesterolul-LDL (mmol/L)	3,92 $\pm$ 0,28	3,13 $\pm$ 0,14
Colesterolul-HDL (mmol/L)	1,02 $\pm$ 0,1	1,35 $\pm$ 0,08
Trigliceridele (mmol/L)	2,91 $\pm$ 0,23	2,08 $\pm$ 0,1

Notă: ECVm - evenimente cardiovasculare majore; IMC - indicele masei corporale; LDL - lipoproteine cu densitate moleculară joasă; HDL - lipoproteine cu densitate moleculară înaltă; pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane.

Metodele instrumentale utilizate au inclus: ECG, EcoCG, testul cu efort fizic, angiocoronarografia.

Examenul ECG s-a efectuat utilizând electrocardiograful cu 3 canale Cardimax FX – 326 U (Fukuda Denshi, Japonia) în 12 derivații standard.

Examenul EcoCG s-a efectuat utilizând aparatul Siemens Sonoline Versa Plus (Germania) în regimul M-mode și Doppler color. Statusul funcțional și remodelarea cordului s-au estimat prin intermediul următorilor indici: dimensiunii cavității atriului stâng și atriului drept,

diametrului telesistolic al ventriculului stâng, diametrului telediastolic al ventriculului stâng și drept, grosimii peretelui posterior al VS și septului interventricular, precum și al fracției de ejeție a VS. Regurgitățile valvulare au fost estimate prin metoda Doppler continuu și Doppler color.

Testul de efort a fost efectuat conform protocolului Bruce. Testul Treadmill a fost cuantificat în METs, iar testul prin aplicarea cicloergometrului în Watts (W). Electrocardiograma în timpul testului de efort s-a înregistrat în 3-6 derivații continuu. Testul de efort pozitiv a fost apreciat conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie.

Angiocardonarografia s-a realizat utilizând angiograful „Coroscop Plus” (SIEMENS, Germania) sau „Innova 2100 IQ” (General Electric, SUA), performat cu sistem digital de prelucrare și păstrare a imaginii.

Conform protocolului de evaluare a pacientului în cadrul studiului indicii clinici și paraclinici (markerii inflamației sistemice, indicii profilului lipidic, ECG, EcoCG) au fost estimați în următoarele etape: preintervențional (nemijlocit înainte de angioplastie), 72 de ore după revascularizare, precum și la distanța de 1, 3, 6 și 12 luni după angioplastie.

Cazurile de restenoză intra-stent la pacienții cu prezentările clinice iminente au fost confirmate prin angiocardonarografie.

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 afecțiune cardiacă diabetogenă.

Modelul de afecțiune cardiacă diabetogenă s-a reprodus în formatul clasic prin administrarea i/peritoneală a streptozotocinei timp de 5 zile în doza de o priză - 50 mg/kg (*i.e.* doza cumulativă 250 mg) [155, 156].

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

- ▶ răspunsului inotrop al cordului izolat la acțiunea în diferite concentrații a factorilor neuroendocrini naturali: noreprinfinei (NE), ET-1 și angiotensinei II (Ang II);
- ▶ răspunsului heterometric și homeometric al cordului în efortul hemodinamic prin volum și rezistență, modelat prin elevarea presiunii umplere a atriului stâng și a estuarului aortic;
- ▶ reactivitatea sistemului coronarian la acțiunea factorilor vasotropi cu acțiune vasorelaxantă și vasoconstrictoare, cum ar fi acetilcolina (Ach), bradikinina (Br), adenzina (Ad), ET-1 și NE în diferite concentrații;
- ▶ contracturii ischemice a miocardului la clamparea aortei timp de 30 min, precum și

capacității de restabilire funcțională a cordului izovolumic în perioada de reperfuzie (45 min), monitorizând dinamica presiunii telediastolice a ventriculului stâng.

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 Figura. 2.2. și Figura. 2.3.

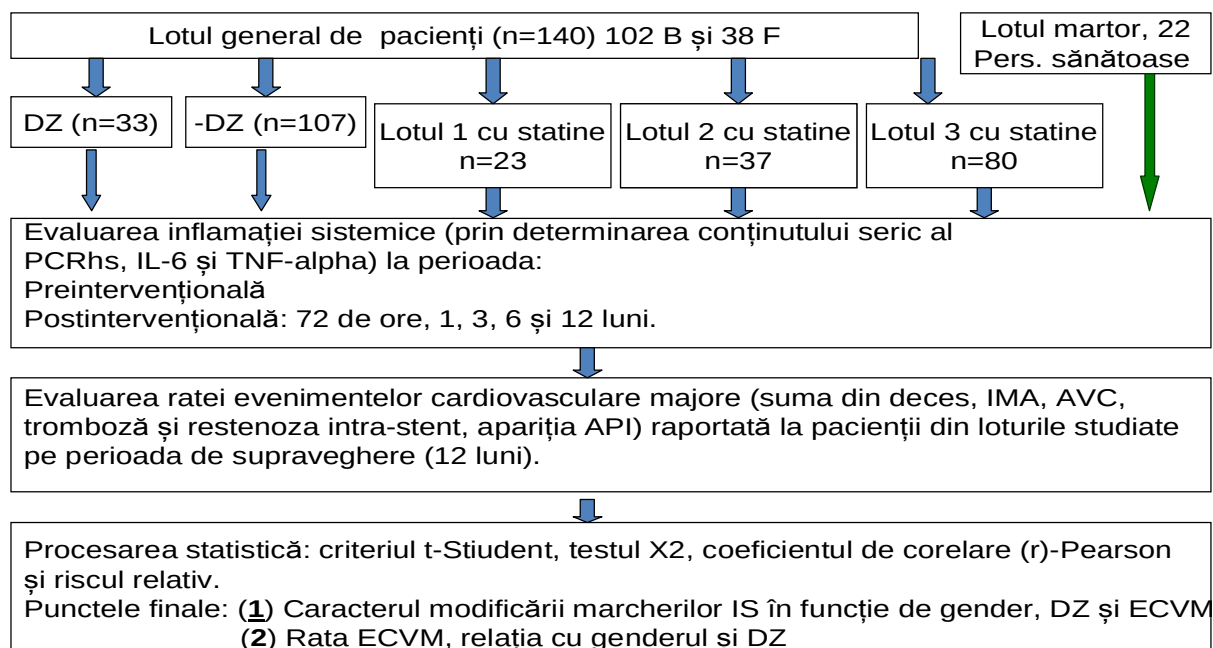


Fig. 2.2. Design-ul studiului clinic

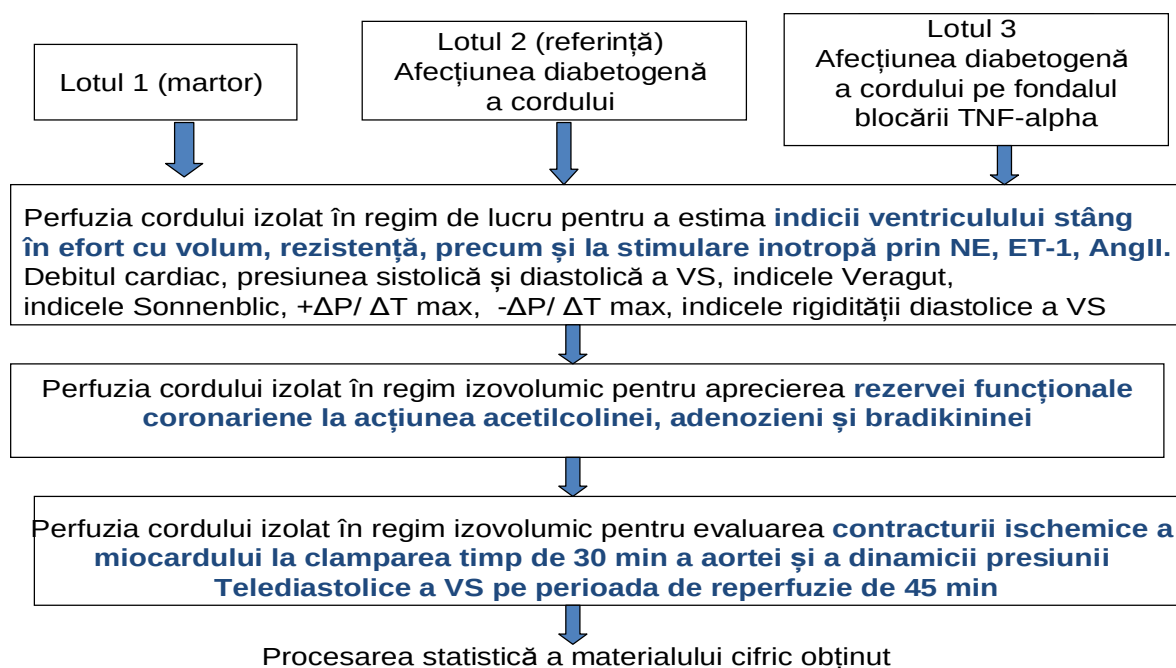


Fig. 2.3. Design-ul studiului experimental

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 [157].

Semnificația discrepăței statistice între loturi a fost estimată utilizând coeficientul de încredere t-Student.

Pentru determinarea acestuia s-au calculat valorile mediei aritmetice (M), ale erorii medii a mediei aritmetice (m) și ale sumei devierilor pătrate (α) conform formulelor (2.1) (2.2) și (2.3):

$$M = \frac{v_1 + v_2 + v_n}{n}, \quad (2.1)$$

unde v este valoarea absolută a variabilei din rândul varițional; n este numărul de variabile;

$$\alpha = (v_1 - M)^2 + (v_2 - M)^2 + (v_n - M)^2, \quad (2.2)$$

$$m = \sqrt{\frac{\alpha}{n \times (n-1)}} \quad (2.3)$$

Valoarea coeficientului de încredere t se calculat după formula (2.4):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.4)$$

când numărul de variabile din loturile comparat a fost este egal; sau după formula (2.5):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{S} \quad (2.5)$$

când numărul de variabile din loturile comparat a fost diferit, unde S a fost eroarea sumară, care s-a calculat după formula (2.6):

$$S = \sqrt{\frac{\alpha_1 + \alpha_2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}} \quad (2.6)$$

Probabilitatea erorii a fost calculată utilizând tabelele speciale pentru valoarea p în funcție de valoarea coeficientului de încredere t . Devierea valorii medii a indicelui explorat față de valoarea de referință (sau martor) se consideră statistic semnificativă, dacă probabilitatea erorii nu depășește 5%, deci $p < 0,05$.

Analiza corelativă a datelor s-a efectuat prin estimarea coeficientului de corelare r conform formulei 2.7:

$$r = \frac{\sigma}{\sqrt{\alpha x \cdot \alpha y}} \quad (2.7)$$

unde: σ este suma produselor devierilor centrale din rândurile variaționale ale loturilor 1 și 2, iar α este suma pătratelor devierilor centrale din aceste rânduri, calculată conform formulei 2.8:

$$\sigma = \sum (x - M_x) * (y - M_y) \quad (2.8)$$

unde: M_x și M_y reprezintă media aritmetică respectiv din lotul 1 și 2, iar x și y reprezintă valoarea variabilelor din aceste rânduri variaționale.

Semnificația corelației s-a apreciat conform formulei 2.9:

$$t_r = Z \sqrt{n - 3} \quad (2.9)$$

unde: n este numărul de variabile din rândul variațional, iar Z este variabila auxiliară, valoarea căreia este specificată din tabel, în corespundere cu valoarea r determinată anterior.

Dacă $t_r > 2,58$, atunci $p < 0,01$. Dacă $t_r > 1,56$, atunci $p < 0,05$.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Diabetul zaharat de tip 2 s-a consemnat în lotul general ($n=140$) la 33 de pacienți (23,57%) dintre care 21 au fost bărbați (63,6%).
2. Rata factorilor de risc cardiovascular, cum sunt dislipidemia și hipertensiunea arterială s-a cuprins între cote medii de 82-84%.
3. La pacienții din lotul nostru de studiu supuși angioplastiei au dominat concludent leziunile tricoloronariene (69,3%), acestea fiind urmate în descreștere de leziunile bi- și monocoronariene.
4. Stenturile DES au fost implantate în 61,43% cazuri.
5. Nivelurile circulante ale proteinei C reactive înalt senzitive, interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha determinate prin metoda ELISA au fost repere de evaluare a inflamației sistemice la estimarea preintervențională, cât și pe perioada postintervențională de 12 luni.
6. Rata evenimentelor cardiovasculare majore evaluate după angioplastie (12 luni) a derivat din suma cazurilor de deces, tromboză și restenoză intra-stent, infarctul miocardic acut, apariție a anginei pectorale instabile și accidente vasculare cerebrale, raportată la numărul total de pacienți supuși angioplastiei în loturile formate.
7. Simvastatina în doza maximă (80 mg/zi) a fost administrată postintervențional pe o perioadă de 1 lună la un lot de 37 de pacienți.

8. Aprecierea *in vitro* a efectului inhibiției a factorului de necroză tumorală alpha s-a studiat la șobolanii albi de laborator cu afecțiune cardiacă diabetogenă reprodusă prin streptozotocină, utilizând metode de perfuzie a cordului izolat în regim de lucru, precum și regim izovolumic.
9. Efectul anticorpului monoclonal al factorului de necroză tumorală alpha s-a stabilit prin estimarea răspunsului homeometric și heterometric al cordului izolat la efort hemodinamic prin volum și rezistență, a răspunsului inotrop la acțiunea norepinefrinei, endotelinei-1 și angiotensinei II, fenomenului coronarian Gregg, precum și a funcționalității miocardului în sindromul ischemie-reperfuzie.
10. Procesarea statistică a materialului cifric a avut la bază utilizarea criteriului t-Student parametric și non-parametric, coeficientului de corelare Pearson-Bravis, precum și riscul relativ.

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

Inflamația sistemică nespecifică, tratată prin diverse evenimente celulare și moleculare care se produc în spațiul interstițial al organului și membrana celulară determinate de mai multe categorii de mesageri, este vizată drept un mecanism important al patologiei vasculare și cardiace. Declanșarea și exacerbară evoluției leziunilor vasculare aterosclerotice și remodelarea consecventă a arterelor periferice și coronariene este concepută în plan conceptual prin prisma factorilor ce contribuie direct sau intermediar la sustenabilitatea răspunsului inflamator nespecific. Deși celulele hematogene proinflamatoare sunt componentele lui de bază, factorii de inițiere și control al ratei migrării și cantonării acestora în spațiul subendotelial sunt citokinele proinflamatoare, inclusiv cu efect chemoatractant, precum și moleculele de adeziune intercelulară.

Evidențele acumulate aduc la apel în acest context semnificația patogenetică deosebită a interleukinelor proinflamatoare (*e.g.* IL-1, IL-6, IL-18), TNF-alpha și PCR, care se impun nu numai drept factori trigger ai procesului inflamator, dar și de diseminare a acestuia, determinând, astfel, diferite complicații vasculare îndepărtate de locul *per se* al injuriilor inflamatoare (*e.g.* ACV la pacienții cu leziuni coronariene și miocardice). Sub acest aspect citokinele proinflamatoare au câștigat sufragiile nu numai de marker al inflamației, dar și de predictor al riscului complicațiilor circulatorii severe, completând algoritmul de diagnostic și prognoză a pacientului cu patologie cardiovasculară.

Expresia și controlul cantitativ al citokinelor proinflamatoare este un proces complicat, întrucât mai multe tipuri de celule (*e.g.* endoteliocitul, miocitul neted vascular, cardiomiocitul, macrofagul, fibroblastul, monocitul, limfocitul etc.) sunt capabile să realizeze sinteza lor, iar stimulii implicați nu sunt pe deplin elucidați. Chiar și proteina C reactivă este dovedită în prezent a fi formată în formă solubilă nu numai de hepatocite (calea clasică), dar și local (*e.g.* miocitul neted coronarian, placa ateromatoasă, neuroni, celule epiteliale etc.) fapt ce conferă acestei penta-proteine proprietăți multifuncționale. Se sugerează rolul IL-1, IL-6 și IL-17 în sinteza extrahepatică a PCR, care nu influențează notabil nivelul circulant al markerului, dar modifică conținutul lui tisular. Având o perioadă de înjumătățire de circa 19 ore, cantitatea serică a PCR reacționează prompt la diferite injurii de organ fiind dublată deja după 8 ore de la impact, atingând concentrația maximă la distanța de 48-50 ore. Evident, că în cazul unui proces inflamator indus prin flogogeni biologici rata creșterii PCR în ser este de 50-100 ori peste nivelul inherent răspunsului inflamator nespecific (ea fiind implicată în activarea complementului, receptorului Fc și lezarea *per se* a microorganismului).

În conformitate cu obiectivele studiului se anunță oportun evaluarea dinamicii PCR, precum și a IL-6 și TNF- α la pacienții cu leziuni coronariene severe pe o perioadă de 12 luni după manevra de angioplastie cu implantare de stent în vederea evidențierii rolului răspunsului inflamator nespecific în patogenia evenimentelor cardiovasculare majore. Totodată, este inteligibilă relația dintre acești marcheri și genderul pacienților, precum și așa factor de risc cardiovascular independent, cum este diabetul zaharat.

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

Estimarea nivelurilor serice ale acestor marcheri s-a realizat pe un lot de 140 de pacienții inițial procedurii de PCI (*i.e.* nivelul preintervențional) și după PCI (*i.e.* nivelul postintervențional) la distanța de 72 ore, 1, 3, 6 și 12 luni. Drept valori de referință au servit concentrațiile serice al PCRhs iminente, conform ghidurilor Europene și Americane, persoanelor aparent sănătoase cu risc cardiovascular minimal (0-1,0 mg/L), moderat (1-3 mg/L) sau înalt (> 3,0 mg/L).

Nivelul circulant al PCRhs este notabil elevat la pacienții înainte de manevra de angioplastie (tab. 3.1).

Tabelul 3.1. Conținutul seric preintervențional al proteinei C reactive înalt senzitive

Valoarea PCRhs în lot general (mg/L)	Valoarea de referință a PCRhs (mg/L) pentru riscul cardiovascular		
5,42 $\pm$ 0,44 p<0,001	Risc minimal: 0-1	Risc moderat: 1-3	Risc înalt: >3

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt senzitivă; p - semnificația statistică a marcherului vs valoarea lui ce corespunde riscului cardiovascular minimal și moderat.

Nivelul preintervențional al PCRhs se estimează la cote medii de 5,42 mg/L, ceea ce este semnificativ de circa 1,8 ori peste valoarea *cut-off* a marcherului iminent persoanelor cu risc cardiovascular moderat și se încadrează, respectiv, în grupul persoanelor cu RCV înalt.

Evident că un așa nivel elevat al PCR se află în corespondență inteligibil cu o patologie coronariană severă care necesită revascularizare mecanică prin PCI.

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” determină caracterul remodelării coronariene și, respectiv, hazardul complicațiilor cardiovasculare majore.

În acest context am determinat modificarea incipientă (după 72 de ore) a PCRhs în ser la pacienții care au suportat revascularizarea coronariană mecanică (Figura 3.1).

Datele obținute indică cu certitudine asupra augmentării răspunsului inflamator nespecific și trec în evidență rolul impactului traumatic al procedurii de stentare drept un factor trigger al inflamației nespecifice.

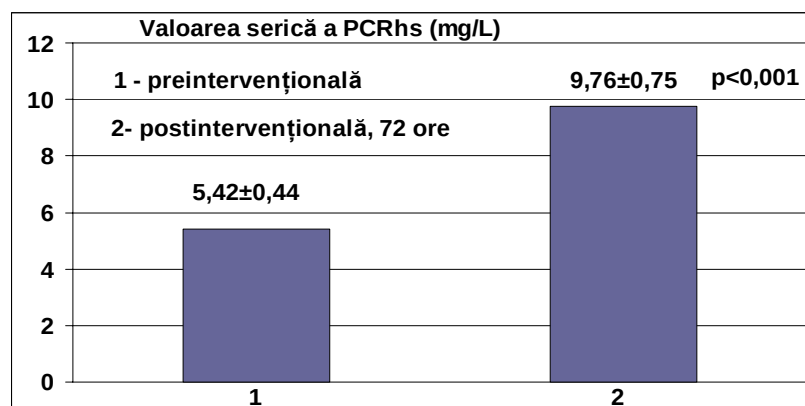


Fig. 3.1. Nivelul proteinei C reactive înalt senzitive preintervențional și după 72 de ore de la angioplastie. Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; p - semnificația vs nivelul preintervențional.

Nivelul postintervențional al PCRhs crește la perioada de 72 de ore după angioplastie cu 80,1% față de valoarea inițială (preintervențională) a markerului și atinge concentrații serice de 9,76±0,75 mg/L. Nivelul postintervențional incipient elevat al PCRhs a preluat ulterior o dinamică de descreștere, măsurând la distanța de 1 lună după PCI un recul de 41,7% (Figura 3.2).

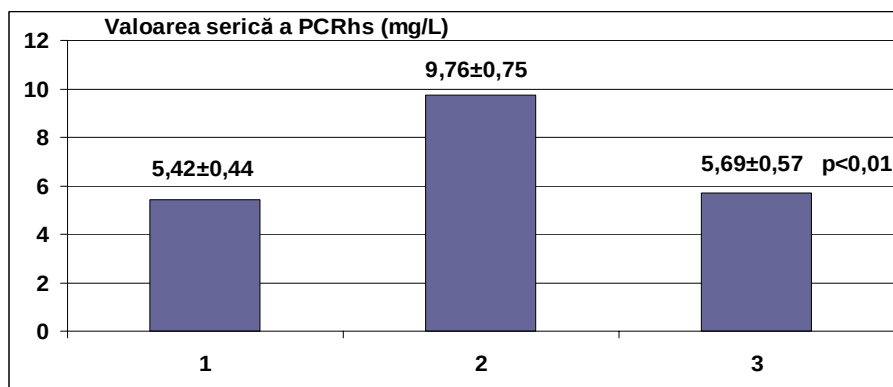


Fig. 3.2. Nivelul circulant al proteinei C reactive înalt senzitive inițial și la distanță de 72 ore, 1 lună postintervențional.

Notă: 1 - nivel preintervențional; 2 și 3 - nivel postintervențional la distanța de 72 ore și 1 lună; PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; p - semnificația vs nivelul 2 (72 de ore).

Valoarea serică medie a PCRhs estimată la această perioadă este de 5,69±0,57 mg/L și practic nu diferă de indicele preintervențional (+4,98%).

Printre evenimentele cardiovasculare majore restenoza intra-stent se anunță drept un patrn morfopatologic deosebit al remodelării coronariene negative și se dezvoltă ca regulă după 4-6 luni de la implantarea de stent. În acest context este importantă evaluarea caracterului răspunsului inflamator pe perioada dată. Datele obținute în lotul general indică o dinamică cu

modificări neînsemnate ale PCRhs comparativ cu nivelul markerului atestat după 1 lună (Figura 3.3).

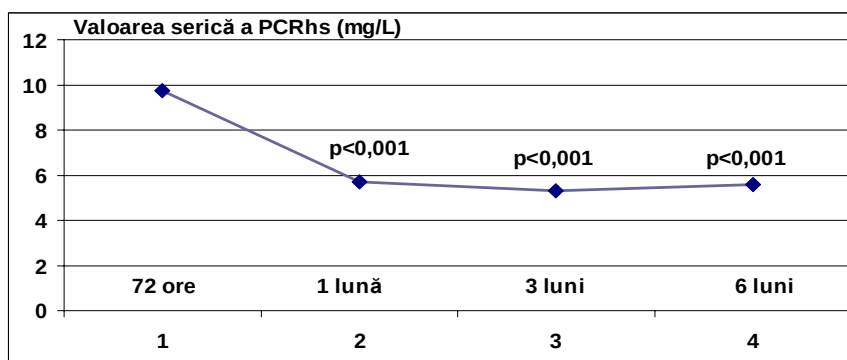


Fig. 3.3. Dinamica postintervențională (72 ore - 6 luni) a proteinei C reactive înalt senzitive.

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt senzitivă; p - semnificația discrepantei vs nivelul inherent perioadei de 72 ore.

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%. Comparativ cu PCRhs preintervențională, valoarea serică a markerului după 3 și 6 luni de la momentul angioplastiei nu diferă semnificativ, decalajul constituind doar 2-3%.

Evaluarea tardivă a PCRhs (la distanța de 12 luni după angioplastie) indică cea mai mică valoare serică a markerului atestată în cadrul măsurărilor periprocedurale (Figura 3.4).

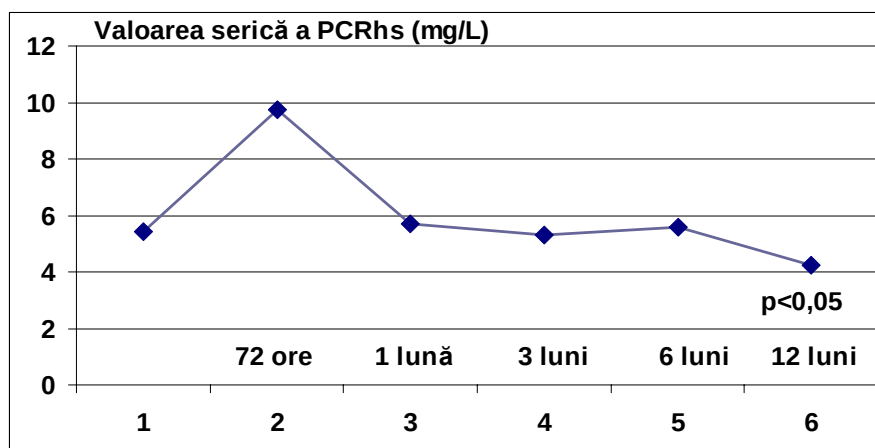


Fig. 3.4. Nivelul proteinei C reactive înalt senzitive în decurs de 12 luni după angioplastie coronariană.

Notă: 1 - nivel preintervențional; 2,3,4,5,6 - niveluri postintervenționale; PCRhs - proteina C reactivă înalt senzitivă; p - semnificația discrepantei vs nivelul preintervențional (1).

Comparativ cu nivelul preintervențional concentrația serică a PCRhs după 12 luni de la manevra de angioplastie se reduce semnificativ cu 21,96% ($4,37 \pm 0,43$ vs $5,42 \pm 0,44$ mg/L, $p < 0,05$). 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 (Figura 3.5).

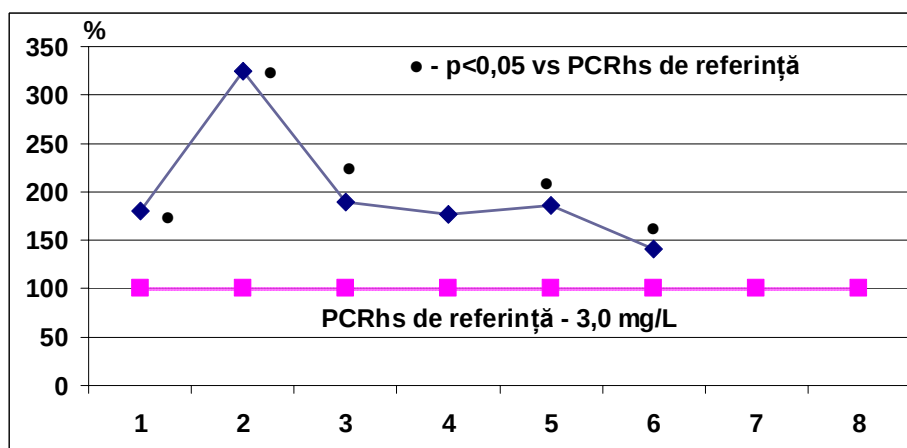


Fig. 3.5. Devierile relative periprocedurale ale proteinei C reactive înalt senzitive față de nivelul de referință a markerului.

Notă: 1 - nivel preintervențional; 2,3,4,5,6 - niveluri postintervenționale (72 ore, 1, 3, 6 și, respectiv, 12 luni); PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă.

Așadar, nivelul circulant preintervențional al PCRhs la pacienții eligibili la angioplastie este cu circa 81% peste nivelul *cut-off* (3,0 mg/L) al markerului ce limitează RCV moderat de cel înalt și sub acest aspect se impune prezența unei inflamații nespecifice manifeste înainte de revascularizarea mecanică prin PCI. Procedura de stentare accentuează răspunsul inflamator, conținutul seric PCRhs elevând semnificativ după 72 de ore cu peste 80%. Pe perioada postintervențională 1-6 luni nivelul PCRhs coboară practic până la valori preintervenționale, iar la perioada de 12 luni se depreciază semnificativ.

Pentru aprecierea relației între nivelul preintervențional al PCRhs sau al celui incipient postintervențional pe o parte și markerul estimat în dinamică după angioplastie pe de altă parte, sunt importante corelările respective. Astfel, în lotul general de pacienți PCRhs preintervențională s-a corelat îndeosebi concludent markerul inerent perioadei de 72 de ore după PCI (tab. 3.2).

Tabelul 3.2. Corelarea nivelului preintervențional a proteinei C reactive înalt senzitive cu valoarea sa la 72 ore, 1, 3, 6 și 12 luni

PCRhs	Coeficientul r (Pearson)				
1. Pre-PCI	r 1-2	r 1-3	r 1-4	r 1-5	r 1-6
2. 72 ore					
3. 1 lună					
4. 3 luni					
5. 6 luni					
6. 12 luni					

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; Pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane; r 1-2 - corelarea nivelului preintervențional cu nivelul la 72 ore; r 1-3 corelarea nivelului preintervențional cu nivelul la 1 lună; r 1-4 - corelarea nivelului preintervențional cu nivelul la 3 luni; r 1-5 - corelarea nivelului preintervențional cu nivelul la 6 luni; r 1-6 - corelarea nivelului preintervențional cu nivelul la 12 luni.

Corelarea de intensitate medie-înaltă ($r=+0,564$, $p<0,001$) între acești markeri indică asupra dependenței răspunsului inflamator declanșat de impactul traumatic al manevrei de implantare a stentului de severitatea inflamației nespecifice inițiale (preintervenționale).

Între valorile serice ale PCRhs corespundente dinamicii postintervenționale și nivelul markerului după 72 de ore de la momentul angioplastiei corelarea se estimează la o intensitate mai joasă, dar statistic semnificativă (tab. 3.3).

Tabelul 3.3. Corelarea nivelului postintervențional (la 72 de ore) a proteinei C reactive înalt sensitive cu valoarea sa la 1, 3, 6 și 12 luni

PCRhs	Coeficientul r (Pearson)			
1. 72 ore	r 1-2	r 1-3	r 1-4	r 1-5
2. 1 lună				
3. 3 luni	+0,427	+0,411	+0,391	+0,378
4. 6 luni	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
5. 12 luni				

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; r 1-2 - corelarea nivelului postintervențional (la 72 de ore) cu nivelul la 1 lună; r 1-3 - corelarea nivelului postintervențional (la 72 de ore) cu nivelul la 3 luni; r 1-4 - corelarea nivelului postintervențional (la 72 de ore) cu nivelul la 6 luni; r 1-5 - corelarea nivelului postintervențional (la 72 de ore) cu nivelul la 12 luni.

Coeficientul de corelare se estimează după prima luna la valoarea de +0,427 ($p<0,05$) și urmează o dinamică de descreștere pe perioada de supraveghere, măsurând la luna 12 după angioplastie +0,378 ($p<0,05$).

Acest declin ar fi determinat în fond de micșorarea continuă a nivelului seric al PCRhs, începând din prima luna după angioplastie, care rămâne să survoleze semnificativ platoul de referință a markerului.

Stimulii principali de sinteză a proteinei C reactive în cadrul răspunsului inflamator nespecific sunt citokinele proinflamatoare, dintre care IL-6 și TNF-alpha se estimează drept factori cu acțiune potentă și, totodată, responsabili de diseminarea procesului inflamator.

În acest context am evaluat concentrațiile serice ale IL-6 și TNF-alpha pe un lot de 31 de pacienți supuși revascularizării mecanice coronariene prin angioplastie la aceleași intervale de timp ca și PCRhs (nivel preintervențional și postintervențional: 72 ore, 1, 3, 6 și 12 luni).

Pentru a obține valori de referință markerii respectivi au fost determinați cantitativ și la 15 persoane aparent sănătoase (i.e. lotul martor).

Estimările efectuate demonstrează niveluri circulante semnificativ elevate ale IL-6 și TNF-alpha la pacienții cu leziuni coronariene înainte de manevra de angioplastie comparativ cu markerii de referință (tab. 3.4).

Astfel, conținutul seric preintervențional al IL-6 depășește cu 38,7% ($p < 0,01$) valoarea de referință a markerului ($6,63 \pm 0,41$ vs $4,78 \pm 0,28$ pg/ml), iar incrementul TNF-alpha este și mai relevant – 41,6% ($7,45 \pm 0,52$ vs $5,26 \pm 0,33$ pg/ml; $p < 0,01$)

Tabelul 3.4. 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.

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 nespecific concludent.

În perioada incipientă postintervențională (72 ore) nivelurile circulante ale IL-6 și TNF-alpha cresc semnificativ față de valoarea preintervențională a markerilor (Figura 3.6).

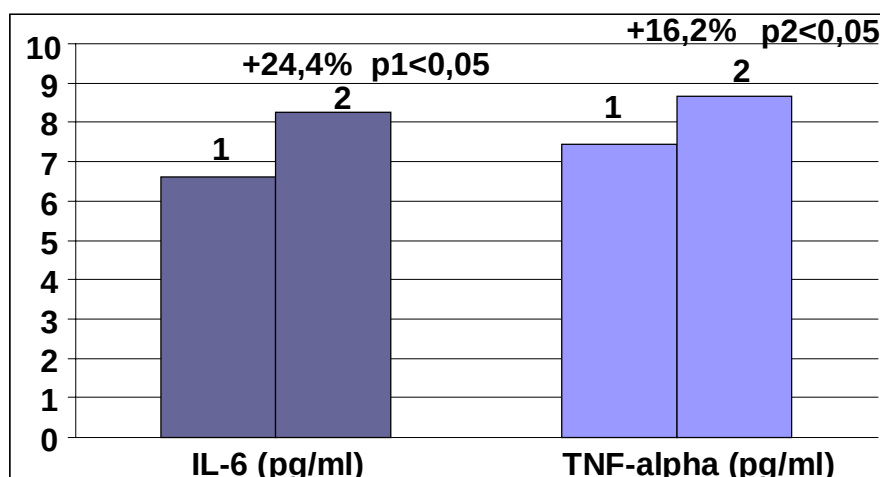


Fig. 3.6. Modificarea conținutului seric al interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha în primele 72 de ore după angioplastie (2) comparativ cu nivelul preintervențional (1).

Notă: IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; p1 și p2 - semnificația markerului de la 72 de ore vs nivelul preintervențional privind IL-6 și, respectiv, TNF-alpha.

Elevarea mai evidentă a fost caracteristică pentru IL-6. Sporul cantitativ al acestei citokine în perioada timpurie postintervențională (72 de ore după angioplastie) a constituit 24,4%, determinând valoarea absolută medie de $8,25 \pm 0,73$ pg/ml. Aceasta depășește valoarea de referință a markerului cu 72,6%.

Rata de creștere a TNF-alpha a fost mai redusă, comparativ cu dinamica IL-6 și a constituit 16,2%. Valoarea absolută medie a markerului la perioada de 72 de ore după angioplastie a măsurat $8,66 \pm 0,75$ pg/ml.

O creștere postintervențională incipientă mai pronunțată a nivelului circulant al IL-6 a condus la modificarea superiorității decalajului relativ ale markerilor față de valoarea de referință atestată înainte de angioplastie (Figura 3.7).

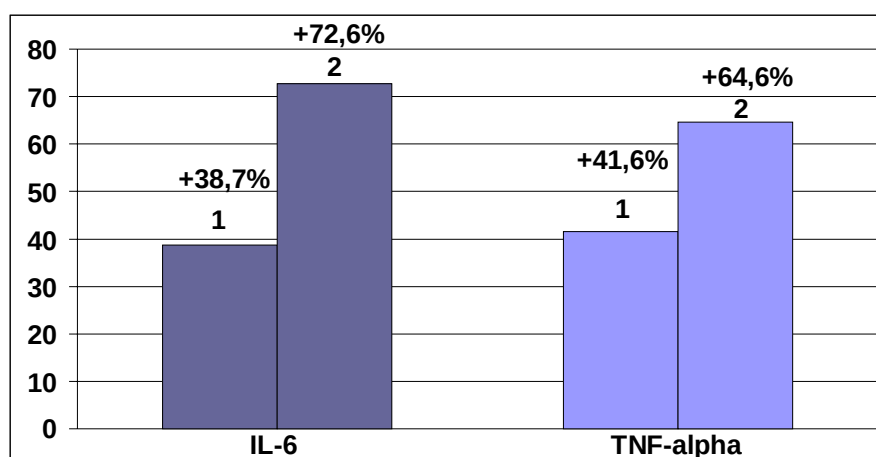


Fig. 3.7. Dinamica decalajului relativ al markerilor față de valoarea de referință la estimarea preintervențională (1) și postintervențională, 72 de ore (2).

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

Astfel, estimarea inițială (preintervențională) trece în evidență decalajul superior al TNF-alpha privind diferența față de valoare de referință a markerului. În cadrul impactului traumatic indus prin implantarea de stent decalajul la perioada de 72 de ore este mai pronunțat pentru IL-6 (72,6 vs 64,6%), diferența fiind de circa 12%.

Prin urmare, implantarea stentului impune accentuarea răspunsului inflamator, manifestată în studiul nostru prin majorarea conținutului seric al PCRhs cu circa 80% și a nivelelor circulante ale TNF-alpha și IL-6 cu 16,2 și, respectiv, 24,2%. Plauzibil de admis, că IL-6 și TNF-alpha au indus o acțiune cumulativă de stimulare a sintezei hepatice a proteinei C reactive.

Admiterea dată are drept suport analiza corelativă a sporului relativ PCRhs și incrementului inerent IL-6 și TNF-alpha în primele 72 de ore după manevra de angioplastie, cât și între sporul IL-6 și TNF-alpha denotă prezența corelărilor de intensitate medie-înaltă statistic semnificative (tab. 3.5).

Tabelul 3.5. Corelarea dintre sporul relativ al proteinei C reactive înalt sensitive, interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha în primele 72 de ore după angioplastie

r Pearson		
Δ IL-6 – Δ PCRhs	Δ TNF-alpha – Δ PCRhs	Δ IL-6 – Δ TNF-alpha
+0,616	+0,529	+0,478
p<0,001	p<0,01	p=0,022

Notă: IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză a tumorală alpha; PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; Δ - sporul relativ (%); r - coeficientul de corelare Pearson.

Valoarea superioară a coeficientul de corelare Pearson s-a constatat în cadrul analizei interdependenței sporului IL-6 și PCRhs: $r=+0,616$ ($p<0,001$).

Corelarea de intensitate mai joasă este stabilită între Δ TNF-alpha și Δ PCRhs: $r=+0,529$ ($p<0,01$).

Interdependența dintre sporul IL-6 și TNF-alpha are la bază un coeficient de corelare egal cu +0,478 ($p=0,021$).

În contextul corelărilor estimate între modificările cantitative ale PCRhs, IL-6 și TNF-alpha în primele 72 de ore după PCI este remarcabilă dinamica ultimilor 2 marcheri pe perioada la distanța de 1-12 luni, care are un caracter de declin și destul de asemănător cu cea a proteinei C reactive.

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 (Figura 3.8).

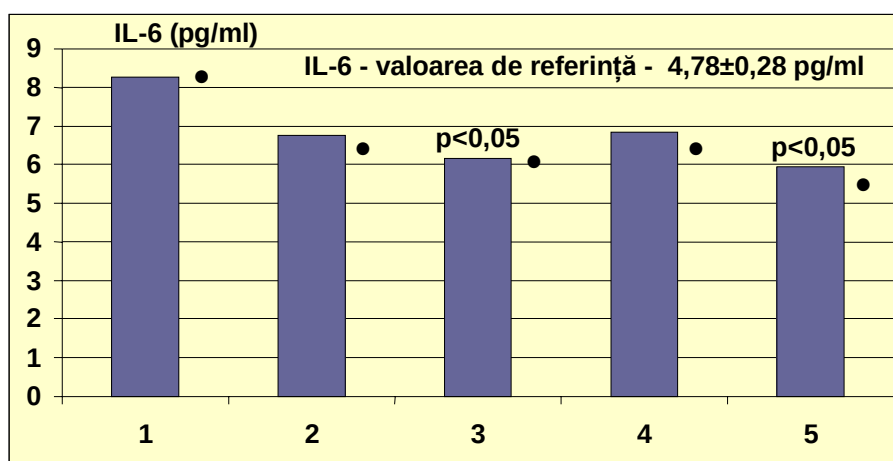


Fig. 3.8. Dinamica postintervențională a nivelului circulant al interleukinei 6.

Notă: IL-6 - interleukina-6; 1 - după 72 de ore; 2 - luna 1; 3 - 3 luni; 4 - 6 luni; 5 - 12 luni; p - semnificația discrepantei vs markerul 1; • - semnificația vs valoarea de referință a markerului ($4,78\pm0,28$ pg/ml).

Valoarea medie a markerului depășește cu 41,42% ($p<0,01$) valoare de referință a IL-6 ($6,76\pm0,63$ vs $4,78\pm0,28$ pg/ml).

La perioada de 3 luni deprecierea markerului este mai accentuată, pe fondul căreia conținutul seric al IL-6 atinge o valoare diminuată semnificativ cu 25,45%. Aceasta, totuși, rămâne semnificativ cu 28,66% peste nivelul markerului de referință ($p < 0,05$).

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 $6,85 \pm 0,68$ pg/ml, ceea ce reprezintă un recul de 16,97% în raport cu nivelul markerului apreciat după 72 de ore. Comparativ cu valoarea de referință nivelul IL-6 are o diferență semnificativă de 43,3%. La sfârșitul intervalului de 12 luni concentrația serică a IL-6 atinge cea mai mică valoare postintervențională - $5,94 \pm 0,52$ pg/ml, care menține un survol semnificativ de 24,27% ($p < 0,05$) vizavi de nivelul markerului martor, iar față de nivelul markerului perioadei postintervenționale incipiente (72 de ore) reculul este de 28% ($p < 0,01$).

Comparativ cu valoarea preintervențională a markerului, nivelul postintervențional al IL-6 la supraveghere de distanță este superior la estimările din luna 1, și 6, iar la luna 3 și 12 se consemnează un recul de 7,24 și, respectiv, 10,41%.

Merită atenție faptul, că similar declinului PCRhs, dinamica postintervențională a IL-6 demonstrează cele mai joase valori ale markerului la intervalul 3 și 12 luni după angioplastie. Între valorile PCRhs și IL-6 inerente acestor perioade de timp se notează corelări de intensitate medie (tab. 3.6).

Deci, atât elevarea, cât și deprecierea conținutului seric de proteină C reactivă în cadrul dinamicii postintervenționale este asociată de modificări cantitative similare ale IL-6, inerentă caracteristică de asemenea și valorii preintervenționale a markerilor.

Tabelul 3.6. Corelarea proteinei C reactive înalt sensitive și interleukinei-6 la distanța de 3 și 12 luni după angioplastie

r Pearson	
PCRhs – IL-6 (3 luni)	PCRhs – IL-6 (12 luni)
+0,573	+0,588
$p < 0,01$	$p < 0,01$

Notă: IL-6 - interleukina-6; PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; r - coeficientul de corelare Pearson.

Sub aspect conceptual interdependența acestor mesageri ai inflamației nespecifice la pacienții supuși angioplastiei poate viza relevanța acțiunii stimulatoare a IL-6 asupra sintezei hepatice și locale a PCR. Totodată, este de menționat că și la distanța de 12 luni după revascularizarea mecanică coronariană nivelul circulant al IL-6 rămâne semnificativ superior valorii de referință a markerului. Această particularitate poate excela una din laturile suportului fiziopatologic al remodelării coronariene după angioplastie.

Analiza dinamicii TNF-alpha pe perioada postintervențională 1-12 luni evidențiază un declin relativ mai puțin pronunțat față de markerul intervalului de 72 ore comparativ cu evoluția IL-6 (Figura 3.9).

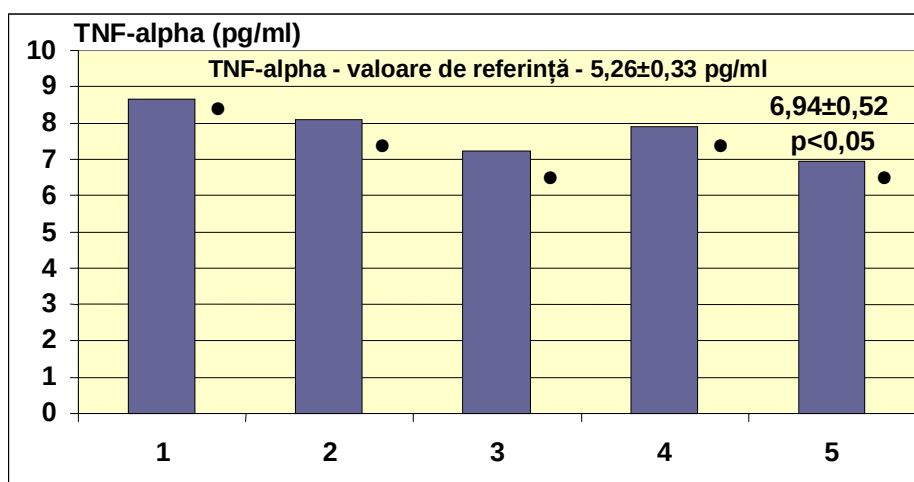


Fig. 3.9. Dinamica postintervențională a nivelului circulant al factorului de necroză tumorală alpha.
Notă: TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; 1 - după 72 de ore; 2 - luna 1; 3 - 3 luni; 4 - 6 luni; 5 - 12 luni; p - semnificația discrepantei vs markerul 1; • - semnificația vs valoarea de referință a markerului ($5,26 \pm 0,33$ pg/ml).

După luna 1 de la manevra de angioplastie concentrația serică a TNF-alpha s-a redus la cote neînsemnate (6,7%) față de markerul perioadei postintervenționale incipiente (72 de ore). Nivelul IL-6, spre exemplu, s-a micșorat la această perioadă cu circa 18%. Atingând valoarea medie de $8,08 \pm 0,77$ pg/ml, TNF-alpha rămâne semnificativ cu 15,36% peste markerul de referință și cu 8,46% peste markerul apreciat înainte de angioplastie.

Dacă valoarea IL-6 s-a depreciat până la valoarea preintervențională la luna 1 după angioplastie, atunci TNF-alpha – la luna 3. Valoarea medie a markerului la această perioadă este de $7,23 \pm 0,68$ pg/ml, ceea ce consemnează un recul de 16,5% ($p > 0,05$) față de valoarea TNF-alpha de la intervalul de 72 de ore și 3% față de valoarea preintervențională.

Important de menționat, că și pentru TNF-alpha este caracteristică elevarea nivelului circulant al markerului la luna 6 după angioplastie comparativ cu estimarea precedentă (i.e. de la luna 3). Acest increment este de 9,12%, iar valoarea medie a markerului ($7,89 \pm 0,74$ pg/ml) depășește cu 6% nivelul preintervențional al TNF-alpha și cu 50% ($p < 0,01$) valoarea de referință ($5,26 \pm 0,33$ pg/ml). Mai mult ca atât, la luna 6 după angioplastie și PCRhs s-a impus prin creștere cantitativă față de estimarea precedentă de la luna 3. Astfel, la această perioadă între IL-6, TNF-alpha și PCRhs se constată o corelare notabilă (tab. 3.7).

Tabelul 3.7. Corelarea între markerii proinflamatori după 6 luni de la angioplastie

IL-6 – PCRhs	TNF-alpha – PCRhs	IL-6 – TNF-alpha
r= +0,543 p<0,05	r= +0,514 p<0,05	r= +0,479 p<0,05

Notă: IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; PCRhs - proteina C reactivă înalt senzitivă; r - coeficientul de corelare Pearson.

La sfârșitul perioadei de supraveghere (12 luni) nivelul circulant al TNF-alpha consemnează o descreștere de 19,86% față de valoarea markerului iminentă perioadei de 72 de ore după angioplastie ($6,94 \pm 0,52$ vs $8,66 \pm 0,75$ pg/ml) și chiar față de markerul preprocedural cu 6,84% ($6,94 \pm 0,52$ vs $7,45 \pm 0,52$ pg/ml).

De fapt și nivelul circulant al PCRhs s-a decelat la acest interval de timp micșorat cu 21,96% comparativ cu markerul preintervențional.

Prin urmare evaluarea markerilor importanți ai inflamației (PCRhs, IL-6 și TNF-alpha) nespecifice la pacienții care au suportat revascularizarea coronariană mecanică prin angioplastie denotă particularități notabile:

* nivelurile circulante preintervenționale ale acestor markeri sunt semnificativ elevate față de markerii de referință, în special valoarea serică a PCRhs;

* impactul traumatic al procedurii de implantare a stentului se impune prin creșterea semnificativă a nivelurilor circulante, oportun în acest context fiind sporul PCRhs cu circa 80%;

* 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.

Într-o exegeză de ansamblu este de rezumat, că inflamația nespecifică conturează un subiect central al cercetărilor ce vizează fiziopatologia afecțiunilor coronariene, inclusiv celor severe care necesită abordare prin PCI, implementarea predictorilor fiabili de diagnostic și pronostic al remodelării coronariene, cât și al riscului evoluției evenimentelor cardiovasculare majore postintervenționale. Markerii inflamației întregesc un segment important al panoului multi-marker privind diagnosticul patologiei vasculare și cardiace.

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

Inflamația sistemică angrenează în procesul de alterare a vaselor și cordului un șir de evenimente conexe cu alte entități fiziopatologice, cum ar fi, în primul rând, disfuncția endotelială și stresul oxidativ. Acestea din urmă sunt nu numai în parte determinate de inflamație, dar potențează intensitatea și diseminarea ei pe itinerarul cardiovascular. Totodată, disfuncția endotelială care apare ca o interfață de orchestrare a proceselor ce conduc la leziuni

aterosclerotice și remodelarea vaselor este strâns dependentă de vârstă și are tangență concludentă cu genderul, diabetul zaharat și alți factori de risc cardiovascular independent. Mai mult, recrutarea celulelor sanguine proinflamatoare în spațiul subendotelial are la bază pe o parte acțiunea chemoattractantă a diferitor chemokine cu expresie avansată pe fondalul disfuncției endoteliale, iar pe de altă parte leziunea *per se* a barierei endoteliale determinată în mare măsură de radicalii liberi de oxigen.

În acest context este inteligibilă evidențierea caracterului relației inflamației cu factorii importanți de RCV la pacienții supuși la angioplastie la o supraveghere de 12 luni după revascularizare mecanică pentru optimizarea pronosticului privind evoluția ECVM.

Marcherul inflamației, PCRhs, a fost evaluat în funcție de gender, vârstă și diabet zaharat, iar IL-6 și TNF-alpha s-au asociat în cadrul analizei relației dintre ECVM și inflamație.

De menționat că în lotul de studiu (n=140) de pacienți care au suportat angioplastia coronariană superioritatea numerică a aparținut bărbaților (Figura 3.10).

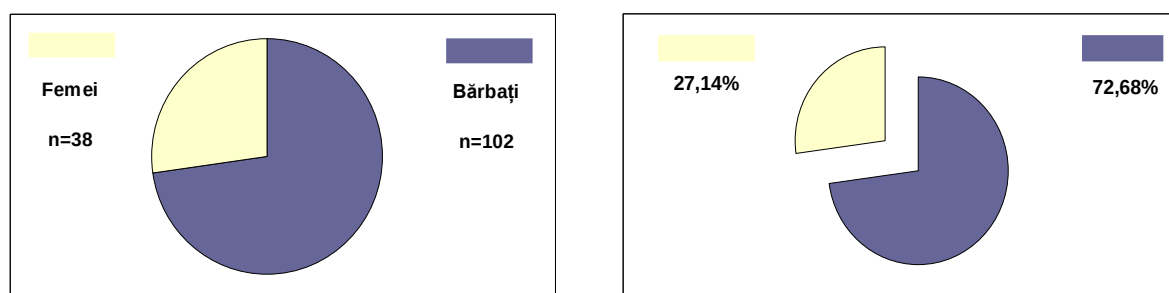


Fig. 3.10. Repartizarea bărbaților și femeilor în valori absolute și relative în lotul general
Raportul f/b se notează la cote de 1:2,68.

Important de notat că estimarea conținutului seric al PCRhs în sublotul de bărbați și femei a evidențiat particularități conceptuale însemnate. În primul rând, nivelul circulant al PCRhs se decelează notabil mai mic la bărbați în estimarea preintervențională (tab. 3.8).

Tabelul 3.8. Nivelul preintervențional al proteinei C reactive înalt senzitive la bărbați și femei

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

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă.

Reculul respectiv constituie 19,1% (5,08±0,51 vs 6,28±0,67 mg/L), deși statistic nu este semnificativ. Deci, în lotul general (n=140) valoarea absolută a PCRhs (5,42±0,44 mg/L) este substanțial influențată de valoarea markerului inerentă sublotului feminin.

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% (Figura 3.11).

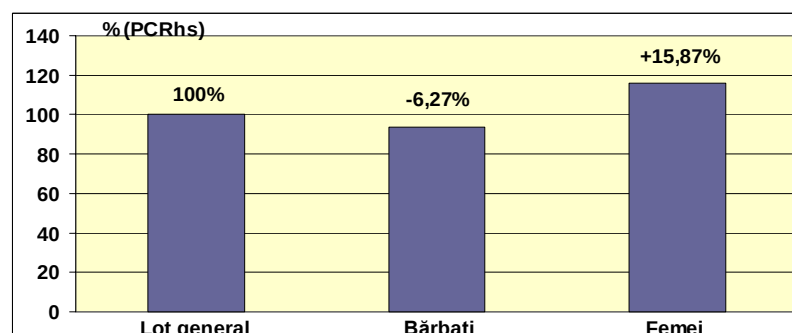


Fig. 3.11. Compararea proteinei C reactive înalt senzitive la bărbați și femei vs lotul general.
Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă.

Impactul traumatic al manevrei de implementare a stentului a condiționat o creștere mai importantă a PCRhs la bărbați (Figura 3.12).

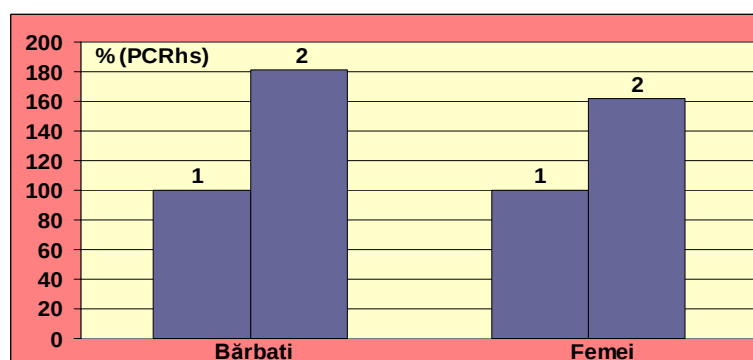


Fig. 3.12. Incrementul valorii serice a proteinei C reactive înalt senzitive la bărbați și femei în primele 72 de ore după angioplastie (2) vs nivelul preintervențional al markerului (1).
Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă.

Astfel, la bărbați sporul markerului a constituit 81,3% ($p < 0,01$), iar la femei – 61,9% ($p < 0,01$). Modificările respective au determinat valori absolute similare ale PCRhs în perioada incipientă (72 de ore) după angioplastie (Figura 3.13).

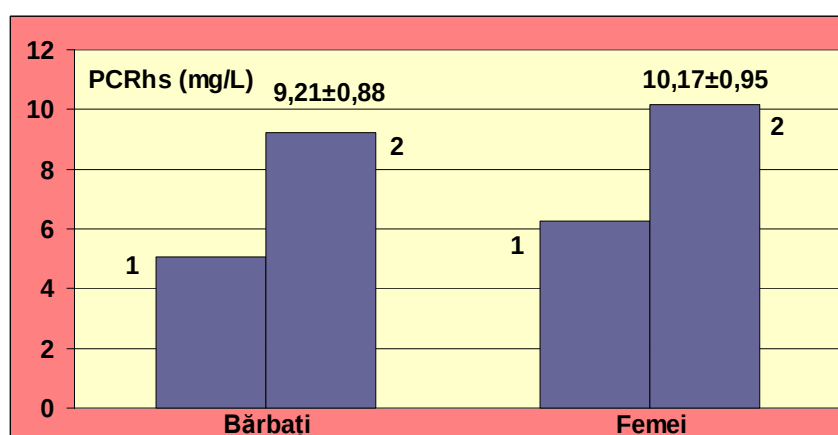


Fig. 3.13. Dinamica în valori absolute a proteinei C reactive înalt senzitive la bărbați și femei.
Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; 1- nivel preintervențional; 2 - nivel postintervențional (72 de ore).

În subplotul bărbaților markerul atinge în acest interval de timp valoarea medie de $9,21 \pm 0,88$ mg/L, ceea ce este doar cu 9,44% sub nivelul inherent femeilor, $10,17 \pm 0,95$ mg/L. Sau, superioritatea cantitativă preintervențională a PCRhs de 23,6% iminentă femeilor se reduce până la 10,4% la perioada incipientă (72 de ore) după angioplastie.

La această perioadă diferența PCRhs la bărbați și femei față de indicele lotului general se atenuează comparativ cu decalajul atestat înainte de angioplastie, în special, concludent în subplotul femeilor (Figura 3.14).

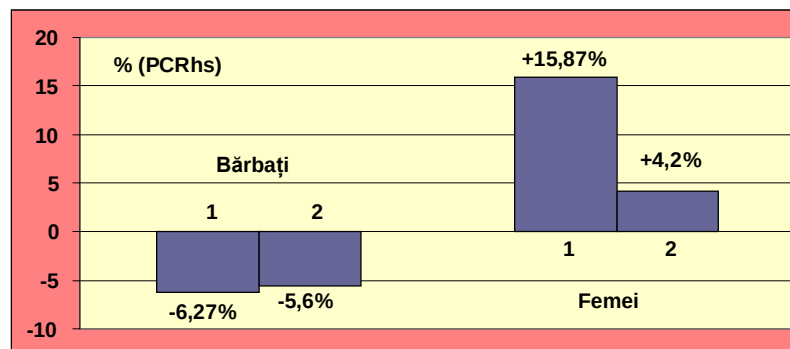


Fig. 3.14. Devierile relative ale proteinei C reactive înalt sensitive pre- și postintervenționale în funcție de gender față de nivelul markerului lotului general (0).

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; 1 - estimare preintervențională și 2 - postintervențională (72 de ore); linia 0 - nivelul markerului lotului general ($5,42 \pm 0,44$ mg/L).

Decalajul în acest subplot a urmat o depreciere mai mult ca triplă în primele 72 de ore după angioplastie, de la 15,87% până la 4,2%.

Prin urmare, evoluția leziunilor coronariene severe la femei care necesită angioplastie este asociată de niveluri mai elevate ale PCRhs față de bărbați. Acest fenomen ar impune distincții de sex privitor activarea neuroendocrină în dishomeostazia circulatorie și particularități autocrine și paracrine de control al sintezei proteinei C reactive.

Totodată, plauzibil de admis, că aportul patogenetic al PCR asupra sistemelor de reglare a structurii și funcției coronariene are la bărbați un accent mai mare.

Pe de altă parte, impactul traumatic al arterei coronariene abordate în cadrul implantării stentului declanșează un răspuns inflamator notabil manifestat prin niveluri înalte ale PCRhs (cuprinse între 9 și 10 mg/L), dar practic similare la bărbați și femei, fapt ce ar sugera prezența unor mecanisme comune în acest sens.

Evaluarea dinamicii postintervenționale a PCRhs la distanța de 1-12 luni trece în evidență declinul markerului comparativ cu valoarea lui superioară caracteristică perioadei de 72 de ore după angioplastie (Figura 3.15).

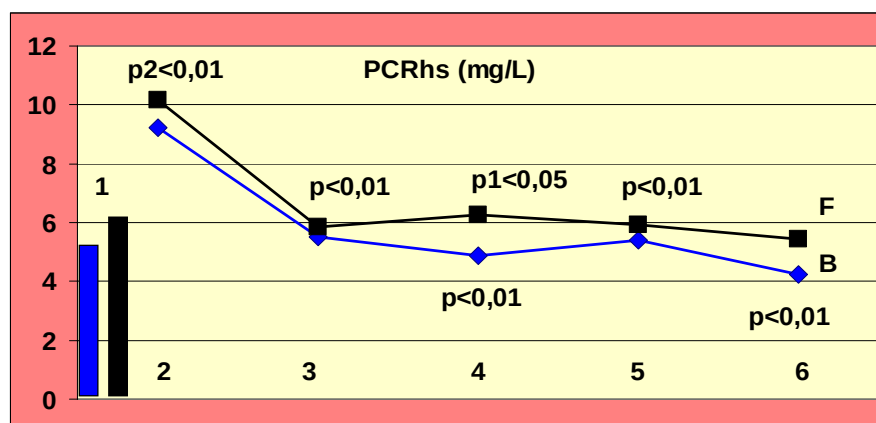


Fig. 3.15 Dinamica proteinei C reactive înalt senzitive la bărbați și femei pre și postprocedural.

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt senzitivă; B - bărbați; F - femei; 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.

Descrășterea mai importantă a PCRhs indiferent de gender se constată la sfârșitul primei luni, când la bărbați markerul se depreciază în plan cantitativ cu 40,2%, iar la femei cu 42,4%, atingând valori medii apropiate: $5,51 \pm 0,49$ și, respectiv, $5,86 \pm 0,53$ mg/L. Acestea sunt nesemnificative față de valorile preintervenționale.

Este remarcabilă modificarea PCRhs în funcție de sex la intervalul 1-3 luni. Astfel, la bărbați, ca și în lotul general, la sfârșitul lunii 3 se decelează o reducere a markerului încă cu 11,25% (vs luna 1), în timp ce la femei acesta urmează o elevare de circa 7%. Ca rezultat, la perioada de 3 luni după angioplastie nivelul circulant al PCRhs la bărbați este semnificativ inferior celui din sublotul femeilor cu 21,76% ($4,89 \pm 0,43$ vs $6,25 \pm 0,56$ mg/L).

În ambele subloturi markerul are o valoare mai joasă, dar statistic nesemnificativă, comparativ cu nivelul preintervențional.

Variația PCRhs cuprinsă între 3 și 6 luni este de asemenea dependentă de gender. La bărbați, spre exemplu, markerul demonstrează o elevare de 10,4% ($5,40 \pm 0,46$ vs $4,89 \pm 0,43$ mg/L), iar la femei dinamica este opusă: reducerea PCRhs ($5,94 \pm 0,54$ vs $6,25 \pm 0,56$ mg/L).

În ambele subloturi conținutul seric al PCRhs nu diferă semnificativ la această perioadă față de nivelul preintervențional, dar rămâne statistic subiacent valorii markerului estimat în primele 72 de ore după angioplastie.

Ultima estimare din perioada postintervențională (12 luni) indică asupra unei reduceri accentuate a PCRhs în sublotul bărbaților cu 21,85% și numai cu 8,59% la femei, atingând cotele medii de $4,22 \pm 0,38$ și, respectiv, $5,43 \pm 0,54$ mg/L, de fapt cele mai joase privind dinamica markerului după angioplastie.

Așadar, răspunsul inflamator evaluat la bărbați și femei potrivit analizei PCRhs aduce la apel următoarele particularități:

- Nivelul circulant preintervențional al markerului la bărbați este cu 19,1% ($p>0,05$) mai mic față de valoarea inherentă femeilor, deși raportul femeii/bărbații în lotul de studiu este în favoarea genderului masculin: 1:2,68 (38 vs 102).
- Conținutul seric al PCRhs estimat în primele 72 de ore după angioplastie elevează mai pronunțat la bărbați (81,3 vs 61,9%), astfel încât la această perioadă postintervențională incipientă reculul markerului bărbaților față de indicele femeilor diminuează până la 9,4%.
- Modificarea PCRhs excelează în subloturi la perioada 3-6 luni după angioplastie: la bărbați în cadrul acestor estimări se constată diminuarea markerului (luna 3) urmată de elevarea acestuia (luna 6), iar la femei dinamica este opusă. Astfel, la perioada desemnată ca critică vizavi de formarea și hiperplazia neointimei în cazul stenturilor farmacologic active conținutul seric al PCRhs la bărbați și femei are valori apropiate.
- La sfârșitul perioadei de 12 luni nivelurile circulante ale PCRhs în ambele subloturi se depreciază, măsurând cele mai joase valori iminente evoluției postintervenționale, markerul apreciat la femei survolând cu 28,7% nivelul bărbaților. Valoarea serică a PCRhs este la bărbați subiacentă valorii preintervenționale cu 16,9% ($p>0,05$), iar la femei cu 13,5% ($p>0,05$).

Nivelurile circulante preintervenționale ale IL-6 și TNF-alpha nu au demonstrat particularități notabile în funcție de sexul pacienților (tab. 3.9).

Tabelul 3.9. 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. 3.10).

Tabelul 3.10. 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.

Astfel, la bărbați nivelul preintervențional al PCRhs este cu peste 19% mai mic față de valoarea markerului la femei, dar elevează mai considerabil în perioada incipientă a impactului traumatic la bărbați, în timp ce variațiile IL-6 și TNF-alpha în raport cu nivelul martor nu sunt dependente de gender la toate măsurările de dinamică.

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% (tab. 3.11).

Tabelul 3.11. Nivelurile circulante ale proteinei C reactive înalt senzitive în funcție de vârstă

Proteina C reactivă înalt senzitivă (mg/L)			
Vârsta <65 ani		Vârsta >65 ani	
Nivel preintervențional	72 ore după PCI	Nivel preintervențional	72 ore după PCI
5,83±0,51	9,88±0,82 +69,5%	4,89±0,47	9,74±0,87 +99,2%

Notă: PCI - intervenții coronariene percutane.

Dinamica în funcție de vârstă a PCRhs la distanța de 6 luni după PCI se impune prin micșorarea mai rezervată a markerului la pacienții cu vârsta >65 ani, valorile acestuia fiind superioare la estimările de la luna 1, 3 și 6. La perioada de 12 luni nivelurile circulante ale PCRhs în grupele de vârstă devin practic egale (Figura 3.16).

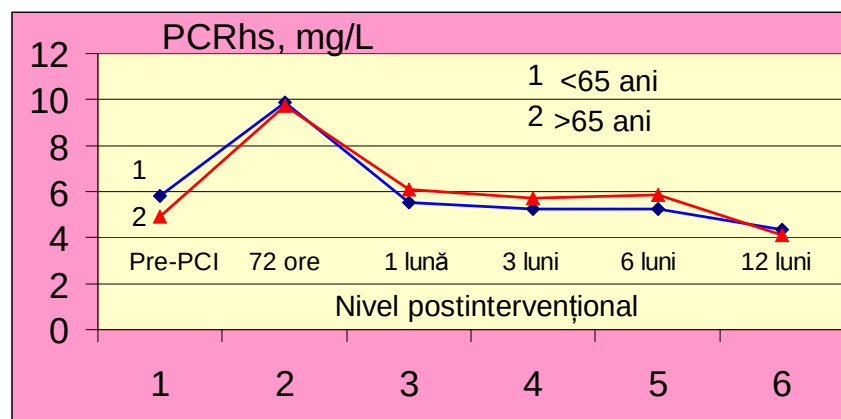


Fig. 3.16. Dinamica proteinei C reactive înalt senzitive în funcție de vârstă.

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt senzitivă; pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane.

Nivelurile circulante ale IL-6 și TNF-alpha nu diferă în funcție de vârstă, atât la estimările preintervenționale, cât și în primele 72 de ore după angioplastie (tab. 3.12).

Tabelul 3.12. Valorile interleukinei 6 și factorului de necroză tumorală alpha în funcție de vârstă la pacienții lotului general

IL-6 (pg/ml)				TNF-alpha (pg/ml)			
Vârsta <65 ani		Vârsta >65 ani		Vârsta <65 ani		Vârsta >65 ani	
Pre-PCI	72 ore	Pre-PCI	72 ore	Pre-PCI	72 ore	Pre-PCI	72 ore
6,69± 0,48	8,31± 0,79	6,61± 0,52	8,22± 0,80	7,54± 0,57	8,74± 0,78	7,36± 0,61	8,63± 0,82

Notă: IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane.

Dinamica acestor marcheri pe perioada postintervențională cuprinsă între 1 și 12 luni nu se anunță influențată de vârstă, având un patern similar celui decelat în lotul general.

Prin urmare, spre deosebire de PCRhs, IL-6 și TNF-alpha, tratați conceptual drept marcherii care stimulează sinteza acestora, nu demonstrează relație cu genderul și vârsta.

Diabetul zaharat a influențat notabil expresiile cantitative ale marcherilor inflamației sistemice. Prezența acestui factor de risc cardiovascular 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%.

Analiza comparativă a marcherilor inflamației sistemice (*i.e.* PCRhs, IL-6 și TNF-alpha) trece în evidență valori cantitative preintervenționale semnificativ mai mari la pacienții cu diabet zaharat (tab. 3.13).

Tabelul 3.13. Nivelul preintervențional al marcherilor inflamației la pacienții lotului general cu și fără diabet zaharat

Marcher	Pacienții fără DZ n=107	Pacienții cu DZ n=33
PCRhs (mg/L)	4,89±0,38	6,12±0,51 (p<0,05) +25,2%
IL-6 (pg/ml)	5,14±0,35	7,46±0,55 (p<0,05) +45,2%
TNF-alpha (pg/ml)	6,29±0,58	8,83±0,69 (p<0,05) +40,4%

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.

Astfel, nivelul circulant al PCRhs este la pacienții diabetici cu 25,2% mai mare comparativ cu marcherul inerent pacienților fără DZ. Sporul maxim indus de statusul diabetic sa constatat pentru nivelul circulant al IL-6, acesta constituind în medie 45,2%.

Conținutul seric al TNF-alpha s-a decelat majorat la pacienții cu DZ cu 40,4%. Cu toate că valorile preintervenționale ale marcherilor inflamației sunt semnificativ crescute cu 25,2-45,2% la pacienții cu diabet zaharat, nivelul lor în perioada postintervențională incipientă (72 de ore) nu diferă concludent față de cel al marcherilor pacienților fără DZ (tab. 3.14).

Tabelul 3.14. Marcherii inflamației în primele 72 de ore după angioplastie

Marcher	Pacienții fără DZ (n=107)		Pacienții cu DZ (n=33)	
	Pre-PCI	72 ore	Pre-PCI	72 ore
PCRhs (mg/L)	4,89±0,38	9,14±0,74 +86,9% vs Pre-PCI p1<0,01	6,12±0,51	10,18±0,82 +66,3% vs Pre-PCI p2<0,05
IL-6 (pg/ml)	5,14±0,35	7,95±0,71 +54,7% vs Pre-PCI p1<0,05	7,46±0,55	9,11±0,84 +22,1% vs Pre-PCI p2<0,05
TNF-alpha (pg/ml)	6,29±0,58	8,27±0,74 +31,5% vs Pre-PCI p1<0,05	8,83±0,69	9,85±0,83 +11,6% vs Pre-PCI

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; DZ - diabet zaharat; pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane; p1 - semnificația markerilor pacienților fără DZ vs nivelul pre-PCI; p2 - semnificația markerilor pacienților cu DZ vs nivelul pre-PCI.

Incrementul superior estimat la pacienții cu DZ a fost caracteristic pentru PCRhs, acesta atingând cote de 66,3%. La pacienții fără diabet nivelul markerului a crescut în primele 72 de ore cu 86,9%, fapt ce a determinat la această perioadă valori ale PCRhs cu diferență nesemnificativă comparativ cu markerul pacienților cu DZ : 9,14±0,74 vs 10,18±0,82 mg/L.

Valorile postintervenționale incipiente ale IL-6 și TNF-alpha sunt la pacienții diabetici mai mari, dar statistic nesemnificativ față de markerii lotului fără DZ (IL-6: 9,11±0,84 vs 7,95±0,71 pg/ml și TNF-alpha: 9,85±0,83 vs 8,27±0,74 pg/ml), deși sporul acestora a fost mai redus: 22,1 vs 54,7% și, respectiv, 11,6 vs 31,5%. Prin urmare, potențarea răspunsului inflamator în primele 72 de ore după angioplastie este declanșat de impactul traumatic prin mecanisme dispensabile de diabetul zaharat, gender sau vârstă.

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 (Figura 3.17).

Astfel, nivelul PCRhs la pacienții diabetici se decelează semnificativ superior markerului pacienților fără DZ cu 55-58% la distanța de 1 lună (7,17±0,43 vs 4,62±0,26 mg/L) și 3 luni (6,65±0,38 vs 4,20±0,17 mg/L). De remarcat în acest context, că o discrepanță mai importantă (64%) se atestă la perioada de 6 luni după angioplastie: 6,81±0,53 vs 4,15±0,34 mg/L. La perioada de 12 luni valorile serice ale PCRhs nu diferă semnificativ: 4,81±0,37 vs 3,98±0,31 mg/L (diferența este de 20%).

La pacienții cu diabet zaharat, PCRhs atinge nivelul preintervențional după 12 luni de la momentul angioplastiei. În lotul fără DZ markerul atinge nivelul preintervențional după 1 lună și realizează în continuare un declin de circa 15% până la sfârșitul luni 12.

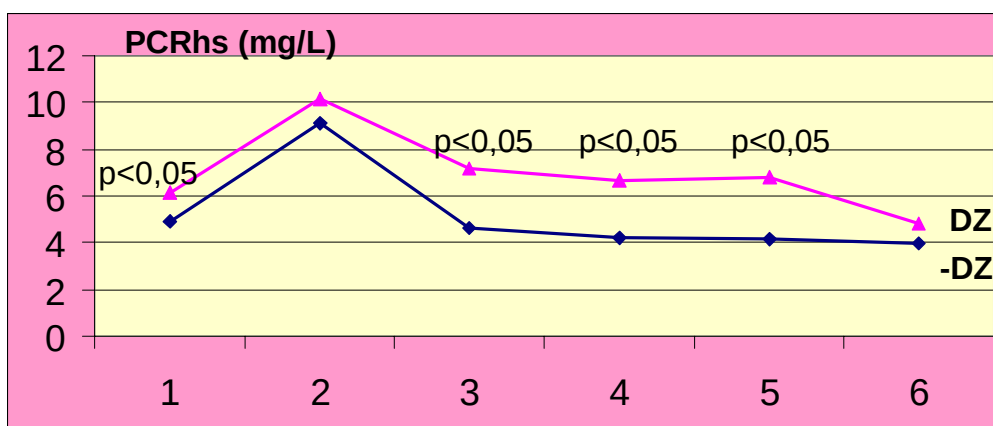


Fig. 3.17. Dinamica proteinei C reactive înalt sensibile la pacienții cu și fără diabet zaharat.
Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; DZ - diabet zaharat; 1 - nivel preintervențional; 2-6 - nivel postintervențional (72 de ore, 1, 3, 6 și 12 luni); p - semnificația între loturile cu și fără diabet zaharat.

Un caracter similar cu modificarea postintervențională a PCRhs comportă și dinamica conținutului seric al TNF-alpha (Figura 3.18).

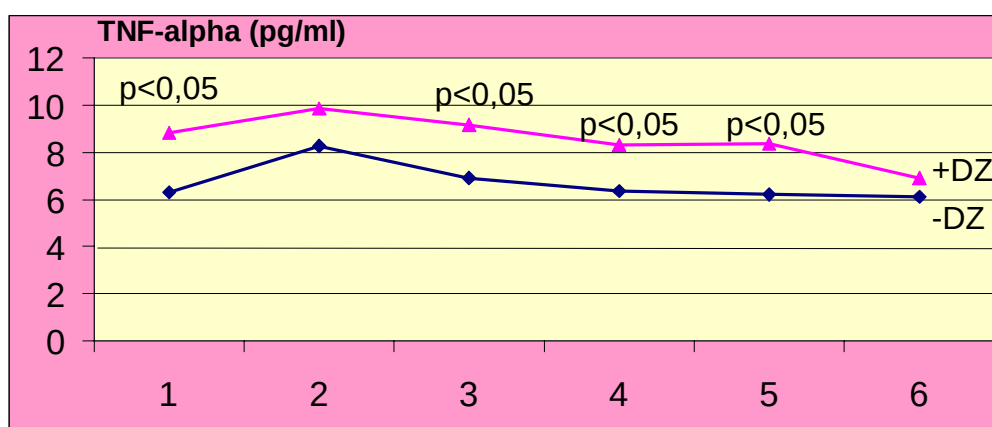


Fig. 3.18. Dinamica factorului de necroză tumorală alpha la pacienții cu și fără diabet.
Notă: TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; DZ - diabet zaharat; 1 - nivel preintervențional; 2-6 - niveluri postintervenționale (72 de ore, 1, 3, 6 și 12 luni); p - semnificația între loturile cu și fără diabet zaharat.

Nivelul circulant al TNF-alpha are la pacienții diabetici un survol semnificativ în raport cu markerul lotului fără diabet pe perioada 1-6 luni după angioplastie. La distanța de 1 lună valoarea serică a markerului lotului cu DZ este cu 24,7% mai mare ($8,49 \pm 0,52$ vs $6,81 \pm 0,38$ pg/ml).

După 3 luni se constată un declin al markerului în ambele loturi, dar superioritatea cantitativă a TNF-alpha se menține concludentă la cote de 28,9% în lotul pacienților cu diabet zaharat ($8,17 \pm 0,64$ vs $6,34 \pm 0,43$ pg/ml). Este de notat, că similar dinamicii PCRhs, decalajul maxim inerent acestei perioade se desemnează la luna 6 (35,2%): $8,38 \pm 0,79$ vs $6,2 \pm 0,54$ pg/ml.

După 12 luni valorile markerului nu diferă semnificativ.

Evidențele obținute indică, deci, că la pacienții cu diabet zaharat remodelarea coronariană care evoluează după manevra de implantare a stentului este asociată de o activare a inflamației sistemice, markerii principali ai căreia PCRhs, IL-6 și TNF-alpha au valori sanguine semnificativ majorate comparativ cu ale markerilor lotului fără diabet pe perioada de 6 luni după angioplastie. În contextul valorii PCRhs decelate la bărbați cu 19,1% mai mică față de markerul inherent femeilor în lotul general s-a estimat caracterul modificării de gender al acestuia în funcție de prezența diabetului zaharat. De menționat, că rata DZ estimată la femei a fost superioară în raport cu indicele bărbaților: 31,58 vs 20,6%.

Prezența diabetului zaharat s-a impus prin creșterea valorii preintervenționale a PCRhs, aceasta fiind mai concludentă la femei.

Prin urmare, reculul valorii PCRhs la bărbați față de femei în cazul ajustării la DZ devine mai evidentă și statistic semnificativă.

Astfel, în lotul pacienților fără diabet zaharat valoarea preintervențională a PCRhs la bărbați este subiacentă cu 16,42% ($4,48 \pm 0,42$ vs $5,36 \pm 0,52$ mg/L). Această diferență crește 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).

Deci, femeile eligibile la PCI au valori preintervenționale ale PCRhs superioare față de bărbați, dar și o frecvență a DZ cu circa 46% mai mare.

Cu toate acestea gradul de creștere a markerului în primele 72 de ore de la momentul implantării stentului nu a fost la bărbați sau femei influențat de prezența DZ (Figura 3.19).

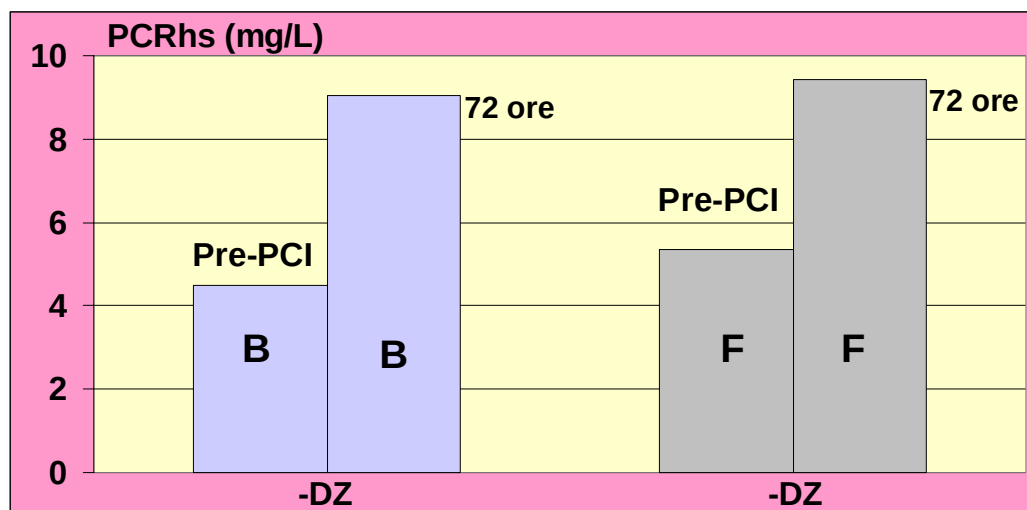


Fig. 3.19. Elevarea proteinei C reactive înalt senzitive la femei și bărbați fără diabet zaharat în primele 72 de ore după angioplastie.

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane; DZ - diabet zaharat; B - bărbați; F - femei.

Valorile PCRhs în primele 72 de ore după angioplastie diferă nesemnificativ între bărbați și femei, atât în lotul fără ($9,03 \pm 0,87$ vs $9,42 \pm 0,92$ mg/L), cât și cu diabet zaharat ($9,74 \pm 0,93$ vs

10,48±1,13 mg/L).

Așadar, analiza evidențelor obținute denotă, că manevra de implantare a stentului este un impact traumatic asupra arterei coronariene abordate, asociat în perioada precoce de activarea răspunsului inflamator. Deși, nivelul preintervențional al PCRhs este superior în diabetul zaharat, în special la femei, valorile postintervenționale precoce nu se diferă în funcție de gender sau DZ.

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

Evoluția ECVM după angioplastie reprezintă o abordare deosebită în cardiologia intervențională și se proiectează în plan conceptual pe fenomenul remodelării coronariene și miocardice. Rolul inflamației sistemice nu este în acest sens consolidat.

În studiul nostru am evaluat cumulativ ECVM prin suma cazurilor de: restenoză intra-stent; tromboză intra-stent; apariția anginei pectorale instabile; infarct miocardic acut; accident vascular cerebral; deces. 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 evenimente cardiovasculare majore, ceea ce reprezintă o rată de 32,14%.

La bărbați rata ECVM a fost net mai mare comparativ cu a femeilor (Figura 3.20).

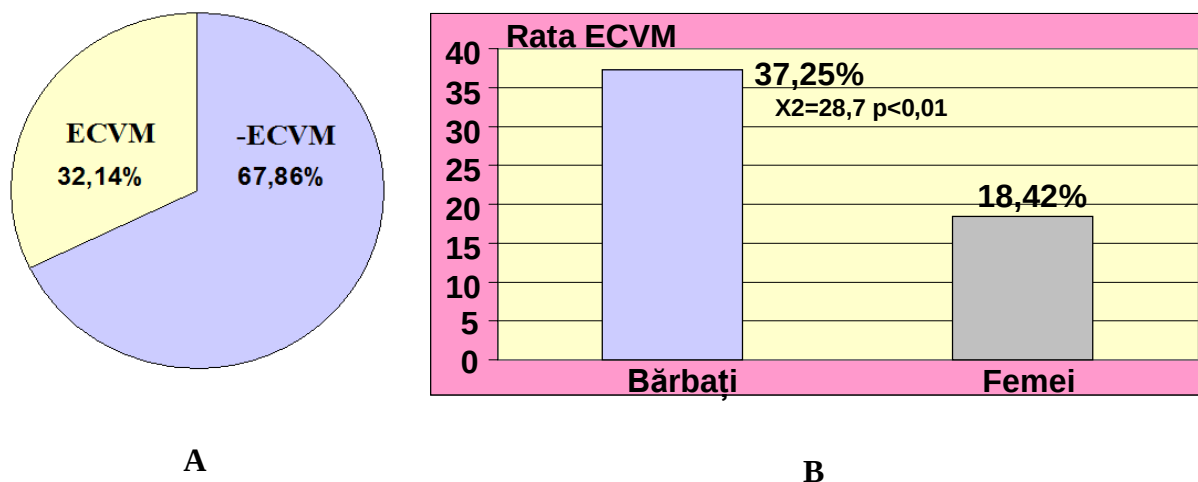


Fig. 3.20. Rata evenimentelor cardiovasculare majore în lotul general (A) și rata evenimentelor cardiovasculare majore în funcție de gender (B)

Notă: ECMV - evenimente cardiovasculare majore; p- semnificația bărbați vs femei.

În lotul bărbaților (n=102) au fost depistate 38 de evenimente cardiovasculare majore (37,25%), rata fiind semnificativ peste indicele propriu femeilor (18,42%): 7 ECVM la 38 de femei ($X^2=56,9$). Prin urmare, cota bărbaților în rândul pacienților eligibili la angioplastie a fost net superioară (72,86 vs 27,14%), dar și rata ECVM se anunță aproape dublu mai mare.

Analizând structura evenimentelor cardiovasculare majore trebuie de menționat, că la femei ECVM s-au impus prin 2 cazuri de restenoză intra-stent și restul (5 cazuri, 71,4%) – angină pectorală instabilă. Totodată, nu au fost constatate decese.

La bărbați a predominat însă concludent rata restenozei intra-stent și s-au notat 2 cazuri de deces (Figura 3.21).

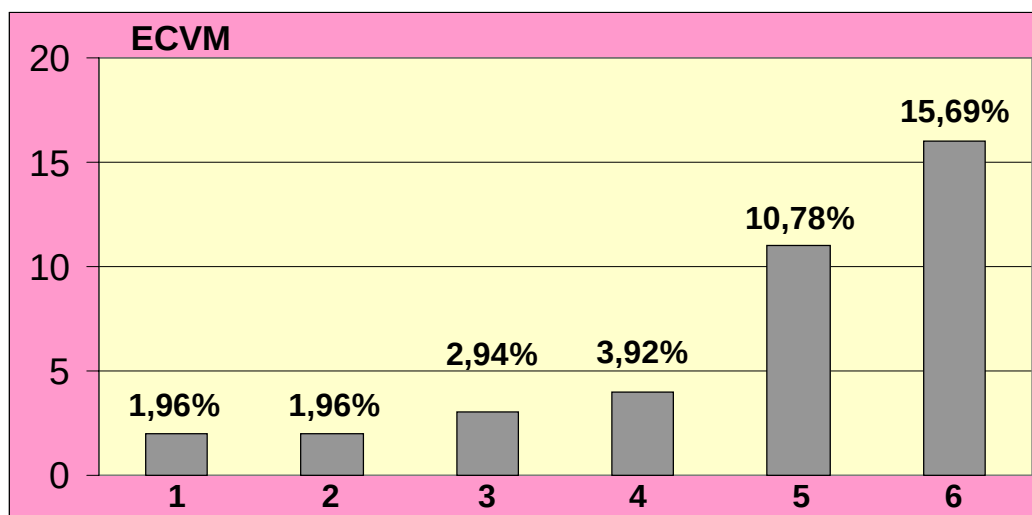


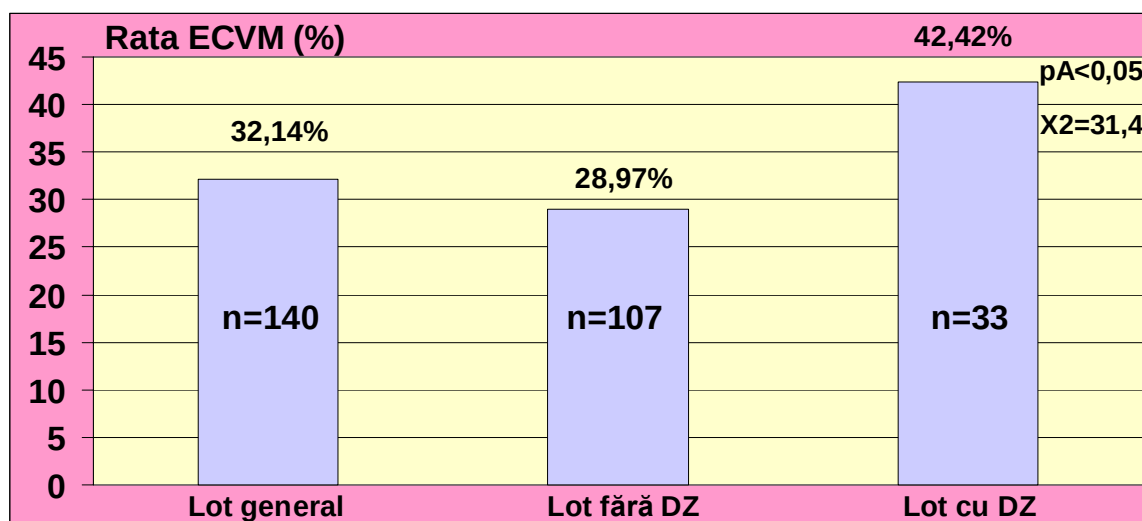
Fig. 3.21. Structura și rata evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie la bărbați.

Notă: ECVM - evenimente cardiovasculare majore; 1 - deces (2 cazuri); 2 - tromboză intra-stent (2 cazuri); 3 - infarct miocardic acut (3 cazuri); 4 - accident vascular cerebral (4 cazuri); 5 - angină pectorală instabilă (11 cazuri); 6 - restenoză intra-stent (16 cazuri).

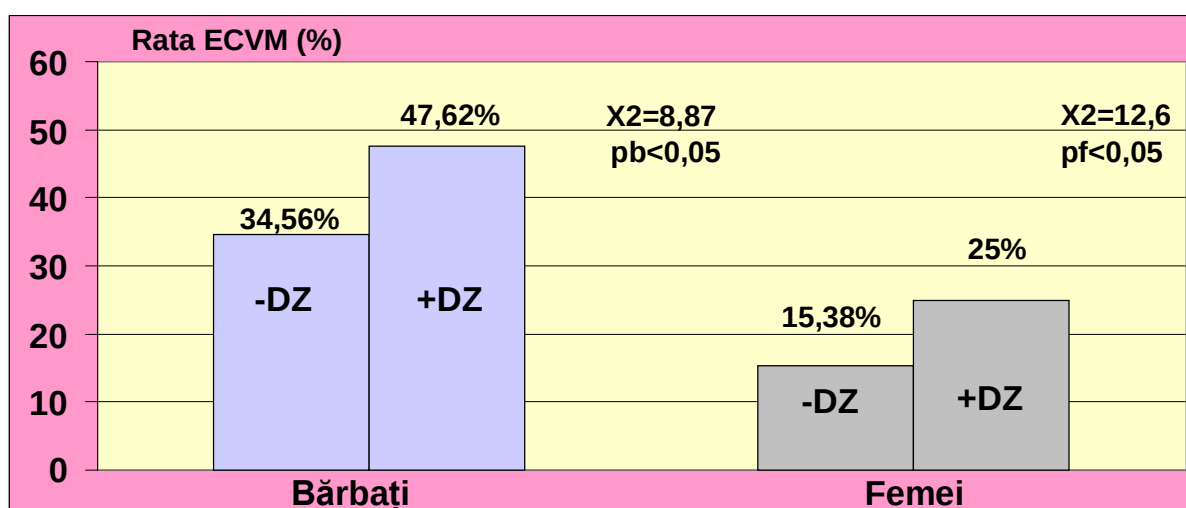
Aproape jumătate din cazurile de ECVM la bărbați au fost reprezentate de restenoză intra-stent (42,1%), iar la femei această complicație a fost decelată la cote de 28,6%. Remarcabil, că rata RIS la bărbați este de 15,69%, iar la femei – 5,26%. Incidența restenozei intra-stent în lotul general fără ajustare la gender constituie 12,86% (18 cazuri de RIS la 140 de pacienți). 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 că acest factor de risc influențează notabil evoluția cardiovasculară agravată după angioplastie atât la bărbați, cât și la femei (Fig. 3.22). Rata ECVM de 32,14% din lotul general (*i.e.* 45 de evenimente la 140 de pacienți) crește până la 42,42% în lotul pacienților diabetici (*i.e.* 14 evenimente la 33 de pacienți), deci la cotă medie de 32%. Estimarea ratei ECVM în lotul cu diabet zaharat în raport cu indicele inerent pacienților fără DZ (*i.e.* 31 de evenimente la 107 de pacienți) aduce la apel un increment și mai mare: 42,42 vs 28,97%, deci de 46,4%. Evaluarea impactului DZ asupra riscului ECVM în funcție de gender notează frecvența superioară a evenimentelor

cardiovasculare majore la bărbații diabetici, 47,62%. Aceasta depășește cu 90,48% rata ECVm apreciată la femeile cu diabet zaharat: 47,62 vs 25% ($X^2=8,87$; $p<0,05$).



A



B

Fig. 3.22. Rata evenimentelor cardiovasculare majore în lotul general în dependență de diabet zaharat (A), precum și gender (B).

Notă: ECVm - evenimente cardiovasculare majore; DZ - diabet zaharat; pA - semnificația între lotul cu și fără diabet zaharat; pb - semnificația între bărbați cu și fără diabet zaharat; pf - semnificația între femei cu și fără diabet zaharat.

Cu toate acestea rata creșterii frecvenței ECVm în funcție de diabet este mai mare la femei față de bărbați: 62,55 vs 37,79%.

Prin urmare, incidența diabetului zaharat la bărbați este cu 75% mai mare decât la femei și rata frecvenței ECVm la aceștia este cu circa 90% peste indicele femeilor. Riscul de a dezvolta ECVm, însă, este mai mare, când DZ evoluează la femei.

Pentru a evidenția rolul inflamației sistemice în evoluția cardiovasculară agravată la pacienții supuși angioplastiei am evaluat comparativ nivelurile circulante ale markerilor specifici (PCRhs, IL-6 și TNF-alpha) în loturile pacienților cu (n=45) și fără (n=95) ECVM (lot de referință). De remarcă, în primul rând, că conținutul seric preintervențional al PCRhs și TNF-alpha s-a estimat în lotul pacienților care au dezvoltat după angioplastie ECVM la valori medii peste nivelul de referință (tab. 3.15).

Tabelul 3.15. 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±0,41	6,83±0,85 p<0,05
IL-6, pg/ml	5,95±0,48	7,12±0,69
TNF-alpha, pg/ml	6,38±0,53	8,75±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 depășește cu 52,8% markerul pacienților fără ECVM, iar TNF-alpha cu 37,1%. Concentrația sanguină a IL-6 este de asemenea mai mare la pacienții cu ECVM (19,7%), dar incrementul se include în marja de 5% a erorii admisibile.

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 (tab. 3.16).

Tabelul 3.16. Nivelul seric al markerilor inflamației în primele 72 de ore după angioplastie sistemice la pacienții lotului general cu și fără evenimente cardiovasculare majore

Marker	Pacienți fără ECVM	Pacienți cu ECVM
PCRhs, mg/L	9,22±0,78	10,56±0,81 (+14,53% vs lotul fără ECVM)
IL-6, pg/ml	8,17±0,76	9,35±0,82 (+14,44% vs lotul fără ECVM)
TNF-alpha, pg/ml	8,41±0,79	9,88±0,79 (+17,48% vs lotul fără ECVM)

Notă: IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; ECVM - evenimente cardiovasculare majore.

Valoarea markerilor inflamației la pacienții cu ECVM depășește valoarea de referință cu 14,44-17,48% și este foarte apropiată de valoarea markerilor ale pacienților cu DZ, estimată la această perioadă după angioplastie. Această evidență încă o dată consolidează conceptul ce tratează răspunsul coronarian incipient (24-72 ore) după o injurie vasculară iminentă implantării stentului drept un fenomen dispensabil de paternul preconditionării.

Totodată, evoluția ECVM după revascularizarea coronariană excelează prin niveluri circulante ale PCRhs și TNF-alpha majorate semnificativ față de markerul de referință pe perioada 1-6 luni după angioplastie. De menționat în acest context, că în lotul general evaluarea de durată a dinamicii markerilor demonstrează redresarea lor cantitativă până la nivelul preintervențional. Cu privire la PCRhs cel la mai mare decalaj se anunță la estimarea efectuată la luna 6, acesta constituind 74,1% (Figura 3.23).

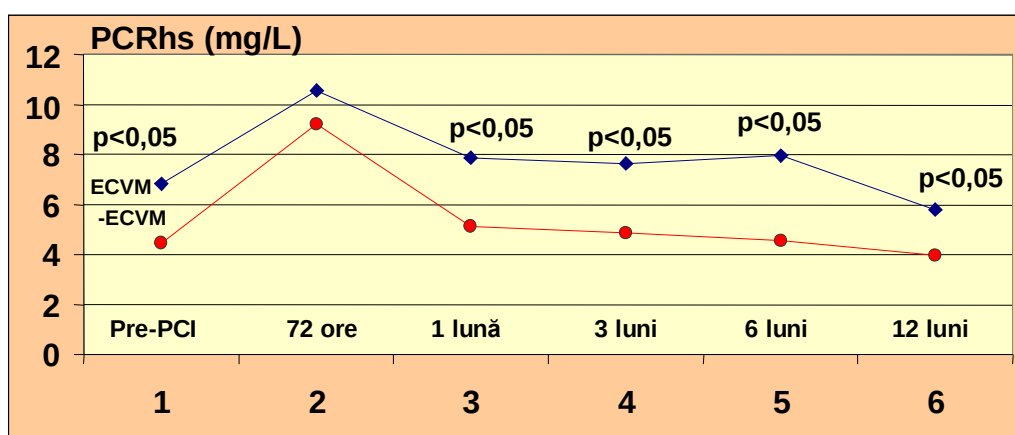


Fig. 3.23. Dinamica conținutului seric al proteinei C reactive înalt senzitive la pacienții cu și fără evenimente cardiovasculare majore.

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

După 1 și 3 luni de la angioplastie, nivelul PCRhs la pacienții cu ECVM depășește cu 53,9 și, respectiv, 56,5% nivelul markerului de referință. După 12 luni PCRhs la pacienții cu ECVM atinge nivelul preintervențional, dar rămâne semnificativ cu 48,6% peste markerul de referință: $5,87 \pm 0,61$ vs $3,95 \pm 0,36$ mg/L. Decalajul superior decelat la luna 6 coincide de altfel cu perioada, când se constată majoritatea (>80%) cazurilor de restenoză intra-stent. În cadrul celor 45 de cazuri de ECVM atestate în studiul nostru, RIS se evaluează la cote de 40% (n=18).

Important de notat că nivelul circulant pre- și postintervențional la perioada de 72 ore și 3 luni al PCRhs la pacienții lotului general cu RIS nu diferă de markerul pacienților care au întrunit celelalte tipuri de evenimente cardiovasculare majore (tab. 3.17).

Tabelul 3.17. Dinamica nivelului proteinei C reactive înalt senzitive la pacienții lotului general cu evenimente cardiovasculare majore și restenoza intra-stent

Proteina C reactivă înalt sensibilă (mg/L)					
ECVM	Nivel preintervențional	Nivel postintervențional			
		72 ore	3 luni	6 luni	12 luni
RIS (n=18)	$6,77 \pm 0,88$	$10,83 \pm 0,98$	$6,75 \pm 0,63$	$7,93 \pm 0,68$	$4,76 \pm 0,39$
ECVM-RIS (n=27)	$6,89 \pm 0,94$	$9,87 \pm 0,93$	$7,69 \pm 0,65$	$7,19 \pm 0,62$	$5,84 \pm 0,61$

Notă: ECVM - evenimente cardiovasculare majore; RIS - restenoza intra-stent.

Mai mult decât atât, la luna 6 nivelul PCRhs la pacienții cu RIS este mai mare cu circa 11,5%, iar la luna 12 acesta se estimează subiacent cu 18,5%.

Conținutul seric postintervențional la distanța de 1-12 luni după angioplastie al IL-6 la pacienții cu ECVM din lotul general este mai mare, dar diferă semnificativ comparativ cu marcherul lotului fără ECVM numai la estimare din luna 1 (tab. 3.18).

Tabelul 3.18. Dinamica postintervențională a nivelului seric al interleukinei-6 (pg/ml) la pacienții din lotul general cu și fără evenimente cardiovasculare majore

Interleukina-6 (pg/ml)				
Lot	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
Fără ECVM	6,21±0,43*	6,11±0,45*	6,67±0,59*	5,18±0,38
ECVM	7,68±0,52* p<0,05	7,14±0,63*	7,24±0,64*	6,15±0,57*

Notă: ECVM - evenimente cardiovasculare majore. * - semnificativ (p<0,05) comparativ cu nivelul martor (4,78±0,28 pg/ml); p - semnificația între loturile cu și fără ECVM.

Astfel, la sfârșitul primei luni după angioplastie IL-6 la pacienții cu ECVM se notează la o valoare medie mai mare cu 23,7% (p<0,05) față de marcherul de referință (4,78±0,28 pg/ml). Acest decalaj scade până la 16,8% la luna 3 și până la 8,5% la luna 6 după PCI, devenind în ambele cazuri nesemnificativ. Totodată, în ambele loturi valoarea IL-6 la estimările respective în timp este semnificativ majorată comparativ cu marcherul martor (4,78±0,28 pg/ml). La sfârșitul lunii 12 IL-6 din lotul pacienților din lotul general fără ECVM nu diferă semnificativ față de marcherul martor, iar la pacienții cu ECVM acesta elevează semnificativ cu 28,7%: 6,15±0,57 vs 4,78±0,28 pg/ml. Analiza dinamicii TNF-alpha evidențiază niveluri circulante semnificativ mai mari la pacienții cu ECVM în primele 6 luni după PCI (tab. 3.19).

Tabelul 3.19. Dinamica postintervențională a nivelului seric al factorului de necroză tumorală alpha (pg/ml) la pacienții din lotul general cu și fără evenimente cardiovasculare majore

Factorul de necroză tumorală alpha (pg/ml)				
Lot	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
Fără ECVM	6,64±0,46*	6,13±0,49	6,54±0,43*	6,22±0,41
ECVM	8,49±0,77* p<0,05	7,46±0,68* p<0,05	8,89±0,74* p<0,05	7,05±0,68*

Notă: ECVM - evenimente cardiovasculare majore; * - semnificativ (p<0,05) comparativ cu nivelul martor (5,26±0,33 pg/ml); p - semnificația între loturile cu și fără ECVM.

Estimările efectuate la luna 1, 3 și 6 indică valori serice ale TNF-alpha la pacienții cu ECVM ce trec peste nivelul de referință cu 27,9%, 21,7 și, respectiv, 35,9%. Astfel, ca și în cazul PCRhs, cel mai mare decalaj ce privește raportul TNF-alpha între lotul cu ECVM și fără ECVM se constată la luna 6 după angioplastie. După 12 luni de supraveghere TNF-alpha la pacienții cu ECVM se depreciază față de nivelul preintervențional (7,05±0,68 vs 8,75±0,79 pg/ml), dar rămâne semnificativ superior comparativ cu marcherul martor (7,05±0,68 vs

5,26±0,33 pg/ml). Totodată, acesta nu diferă semnificativ față de markerul lotului fără ECVM (7,05±0,68 vs 6,22±0,41 pg/ml).

În contextul relației strânse între nivelul circulant preintervențional al PCRhs și rata ECVM, precum și dependenței cantitative a markerului în funcție de gender am evaluat valoarea riscului relativ al PCRhs estimate nemijlocit înainte de angioplastie privind evoluția evenimentelor cardiovasculare majore la bărbați și femei (Figura 3.24)

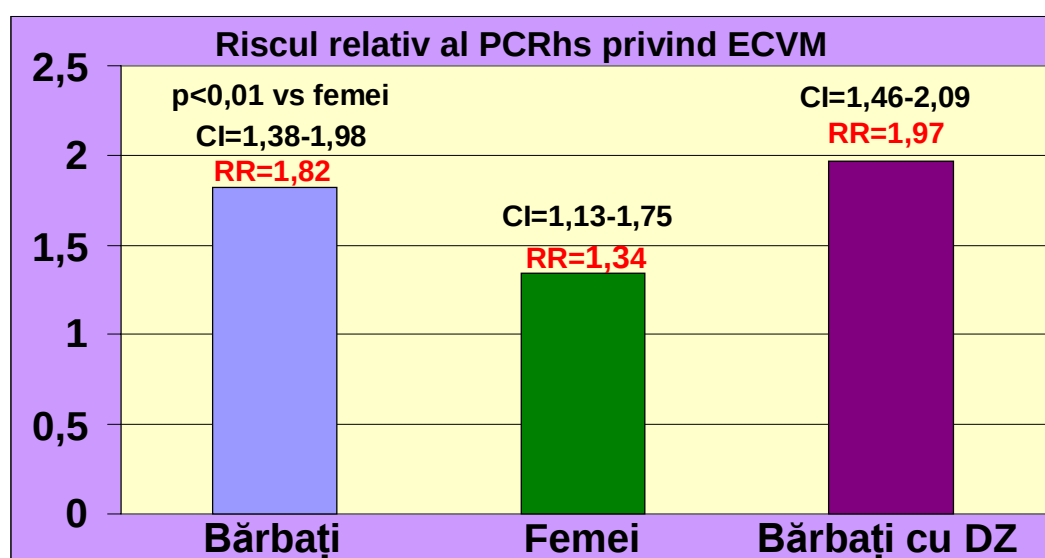


Fig. 3.24. Valoarea riscului relativ al proteinei C reactive înalt senzitive preintervenționale și rata evenimentelor cardiovasculare majore la bărbați și femei.

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; DZ - diabet zaharat; ECVM - evenimente cardiovasculare majore; CI - intervalul de încredere; RR - riscul relativ.

Datele obținute indică că riscul relativ al nivelului preintervențional al PCRhs privind hazardul evenimentelor cardiovasculare majore este semnificativ mai mare la bărbați: 1,82 (CI:1,38-1,98) vs 1,34 (CI: 1,13-1,75), p<0,01. Remarcabil, că la bărbații diabetici riscul relativ al markerului pre-PCI vizavi de evoluția ECVM crește până la valoarea de 1,97 (CI: 1,46-2,09).

Așadar, la pacienții care dezvoltă evenimente cardiovasculare majore după angioplastie se atestă un răspuns inflamator mai concludent, la care conotație TNF-alpha și, în special, PCRhs prezintă devieri sanguine concludente față de markerul pacienților fără ECVM. Deja nivelul circulant preintervențional al acestora este semnificativ peste markerul de referință și se menține semnificativ superior și în perioada de durată după angioplastie: la luna 1, 3 și 6.

După 12 luni TNF-alpha nu este influențat de ECVM, dar nivelul PCRhs rămâne la pacienți cu ECVM semnificativ elevat. Prin urmare, inflamația sistemică se consimnează un mecanism patogenic al remodelării coronariene negative după angioplastie, angrenat în evoluția evenimentelor cardiovasculare majore.

Sub acest aspect inflamația sistemică se anunță inteligibil o țintă terapeutică importantă în vederea prevenirii și atenuării ECV, iar nivelurile circulante periprocedurale ale TNF- α și, în special, PCRhs impun valori predictive notabile vizavi de riscul ECV.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Pacienții supuși angioplastiei în studiul nostru (n=140) excelează prin inflamație sistemică augmentată, justificată de elevarea semnificativă a nivelurilor circulante preintervenționale ale interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală α cu 38,7 și, respectiv, 41,6% față de patnul martor și a proteinei C reactive înalt sensitive până la valoarea medie de 5,42 mg/L. Prezența diabetului zaharat, atestată la o rată de 23,57%, se impune prin creșterea semnificativă a acestor markeri față de lotul fără diabet la cote cuprinse între 25,2 și 45,2%. Conținutul seric al proteinei C reactive înalt sensitive este la bărbați cu 19,1% mai mic vs indicele feminin, iar în cadrul ajustării acestuia la diabet zaharat reculul devine semnificativ și atinge cote de 26,43%.
2. Manevra de stentare a arterei coronariene a potențat răspunsul inflamator în primele 72 de ore, condiționând o majorare semnificativă a valorilor serice ale proteinei C reactive înalt sensitive, interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală α cu 80,1%, 24,4 și, respectiv, 16,2%. Impactul traumatic al angioplastiei asupra inflamației sistemice nu este în relație cu genderul, diabetul zaharat și riscul evoluției evenimentelor cardiovasculare majore, dat fiind că valoarea markerilor la perioada de 72 de ore în aceste paterne nu diferă semnificativ.
3. Rata evenimentelor cardiovasculare majore care însumă infarctul miocardic acut, restenoza intra-stent, accidentul vascular cerebral, apariția anginei pectorale instabile și decesul a atins la pacienții din lotul general cota de 32,14% pe perioada postintervențională de 12 luni, la bărbați aceasta fiind net superioară (37,45 vs 18,42%). În lotul pacienților cu diabet zaharat rata evenimentelor cardiovasculare majore a crescut până la cote de 42,42% (vs 28,97% la pacienții fără DZ), iar la bărbați, care au dominat numeric (63,6%), 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 semnificativ elevate ale proteinei C reactive înalt sensitive, și factorului de necroză tumorală α cu 52,8 și, respectiv, 37,1% față de markerii pacienților fără evenimente cardiovasculare majore, sporul interleukinei-6 de 19,7% fiind în marja erorii admisibile. Deși în primele 72 de ore după revascularizare markerii la pacienții cu evenimente cardiovasculare majore nu diferă mai mult de 17,48% ($p>0,05$), aceștia survolă pe perioada postintervențională de durată la cote mai mari, iar proteina C reactivă înalt sensibilă s-a apreciat statistic superioară la toate estimările (1, 3, 6 și 12 luni).

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

Statinele au consolidat, dincolo de efectele hipolipemiente, un temei notabil privind necesitatea și eficiența administrării lor la pacienții cu diferite afecțiuni cardiovasculare. Beneficiile decelate se traduc drept efecte pleiotrope ale statinelor și la rândul său însumă acțiunea antioxidantă, antiinflamatoare, antitrombotică, de creștere a expresiei NOsec și inhibiție a proliferării și migrării celulare etc.

Utilizate în cadrul a mai multor trialuri și studii clinice, statinele continuă să dovedească la pacienții cardiovasculari efecte pozitive asupra remodelării vasculare periferice, coronariene și miocardice. Sub acest aspect este de menționat și revirimentul lor asupra metabolismului colagenului fibrilar din matricea extracelulară propice controlului raportului dintre grosimea mediei musculare și intimei vaselor. Evenimentele cardiovasculare majore evaluate în studiul nostru sunt repercusiuni ale remodelării vasculare și coronariene, care preia un patern negativ după impactul traumatic iminent manevrei de implantare a stentului, ce declanșează, după cum s-a demonstrat mai sus, accentuarea răspunsului inflamator, mediatorii căreia au rol implicit în diseminarea procesului patologic pe itinerarul vas-cord-vas.

Evoluția acestora la diferite perioade după angioplastie determină exonerarea beneficiului revascularizării coronariene, iar la noima dezvoltării restenozei intra-stent, mai mult decât atât, solicită angioplastia repetată, care este costisitoare și tehnic dificilă.

Experiența acumulată și evidențele inerente meta-analizei studiilor realizate în vederea administrării statinelor la pacienții supuși angioplastiei pentru a reduce riscul dezvoltării ECVm consemnează mai multe sintagme nerezolvate, printre care se anunță dozajul preparatelor, timpul de utilizare (preintervențional și postintervențional), cât și durata.

În acest context unul din obiectivele centrale ale cercetării noastre a constat în estimarea efectului simvastatinei asupra ratei ECVm și dinamicii markerilor inflamației sistemice administrate în cadrul a 3 modalități în funcție de doză pe 3 loturi de pacienți:

- Lotul 1 (23 de pacienți): tratamentul s-a inițiat înainte de PCI (<24 de ore) prin administrarea simvastatinei în doza de 80 mg și a urmat pe perioada postintervențională de supraveghere (12 luni) prin administrarea la majoritatea pacienților (n=17, 74%) a simvastatinei în doza de 20 mg/zi, la ceilalți fiind utilizată atorvastatina (10 mg/zi).
- Lotul 2 (37 de pacienți): tratamentul de asemenea s-a inițiat cu 24 de ore înainte de PCI, prin administrarea a 80 mg de simvastatină într-o priză, dar această doză (80 mg/zi) s-a respectat pe

parcursul de o lună după PCI, în continuare fiind administrată pe restul perioadei de supraveghere doza de 20 mg/zi;

- Lotul 3 (80 de pacienți): tratamentul cu simvastatină în doza de 20 mg/zi s-a inițiat pe o perioadă ≥ 30 zile înainte de angioplastie, după care a urmat pe perioada postintervențională de supraveghere (12 luni) prin administrarea la majoritatea pacienților (n=60, 80%) a simvastatinei în doza de 20 mg/zi, la ceilalți fiind utilizată atorvastatina (10 mg/zi).

Astfel, scopul acestei abordări este evidențierea relației dintre efectele simvastatinei și creșterea dozajului acesteia. Privind rata factorilor de risc cardiovascular, raportul bărbați/femei, DES/BMS cele 3 loturile au fost omogene (tab. 4.1).

Tabelul 4.1. Spectrul clinic/paraclinic al pacienților care au primit simvastatină

Indice	Lotul 1 (n=23)		Lotul 2 (n=37)		Lotul 3 (n=80)		X^2 / p
	n	%	n	%	N	%	
Vârsta, M $\pm$ m	58,5 $\pm$ 1,6		57,8 $\pm$ 1,4		56,3 $\pm$ 1,1		Ns
Bărbați	17	69,6	26	70,3	59	70,0	Ns
Femei	6	30,4	11	29,7	21	30,0	Ns
Dislipidemie	19	82,6	31	83,8	66	82,5	Ns
Diabet zaharat	5	21,7	9	24,3	19	23,75	Ns
HTA	20	86,9	32	86,5	66	82,5	Ns
Tabagism	15	65,2	25	67,6	53	66,25	Ns
Obezitate	20	86,9	31	83,8	67	83,75	Ns
DES	14	60,8	23	62,6	49	60,25	Ns
BMS	9	39,1	14	37,8	32	40,0	Ns
Leziuni coronariene:							
monovasculare	2	8,7	3	8,1	7	8,75	Ns
bivasculare	5	21,7	8	21,6	18	22,5	Ns
trivasculare	16	69,6	26	70,2	55	68,75	Ns

Notă: Ns - nesemnificativ; HTA - hipertensiune arterială; DES - stent farmacologic activ; BMS - stent metalic; 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.

Analiza tabelului trece în evidență rata înaltă a incidenței dislipidemiei, hipertensiunii arteriale și obezității la pacienții din loturi, care se încadrează în limitele de 82-87%.

Tabagismul a fost prezent în circa 2/3 de cazuri.

În fiecare lot a predominat numărul de stenturi farmacologic active față de stenturile bar-metalic simple, la un raport aproximativ de 3:2.

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

Evoluția cardiovasculară agravată după angioplastie a fost estimată prin rata ECV, care s-au constatat la pacienții din aceste 3 loturi pe perioada de supraveghere de 12 luni de la momentul implantării stentului.

Evidențele obținute demonstrează că rata ECV este notabil mai mică în lotul 2, care excelează prin administrarea simvastatinei în doză mare (80 mg/zi) în prima lună după angioplastie (Figura 4.1).

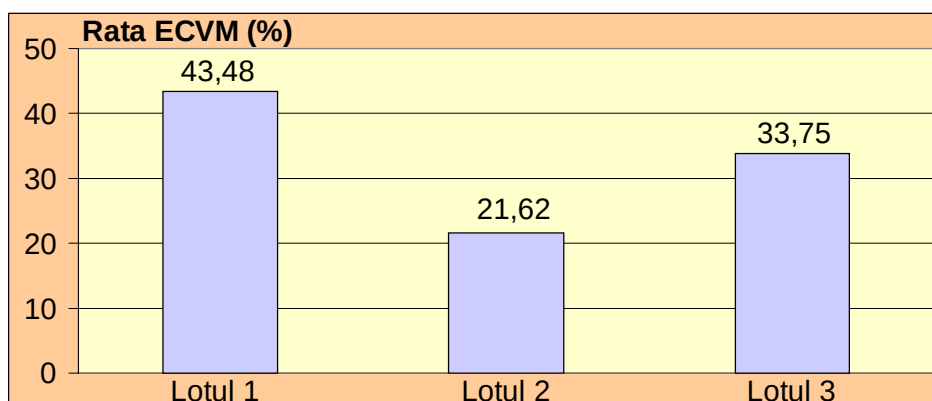


Fig. 4.1. Rata (%) evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie coronariană în loturile studiate.

Notă: ECV - evenimente cardiovasculare majore; lotul 1 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg (≤ 24 ore înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; lotul 2 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg/zi 1 lună după angioplastie și 20 mg/zi 11 luni după angioplastie; lotul 3 - administrarea simvastatinei în doză 20 mg/zi (≥ 30 zile înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie.

În acest lot ($n=37$) s-au decelat 8 evenimente cardiovasculare majore, ceea ce reprezintă 21,62%. Această rată se estimează semnificativ mai mică ($X^2=41,14$; $p<0,05$) cu 50,3% față de rata ECV decelată în lotul 1, în care tratamentul cu simvastatină s-a inițiat cu 24 de ore înainte de angioplastie cu doza de 80 mg într-o priză. Astfel, la pacienții din lotul 1 rata evenimentelor cardiovasculare majore a fost apreciată la cota de 43,48%.

Rata ECV la pacienții din lotul 2 este cu 35,94% mai mică decât indicele lotului 3, în care incidența evenimentelor cardiovasculare majore a fost apreciată la cota de 33,75%.

La rândul său rata ECV la pacienții din lotul 3, care au administrat îndelungat înainte de angioplastie statine în doză de 20 mg/zi, este semnificativ mai mică cu 22,38% ($X^2=36,77$; $p<0,05$) față de indicele lotului 1. Comparativ cu rata ECV din lotul general, incidența evenimentelor cardiovasculare majore este concludent mai mică în lotul 2 (Figura 4.2).

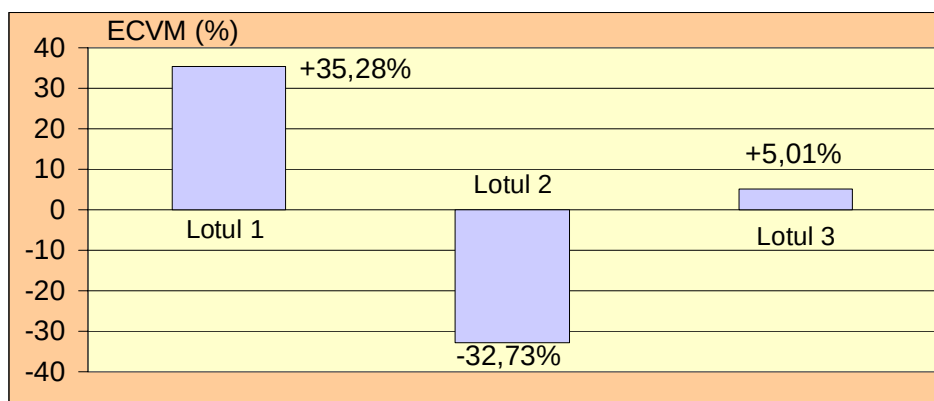


Fig. 4.2. Devierea ratei evenimentelor cardiovasculare majore în loturile de studiu comparativ cu lotul general.

Notă: ECVm - evenimente cardiovasculare majore; linia 0 - rata ECVm (32,14%) în lotul general (100%); 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.

Reculul se evaluează la cotă de 32,73%. În lotul 3 rata ECVm practic a fost egală cu indicele lotului general, demonstrând doar un spor de 5,01%

Pe de altă parte, rata evenimentelor cardiovasculare majore estimată la pacienții din lotul 1 este mai mare cu 35,28% comparativ cu indicele lotului general.

Prin urmare, modalitatea de administrare a simvastatinei influențează riscul ECVm la pacienții supuși angioplastiei. La această conotație se anunță oportună administrarea de durată a statinelor înainte de angioplastie și, îndeosebi, administrarea în doză maximă a simvastatinei (80 mg/zi) timp de o lună după PCI. Ultima modalitate de administrare a simvastatinei (*i.e.* lotul 2) se impune printr-un beneficiu pertinent, determinat de absența printre complicațiile cardiovasculare majore a restenozei intra-stent (Figura 4.3). Nu s-a stabilit de asemenea nici un caz de deces în acest lot.

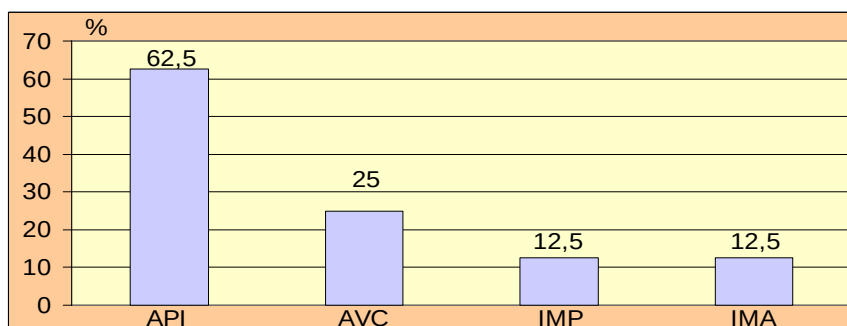


Fig. 4.3. Structura evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții din lotul 2 (administrarea simvastatinei în doza 80 mg/zi 1 lună după angioplastie și 20 mg/zi 11 luni după angioplastie).

Notă: API - angină pectorală instabilă; AVC - accident vascular cerebral; IMP - infarct miocardic postprocedural; IMA - infarct miocardic acut.

De remarcat că apariția API a constituit 62,5% în structura ECVM. Cota accidentului vascular cerebral a constituit 25%, iar a infarctului miocardic acut și periprocedural a însumat o valoare similară (25%). Privind evoluția restenozei intra-stent este de menționat cota lor majoră în structura ECVM stabilită în loturile 1 și 3 (Figura 4.4).

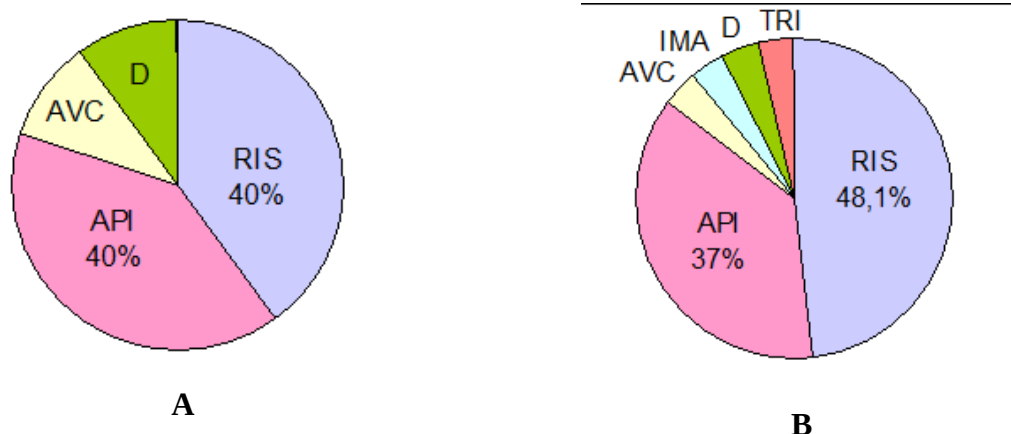


Fig. 4.4. Structura evenimentelor cardiovasculare majore în loturile 1 (A) și 3 (B).

Notă: AVC - accident vascular cerebral; D - deces; RIS - restenoza intra-stent; API - angină pectorală instabilă; IMA - infarct miocardic acut; TRI - tromboza intra-stent; lotul 1 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg (≤ 24 ore înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; lotul 3 - administrarea simvastatinei în doză 20 mg/zi (≥ 30 zile înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie.

În lotul 1 cota RIS consemnează 40% din evenimentele cardiovasculare majore, iar în lotul 3 ea este și mai mare - 48,1%. Rata incidenței RIS în aceste loturi se notează la cote de:

- lotul 1 – 17,39% (4 cazuri la 23 de pacienți);
- lotul 3 – 16,25% (13 cazuri la 80 de pacienți).

Angina pectorală instabilă reprezintă în structura ECVM cote similare în ambele loturi: 40 și, respectiv, 37%. Cota decesului și accidentului vascular cerebral consemnează în structura ECVM din lotul 1 valori egale, de 10%. În lotul 3 decesul, tromboza intra-stent și accidentul vascular cerebral au cote egale cu circa 3,7% în structura ECVM.

Așadar, modalitatea de tratament cu simvastatină utilizată în lotul 2 este mai benefică în ceea ce privește atenuarea riscului de evoluție a evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie, în primul rând a decesului și restenozei intra-stent.

Sub aspectul conceptual ce tratează rolul inflamației sistemice în patogenia ECVM se stipulează semnificația fiziopatologică a 3 surse de declanșare și susținere a răspunsului inflamator: leziunile focale sau difuze ale sistemului coronarian precedente revascularizării, miocardul afectat și injuriile coronariene induse prin impactul traumatic al PCI.

Rezultatele obținute în studiul nostru confirmă în fond relevanța acestor viziuni.

Administrarea de durată a simvastatinei (lotul 3) ce anticipează angioplastia aduce beneficii asupra leziunilor inflamatoare coronariene și miocardice, demonstrând o rată

intermediară a ECVM. Administrarea în doză maximă (80 mg/zi) a simvastatinei pe o perioadă de 1 lună după angioplastie (lotul 2) angrenează cu predilecție beneficii privind răspunsul inflamator și leziunile coronariene iminente procedurii de implantare a stentului, conducând, astfel, la o rată minimală a evenimentelor cardiovasculare majore. Deci, administrarea postintervențională cel puțin de 1 lună în doza mare a simvastatinei echivalează în fond beneficiul determinat de administrarea de durată preintervențională și chiar îl supraestimează la noima ratei incidenței ECVM după angioplastie. Totodată, această modalitate de tratament impune și alte considerări speciale, dată fiind capacitatea de prevenire totală a dezvoltării restenozei intra-stent, complicație, care în loturile 1 și 3 s-a urmărit la cote de 17,39 și, respectiv, 16,25%.

Încărcarea de o priză cu simvastatină în doza mare (80 mg) cu 24 de ore înainte de angioplastie urmată de terapie prin doză mică (20 mg/zi) nu s-a manifestat prin acțiune benefică, incidența ECVM la pacienții din lotul 1 fiind cea mai mare, constituind 43,48%. Aceasta depășește și incidența ECVM stabilită în lotul general la cota 32,12%.

Prin urmare, majorarea dozei simvastatinei în cadrul terapiei postintervenționale poate fi o măsură efectivă de ameliorare a fenomenelor ce se află la baza remodelării coronariene negative după angioplastie, precum și de atenuare a diseminării inflamației prin intermediul citokinelor inflamatoare și în condițiile disfuncției endoteliale.

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

Evidențierea elevării nivelurilor circulante ale principalelor citokine proinflamatoare la pacienții supuși angioplastiei și relației lor concludente cu ECVM pe o parte, precum și efectului simvastatinei asupra evoluției cardiovasculare agravate pe de altă parte, se anunță inteligibilă estimarea influenței statinei în diferite modalități de administrare asupra markerilor inflamației.

Modificările conținutului seric al PCRhs.

Nivelurile circulante ale PCRhs ce precedă angioplastia în cele 3 loturi indicate mai sus sunt prezentate în tab. 4.2.

Tabelul 4.2. Conținutul seric preintervențional al proteinei C reactive înalt senzitive în funcție de tratamentul cu simvastatină

Proteina C reactivă înalt senzitivă (mg/L)		
Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3
5,80±0,53	5,82±0,51	4,93±0,46

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.

Cel mai mic nivel preintervențional al PCRhs s-a stabilit în lotul 3, deci la pacienții care au administrat pe o perioadă mai mare de 1 lună statine în doza de 20 mg/zi, acesta fiind depreciat cu 12,4% față de nivelul markerului din lotul general: $4,93 \pm 0,44$ vs $5,42 \pm 0,44$ mg/L.

În loturile 1 și 2 conținutul seric al PCRhs este practic similar, dar mai mare în medie cu 17,8% comparativ cu indicele din lotul 3. În raport cu markerul lotului general PCRhs din loturile 1 și 2 este elevată cu 7-8%. Între valorile PCRhs corespondente loturilor nu s-au decelat diferențe semnificative. Deci, administrarea preintervențională de durată a simvastatinei conduce la o reducere cu circa 15% a conținutului seric al PCRhs, fapt ce s-a asociat cu rată mai mică a ECVm față de indicele lotului general. Administrarea de o priză a simvastatinei chiar în doză mare (80 mg/zi) nu se impune prin capacitatea de a diminua nivelul circulant al PCRhs. Acest rezultat a fost obținut în ambele loturi (1 și 2). Important de menționat, că indiferent de modalitatea de administrare a simvastatinei nivelul circulant preintervențional al PCRhs a fost în fiecare lot constatată semnificativ mai mare la pacienții care au dezvoltat ECVm după PCI (tab. 4.3).

Tabelul 4.3. Conținutul seric preintervențional al proteinei C reactive înalt sensitive în funcție de evenimentele cardiovasculare majore în loturile de studiu

Proteina C reactivă înalt sensibilă (mg/L)					
Lotul 1		Lotul 2		Lotul 3	
- ECVm n=13	ECVM n=10	- ECVm n=29	ECVM n=8	- ECVm n=53	ECVM n=27
$4,52 \pm 0,44$	$6,91 \pm 0,81^*$	$4,50 \pm 0,41$	$6,87 \pm 0,45^*$	$4,33 \pm 0,42$	$6,78 \pm 0,73^*$

Notă: Notă: ECVm - evenimente cardiovasculare majore; 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; * - semnificativ ($p < 0,05$) vs lotul fără ECVm.

Astfel, în lotul 1 diferența este de 52,9%, iar în lotul 2 – 52,7%. În lotul 3 această diferență este și mai mare, constituind 56,6%. Mai mult decât atât, valorile PCRhs la pacienții cu ECVm în toate cele 3 loturi sunt apropiate de valoarea markerului inerentă lotului general ($6,83 \pm 0,85$ mg/L). Prin urmare, valoarea PCRhs evaluată preprocedural poate fi un marker important al riscului dezvoltării ECVm independent de administrarea preintervențională a simvastatinei. În acest context se anunță inteligibilă aprecierea nivelului circulant înalt al PCRhs drept un indicator fidel al gradului de activare a inflamației sistemice determinată de injuriile coronariene și ale miocardului. Aprecierea acestuia pe fondalul administrării simvastatinei confirmă, de altfel, severitatea patologiei cardiovasculare și ar fi un temei de administrare postintervențională a simvastatinei în doze majorate. Nivelurile circulante ale PCRhs în primele 72 de ore după angioplastie în cele 3 loturi sunt prezentate în tab. 4.4.

Tabelul 4.4. Conținutul seric al proteinei C reactive înalt senzitive
în primele 72 de ore după angioplastie coronariană în loturile de studiu

Proteina C reactivă înalt senzitivă (mg/L)			P		
Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3			
10,34±0,91**	8,71±0,78*	9,80±0,83**	1-2	1-3	2-3
+78,3% vs marcherul pre-PCI (5,80±0,53 mg/L)	+49,6% vs marcherul pre-PCI (5,82±0,51 mg/L)	+98,8% vs marcherul pre-PCI (4,93±0,46 mg/L)	>0,05	>0,05	>0,05

Notă: pre PCI - înainte de intervenții coronariene percutane; 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; * - $p < 0,01$ vs marcherul pre-PCI; ** - $p < 0,001$ vs marcherul pre-PCI.

De remarcat că în toate 3 loturi s-au atins niveluri circulante ale marcherului cu diferență statistic nesemnificativă între ele. Analiza modificărilor incipiente ale PCRhs după revascularizare comparativ cu nivelul preintervențional indică asupra unui spor minimal al marcherului în lotul 2 (49,6%), atingând cota medie de 8,71±0,78 mg/L. Valoarea absolută a marcherului este cu 10,8% sub valoarea lui atestată în lotul general.

Nivelul circulant superior al PCRhs în primele 72 de ore după angioplastie se estimează în lotul 1 (10,34±0,91 mg/L) datorită unui increment de 78,3% ($p < 0,001$). Față de marcherul lotului general acesta este cu circa 6% mai mare. În lotul 3 s-a identificat un nivel intermediar al marcherului (9,80±0,83), identic practic lotului general, deși sporul relativ este maximal (98,8%), întrucât valoarea preintervențională s-a notat cea mai mică. Deci, conținutul seric al PCRhs după 72 de ore din momentul realizării PCI este în lotul 2 cu 15,76% mai mic decât marcherul lotului 1 și cu 11,12% subiacent lotului 3.

Așadar, analiza evoluției incipiente a marcherului în funcție de modalitatea de tratament cu statine aduce la apel o considerare importantă: încărcarea cu simvastatină în doza cumulativă de 320 mg inerentă lotului 2 (80 mg cu 24 ore înainte de angioplastie și 240 mg în primele 3 zile după PCI) asigură o creștere mai limitată a PCRhs în perioada nemijlocită după manevra traumatică a implantării stentului, determinând respectiv cea mai mică valoare a marcherului după 72 de ore. Prin urmare, administrarea postintervențională a simvastatinei în doze mari, temperează activarea răspunsului inflamator declanșat de angioplastie, evidență care se asociază la acești pacienți cu reducerea marcată a ratei evenimentelor cardiovasculare majore pe perioada de supraveghere de 12 luni. Totodată, administrarea preintervențională a simvastatinei are de asemenea un beneficiu notabil privind pe o parte rata ECVm și, pe de altă parte, rezultatul ultrazului impactului traumatic al angioplastiei asupra răspunsului inflamator timpuriu. În acest

context este de menționat, că atenuarea mai accentuată a inflamației sistemice în lotul 2, evaluată după nivelul seric al PCRhs, a fost decelată și la perioada de 1 lună după angioplastie (tab. 4.5).

Tabelul 4.5. Conținutul seric al proteinei C reactive înalt senzitive
la perioada de 1 lună după angioplastie coronariană în loturile de studiu

Proteina C reactivă înalt sensibilă (mg/L)			P		
Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3			
6,76±0,44	5,27±0,41	6,08±0,38	1-2	1-3	2-3
-34,6% vs marcherul 72 ore (10,34±0,91 mg/L)	-39,7% vs marcherul 72 ore (8,71±0,78 mg/L)	-37,9% vs marcherul 72 ore (9,80±0,83 mg/L)	<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 marcherului între loturile 1 și 2; p1-3 - semnificația marcherului între loturile 1 și 3; p2-3 - semnificația marcherului între loturile 2 și 3.

Astfel, în acest lot PCRhs a atins la prima lună după angioplastie o valoare semnificativ mai mică cu 22,04% față de marcherul lotului 1 și diminuată cu 13,32% ($p > 0,05$) comparativ cu marcherul lotului 3. Reculul nivelului circulant al PCRhs în raport cu indicele decelat la perioada de 72 de ore după PCI este superior în lotul 2 (39,7%), acesta fiind urmat de inerența lotului 3 (37,9%) și lotului 1 (34,6%).

Nivelul PCRhs de la perioada primei luni după angioplastie este în lotul 2 subiacent marcherului lotului general cu 7,4% ($5,27 \pm 0,41$ vs $5,69 \pm 0,57$ mg/L) și practic nu diferă de valoarea marcherului din lotul general ce include pacienții fără ECVm ($5,27 \pm 0,41$ vs $5,12 \pm 0,47$ mg/L). Mai mult, nivelul PCRhs în lotul 2 a atins la luna 1 după angioplastie valori mai reduse cu 9,5% comparativ cu marcherul preintervențional, în timp ce valoarea marcherilor din loturile 1 și 3 rămâne elevată, deși statistic nesemnificativ (Figura 4.5). Declinul cantitativ seric al PCRhs în loturile 1 și 3 impune valori ale marcherului la luna 1 după angioplastie cu 16,5 și, respectiv, 23,3% mai mari față de nivelul preintervențional.

Prin urmare, administrarea statinelor în doze mari pe perioada de 1 lună după angioplastie a condus în acest interval de timp la o depreciere mai concludentă a PCRhs, iar rata ECVm la distanța de 12 luni a fost minimă, fapt ce consolidează nu numai rolul inflamației specifice în patogenia evoluției cardiovasculare agravate, dar și capacitatea statinelor de a influența notabil riscul ECVm. Efectul antiinflamator al simvastatinei se anunță oportună în formatul efectelor pleiotrope privind evoluția remodelării vasculare periferice, coronariene și miocardice după angioplastie. Reducerea nivelului circulant al PCRhs sugerează, totodată, instalarea unei precondiționări benefice privind diseminarea inflamației.

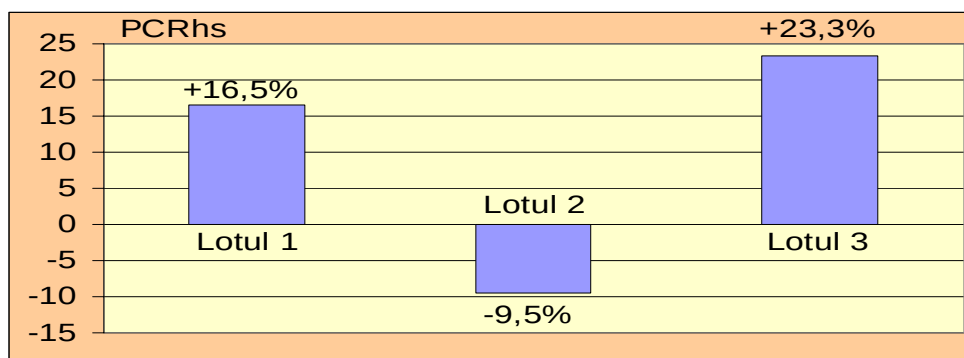


Fig. 4.5. Devierile relative ale proteinei C reactive înalt senzitive în loturile de studiu la luna 1 vs markerul preintervențional

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt senzitivă; linia 0 - nivelul preintervențional al PCRhs ($5,42 \pm 0,44$ mg/L; 100%); lotul 1 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg (≤ 24 ore înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; lotul 2 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg/zi 1 lună după angioplastie și 20 mg/zi 11 luni după angioplastie; lotul 3 - administrarea simvastatinei în doză 20 mg/zi (≥ 30 zile înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie.

Pe parcursul de timp cuprins între luna 1 și 3 după angioplastie nivelul circulant al PCRhs a demonstrat o reducere în toate cele 3 loturi, valorile medii absolute cele mai mici fiind stabilite în lotul 2 (tab. 4.6).

Tabelul 4.6. Conținutul seric al proteinei C reactive înalt senzitive la perioada de 3 luni după angioplastie coronariană în loturile de studiu

Proteina C reactivă înalt senzitivă (mg/L)			P		
Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3			
$5,48 \pm 0,42$	$4,66 \pm 0,28^*$	$5,08 \pm 0,35$	1-2	1-3	2-3
-5,52% vs markerul pre-PCI ($5,80 \pm 0,53$ mg/L)	-19,93% vs markerul pre-PCI ($5,82 \pm 0,51$ mg/L)	+3,04% vs markerul pre-PCI ($4,93 \pm 0,46$ mg/L)	>0,05	>0,05	>0,05

Notă: pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane; lotul 1 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg (≤ 24 ore înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; lotul 2 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg/zi 1 lună după angioplastie și 20 mg/zi 11 luni după angioplastie; lotul 3 - administrarea simvastatinei în doză 20 mg/zi (≥ 30 zile înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; * - $p < 0,05$ vs valoarea preintervențională a markerului; p1-2 - semnificația markerului între loturile 1 și 2; p1-3 - semnificația markerului între loturile 1 și 3; p2-3 - semnificația markerului între loturile 2 și 3.

Valoarea markerului în acest lot a atins cota medie de $4,66 \pm 0,33$ mg/L și este semnificativ depreciată cu 19,93% față de valoarea lui preintervențională. Aceasta se estimează mai mică cu 8,27% comparativ cu valoarea markerului inerentă lotului 3, unde ultima rămâne neînsemnat peste nivelul preintervențional, în medie cu 3,04%. În lotul 1 conținutul seric al PCRhs este cu 17,6% mai mare *versus* markerul lotului 2, deși a înregistrat o micșorare de 5,52% față de nivelul preintervențional. Între PCRhs loturilor 1 și 3 diferența decelată este numai de 7,8%.

Conceptual importante se anunță valoarea PCRhs la luna 6 după angioplastie, dată fiind că restenoza intra-stent în loturile 1 și 3 a fost estimată la rate relativ ridicate (17,39 și, respectiv,

16,25%), complicație ce evoluează în majoritatea cazurilor la această perioadă postintervențională. Evaluarea nivelului circulant al PCRhs evidențiază discrepanțe cantitative ale markerului în loturi (tab. 4.7).

Tabelul 4.7. Conținutul seric al proteinei C reactive înalt
senzitive la luna 6 după angioplastie coronariană în loturile de studiu

Proteina C reactivă înalt sensibilă (mg/L)			P		
Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3			
6,16±0,48	4,58±0,32*	6,03±0,42	1-2	1-3	2-3
+6,2% vs markerul pre-PCI (5,80±0,53 mg/L)	-21,3% vs markerul pre-PCI (5,82±0,51 mg/L)	+22,3% vs markerul pre-PCI (4,93±0,46 mg/L)	<0,05	>0,05	<0,05

Notă: pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane; 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; * - $p < 0,05$ vs valoarea preintervențională a markerului; p1-2 - semnificația markerului între loturile 1 și 2; p1-3 - semnificația markerului între loturile 1 și 3; p2-3 - semnificația markerului între loturile 2 și 3.

Estimarea markerului la această perioadă atestă elevarea nivelului circulant față de platoul estimării precedente (*i.e.* luna 3) în loturile 1 și 3 cu până la 18,7%, dinamica markerului în lotul 2 fiind, însă, opusă. Drept urmare nivelul PCRhs în lotul 2 la luna 6 după angioplastie se notează minimal (4,58±0,32 mg/L), reculul față de markerul loturilor 1 și 3 fiind statistic semnificativ și constituie în medie 25,6 și, respectiv, 24% ($p < 0,05$).

Conceptual este important faptul, că în loturile 1 și 3 valorile PCR la luna 6 după angioplastie depășesc 6,0 mg/l.

Totodată, reculul PCRhs din lotul 2 față de valoarea preintervențională a markerului crește și atinge o diferență semnificativă de 21,3%. În loturile 1 și 3 valoarea PCRhs se estimează peste nivelul preintervențional cu 6,2 și, respectiv, 22,3%.

Astfel, modalitatea de tratament cu simvastatină din lotul 2 a atenuat în măsură superioară răspunsul inflamator la distanța postintervențională de 6 luni, fapt ce s-a asociat cu rata minimală a evenimentelor cardiovasculare majore (21,62%) comparativ cu loturile 1 și 3, inclusiv absența restenozei intra-stent.

Estimarea PCRhs la un nivel circulant de peste 6,0 mg/L după 6 luni de la momentul angioplastiei configurează o predicție a evoluției cardiovasculare agravate, în special a restenozei intra-stent. De menționat în acest context, că valoarea PCRhs determinată la pacienții din lotul general care au dezvoltat ECVm notează la luna 6 după angioplastie 7,94±0,67 mg/L. Pentru pacienții cu ECVm a fost caracteristic, după cum s-a evidențiat în capitolul 3 un patrn inert al dinamicii markerului pe perioada 1-3-6 luni: 7,88±0,66 - 7,62±0,64 - 7,94±0,67 mg/L.

Estimarea PCRhs la luna 12 după angioplastie coronariană dezvăluie prezența celor mai joase niveluri circulante ale markerului în toate loturile pe perioada de supraveghere (tab. 4.8).

Tabelul 4.8. Conținutul seric al proteinei C reactive înalt
senzitive la luna 12 după angioplastie coronariană în loturile de studiu

Proteina C reactivă înalt sensibilă (mg/L)			P		
Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3	1-2	1-3	2-3
4,83±0,43	4,13±0,33*	4,74±0,41			
-16,7% vs markerul pre-PCI (5,80±0,53 mg/L)	-29% vs markerul pre-PCI (5,82±0,51 mg/L)	-3,85% vs markerul pre-PCI (4,93±0,46 mg/L)	>0,05	>0,05	>0,05

Notă: pre-PCI - înainte de intervenții coronariene percutane; 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; * - $p < 0,05$ vs valoarea preintervențională a markerului; p1-2 - semnificația markerului între loturile 1 și 2; p1-3 - semnificația markerului între loturile 1 și 3; p2-3 - semnificația markerului între loturile 2 și 3.

Lotul 2 excelează prin cea mai mică valoare a PCRhs, diferența față de markerul loturilor 1 și 3 atingând cote de până la 14,5%, deși statistic ne semnificative.

În toate loturile de asemenea s-a constatat deprecierea markerului în raport cu nivelul preintervențional, reculul maxim fiind caracteristic lotului 2, măsurând în medie 29%, $p < 0,05$.

Analiza de ansamblu a curbei dinamicii PCRhs în loturi pe perioada de supraveghere de 12 luni arată valori postintervenționale diminuate ale markerului în lotul 2 comparativ cu inerențele loturilor 1 și 3 la toate punctele de estimare (Figura 4.6).

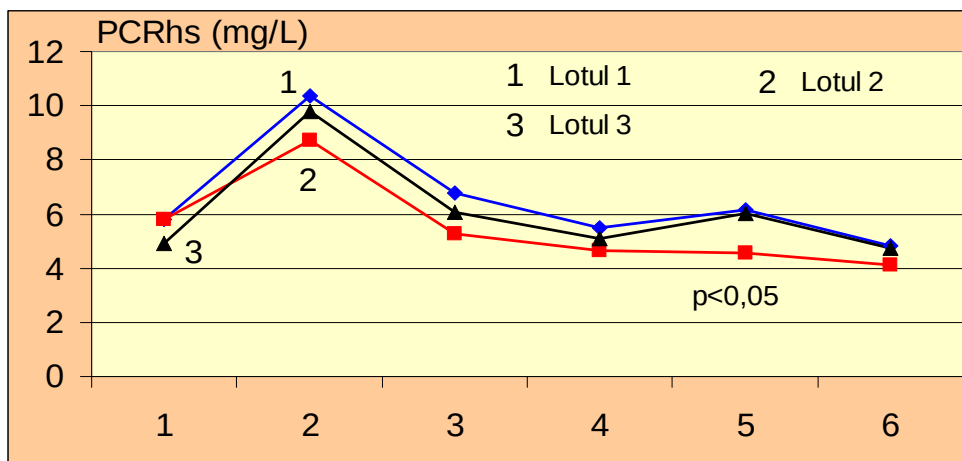


Fig. 4.6. Dinamica conținutului seric al proteinei C reactive înalt sensibile în funcție de modalitatea de tratament cu simvastatină în loturile studiate.

Notă: PCRhs - proteina C reactivă înalt sensibilă; 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; 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.

La estimarea din luna 6 diferența vs markerilor loturilor 1 și 3 este semnificativă.

Curba dinamicii markerului lotului 3 are o poziție intermediară, cum de altfel, este și rata evenimentelor cardiovasculare majore.

Modificările conținutului seric al interleukinei 6 și factorului de necroză tumorală alpha

Entitatea conceptului ce vizează fenomenul diseminării inflamației sistemice angrenează în mod special citokinele proinflamatoare, care acționează nu numai autocrin sau paracrin, dar și endocrin. Unele din acestea, cum ar fi IL-6 și TNF-alpha, se impun și prin acțiune de stimulare a sintezei hepatice și extrahepatice a PCR. În cadrul evaluării impactului simvastatinei asupra inflamației sistemice la pacienții supuși angioplastiei s-a stabilit, că dinamica nivelurilor circulante ale IL-6 și TNF-alpha este similară evoluției conținutului seric al PCRhs.

De relevat în primul rând, valorile preintervenționale mai mici ale IL-6 și TNF-alpha în lotul 3, deci pacienții, care au administrat simvastatină înainte de angioplastie (tab. 4.9).

Nivelul preintervențional al IL-6 în lotul 3 se estimează la cote de $5,43 \pm 0,44$ mg/L și nu diferă semnificativ de markerul martor ($4,78 \pm 0,28$ pg/ml), decalajul constituind numai 13,6%. Deprecierea nivelului preintervențional al IL-6 în lotul 3 apreciată comparativ cu markerul din loturile 1 și 2 atinge o rată de 20,9-21,3%: $5,43 \pm 0,44$ vs $6,87 \pm 0,45$ și, respectiv, $5,43 \pm 0,44$ vs $6,90 \pm 0,49$ pg/ml, și este statistic semnificativă. La rândul său nivelul IL-6 din loturile 1 și 2 depășește semnificativ markerul martor cu 43,7-44,4%: $6,87 \pm 0,45$ vs $4,78 \pm 0,28$ și, respectiv, $6,90 \pm 0,49$ vs $4,78 \pm 0,28$ pg/ml. Totodată, valoarea acestora se anunță mai mare față de markerul lotului general ($6,63 \pm 0,41$ pg/ml).

Tabelul 4.9. Nivelul preintervențional al interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha în loturile studiate

Marker	Lot martor	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3
IL-6 (pg/ml)	$4,78 \pm 0,28$	$6,87 \pm 0,45^*$	$6,90 \pm 0,49^*$	$5,43 \pm 0,44$ $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
TNF- α (pg/ml)	$5,26 \pm 0,33$	$7,80 \pm 0,55^*$	$7,84 \pm 0,52^*$	$6,48 \pm 0,47^*$

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; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; IL-6 - interleukina-6; p1 - semnificația vs lotul 1; p2 - vs lotul 2; * - semnificativ vs lotul martor.

În lotul 3 valoarea IL-6 se estimează cu 18,1% sub cea a markerului lotului general ($5,43 \pm 0,44$ vs $6,63 \pm 0,41$ pg/ml) și este similară valorii markerului lotului pacienților fără ECVm ($5,95 \pm 0,48$ pg/ml).

Nivelul preintervențional al TNF-alpha este de asemenea cel mai mic în lotul 3, dar spre deosebire de IL-6, acesta rămâne semnificativ mai mare cu 23,2% față de markerul martor:

6,48±0,47 vs 5,26±0,33 pg/ml, deși practic nu diferă de markerul lotului pacienților fără ECVm (6,38±0,53 pg/ml). Analiza comparativă a nivelului TNF-alpha din lotul 3 cu markerul loturilor 1 și 2 notează un recul de 16,9-17,3%: 6,48±0,47 vs 7,80±0,55 și, respectiv, 6,48±0,47 vs 7,84±0,52 pg/ml. Nivelul seric al TNF-alpha din loturile 1 și 2 elevează peste markerul lotului general (5,26±0,33 pg/ml) și este subiacent markerului lotului pacienților cu evenimente cardiovasculare majore (8,75±0,79 pg/ml).

Așadar, simvastatina administrată pe o perioadă de 1 lună și mai mare înainte de angioplastie în doza de 20 mg/zi reduce nivelul preintervențional nu numai al PCRhs, dar și al TNF-alpha și, în special, al IL-6, care se apropie la o diferență nesemnificativă față de markerul lotului martor.

Deci, IL-6 este mai concludent influențată de simvastatină și în acțiune congruentă cu diminuarea TNF-alpha determină reducerea nivelului circulant al PCRhs, evidență ce se acordă cu viziunea de concept. Sub acest aspect este important caracterul modificării markerilor în primele 72 de ore după angioplastie (tab. 4.10).

Analogic modificării PCRhs, nivelul circulant atât al IL-6, cât și al TNF-alpha în perioada postintervențională incipientă este mai mic la pacienții din lotul 2.

Astfel, valorile serice ale IL-6 și TNF-alpha se notează la cote medii de 7,88±0,63 și, respectiv, 8,43±0,76 pg/ml, ceea ce consemnează o elevare nesemnificativă față de markerul preintervențional de 14,2 și, respectiv, 7,5%.

Tabelul 4.10. Conținutul seric al interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha după 72 ore de la angioplastie coronariană în loturile de studiu

Marker	Lot martor	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3
IL-6 (pg/ml)	4,78±0,28	8,76±0,72* p<0,01 vs martor	7,88±0,63 p<0,05 vs martor	8,69±0,73* p<0,01 vs martor
TNF-α (pg/ml)	5,26±0,33	8,95±0,79* p<0,01 vs martor	8,43±0,76 p<0,01 vs martor	8,81±0,78* p<0,01 vs martor

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; IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; * - semnificativ vs nivelul preintervențional al markerului (p<0,01).

În plus, valoarea IL-6 și TNF-alpha în acest lot nu diferă de markerii lotului pacienților fără ECVm decelați la această perioadă postintervențională: 7,88±0,63 vs 8,17±0,78 și, respectiv, 8,43±0,76 vs 8,41±0,79 pg/ml. Valorile maxime ale markerilor sunt caracteristice lotului 1, în care de altfel, s-a urmărit și nivelul maxim al PCRhs. Sporul IL-6 și TNF-alpha față de markerii lotului 2 este totuși nesemnificativ și constituie 11,2 și, respectiv, 6,2%: 8,76±0,72 vs 7,88±0,63 și, respectiv 8,95±0,79 vs 8,43±0,76 pg/ml. Prin urmare, administrarea statinelor în

doze maxime pacienților din lotul 2 a influențat benefic evoluția incipientă după angioplastie nu numai a PCRhs, dar și a IL-6 și TNF-alpha. Totodată, variațiile nesemnificative ale acestor 3 markeri între loturile cu diferite modalități de administrare a simvastatinei, cât și între loturile pacienților cu și fără ECVM sugerează predicția lor neconcludentă la estimarea precoce (*i.e.* 72 ore) față de riscul evoluției cardiovasculare agravate la distanță după revascularizare.

Pe de altă parte, analiza comparativă între loturi a evoluției markerilor după 1 lună de la momentul angioplastiei demonstrează concludent acțiunea benefică a dozelor mari ale simvastatinei asupra răspunsului inflamator (tab. 4.11).

Tabelul 4.11. Conținutul seric al interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha după 1 lună de la angioplastie coronariană în loturile de studiu

Marker	Lot martor	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3
IL-6 (pg/ml)	4,78±0,28	7,36±0,43*	6,18±0,35* p<0,05 vs lotul 1	6,93±0,57*
TNF-α (pg/ml)	5,26±0,33	8,19±0,54*	6,71±0,47* p<0,05 vs lotul 1	7,92±0,58*

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; IL-6 - interleukina-6, TNF-alpha - factorul necroză a tumorală alpha; * - semnificativ vs nivelul martor al markerului (p<0,05).

La noima acestei afirmări este de menționat, că nivelul IL-6 în lotul 2 se estimează semnificativ mai mic cu 16% față de markerul lotului 1 și cu 10,8% (p>0,05) față de markerul lotului 3. Variații similare se constată și la analiza TNF-alpha. Nivelul acestuia în lotul 2 este depreciat semnificativ cu 18,1% față de markerul lotului 1 și cu 15,3% (p>0,05) față de markerul lotului 3. Comparativ cu markerul postintervențional la 72 de ore după PCI, nivelurile IL-6 și TNF-alpha în lotul 2 s-au redus la luna 1 la rate practic egale, 21,6-20,4%: 7,88±0,63 vs 6,18±0,35, și, respectiv, 8,43±0,76 vs 6,71±0,47 pg/ml. Reculul PCRhs a fost mai concludent, - 39,5%. Similar dinamici PCRhs, valorile sanguine maxime ale IL-6 și TNF-alpha s-au decelat în lotul 1, în care rata ECVM a fost superioară.

Cu toate acestea, nivelurile circulante ale IL-6 și TNF-alpha în loturile examinate la luna 1 după angioplastie rămân semnificativ peste valorile martor ale markerilor.

Pe de altă parte, numai în lotul 2 nivelurile circulante ale IL-6 și TNF-alpha s-au redus față de valoarea preintervențională a markerilor cu 10,43-14,41%: 6,90±0,49 vs 6,18±0,35, și, respectiv, 7,84±0,52 vs 6,71±0,47 pg/ml (în loturile 1 și 3 acestea, dimpotrivă, se estimează mai mari). La distanța de 3 luni s-a urmărit diminuarea markerilor, astfel încât în toate loturile s-au atins nivelurile preintervenționale (tab. 4.12).

Tabelul 4.12. Conținutul seric al interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha la luna 3 după angioplastie coronariană în loturile de studiu

Marcher	Lot martor	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3
IL-6 (pg/ml)	4,78±0,28	6,49±0,46*	6,06±0,44*	6,31±0,55*
TNF-α (pg/ml)	5,26±0,33	7,48±0,53*	6,23±0,42	7,34±0,56*

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; IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; * - semnificativ vs nivelul martor al marcherului ($p < 0,05$).

Marcherii lotului 2 continuă să se impună prin cele mai mici valori, valorile superioare ale acestora fiind inerente lotului 1. Marcherii IS (IL-6 și TNF-alpha) depășesc semnificativ la luna 3 după angioplastie indicii lotului martor (4,78±0,28 și 5,26±0,33 pg/ml) în loturile 1 și 3, iar în lotul 2 discrepanța semnificativă se estimează numai pentru IL-6. Evoluția IL-6 și TNF-alpha la distanța de 6 luni după PCI mimează în mare măsură dinamica PCRhs, astfel încât marcherii proinflamatori în loturile 1 și 3 demonstrează față de nivelul estimat la luna 3 o elevare de 9-12% în lotul 1 și 10-13% în lotul 3 (tab. 4.13).

În lotul 2 incrementul marcherilor a fost neînsemnat, până la 2,6%. Drept urmare, diferența valorii IL-6 și TNF-alpha din lotul 2 față de marcherii loturilor 1 și 3 devine mai mare și se cuprinde în diapazonul 13,9-21,9%. Mai mult, nivelul TNF-alpha din lotul 2 se estimează semnificativ depreciat față de marcherul loturilor 1 și 3 cu 21,9 și, respectiv, 21,2%. Remarcabil, că PCRhs a elevat la această perioadă postintervențională, iminentă dezvoltării restenozei intra-stent, în loturile 1 și 3 până la valori care de asemenea diferă semnificativ de marcherul lotului 2, unde marcherul a avut, însă, un declin cantitativ.

Tabelul 4.13. Conținutul seric al interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha la luna 6 după angioplastie coronariană în loturile de studiu

Marcher	Lot martor	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3
IL-6 (pg/ml)	4,78±0,28	7,20±0,48*	6,15±0,41*	7,14±0,52*
TNF-α (pg/ml)	5,26±0,33	8,18±0,52*	6,39±0,45 p1<0,05 vs lotul 1 p2<0,05 vs lotul 3	8,11±0,51*

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; IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; * - semnificativ vs nivelul martor al marcherului ($p < 0,05$).

Prin urmare la luna 6 după PCI se evidențiază o particularitate oportună în ceea ce privește răspunsul inflamator, exprimată prin majorarea nivelurilor circulante ale marcherilor după declinul atestat către luna 3 în lotul general de pacienți, în lotul pacienților cu ECVm, precum și în loturile 1 și 3 formate în funcție de modalitatea de tratament cu simvastatină.

Totodată, administrarea simvastatinei n doză mare (lotul 2) pe parcursul primei luni după angioplastie se impune prin reducerea PCRhs și un spor neglijabil al IL-6 și TNF-alpha.

La sfârșitul perioadei de supraveghere (12 luni) nivelul circulant al IL-6 și TNF-alpha descrește și în toate loturile se estimează sub valoarea preintervențională (tab. 4.14).

Tabelul 4.14. Conținutul seric al interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală alpha la luna 12 după angioplastie coronariană în loturile de studiu

Marcher	Lot martor	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3
IL-6 (pg/ml)	4,78±0,28	6,37±0,42*	5,27±0,36	5,38±0,35
TNF-α (pg/ml)	5,26±0,33	7,06±0,49*	6,28±0,47	6,41±0,52

Notă: lotul 1 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg (≤ 24 ore înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; lotul 2 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg/zi 1 lună după angioplastie și 20 mg/zi 11 luni după angioplastie; lotul 3 - administrarea simvastatinei în doză 20 mg/zi (≥ 30 zile înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; IL-6 - interleukina-6; TNF-alpha - factorul de necroză tumorală alpha; * - semnificativ vs nivelul martor al marcherului ($p < 0,05$).

Valoarea serică minimă a markerilor se relevă la pacienții lotului 2, iar în lotul 1 aceasta este superioară și menține un decalaj semnificativ față de markerul martor (IL-6 - 6,37±0,42 vs 4,78±0,28 pg/ml; TNF-alpha - 7,06±0,49 vs 5,26±0,33 pg/ml). Deși în lotul 3 pe fondalul administrării simvastatinei nivelul preintervențional al IL-6 și TNF-alpha avea valori depreciate comparativ cu markerii loturilor 1 și 2, la sfârșitul lunii 12 după angioplastie acesta se estimează mai mare față de markerii lotului 2.

Analiza *per ansamblu* a dinamicii periprocedurale a IL-6 și TNF-alpha în cele 3 loturi aduce la apel similitudinea cu evoluția PCRhs (Figura 4.7 și Figura 4.8).

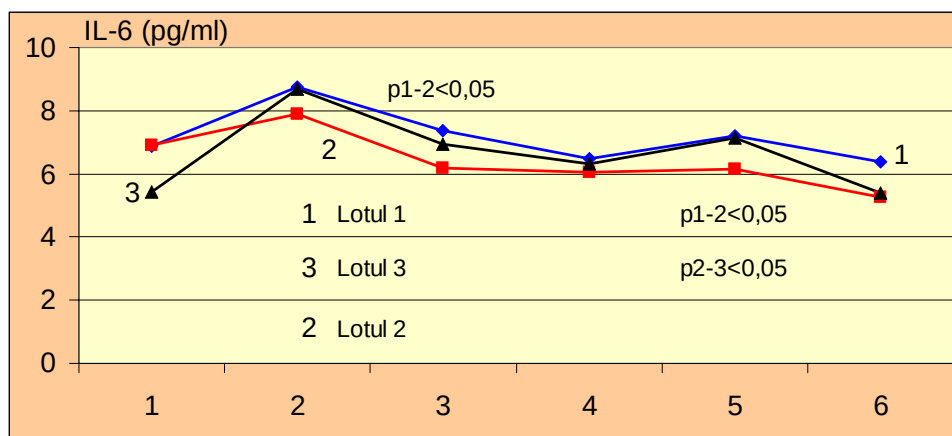


Fig. 4.7. Dinamica interleukinei-6 în funcție de tratamentul cu simvastatină.

Notă: lotul 1 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg (≤ 24 ore înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; lotul 2 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg/zi 1 lună după angioplastie și 20 mg/zi 11 luni după angioplastie; lotul 3 - administrarea simvastatinei în doză 20 mg/zi (≥ 30 zile înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; IL-6 - interleukina-6; 1 - nivel preintervențional; 2-6 - niveluri postintervenționale (2-72 de ore; 3-1 lună; 4-3 luni; 5-6 luni; 6-12 luni); p1-2 - semnificația între loturile 1 și 2; p2-3 - semnificația între loturile 2 și 3.

Astfel, curba ce se referă la evoluția dinamică a nivelului circulant al IL-6 în lotul 2 este subiacentă față de paternul iminent loturilor 1 și 3 la toate punctele de estimare, iar la luna 6 după angioplastie reculul este semnificativ.

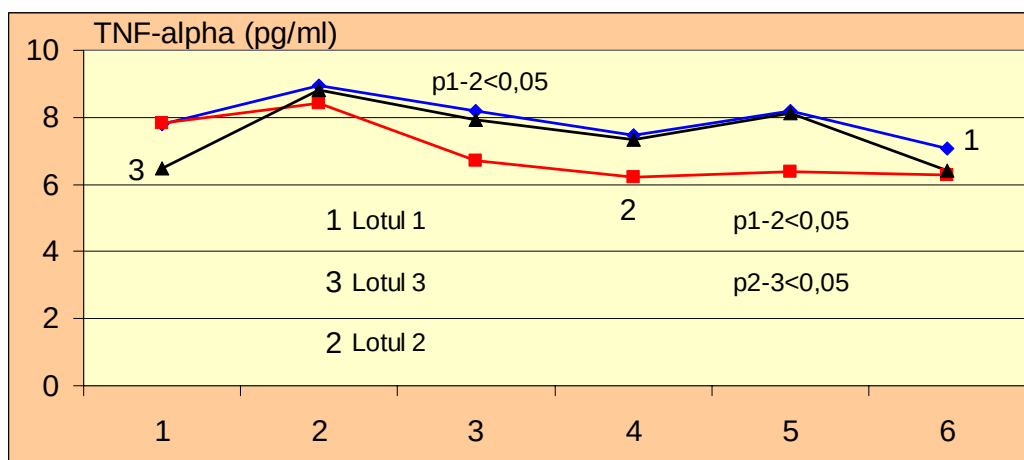


Fig. 4.8. Dinamica factorului de necroză tumorală alpha în funcție de tratamentul cu simvastatină. Notă: lotul 1 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg (≤ 24 ore înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; lotul 2 - administrarea simvastatinei în doză 80 mg/zi 1 lună după angioplastie și 20 mg/zi 11 luni după angioplastie; lotul 3 - administrarea simvastatinei în doză 20 mg/zi (≥ 30 zile înainte de angioplastie) și 20 mg/zi 12 luni după angioplastie; TNF-alpha -factorul de necroză tumorală alpha; 1 – nivel preintervențional; 2-6 - niveluri postintervenționale (2-72 de ore; 3-1 lună; 4-3 luni; 5-6 luni; 6-12 luni); p1-2 - semnificația între loturile 1 și 2; p2-3 - semnificația între loturile 2 și 3.

La luna 1 după angioplastie reculul markerului din lotul 2 este semnificativ numai față de markerul lotului 1.

Curba evaluării dinamicii nivelului circulant al TNF-alpha la pacienții lotului 2 este de asemenea subiacentă față de paternul iminent loturilor 1 și 3. Reculul semnificativ maxim al TNF-alpha față de markerul loturilor 1 și 3 se atestă la luna 6 după angioplastie.

4.3. Concluzii la capitolul 4

Așadar, entitatea evidențelor obținute angrenează postulatativ următoarele semnificații conceptuale:

1. Administrarea simvastatinei în doză maximă (80 mg/zi) timp de o lună după angioplastie reduce concludent rata evenimentelor cardiovasculare majore estimate la distanța de 12 luni, chiar dacă nu au fost utilizate preintervențional.
2. În cadrul acestei modalități de tratament nu s-au urmărit cazuri de deces și restenoză intra-stent.
3. Administrarea preintervențională de durată (>1 lună) a simvastatinei în doză mică (20 mg/zi), urmată de aceeași încărcătură pe perioada de 12 luni este asociată de un risc mai mic al dezvoltării evenimentelor cardiovasculare majore comparativ cu modalitatea de

tratament ce impune administrarea preintervențională de o priză în doză maximă (80 mg/zi) și urmată la aceeași distanță în doza de 20 mg/zi.

4. Beneficul clinic de durată al acțiunii simvastatinei în doză maximă (80 mg/zi) timp de o lună după angioplastie (*i.e.* rata evenimentelor cardiovasculare majore) s-a urmărit pe fondalul unei atenuări mai pertinente a inflamației specifice, dată fiind micșorarea mai concludentă a markerilor specifici (proteina C reactivă înalt senzitivă, interleukina-6, factorul de necroză tumorală alpha) începând cu prima lună de evoluție postintervențională, reculul acestora față de markerii altor 2 modalități de tratament fiind maxim și statistic semnificativ la luna a 6-ea.
5. Corelarea între rata evenimentelor cardiovasculare majore inerentă diferitor modalități de tratament cu simvastatină și intensitatea inflamației sistemice confirmă rolul patogenetic al acesteia în evoluția cardiovasculară agravată după angioplastie coronariană, sugerează oportunitatea utilizării dozelor mari de statine, iar proteina C reactivă înalt senzitivă, interleukina-6 și factorul de necroză tumorală alpha se anunță predictorii fiabili ai riscului dezvoltării evenimentelor cardiovasculare majore și monitorizării eficienței tratamentului postintervențional.

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

Evoluția sindromului de insuficiență cardiacă este asociată de activarea inflamației sistemice, mediatorii căruia prin acțiunea sa paracrină și endocrină determină diseminarea procesului alterativ proiectat preponderent asupra endoteliului vascular.

Nivelul circulant al PCR și TNF-alpha se estimează drept un predictor al severității și pronosticului IC, precum și al monitorizării eficienței tratamentului aplicat.

Un rol concludent răspunsului inflamator i se atribuie în remodelarea miocardului post-infarct și declanșarea aritmiilor cardiace. Totodată, inflamația sistemică integrează și potențează efectele cardiovasculare ale stresului oxidativ, hiperglicemiei și dislipidemiei.

Sub aceste aspecte inflamația sistemică consolidează o țintă terapeutică la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare, atingerea căreia preconizează beneficii clinice și funcționale.

Într-un format deosebit răspunsul inflamator este vizat la pacienții supuși angioplastiei, aceasta fiind un factor redutabil de promovare a consecințelor manevrei traumatice de implantare a stentului ce se află la baza evenimentelor cardiovasculare majore și, în particular a restenozei intra-stent, care evoluează la diferite perioade după PCI. De menționat că în plan conceptual sunt lacunare studiile efectelor atenuării răspunsului inflamator asupra particularităților funcționale ale reactivității de efort a cordului și sindromului ischemie-reperfuzie.

În acest context am studiat efectul blocării TNF-alpha în cadrul reproducerii la șobolani a insuficienței cardiace diabetogene asupra statusului funcțional al cordului izolat perfuzat în regim izovolumic sau de lucru exterior prin evaluarea:

- reactivități la efort cu volum și sarcină;
- răspunsului inotrop și cronotrop la acțiunea factorilor neuroendocrini;
- reactivitatea sistemului coronarian la acțiunea factorilor vasotropi;
- contracturii ischemice a miocardului și caracterului restabilirii cordului în reperfuzie.

Insuficiența cardiacă diabetogenă (ICD) s-a modelat prin administrarea i/peritoneală a streptozotocinei (5 zile, 5 mg/kg), după care încă 5 zile inimile izolate au fost perfuzate (lotul 1, de referință). Blocarea TNF-alpha s-a efectuat pe fondalul dezvoltării ICD prin administrarea i/peritoneală timp de 10 zile a anticorpului monoclonal specific, TNF-McAb după care inimile izolate au fost perfuzate - lotul 2, insuficiența cardiacă diabetogenă tratată (ICDT).

Lotul martor a inclus animalele intacte, inimile cărora au fost perfuzate după același protocol experimental.

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 diminuarea presiunii și volumului de umplere a ventriculului stâng, probă care în protocolul nostru experimental a impus diminuarea presiunii de umplere a atrului stâng (PUAS) de la 15 până la 5 cm col.H₂O.

Valorile indicilor funcționali principali ai ventriculului stâng în realizarea acestui tip de efort sunt prezentate în tab. 5.1.

Tabelul 5.1. Indicii funcționali ai cordului izolat în declinul presiunii de umplere a atrului stâng (M±m)

Indice	Lot	Presiunea de umplere a atrului stâng (cm col.H ₂ O)	
		15 (confort fiziologic)	5
Indicele Veragut, sec ⁻¹	Martor, n=10	137,2±6,8	129,8±5,2
	ICD, n=9	110,3±4,3*	94,6±4,3**
	ICDT, n=9	123,6±4,9	114,5±4,5* p<0,05
Indicele Sonnenblick, sec ⁻¹	Martor	103,2±6,9	93,8±6,3
	ICD	82,7±5,4*	73,2±4,3*
	ICDT	94,7±5,3	86,4±4,2* p<0,05
Presiunea sistolică a ventriculului stâng, mm Hg	Martor	143,7±7,2	109,4±4,4
	ICD	109,5±5,5*	78,6±3,6**
	ICDT	123,6±5,8* p<0,05	91,7±4,1* p<0,05
Frecvența contracțiilor cardiace, min ⁻¹	Martor	288,5±10,6	275,4±10,2
	ICD	240,4±9,8*	236,3±8,2*
	ICDT	261,7±9,9	250,4±8,4
+dP/dT max, mm Hg/sec viteza maximă de contracție izovolumetrică	Martor	8280±175	7840±173
	ICD	6720±147**	5760±136**
	ICDT	7450±153* p<0,05	6820±144* p<0,05
-dP/dT max, mm Hg/sec viteza maximă de relaxare izovolumetrică	Martor	6730±148	6270±118
	ICD	5560±138*	5130±106*
	ICDT	6155±140* p<0,05	5745±132* 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 discrepanței vs indicele lotului ICD.

Insuficiența cardiacă diabetogenă se manifestă prin devierea semnificativă a indicilor funcționali ai VS deja în regim fiziologic de perfuzie. Este remarcabilă în acest context micșorarea cu 23,8% a presiunii sistolice, precum și a vitezei maxime de contracție și relaxare izovolumetrică cu 18,8 și, respectiv, 17,4%.

Pe fondalul reducerii PUAS până la 5,0 cm col.H₂O reculul acestor indici față de parametrul lotului martor devine și mai considerabil. Astfel, valoarea vitezei maxime de contracție izovolumetrică (+dP/dT max) diferă de indicele martor cu 26,5%, iar valoarea vitezei maxime de relaxare izovolumetrică (-dP/dT max) se anunță mai mică cu 18,2%.

Indicele Veragut este în conexiune funcțională cu viteza maximă de contracție izovolumetrică a ventriculului stâng și în ICD valoarea acestuia este semnificativ depreciată față de indicele martor cu 19,7%. La umplerea minimală a VS în diastolă deprecierea indicelui Veragut este mai marcată, atingând cote reculului de 27,1%.

Prin urmare, contractilitatea izovolumetrică a miocardului, în special, capacitatea ventriculului stâng de a crește o presiune mai mare în același interval de timp este un patern funcțional al ventriculului stâng (VS), care influențează notabil fiabilitatea cordului de a realiza efortul hemodinamic inerent micșorării presiunii de umplere.

Atenuarea răspunsului inflamator în cadrul dezvoltării ICD prin inhibiția acțiunii TNF-alpha a condus la beneficii funcționale.

În regimul fiziologic de perfuzie s-a decelat elevarea semnificativă a presiunii sistolice a VS cu 12,9% comparativ cu ICD. Valoarea +dP/dT max a crescut cu 11,8% ($p < 0,05$), iar indicele Veragut a notat o majorare cu 12,1% ($p < 0,05$).

Frecvența contracțiilor cardiace a s-a majorat aproape cu 9%, iar viteza maximă de relaxare izovolumetrică a cordului cu 10,7% ($p < 0,05$).

Aceste beneficii funcționale au fost și mai accentuate în cadrul efortului cu diminuarea presiunii de umplere a atriului stâng.

Astfel, valoarea +dP/dT max se atestă mai mare cu 18,4% ($p < 0,05$), iar decalajul față de parametrul martor s-a redus până la 13% ($p < 0,05$).

Valoarea indicelui Veragut depășește paternul de referință cu 15,2% ($p < 0,05$), dar rămâne, totuși, semnificativ cu 17,8% sub nivelul martor.

Indicele Sonnenblick, care caracterizează sporul mediu al presiunii intraventriculare în faza contracției izovolumetrice, este semnificativ majorat în insuficiența cardiacă tratată cu 14,5% față de ICD în regimul fiziologic de perfuzie, decalajul crescând până la 18% în efortul cu PUAS minimală.

Așadar, administrarea antagonistului TNF-alpha ameliorează reactivitatea ventriculului stâng în testul cu reducere a umplerii acestuia, iar creșterea vitezei maxime a contracției izovolumetrice și a indicelui Veragut sunt pârgھیile oportune ce se află la baza acestui beneficiu, care a avut drept expresie limitarea declinului jetului aortic (Figura 5.1).

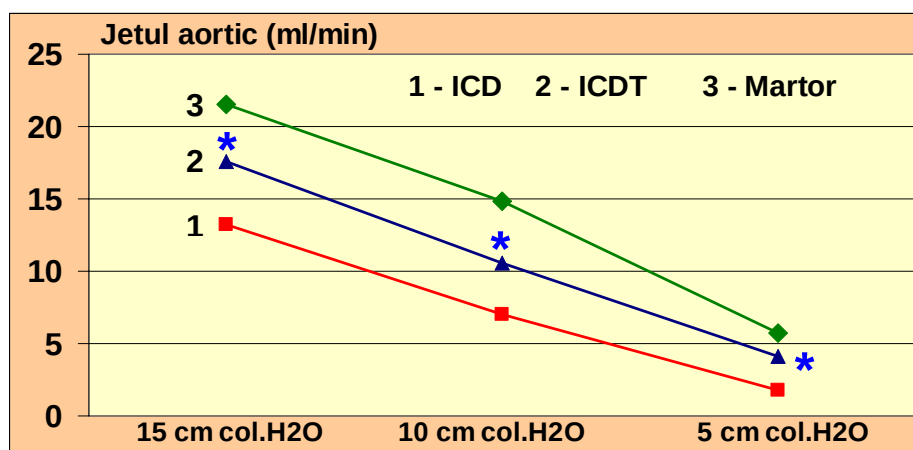


Fig. 5.1. Dinamica jetului aortic în reducerea presiunii de umplere a atrului stâng (de la 15 până la 5 cm col. H₂O).

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

Menținerea jetului aortic și debitului cardiac este semnificația oportună a rezervelor funcționale amorțate în cadrul declinului umplerii VS.

În lotul ICDT valoarea jetului aortic este semnificativ superioară față de indicele insuficienței cardiace netratate, iar curba dinamicii acestuia ocupă o poziție intermediară între ICD și lotul martor. În umplerea minimală a ventriculului stâng jetul aortic în ICDT este de 2,28 ori peste indicele lotului ICD: $4,1 \pm 0,25$ vs $1,8 \pm 0,12$ ml/min și este cu 28,1% mai mic comparativ cu patenul lotului martor: $4,1 \pm 0,25$ vs $5,7 \pm 0,29$ ml/min ($p < 0,05$).

Atenuarea răspunsului inflamator s-a impus și prin reviriment asupra funcției de pompă a cordului în efortul cu creșterea PUAS (tab. 5.2).

Tabelul 5.2. Modificările indicilor funcționali ai cordului izolat în efortul cu volum

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	$32,8 \pm 2,1$ $p < 0,05$	$44,3 \pm 2,8^*$ $p < 0,05$
Presiunea telediastolică a ventriculului stâng, mm Hg	Martor	$4,1 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,3$
	ICD	$6,9 \pm 0,3^{**}$	$12,4 \pm 0,6^{**}$
	ICDT	$5,2 \pm 0,25^*$ $p < 0,05$	$8,9 \pm 0,5^*$ $p < 0,05$

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.

Acest teste de efort impune activarea funcției lusitrope a cordului pentru a asigura umplerea cavității ventriculare și creșterea travaliului cardiac.

Astfel, debitul cardiac crește și în ICD, dar sporul indicelui este numai de 26,7% la nivelul maxim al PUAS (25 cm H₂O).

În lotul martor incrementul debitului cardiac (DC) atinge cote de 41,6%.

Tratamentul ICD prin inhibiția TNF-alpha a ameliorat funcția de pompă a VS, manifestată în efortul cu presarcină prin creșterea debitului cardiac cu până la 35,1%. Drept urmare valoare maximă a DC se estimează semnificativ mai mare cu 31,4% comparativ cu indicele lotului cu insuficiență cardiacă netratată.

Decalajul DC de 38,5% față de indicele martor se reduce sub acțiunea tratamentului antiinflamator până la 19,2%.

Creșterea umplerii VS conduce implicit la majorarea presiunii lui telediastolice, aceasta la rândul său fiind determinată de funcția lusitropă.

În lotul ICD creșterea presiunii telediastolice a ventriculului stâng (PTDVS) în cadrul efortului cu volum se estimează la cote de 79,7% (12,4±0,6 vs 6,9±0,3 mm Hg), ceea ce este mult peste incrementul indicelui martor care constituie 34,2% (5,5±0,3 vs 4,1±0,1 mm Hg).

Prin urmare o creștere mai mare a PTDVS iminentă lotului ICD se asociază cu o capacitate periclitată a funcției de pompă a VS și indică asupra rolului complianței ventriculare diastolice în realizarea de către cord a efortului cu majorarea volumului și presiunii de umplere.

Un parametru integral care caracterizează complianța ventriculului stâng este indicele rigidității diastolice, dinamica căruia în efort cu creșterea presiunii de umplere a atriului stâng este prezentată în Figura 5.2.

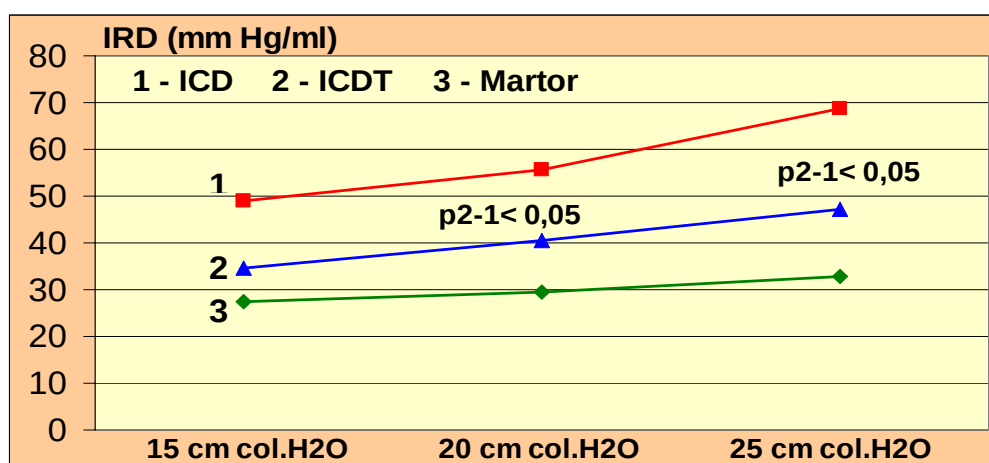


Fig. 5.2. Dinamica indicelui rigidității diastolice în creșterea presiunii de umple a atriului stâng
Notă: IRD - indicele rigidității diastolice; ICD - insuficiența cardiacă diabetogenă; ICdT - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; p2-1 - semnificația discrepanței între loturile 2 și 1.

Deși valoarea PTDVS în lotul ICD a fost superior deja în regimul fiziologic de perfuzie a cordului izolat, creșterea acestora a avut cea mai mare proporție în cadrul elevării PUAS de la 15

până al 25 cm col.H₂O. Sporul indicelui a constituit 40,1% (68,8±3,8 vs 49,1±2,3 mm Hg; (p<0,01).

În lotul martor incrementul indicelui nu a depășit 20% (32,7±1,6 vs 27,4±1,7 mm Hg).

Astfel, la nivelul maxim al presiunii de umplere a atriului stâng presiunea telediastolică a VS în ICD este de 2,1 ori mai mare față de indicele martor (68,8±3,8 vs 27,4±1,7 mm Hg; p<0,001). Tratamentul antiinflamator a limitat considerabil gradul de elevare a PTDVS, astfel încât, valoarea indicelui la PUAS maximă se consemnează depreciaat semnificativ cu 31,3% comparativ cu paternul lotului ICD. Totodată, în vârful testului de efort PTDVS se estimează semnificativ cu 44,6% și peste indicele martor.

Un indiciu care reflectă fezabilitatea funcțională cordului privind răspunsul la mărirea presarcinii este relația dintre rata de creștere a volumului sistolic și a presiunii telediastolice. Acest raport individualizează în fond gradul de corespundere a incrementului relativ al indicelui de pompă (e.g. volumul de umplere) a VS la incrementul relativ al PTDVS, și caracterizează indirect capacitatea materializării relației volum-forță-debit a cordului.

Menținerea și îndeosebi creșterea raportului dintre incrementul volumului sistolic și incrementul presiunii telediastolice ($\Delta VS/\Delta PTDVS$) notează pozitiv funcția lusitropă și de pompă a ventriculului stâng.

Dinamica acestui raport în cadrul elevării PUAS este ilustrată în Figura 5.3.

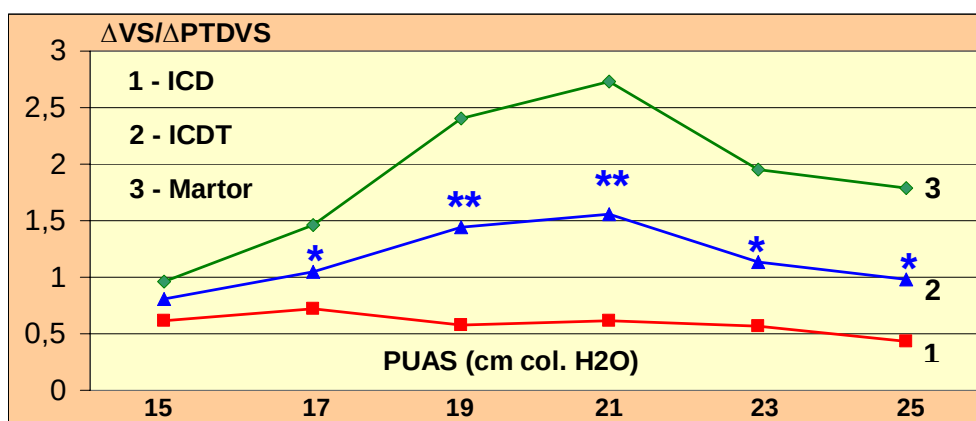


Fig. 5.3. Dinamica raportului dintre incrementul volumului sistolic și incrementul presiunii telediastolice ($\Delta VS/\Delta PTDVS$) în cadrul creșterii presiunii de umplere a atriului stâng (15-25 cm col.H₂O).

Notă: ICD - insuficiența cardiacă diabetogenă; ICDT - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; PUAS - presiunea de umplere a atriului stâng; VS - ventriculul stâng; PTDVS - presiunea telediastolică a ventriculului stâng; * - p<0,05; ** - p1<0,01 între lotul 2 și lotul 1.

În ICD raportul $\Delta VS/\Delta PTDVS$ la toate punctele de estimare a PUAS este notabil subiacent paternului martor și dinamica de fond demonstrează un declin. În lotul martor raportul $\Delta VS/\Delta PTDVS$ elevează, atingând cotele maxime la valorile PUAS de 19-23 cm col.H₂O, fapt ce se datorează creșterii marcate a volumului sistolic fără majorarea concludentă a presiunii

telediastolice. În insuficiența cardiacă tratată analiza dinamicii raportului $\Delta VS/\Delta PTDVS$ demonstrează creșterea acestuia la nivelurile PUAS care au determinat și în lotul martor sporul indicelui funcțional.

Comparativ cu curba dinamicii raportului $\Delta VS/\Delta PTDVS$ inerentă lotului ICD tratamentul antiinflamator a condus la valori semnificativ crescute ale indicelui la toate nivelurile elevate ale presiunii de umplere a atriului stâng. Efortul prin creșterea graduală a PUAS aplicat asupra cordului angrenează mecanismul Starling ce asigură majorarea funcției de pompă în baza relației lungime-forță. În ICD complianța diastolică redusă limitează creșterea lungimii inițiale a sarcomerului, iar dinamica raportului $\Delta VS/\Delta PTDVS$ consemnează acest fenomen.

Evaluarea indicilor principali ai contractilității miocardului în creșterea graduală a PUAS indică periclitarea mecanismului Starling în ICD și, totodată, rolul acesteia în realizarea compromisă a efortului cu spor de volum (tab. 5.3).

Tabelul 5.3. Indicii funcției contractile a cordului izolat la creșterea presiunii de umplere a atriului stâng

Indice	Lot	Presiunea de umplere a atriului stâng (cm col. H ₂ O)		
		15	20	25
Indicele Opie, mm Hg x min ⁻³	Martor	25,4±1,2	27,8±1,3	28,9±1,5
	ICD	17,4±1,1*	20,0±1,2*	18,5±1,3*
	ICDT	21,8±1,1*	24,3±1,2*	25,3±1,3*
		p<0,05	p<0,05	p<0,05
Presiunea telediastolică a ventriculului stâng, mm Hg	Martor	141,6±7,3	162,4±8,3	183,1±9,4
	ICD	111,8±5,2*	132,5±7,4*	133,6±7,2*
	ICDT	130,3±5,3	149,2±6,9*	159,8±6,7*
		p<0,05	p<0,05	p<0,05
Travaliul cardiac, mm Hg x ml	Martor	3321±119	4120±150	5370±186
	ICD	2095±109*	2715±122**	3015±138**
	ICDT	2807±111*	3220±126*	4040±139*
		p<0,05	p<0,05	p<0,05
Presiunea sistolei izotonice, mm Hg	Martor	81,4±4,3	102,7±6,3	121,8±7,4
	ICD	51,8±3,7**	72,6±6,1*	75,5±6,2**
	ICDT	67,9±3,9*	89,4±5,8	103,8±6,4
		p<0,05	p<0,05	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 vs ICD.

În acest context este remarcabilă dinamica travaliului cardiac estimat drept un indice ce integrează funcția de pompă și presiunea sistolică medie în estuarul aortic și caracterizează în fond lucrul exterior al cordului.

În ICD acest indice a fost semnificativ diminuat față de paternul martor, în special odată cu creșterea PUAS. Astfel, la presiunea estuarului aortic de 25 cm col.H₂O reculul constituie

47,3% ($p < 0,01$). Mai mult, cota de majorare a travaliului cardiac de la treapta moderată la cea maximă a PUAS s-a produs în ICD cu 43,9%, ceea ce este sub cota lotului martor de 61,7%.

Un parametru congruent în plan funcțional cu travaliul cardiac este presiunea sistolei izotonice, care determină în fond capacitatea de pompă a ventriculului stâng în condițiile creșterii umplerii VS.

Evaluarea acestui indice în ICD trece în evidență o elevare neînsemnată a parametrului la pragul 20-25 al PUAS, fapt ce a condiționat o majorare totală pe palierul testului de efort de numai 23,7 mm Hg.

În lotul martor sporul absolut al sistolei izotonice a constituit o valoare mult mai mare - 40,4 mm Hg.

Indicele Opie în ICD nu se majorează, contrar dinamicii inerente lotului martor, după pragul de 20 mm Hg a presiunii de umplere a atriului stâng, fapt ce condiționează un decalaj la nivelul maxim al PUAS de 36% ($p < 0,05\%$).

Cauza principală a dinamicii indicelui Opie în ICD este elevarea neînsemnată a presiunii sistolice a VS, anume la nivelurile superioare ale PAUS, sporul indicelui la pragul 20-25 cm col.H₂O măsoară numai 1,1 mm Hg. În lotul martor sporul respectiv al indicelui a fost considerabil mai mare, depășind 20 mm Hg.

Inhibiția răspunsului inflamator în ICD a crescut abilitatea cordului de realizare a efortului cu sporul PUAS.

Astfel, travaliul cardiac crește semnificativ comparativ cu insuficiența cardiacă netratată, decalajul la nivelul superior al presiunii de umplere a atriului stâng fiind de 34%. Față de indicele martor, totuși, rămâne o diferență semnificativă de 24,8%, deși cota de creștere a indicelui la pragul 20-25 cm col.H₂O al PAUS nu diferă notabil față de paternul martor: 25 vs 30%.

Administrarea antagonistului TNF-alpha a condus la o valoare a sistolei izotonice semnificativ mai mare vizavi de indicele ICD.

De menționat în acest context beneficiul funcțional manifestat prin majorarea cu circa 16% a valorii sistolei izotonice la nivelul superior al efortului iminent pragului 20-25 cm col.H₂O al PUAS, în timp ce în ICD majorarea a fost aproximativ de 4%.

Creșterea presiunii sistolice a ventriculului stâng (PSVS) pe parcursul testului de efort a măsurat în medie 29,5 mm Hg, ceea ce reprezintă 22,6%. În lotul ICD incrementul absolut a constituit 21,8 mm Hg. Drept urmare presiunea dezvoltată de VS la nivelul maxim al PUAS este în ICDT cu 19,6% peste indicele de referință.

În paralel cu ameliorarea reglării heterometrice a cordului inerente efortului cu creștere de volum tratamentul antiinflamator a îmbunătățit și reglarea homeometrică care se află la baza realizării efortului cu creștere de rezistență, deci postsarcină.

Valorile indicilor ce estimează funcția de pompă a VS și contractilitatea miocardului pe parcursul probei de efort cu rezistență sunt prezentate în tab. 5.4.

Tabel 5.4. 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
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
Presiunea sistolică a ventriculului stâng, 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
-dP/dTmax, mm Hg/sec (viteza maximă de relaxare izovolumetrică)	Martor	6580±128	6900±135	7310±137
	ICD	5435±108*	5865±117*	5480±112*
	ICDT	5940±110* p<0,05	6360±111* p<0,05	6490±114* p<0,05
+dP/dTmax, mm Hg/sec (viteza maximă de contracție izovolumetrică)	Martor	7925±136	8280±138	8760±142
	ICD	6520±122*	6895±124*	6575±123*
	ICDT	7115±123* p<0,05	7720±122 p<0,05	7960±123* p<0,05
Presiunea telediastolică a ventriculului stâng, mm Hg	Martor	4,4±0,12	4,8±0,18	5,4±0,21
	ICD	6,8±0,22*	7,9±0,32**	12,3±0,45**
	ICDT	5,5±0,17* p<0,05	6,5±0,23* p<0,05	8,1±0,29* 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.

Indicatorul oportun al calității realizării acestei probe de efort este dinamica jetului aortic și debitului cardiac.

Declinul debitului cardiac potrivit protocolului nostru experimental a avut cea mai mare proporție în lotul cu insuficiență cardiacă netratată. Valoarea indicelui s-a redus la elevarea presiunii aortice de la 80 până la 120 cm col.H₂O cu 44,5%.

În lotul martor reculul atestat se estimează la cote de 25,3%, iar decalajul debitului cardiac între aceste loturi a crescut de la 31,2% până la 74,5%.

Reducerea marcată a debitului cardiac în ICD în efortul cu rezistență se datorează activării precare a contractilității miocardului. Astfel, PSVS a elevat în cadrul probei de efort cu

numai cu 12,9%, ceea ce este un increment aproape dublu mai mic vizavi de lotul martor, unde presiunea dezvoltată de VS a crescut cu 25,5%.

Conceptual este importantă dinamica presiunii telediastolice a ventriculului stâng pe fondalul efortului cu rezistență, fapt ce semnifică o verigă indispensabilă a mecanismului de reglare homeometrică. În toate cele 3 loturi s-a constatat elevarea PTDVS, care s-a impus prin cote superioare în insuficiența cardiacă netratată.

Majorarea indicelui în lotul ICD este de 81% și este incomensurabil cu sporul de 22,7% atestat în lotul martor. La nivelul 120 cm col.H₂O presiunea telediastolică a ventriculului stâng în ICD depășește de 2,3 ori indicele martor.

Tratamentul antiinflamator a limitat notabil elevarea PTDVS, reducând sporul indicelui până la 47,3%, deci la cote medii de 41,6%. La nivelul superior de rezistență aortică PTDVS este subiacentă cu 34,1% față de indicele ICD.

Ameliorarea complianței diastolice manifestate în cadrul administrării antagonistului TNF-alpha a determinat o creștere notabil mai mare a presiunii sistolice a VS, aceasta constituind 24,3 mm Hg și este cu 67,6% mai mare comparativ cu incrementul martor care măsoară 14,5 mm Hg. Drept consecință a creșterii rezervelor contractile ale miocardului s-a decelat și o menținere mai adecvată a debitului cardiac pe măsura elevării presiunii estuarului aortei. Reculul indicelui inherent ICD s-a redus cu circa 16% în tratamentul antiinflamator, valoarea indicelui la nivelul presiunii aortice de 120 cm col.H₂O fiind cu 34,9% mai mare decât în lotul de referință.

Fazele de relaxare și contractilitate izovolumetrică se anunță implicate în reglarea homeometrică a cordului, dinamica acestor indici fiind diferită în loturi.

În insuficiența cardiacă netratată s-a stabilit reducerea vitezei maxime de relaxare și contracție izovolumetrică la creșterea presiunii aortice de la 100 până la 120 cm col.H₂O cu până la 6,6%. Această micșorare a valorilor $-dP/dT_{max}$ și $+dP/dT_{max}$ este în detrimentul fazei de evacuare a VS și reflectă nemijlocit incompetența rezervelor funcționale ale miocardului.

În lotul ICDT la gradația superioară a postsarcinii atât valoarea $-dP/dT_{max}$, cât și $+dP/dT_{max}$ s-a decelat în dinamică de creștere, chiar dacă sporul respectiv este mai mic decât în lotul control în medie cu 43%. Datorită acestui fenomen diferența indicelui $-dP/dT_{max}$ față de parametrul de referință crește de la 9,3% în presiunea aortică 80 cm col.H₂O până la 18,1% la nivelul presiunii de 120 cm col.H₂O. Și mai mare devine decalajul vitezei maxime de contracție izovolumetrică a cordului, aceasta crescând de la 9,2% până la 21%.

Cert este că ameliorarea fazelor de relaxare și contractilitate izovolumetrică ale ciclului cardiac se asociază cu valori mai mari ale debitului cardiac în efortul cu rezistență, care necesită

cheltuieli energetice mai mari comparativ cu reglarea heterometrică.

Atenuarea răspunsului inflamator pe itinerarul evoluției insuficienței cardiace diabetogene se implică benefic în reactivitatea de efort hemodinamic a cordului.

5.2. Răspunsului 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. Acești factori neuroendocrini sunt implicați pertinent în controlul homeostaziei circulatorii, iar pe de altă parte nivelul lor circulant crește proporțional cu severitatea insuficienței cardiace și este vizat drept un predictor al pronosticului clinic și funcțional.

Mai mult decât atât, realizarea efortului hemodinamic, formatului de preconditionare sau postconditionare este indispensabilă de acțiunea NE, Ang II și ET-1. În acest context am evaluat particularitățile răspunsului inotrop și cronotrop ale cordului izolat în ICD și efectele exercitate de tratamentul antiinflamator. Sub acest aspect s-a apreciat rata modificării PSVS a cordului izolat perfuzat în regim de confort fiziologic la vârful acțiunii factorilor neuroendocrini comparativ cu valoarea inițială a indicelui drept un indice al răspunsului inotrop.

După rata de modificare a frecvenței contracțiilor cardiace comparativ cu FCC bazală (*i.e.* inițială) a fost apreciat efectul cronotrop al cordului.

Totodată, indicii funcției de pompă a VS (*e.g.* debitul cardiac) și relaxării diastolice (*e.g.* presiunea telediastolică) sunt fiabili în evaluarea potențialului de angrenare a rezervelor funcționale ale miocardului în impactul neuroendocrin.

Caracterul răspunsului inotrop și cronotrop al cordului izolat perfuzat în regim de lucru exterior poate fi urmărit în tab. 5.5.

Tabelul 5.5. 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*	145,2±6,6*	133,5±6,2*	140,8±5,8*
		p<0,05	p<0,05	p<0,05	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	286±11	273±10	268±11
		p<0,05	p<0,05	p<0,05	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.

Răspunsul cordului izolat la acțiunea factorilor neuroendocrini excelează în ICD prin câteva particularități importante.

În primul rând, se remarcă disocierea răspunsului cronotrop-inotrop la acțiunea norepinefrinei. Acest fenomen impune absența efectului inotrop pozitiv la stimularea adrenergică, în timp ce răspunsul cronotrop nu este compromis.

Astfel, contrar modificării în lotul control, PSVS a rămas în vârful acțiunii NE la nivelul bazal (indicele martor a elevat în această probă cu 26%). Frecvența contracțiilor cardiace (FCC) a crescut cu 19 b/min (8,1%), un increment similar lotului martor: 26 b/min (8,6%). Prin urmare, decalajul bazal al FCC vs paternul martor nu s-a schimbat în stimularea adrenergică, dar al PSVS a crescut de la 20,7% până la 37,6%.

În al doilea rând, ET-1 a indus un efect inotrop negativ concludent: presiunea sistolică a VS s-a redus la acțiunea oligopeptidului cu 16,1 mm Hg (14,4%) față de nivelul bazal. Indicele martor, dimpotrivă, a avut o dinamică inteligibilă, a crescut cu 29,5 mm Hg (21%). Totodată, răspunsul cronotrop poate fi neglijat, dat fiind că FCC practic s-a menținut la nivelul bazal. Pentru lotul martor, de altfel, efectul cronotrop a fost pozitiv, dar neaccentuat: FCC a crescut doar cu 11 b/min. Astfel, cel mai mare recul al PSVS față de paternul martor s-a stabilit la stimularea cordului cu ET-1, acesta atingând cote de 43,9%.

Acțiunea Ang II asupra cordului izolat în lotul martor a fost, potrivit răspunsului inotrop și cronotrop, inferioară comparativ cu acțiunea NE și ET-1.

Totodată, în ICD acțiunea Ang II a indus un efect inotrop și cronotrop pozitiv, deși mai atenuat comparativ cu paternul martor.

Tratamentul antiinflamator a ameliorat substanțial răspunsul cordului izolat la acțiunea factorilor neuroendocrini.

Cel mai evident beneficiu decelat a constat în apariția răspunsului pozitiv la acțiunea endotelinei-1. Presiunea sistolică dezvoltată de ventriculul stâng a crescut în vârful stimulării cu 11,2 mm Hg sau 8,6% față de nivelul bazal. De asemenea s-a stabilit și creșterea FCC în medie cu 8 b/min.

În cadrul acestor modificări superioritatea valorilor PSVS și FCC în ICDT față de insuficiența cardiacă netratată a devenit în stimularea cordului cu ET-1 și mai pronunțată.

Alt beneficiu notabil este creșterea sub acțiunea ET-1 a debitului cardiac (Figura 5.4).

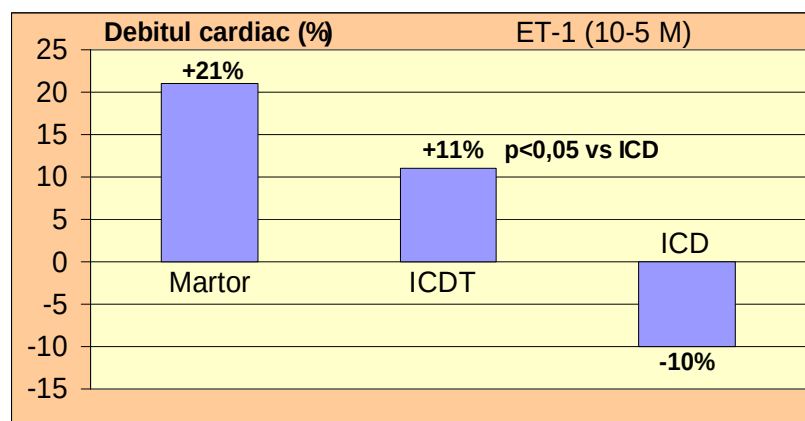


Fig. 5.4. Modificările relative ale debitului cardiac la acțiunea endotelinei -1 față de nivelul bazal. Notă: ICD - insuficiența cardiacă diabetogenă; ICDT - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; ET-1-endotelina-1.

Efectul inotrop și cronotrop negativ al cordului izolat în ICD a fost asociat de micșorarea cu 10% a debitului cardiac. În lotul martor acest indice al funcției de pompă a crescut cu 21%.

Reducerea debitului cardiac sub acțiunea ET-1 se anunță un mecanism patogenic important al insuficienței cardiace, întrucât elevarea nivelului circulant al oligopeptidului este indusă de mai mulți factori de risc cardiovascular și periclitarea perfuziei tisulare.

Atenuarea răspunsului inflamator a condus nu numai la efecte inotrop și cronotrop pozitiv, dar și la creșterea debitului cardiac cu 11% în vârful acțiunii ET-1.

Pe de altă parte, inhibiția TNF-alpha s-a impus și printr-un efect inotrop pozitiv notabil la acțiunea norepinefrinei: PSVS s-a majorat în stimularea adrenergică cu 15,6 mm Hg (12%).

Așadar, prin ameliorarea răspunsului inotrop al cordului la acțiunea NE și, în special, al ET-1, tratamentul antiinflamator demonstrează efectul său benefic asupra rezervelor funcționale ale miocardului și pârghiilor intrinseci de bază în ceea ce privește reglarea și adaptarea cardiacă.

5.3. Evaluarea reactivității sistemului coronarian la acțiunea factorilor vasotropi

Reactivitatea sistemului coronarian la diferiți stimuli metabolici cu acțiune vasotropă și care se consemnează în entitatea fenomenului coronarian Gregg are la bază funcționalitatea endotelului vascular și caracterul remodelării peretelui arterei coronariene.

Calitatea răspunsului sistemului coronarian la acțiunea factorilor naturali vasodilatatori consemnează rezerva funcțională coronariană și reprezintă un factor oportun în reglarea cardiacă la suprasolicitări hemodinamice.

În acest context evaluat modificarea fluxului coronarian al cordului izolat perfuzat în regim izovolumic la acțiunea acetilcolinei, adenozei și bradikininei, deci a factorilor implicați în mod natural în constituirea fenomenului coronarian Gregg (tab. 5.6).

Tabelul 5.6. 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.

Rezerva funcțională coronariană în insuficiența cardiacă netratată este notabil diminuată. Devierile mai principale de la paternul martor sunt evidențiate la acțiunea acetilcolinei și adenozinei.

În acest context de menționat o creștere mult mai mică a fluxului coronarian la stimulare colinergică: 19,4 vs 31,4%, ceea ce reprezintă o diferență a rezervei funcționale coronariene (RFC) de 38,2%. În vârful acțiunii Ach fluxul coronarian maxim este semnificativ mai redus cu 17,6%.

Adenozina s-a impus în toate loturile printr-un efect coronarodilatator chiar mai pronunțat decât al Ach. Rata creșterii fluxului coronarian în vârful stimulării se estimează în ICD cu 38,5% mai mică comparativ cu paternul martor: 19,8 vs 32,2%. În vârful acțiunii adenozinei fluxul coronarian maxim este semnificativ mai redus cu 16,9%.

La acțiunea bradikininei rezerva funcțională coronariană în ICD este de 17,2%, diferență vs lotul martor constituind 33,6%. Cu toate acestea între valorile fluxului coronarian (FC) în vârful stimulării nu se decelează diferență semnificativă.

Tratamentul antiinflamator a ameliorat destul de evident coronarodilatarea endoteliu dependentă, fapt ce determinat creșterea rezervei funcționale coronariene la aplicarea celor 3 tipuri de stimulare.

Astfel, la acțiunea acetilcolinei se atestă o majorare a RFC de 27,8%, iar decalajul fluxului coronarian față de indicele martor se reduce de la 17,6% până la 11,2%.

Un efect similar s-a stabilit și în cazul acțiunii adenozinei. Rezerva funcțională coronariană în vârful stimulării s-a majorat cu 33,8%, iar reculul FC față de indicele martor s-a redus de la 16,9% până la 8,9%.

Atât la acțiunea Ach, cât și Ad, fluxul coronarian în ICDT nu diferă, spre deosebire de ICD, semnificativ de FC martor.

Acțiunea bradikininei asupra cordului izolat în ICDT de asemenea s-a manifestat prin

creșterea RFC în raport cu ICD, aceasta atingând cote de 29,7%, iar diferența FC față de parametrul martor este numai de 6,3%.

În contextul depistării efectului inotrop negativ concludent în ICD la acțiunea ET-1 am evaluat dinamica FC la stimularea cordului izolat izovolumic cu ET-1 în concentrații crescânde (Figura 5.5).

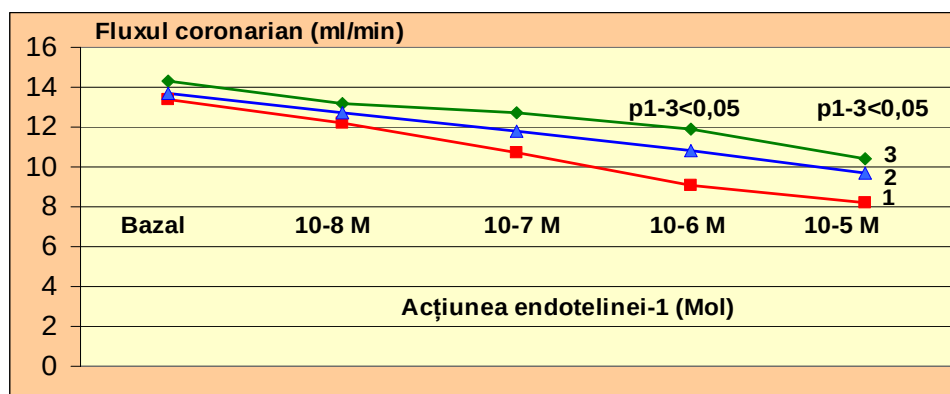


Fig. 5.5. Dinamica fluxului coronarian la acțiunea endotelinei-1 în concentrații crescânde.
Notă: 1- insuficiența cardiacă diabetogenă; 2 - insuficiența cardiacă diabetogenă tratată; 3 - martor; p1-3 - semnificația discrepanței între lotul 1 și lotul 3; M- mol.

Efectul coronarodilatator al ET-1 a fost notabil mai pronunțat în ICD. La acțiunea oligopeptidului deja în concentrația de 10^{-6} M se atestă o diferență semnificativă a fluxului coronarian de 23,5% față de indicele martor: $9,1 \pm 0,45$ vs $11,9 \pm 0,53$ ml/min.

Acest recul se menține și la acțiunea ET-1 în concentrația maximă (10^{-5} M) aplicată: $8,2 \pm 0,36$ vs $10,4 \pm 0,42$ ml/min.

Administrarea antagonistului TNF-alpha a determinat beneficii nu numai asupra coronarodilatării și efectului inotrop inerent ET-1, dar a limitat notabil și efectul coronaroconstrictor al acestui factor vosotrop potent. De menționat în acest context valori mai mari ale fluxului coronarian cu 18,7 și 18,3% la acțiunea ET-1 în concentrațiile 10^{-6} M și, respectiv, 10^{-5} M comparativ cu FC din lotul cu insuficiență cardiacă netratată.

Totodată, diferența față de indicele martor nu este semnificativă.

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 la acțiunea ischemiei globale pe o perioadă de 30 min, evaluată prin intermediul presiunii telediastolice a ventriculului stâng (Figura 5.6).

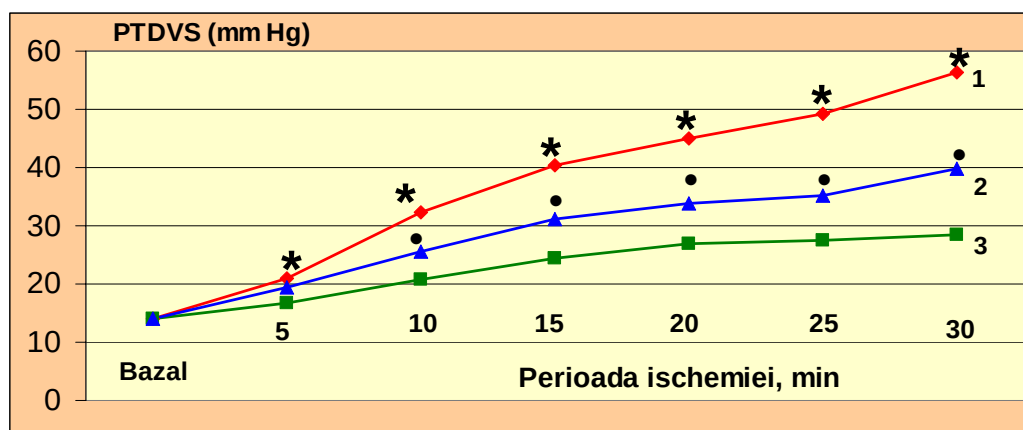


Fig. 5.6. Dinamica presiunii telediastolice a ventriculului stâng pe perioada ischemiei globale a cordului izolat.

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

Acțiunea ischemiei globale s-a impus în lotul ICD prin elevarea semnificativ mai mare a PTDVS cu 25% față de indicele martor deja la min 5: $21,0 \pm 0,11$ vs $16,8 \pm 0,08$ mm Hg. Acest decalaj crește progresiv pe perioada ischemiei și se remarcă îndeosebi la min 25 ($49,2 \pm 3,3$ vs $27,7 \pm 1,7$ mm Hg) și 30 ($56,3 \pm 3,3$ vs $28,4 \pm 1,7$ mm Hg) prin cote de 77,6 și, respectiv, 98,2%.

Astfel, toleranța miocardului la ischemie în insuficiența cardiacă diabetogenă este concludent compromisă, valoarea PTDVS crescând pe perioada de 30 min de 4,02 ori, ceea ce este aproape dublu peste incrementul martor (2,03 ori).

Inhibiția inflamației sistemice s-a manifestat, potrivit dinamicii indicelui contracturii ischemice, prin efect cardioprotector notabil. Deja la min al ischemiei valoarea PTDVS se estimează semnificativ depreciată cu 20,7% comparativ cu parametrul ICD: ($25,6 \pm 1,4$ vs $32,3 \pm 2,2$ mm Hg). Reculul semnificativ nu numai că s-a menținut până la min 30 al ischemiei, dar a crescut progresiv la fiecare prag al impactului ischemic, inclusiv al ischemiei tardive.

La cele 3 puncte de estimare a perioadei 20-30 min de ischemie diferența valorii PTDVS a constituit 24,7%, 28,4% și 29,3%.

Prin urmare, sporul PTDVS care caracterizează contractura miocardului este sub acțiunea inhibitorului TNF-alpha de 184% la min 30 de ischemie, ceea ce anunță cu 40,1% mai mic vs paternul de referință (302%). Totuși, nivelul PTDVS în lotul insuficienței cardiace tratate rămâne semnificativ majorat față de indicele martor pe perioada ischemiei induse.

Afecțiunile miocardului induse de impactul ischemic sunt susținute și chiar potențate de reperfuzie. Pentru a evalua impactul reperfuziei asupra cordului am atestat particularitățile restabilirii funcției lui lusitrope prin dinamicul valorii PTDVS pe perioada redresării fluxului coronarian de 45 min (Figura 5.7).

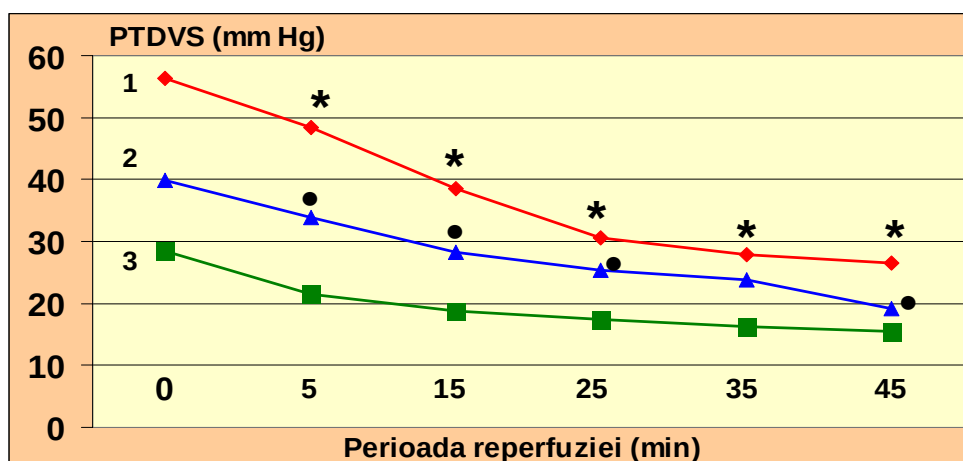


Fig. 5.7. Dinamica presiunii telediastolice a ventriculului stâng pe perioada reperfuziei cordului izolat. Notă: PTDVS - presiunea telediastolică a ventriculului stâng; 1 - lotul martor; 2 - lotul cu insuficiență cardiacă diabetogenă tratată; 3 - lotul cu insuficiență cardiacă diabetogenă; ● - semnificativ ($p < 0,05$) vs lotul ICD; * - semnificativ ($p < 0,05$) vs lotul martor; 0 - sfârșitul ischemiei.

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

La min 45 de reperfuzie PTDVS în insuficiența cardiacă diabetogenă se estimează la nivelul de $26,6 \pm 0,9$ mm Hg, ceea ce este cu 71,6% peste indicele martor ($15,5 \pm 0,4$ mm Hg).

În ICD presiunea telediastolică a VS se menține la min 45 de reperfuzie elevată cu 90% comparativ cu nivelul preischemic, iar în lotul martor numai cu 10,7%. Periclitarea diastolei este vizată drept una din repercusiunile exacerării disfuncției cordului care a confruntat episoade de ischemie și reperfuzie. Blocarea TNF-alpha a ameliorat semnificativ restabilirea PTDVS în reperfuzie. Astfel, valoarea indicelui la min 45 al reperfuziei este semnificativ redus cu 27,8% ($19,2 \pm 0,7$ vs $26,6 \pm 0,9$ mm Hg) în compare cu lotul ICD și numai cu 23,9% ($p > 0,05$) depășește parametrul inerent lotului martor. Trebuie de menționat, că la fiecare din cele 5 puncte de estimare a dinamicii PTDVS în perioada de reperfuzie valoarea indicelui lotului cu tratament este semnificativ mai mic față de insuficiența cardiacă diabetogenă, iar curba dinamicii acestuia are o poziție intermediară între lotul martor și ICD.

5.5. Concluzii la capitolul 5

1. Afecțiunea diabetogenă a miocardului se impune prin periclitarea răspunsului cardiac la efort hemodinamic cu volum și rezistență, a rezervei funcționale coronariene endotelium dependente, precum și a toleranței la acțiunea sindromului ischemie-reperfuzie.

2. Inhibiția inflamației sistemice prin administrarea blocatorului TNF-alpha a determinat ameliorarea concludentă a reactivității cardiace și coronariene de efort, efectul inotrop al miocardului, cât și rezistența acestuia la ischemie globală și reperfuzie.

3. Blocarea TNF-alpha a condus la creșterea semnificativă a indicelui Veragut și vitezei maxime de contracție izovolumetrică cu 15,2-18,4%, debitului cardiac cu 31,45% și a presiunii sistolice a ventriculului stâng cu 21,8% în probele cu efort maxim.

4. Revirimentul blocării TNF-alpha s-a manifestat prin atenuarea disocierii răspunsului inotrop-cronotrop la acțiune norepinefrinei și reversia efectului inotrop negativ al endotelinei-1 asociat de reducerea presiunii sistolice a ventriculului stâng cu 14,4% în răspuns inotrop pozitiv asociat de creșterea în vârful stimulării a presiunii sistolice a ventriculului stâng cu 8,6% și debitului cardiac cu 11%.

5. Blocarea TNF-alpha a ameliorat realizarea fenomenului coronarian Gregg, fapt ce s-a manifestat prin majorarea semnificativă a rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei, adenozei și bradikininei cu 27,8%, 33,8 și, respectiv, 29,7%. Totodată, fluxul coronarian la acțiunea endotelinei-1 este mai mare cu 18,7%.

6. Inhibiția inflamației sistemice a redus semnificativ contractura ischemică a miocardului, determinând micșorarea cu 29,3% a valorii presiunii telediastolice a ventriculului stâng la min 30 al ischemiei globale, și a ameliorat restabilirea funcției lusitrope a cordului izovolumic în perioada de reperfuzie, determinând micșorarea presiunii telediastolice a ventriculului stâng cu 27,8% la min 45 al redresării perfuziei coronariene.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Implementarea metodei de revascularizare a miocardului prin angioplastie cu implantare de stent s-a impus prin beneficii terapeutice considerabile ale cardiopatiei ischemice comparativ cu tratamentul medicamentos standard.

Pacienții care se prezintă clinic cu paternul sindromului coronarian acut sau angină pectorală instabilă asociată de stenoza arterelor coronariene >70% confirmată prin angiocoronarografie sunt eligibili la PCI.

Deși revascularizarea prin angioplastie se soldează cu o recuperare mai plenară a perfuziei coronariene și beneficii concludente privind dinamica funcțională a miocardului la ora actuală sunt bine cunoscute evenimentele cardiovasculare majore care evoluează după PCI, rata acestora fiind ca regulă mai mare în primele 12 luni.

Evenimentele cardiovasculare majore însumă mai multe complicații, cum ar fi tromboza intra-stent, restenoza intra-stent, AVC, infarctul miocardic periprocedural, accentuarea anginei pectorale instabile, decesul, cercetării patogeniei cărora au fost dedicate mai multe studii clinice și fundamentale [158, 159, 160]. Din aceste paterne, RIS este una din cele mai intricate complicații postintervenționale, care se dezvoltă în special la distanța de 5-6 luni după angioplastie și necesită revascularizare secundară, o procedură tehnic dificilă și costisitoare.

În plan conceptual se consideră, că evoluția ECVm după angioplastie este în strânsă conexiune cu manevra de implantare a stentului, impactul traumatizant al arterei abordate, fiind un factor trigger al remodelării coronariene negative, concepută și susținută pe fondalul leziunilor endoteliale. În acest context este de trecut în evidență corelarea pozitivă între nivelul circulant periprocedural înalt al dimetilargininei asimetrice, marker fidel al disfuncției endoteliale, și riscul ECVm.

În cadrul mai multor studii s-a abordat estimarea factorilor cauzali și a circumstanțelor care pot prezenta o interfață patogenetică a evenimentelor cardiovasculare majore.

Este autentic în acest context trialul ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) care a demonstrat relevanța pronostică a vârstei, dislipidemie, infarctului acut miocardic preintervențional, numărului de artere lezate și a scorului coronarian SYNTAX evaluat prin angiocoronarografie la 381 de pacienți cu leziuni triconariene [161]. Acesta din urmă a avut o rată a probabilității destul de mare (2,36) chiar fără ajustarea la factorii de risc cardiovascular.

Scorul SYNTAX majorat în baza leziunilor multiconariene este de asemenea un predictor redutabil al mortalității incipiente și mortalității de durată la pacienții supuși angioplastiei [162]. Stenozele de tip C au în cadrul acestui scor punctajul maxim de 4 puncte.

Rata ECVm la pacienții din terțila superioară a scorului SYNTAX evaluați în trialul ACRITY a fost de 21,6% pe perioada medie post-PCI de 14 luni. La acești pacienți s-a dovedit a fi înaltă rata RIS și infarctului miocardic postintervențional.

Definiția propusă în 2007 a infarctului miocardic acut indus de PCI (tipul 4a) a fost actualizată în 2012 și consemnează elevarea în primele 48 de ore a nivelului circulant al troponinei-I mai mult de 5 ori față de percentila 99 și asociată de elemente ECG și clinice inerente IMA la pacienții cu nivelul bazal (pre-PCI) normal al markerului [163].

Evoluția remodelării coronariene, vasculare periferice și miocardice, care asociază ECVm după angioplastie a fost și rămâne un obiectiv important al cardiologiei contemporane. Nu sunt suficient elucidate, în primul rând, particularitățile fiziopatologice ale remodelării coronariene postintervenționale și prin ce aceasta excelează față de remodelarea neatribuită revascularizării mecanice prin PCI. Punctele de coagulare a cercetărilor întreprinse în acest sens sunt demarcate de interfața mecanismelor cunoscute ale afecțiunilor cardiovasculare, cum ar fi inflamația sistemică, stresul oxidativ, migrarea și apoptoza celulară etc.

Deși sunt evidențe ce indică asupra rolului IS în evoluția restenozei intra-stent, trialul FACIT (Folate After Coronary Intervention Trial) nu a confirmat aportul acestuia prin absența beneficiului clinic și angiocoronarografic al reducerii hiperhomocisteinемiei, unul din predictorii inflamației.

Pe de altă parte, studiul IMPRESS (Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation) a relatat că micșorarea PCR reduce riscul ECVm după angioplastie la pacienții cu tratament imunosupresiv [164].

Este în măsură egală ponderea inflamației sistemice în evoluția diferitor paterne ce se referă la ECVm?

Nu sunt pe deplin elucidate particularitățile răspunsului inflamator la pacienții eligibili, inclusiv în funcție de sex, vârstă și DZ, precum și dinamica markerilor specifici în perioada postintervențională.

Totodată, devine tot mai actuală abordarea prevenirii farmacologice a remodelării coronariene negative după angioplastie prin prisma atenuării mecanismelor oportune ce se află la baza progresiei statusului protrombotic și leziunilor aterosclerotice, activării stresului oxidativ și matricei extracelulare, migrării și apoptozei celulare, disfuncției endoteliale și răspunsului inflamator. Mediatorii proinflamatori sunt și mediatorii principali ai diseminării leziunii coronariene pe diferite segmente ale arterei coronariene sau pe diferite artere, inclusiv extracardice (*e.g.* cerebrale).

Sub acest aspect statinele au câștigat sufragiile remediilor cu efecte pleiotrope proiectate asupra evenimentelor cheie ale remodelării vasculare.

Statinele se impun benefic asupra expresiei NOSec, capacității endoteliale de producție a NO și viabilității acestuia, ratei de formare a radicalilor liberi de oxigen (RLO), activării metaloproteinazelor MEC, inclusiv a stromelizinei-2 (*i.e.* MMP-10) implicată în creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară, care au aport nemijlocit în declanșarea răspunsului inflamator.

Trialul JUPITER a fost printre primele studii, care a notat capacitatea statinelor de a preveni evoluția afecțiunilor trombotice ale venelor la persoanele cu profil lipidic aproape normal, dar cu elevarea peste 2,0 mg/L a PCR.

În prezent efectul preventiv al statinelor asupra afecțiunilor cardiovasculare este concludent întemeiat și tratat în conexiune cu efectele pleiotrope [165].

O meta-analiză recentă a 27 de trialuri care au înrolat 174 000 de pacienți demonstrează că acțiunea statinelor în doze mici, cât și doze mari sau agresive, oferă beneficii similare la bărbați și femei privind atenuarea riscului evoluției evenimentelor cardiovasculare majore (decesul, IMA, AVC, revascularizarea coronariană etc.) [166].

Exegeza expusă consolidează motivația și temeiul abordării studiului realizat, care a avut la bază cercetarea implicării inflamației sistemice în dezvoltarea ECVm după angioplastie, precum și a efectului statinelor atât asupra ratei ECVm, cât și intensității IS. Totodată, un obiectiv oportun al investigației a constatat în evidențierea relației PCRhs cu genderul și diabetul zaharat, precum și demarcarea beneficiului statinelor în funcție de modalitatea de administrare și doza remediilor.

Aplicarea inhibiției inflamației sistemice în cadrul tratamentului afecțiunilor cardiovasculare, a remodelării vasculare și miocardice este un aspect actual al cardiologiei, iar evidențele acumulate sunt în plan cantitativ și calitativ insuficiente de a consolida repere pertinente ale opțiilor terapeutice. În acest context am efectuat o cercetare fundamentală pentru a individualiza efectul inhibiției IS prin blocajul TNF- α cu anticorpus monoclonal în vederea aprecierii reactivității cordului la efort hemodinamic, stimulare inotropă și acțiunea sindromului ischemie-reperfuzie, precum și a reactivității coronariene la acțiunea agenților vasotropi naturali.

Studiul clinic s-a realizat pe un lot 140 de pacienți (lotul general) cu afecțiuni coronariene cu prezentarea clinică de angină pectorală de efort și prezentare angiocoronarografică de stenoză >70%, care au fost supuși revascularizării primare a miocardului prin angioplastie cu implantare de stent.

În lot au prevalat notabil bărbații (102/ 72,86%), iar vârsta medie a pacienților a fost de 57,5±1,2 ani.

Din factorii de risc cardiovascular importanți estimați la pacienții din studiu diabetul zaharat s-a diagnosticat în 33 de cazuri (23,57%): 21 bărbați și 12 femei.

Dislipidemiile au fost stabilite la 116 de pacienți (82,86%), iar hipertensiunea arterială și obezitatea s-au decelat în proporție egală și mai frecvent – 118 de pacienți (84,28%).

Revascularizarea primară a miocardului s-a realizat prin implantarea a 86 de stenturi DES și 55 de stenturi BMS. Deci, cota utilizării stenturilor DES este notabil mai mare cu circa 56%: 61,43% vs 39,29%. Pentru determinarea markerilor inflamației sistemice (PCRhs, IL-6 și TNF-alpha) sângele s-a recoltat la toți pacienții nemijlocit înainte de PCI, precum și pe perioada postintervențională: 72 de ore, 1, 3, 6 și 12 luni.

Pe parcursul perioadei de supraveghere de 12 luni s-au atestat toate cazurile de ECVM: decesul, infarctul miocardic acut, apariția anginei pectorale instabile, tromboza și restenoza intra-stent și accidentul vascular cerebral.

Rata ECVM s-a analizat în lotul general, în cadrul ajustării la gender și diabetul zaharat, precum și în funcție de modalitatea de tratament cu statine aplicată.

Tratamentul cu statine al pacienților supuși în studiul nostru angioplastiei a inclus 3 modalități de administrare. Lotul 1 (23 de pacienți): încărcare preintervențională (<24 ore) în doza de 80 mg/kg și administrare postintervențională doză de 20 mg/zi pe perioada de 12 luni.

Lotul 2 (37 de pacienți): încărcare preintervențională (<24 ore) în doza de 80 mg/kg și continuarea administrării postintervenționale în doza de 80 mg/zi timp de 1 lună, după care a urmat doză de 20 mg/zi pe perioada de 11 luni.

Lotul 3 (80 de pacienți): administrarea preintervențională ≥ 30 zile în doza de 20 mg/zi, care a continuat și pe parcursul perioadei postintervenționale de 12 luni.

Pentru a evalua gradul de modificare a conținutului seric al IL-6 și TNF-alpha acești marcheri au fost determinați în sânge și la 22 de persoane sănătoase (*i.e.* lotul martor).

Unul din obiectivele studiului cu noimă conceptuală notabilă a constatat în evaluarea preintervențională a statutului inflamator și modificarea acestuia în primele 72 de ore după aplicarea angioplastiei.

Stentarea arterei coronariene după severitatea impactului traumatic expus asupra vasului se impune conform clasificării injuriei vasculare relatate de R.Ross drept tipul 3 de injurie: denudarea endoteliului și alterarea intimei și mediei musculare. Sub acest aspect s-a ținut asupra rolului inflamației specifice în declanșarea și susținerea unei remodelări coronariene negative după PCI propice dezvoltării ECVM.

Potrivit analizei nivelurilor circulante ale markerilor explorați este de menționat că la pacienții din studiul nostru eligibili la PCI răspunsul inflamator este augmentat. Astfel nivelul seric al PCRhs atestă o valoare medie a markerului de $5,42 \pm 0,44$ mg/L, ceea ce reprezintă un patern de risc cardiovascular înalt în conformitate cu gradația expusă de societățile ACCA și AHA. Totodată, nivelurile circulante ale IL-6 și TNF-alpha elevează semnificativ cu 38,7 și, respectiv, 41,6% față de markerii lotului martor, deci practic prin rate egale.

Aceste evidențe sunt în conexiune cu opinia lui E. Joviliano și colab. (2011) care relatează fenomenul IS drept un patern comun al injuriilor aterosclerotice ale arterelor periferice și coronariene, intensitatea căreia estimată prin intermediul markerilor proinflamatori specifici este mai concludentă la pacienții eligibili la tratament prin angioplastie [167].

Sinteza hepatică a PCR este stimulată de mai mulți mediatori ai inflamației, printre care IL-6 și TNF-alpha se consideră factori cu acțiune potentă. Mai mult, aceștia sunt factorii cu acțiune stimulatorie incipientă asupra sintezei PCR, expresia cărora este de asemenea o manifestare precoce a declanșării răspunsului inflamator.

Manevra de PCI a determinat o accentuare pertinentă a răspunsului inflamator, estimările biochimice realizate la perioada postprocedurală de 72 de ore indicând elevarea semnificativă a markerilor comparativ cu valoarea lor preintervențională.

Conținutul seric al PCRhs s-a majorat cu 80,1%, atingând valoarea medie de 9,76 mg/L. Markerii IL-6 și TNF-alpha au crescut la cote mai moderate, dar, totuși, semnificative, incrementul constituind 24,4 și, respectiv, 16,2%.

Fiind o injurie vasculară de tipul 3, angioplastia coronariană alterează și media musculară, iar CMNV este antrenată în răspunsul inflamator și poate fi o sursă importantă de eliberare a citokinelor proinflamatoare.

Pe de altă parte leziunea coronariană iminentă stentării este asociată de activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare și formarea excesivă locală a ET-1 și Ang II, factori care *per ansamblu* induc o serie de evenimente cu contribuție certă asupra migrării celulare, expresiei moleculelor de adeziune, formării excesive a radicalilor liberi de oxigen și deci, a hiperplaziei neointimei.

Există de asemenea relatări, care aduc la apel rolul expresiei receptorului CCR5 al chemokinelor în susținerea procesului vascular inflamator, în formarea neointimei, precum și în spasmul coronarian constatat în perioada postintervențională incipientă [168].

Expresia chemokinelor implicate în sechestrarea celulelor proinflamatoare circulante responsabile de susținerea durabilă a inflamației este crescută îndeosebi de IL-6, TNF-alpha, CD-40 și PCR. Sinteza locală a acestora din urmă (*i.e.* sinteza extrahepatică) este realizată sub

acțiunea mediatorilor eliberați de neutrofilele și monocitele care au migrat în zona neointimei grație expresiei crescute a chemochinelor atrăgătoare (în special MCP-1), precum și de macrofagele stocate și activate în manieră autocrină și paracrină.

Prin urmare inflamația consolidează o interfață oportună a evenimentelor inerente remodelării coronariene negative ce angrenează mai multe procese importante ce pot influența riscul ECVM după angioplastie. La această conotație se anunță însemnată semnificația fiziopatologică a diseminării inflamației de la un segment la alt segment coronarian, de la o arteră coronariană la altă arteră sau zonă a miocardului, cât și de la cord la arterele periferice, inclusiv arterele cerebrale. Sub acest aspect se impune entitatea riscului infarctului miocardic acut și accidentului vascular cerebral la pacienți care dezvoltă o remodelare coronariană negativă după PCI asociată implicit de un răspuns inflamator exagerat.

Astfel, evaluarea inflamației sistemice la pacienții supuși angioplastiei coronariene are de rezolvat mai multe conotații: (1) stabilirea reperelor diagnostice și pronostice (*i.e.* predictive) privind evoluția cardiovasculară agravată după PCI, inclusiv cu referire la nivelul preintervențional al marcherilor IS, cât și dinamicii lor postintervenționale de durată; (2) elucidarea relației ECVM cu caracterul modificării marcherilor IS estimați pre- și postintervențional, precum și în contiguitate cu genderul și prezenței diferitor factori de risc cardiovascular; (3) configurarea IS drept o țintă terapeutică la pacienții supuși PCI.

Evidențele studiului nostru care a abordat aceste laturi completează apanajul științific și practic existent.

În primul rând, este important de menționat că nivelul preintervențional al PCRhs este în lotul general la bărbați mai mic cu 19,1%.

Cu toate acestea, rata ECVM la bărbați a fost net mai mare comparativ cu indicele feminin: 37,25 vs 18,42%.

Dependența ratei de sinteză a PCR de gender rămâne o problemă nerezolvată atât în plan conceptual, cât și aplicativ, deși aceasta se remarcă nu numai prin semnificația unui marker important al IS, dar și a unui factor patogenetic redutabil al patogeniei leziunilor vasculare aterosclerotice, remodelării vasculare, precum și diseminării injuriilor endoteliale.

Studile populaționale Americane de calibru WSH (Women's Health Study) și NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) au demonstrat la femei cu diferiți factori de RCV valori serice mai mari ale PCRhs. În aceste studii nu s-au evidențiat diferențe semnificative de gender privind nivelurile circulante ale IL-6 și TNF-alpha. Elevarea IL-6, însă, a fost individualizată în special în raport cu gradul de obezitate.

Nivelul PCRhs s-a estimat în corelare semnificativă cu IL-6 ($r=0,37$, $p<0,0005$) și TNF-alpha ($r=0,46$, $p<0,0001$).

În studiul nostru corelarea între acești markeri la estimare postintervențională precoce (72 de ore) a avut paterne comparabile.

Studiul PRINCE (Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation) de asemenea a trecut în evidență niveluri ciculante ale PCRhs mai mari la femei. În cazul ajustării diferitor factori de risc cardiovascular această diferență devine mai considerabilă.

Analiza dinamicului postintervențional al PCRhs postulează câteva particularități derivate de gender fără ajustare la vârstă și diabet zaharat:

- (i) nivelul markerului rămâne la bărbați subiacent paternului feminin pe toată perioada de supraveghere (12 luni);
- (ii) reculul devine semnificativ la distanța de 3 luni și,
- (iii) la bărbați PCRhs crește pe perioada 3-6 luni, iar la femei în acest timp se constată declinul cantitativ al markerului.

În plus, indiferent de gender nivelul PCRhs atestat la distanța de 1-12 luni după PCI este semnificativ mai mic comparativ cu valoarea markerului estimată în primele 72 de ore după angioplastie.

La pacienții cu vârsta <65 ani valorile serice ale PCRhs apreciate la toate perioadele inerente dinamicii postintervenționale de durată (1-12 luni) sunt depreciate față de markerul pacienților cu vârsta >65 ani, discrepanța fiind în limitele erorii admisibile.

În al doilea rând, datele noastre indică asupra relației strânse între DZ și nivelul circulant al PCRhs, precum și rata ECVm.

Prezența diabetului zaharat la pacienții supuși PCI, atestată în studiul nostru la rată de 23,57%, s-a impus prin elevarea semnificativă a nivelurilor circulante preintervenționale ale PCRhs, IL-6 și TNF-alpha cu 25,2%, 45,2 și, respectiv, 40,4%.

Totodată, impactul DZ asupra riscului ECVm a fost concludent.

Astfel, în lotul celor 33 de pacienți cu DZ rata evenimentelor cardiovasculare majore evaluate după angioplastie a atins cote de 42,42%.

Rata evenimentelor cardiovasculare majore în lotul pacienților fără DZ este notabil mai mică și constituie 28,97%.

În lotul general ($n=140$) rata ECVm s-a notat la cote de 32,14%.

Prin urmare, rata ECVm la pacienții cu diabet zaharat este cu 46,4% mai mare față de indicele din lotul pacienților fără DZ și cu 31,98% mai mare comparativ cu indicele lotului general de pacienți.

Cota bărbaților în lotul pacienților cu DZ a fost superioară și a constituit 63,6%. Totodată, rata ECVm la bărbații diabetici este cu peste 55,7% peste indicele femeilor cu diabet: 47,62 vs 30%.

Remarcabil, că în cadrul lotului pacienților cu DZ nivelul preintervențional al PCRhs a crescut mai concludent la femei. Dacă în lotul general conținutul seric al PCRhs a fost la bărbați cu 19,1% mai mic ($p > 0,05$), atunci în cadrul ajustării la diabet reculul devine semnificativ, atingând cota medie de 26,43%.

Prin urmare, riscul evoluției cardiovasculare agravate după angioplastie este mai mare la bărbați, iar hazardul iminent unei cote similare de creștere a PCRhs privind riscul ECVm este, deci, mai mare la genderul masculin.

Diabetul zaharat este un factor redutabil privind afecțiunea coronariană și a miocardului, care în mod direct influențează remodelarea coronariană negativă după angioplastie și evoluția evenimentelor cardiovasculare majore [169].

Studiul BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) a demonstrat că DZ este factorul de risc cardiovascular care impune cea mai mare rată de mortalitate a pacienților supuși angioplastiei, care la distanța de 5 ani atinge cote de 21%, mult mai mare comparativ cu indicele inerent pacienților diabetici supuși CABG (*e.g.* 5%).

T. Joseph și colab. (1999) au urmărit evoluția ECVm în cadrul unui lot de 272 de pacienți diabetici pe o perioadă de 12 luni după angioplastie și au decelat o rată a decesului mult mai mare față de cea a pacienților non-diabetici: 9,3 vs 2,4% [170].

Impactul diabetului zaharat asupra riscului ECVm are la bază *imprimis* disfuncția endotelială și accentuarea răspunsului inflamator, care formează o interfață pentru activarea plachetelor și instalarea unui statut proinflamator pertinent.

Studiul EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb-IIIa Inhibitor for Stenting Trial) a relatat în acest context efectul benefic al terapiei pacienților diabetici cu abciximab (inhibitorul receptorilor plachetelor IIb/IIIa), manifestat prin micșorarea semnificativă a ratei ECVm, inclusiv a mortalității și IMA pe o perioadă de 6 luni după angioplastie.

V.Voudris și colab. (2011) au trecut în evidență superioritatea stenturilor farmacologic active comparativ cu BMS la 610 de pacienți diabetici supuși angioplastiei la noima evaluării riscului ECVm [171]. Mai mult ca atât, autorii au semnalat că diabetul insulină-dependent se impune printr-un risc mai mare privind revascularizarea repetată la distanța de 29 luni comparativ cu DZ de tip 2.

Trialul SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) de asemenea a dovedit o eficacitate mai joasă a implantării stentului Sirolimus la pacienții cu DZ insulină-dependent.

K. Park și colab. (2012) au utilizat regresia multivariată Cox în analiza unui eșantion de 5074 de pacienți supuși angioplastiei în cadrul căreia diabetul zaharat a fost decelat drept un predictor independent al mortalității pe perioada postintervențională de 1 an [172].

Datele studiului nostru au demonstrat rata superioară a evenimentelor cardiovasculare majore atestată după angioplastie la pacienții diabetici, ea fiind cu 46,4% peste rata ECVm inherentă pacienților non-diabetici.

La pacienții diabetici, totodată, conținutul seric preintervențional al markerilor inflamației sistemice este mai mare față de markerii lotului fără DZ.

Pe de altă parte, nivelurile circulante preintervenționale ale PCRhs, IL-6 și TNF- α sunt la pacienții care dezvoltă ECVm semnificativ elevate față de markerii pacienților fără ECVm cu 52,8%, 31,9 și, respectiv, 37,1%.

Așadar, opțiunile terapeutice direcționate spre prevenirea riscului evoluției ECVm ineluctabil sunt proiectate și asupra atenuării inflamației sistemice.

În acest context statinele se remarcă prin efectele sale pleiotrope, care în apanajul lor includ nu numai efectul antiinflamator, dar și beneficiul asupra disfuncției endoteliale, reducerea activității stresului oxidativ și statusului protrombotic, etc.

Un aspect important tratat la ora actuală vizavi de tratamentul cu statine este doza remediilor.

Experiența utilizării dozelor maxime ale statinelor este destul de concludentă în prezent, obiectivul dat fiind explorat în mai multe trialuri de calibrul (AVERT, IDEAL, REVERSAL) la pacienții cu sindrom coronarian acut, leziuni coronariene aterosclerotice și revascularizarea miocardului prin angioplastie.

O meta-analiză a 13 trialuri a demonstrat beneficiul administrării înainte de PCI a statinelor în doză maximă vizavi de infarctul miocardic periprocedural și decesul cardiovascular în primele 30 de zile după angioplastie [173].

Într-un lot din studiul nostru statinele în doză maximă (80 mg/zi) s-au administrat în perioada postintervențională pe o perioadă de 1 lună, aceasta fiind urmată de doza de 20 mg/zi timp de 11 luni.

Beneficiul stabilit s-a impus prin cea mai redusă rată a evenimentelor cardiovasculare majore, 21, 62% pe perioada de supraveghere după angioplastie de 12 luni.

Mai mult ca atât, în această modalitate de tratament cu statine nu s-au constatat cazuri de deces și restenoză intra-stent.

Rata ECVM în alte două modalități de administrare a statinelor a fost mai mare:

- 33,75% în lotul cu administrare preintervențională (≥ 30 zile) în doză de 20 mg/zi și postintervențională în aceeași doză;
- 43,48% în lotul cu administrare preintervențională într-o priză (< 24 ore) în doză maximă de o priză (80 mg/zi), urmată de doza de 20 mg/zi timp de 12 luni pe perioada post-PCI.

Important de menționat că beneficiul administrării statinelor în doza maximă timp de 1 lună după angioplastie asupra evoluției cardiovasculare post-PCI a fost asociat de valori serice postintervenționale ale markerilor depreciate față de markerii altor 2 loturi.

Nivelul circulant al PCRhs este semnificativ micșorat la distanța de 6 luni, ce se asociază inteligibil cu absența în acest lot a RIS.

Nivelurile circulante ale IL-6 și TNF-alpha sunt semnificativ subiacente markerilor din alte două loturi nu numai la distanța de 6 luni, dar și luna 1 după angioplastie.

Așadar, beneficiul dozei maxime a simvastatinei administrate timp de 1 lună după PCI are drept suport o atenuare mai notabilă a inflamației sistemice, fapt ce confirmă rolul acesteia în evoluția cardiovasculară agravată după revascularizare intervențională.

Administrarea pre-PCI într-o priză a statinelor în doza maximă nu a demonstrat beneficiu pertinent asupra riscului ECVM.

La această conotație este relevantă opinia lui E.Navarese și colab. (2014), care coroborează eficiența acestei modalități de tratament cu statine la pacienții eligibili la PCI pe motivul sindromului coronarian acut [174].

O meta-analiză a rezultatelor obținute în 9 trialuri randomizate de asemenea a confirmat eficiența tratamentului preintervențional cu atorvastatină în doză mare, administrat la pacienții cu SCA, privind riscul ECVM la distanța de 30 de zile după angioplastie [175]. L.Wang și colab. (2014) relatează în deosebi beneficiul încărcării preintervenționale cu statine în doză maximă la pacienții care nu au administrat inhibitorii 3-HMG-CoA-reductazei până la angioplastie [176].

În lotul nostru de studiu pacienții nu avut SCA, prezentând angina pectorală stabilă și stenoza coronariană $\geq 70\%$.

Sub aceste aspecte se poate explica beneficiul inferior al modalității de tratament concepute prin administrarea pre-PCI (< 24 ore) de o priză a simvastatinei în doza de 80 mg la pacienții din lotul 1.

Acțiunea simvastatinei asupra ratei ECVm a fost dispensabilă de efectul hipolipemiant al acesteia, întrucât nivelul țintă al colesterolului-LDL ($<1,8$ mmol/L) nu a fost atins la 137 de pacienți vizavi de estimările realizate pe perioada postintervențională de 12 luni [177].

Nivelul țintă menționat a fost atins doar la 3 pacienți (2 femei și 1 bărbat fără diabet zaharat) în lotul 2 (administrarea post-PCI a simvastatinei în doză de 80 mg/zi timp de 1 lună) la distanța de 3 luni după angioplastie. Prin urmare, beneficiul simvastatinei asupra evoluției cardiovasculare după PCI se anunță pertinent a fi în relație cu efectul antiinflamator, superioritatea acestuia fiind inerentă administrării remediei în doză maximă timp de 1 lună.

Trialul IBIS-4 (Integrated Biomarkers and Imaging Study) demonstrează fezabilitatea administrării rosuvastatinei în doză maximă (40 mg/zi) pe o perioadă destul de îndelungată, 13 luni, la pacienții cu IMA cu elevarea segmentului ST după revascularizarea primară a miocardului prin PCI, beneficiul principal fiind definit de regresia plăcii aterogene în o arteră coronariană (85% cazuri) și 2 vase (56% cazuri), atestată prin intermediul ultrasonografiei intravasculare. Reducerea volumului plăcii intracoronariene a atins în medie cote de 0,9% ($p=0,007$), iar volumul total al plăcii s-a micșorat cu $13,7 \text{ mm}^3$ ($p=0,006$). O așa perioadă îndelungată de administrare a atorvastatinei s-a impus prin reducerea medianei colesterolului-LDL de la 3,29 până la 1,89 mmol/L, iar 44% din pacienții înrolați în studiu au atins nivelul țintă al colesterolului-LDL ($<1,8$ mmol/L).

Rezultatele studiului nostru desemnează o perspectivă reală de implementare a administrării postintervenționale a simvastatinei în doză maximă (80 mg/zi) pe o perioadă >1 lună privind atenuarea riscului evoluției ECVm și răspunsului inflamator.

Această dovadă completează beneficiile terapeutice cunoscute ale statinelor și bazate pe efectele lor pleiotrope diverse [178].

Atenuarea inflamației sistemice a demonstrat în studiul nostru fundamental realizat pe modelul cordului izolat și posibilitatea de ameliorare a reactivității coronariene și miocardice compromise în afecțiunea cardiovasculară diabetogenă.

Astfel, în ICD s-a decelat periclitarea contracției și relaxării izovolumetrice a ventriculului stâng, fapt ce a rezultat în reducerea semnificativă a indicilor funcției de pompă în efortul cu volum și rezistență. Pe de altă parte, afecțiunea diabetogenă a miocardului s-a impus prin apariția efectului inotrop negativ al cordului izolat și declinul cu 10% a jetului aortic față de indicele bazal la acțiunea ET-1, un factor neuroendocrin cu valoare predictivă notabilă asupra pronosticului insuficienței cardiace. Totodată, coronarodilatarea mediată prin endoteliu este concludent redusă, iar tolerabilitatea cordului izovolumic la impactul sindromului ischemie-reperfuzie, estimată prin dinamicul presiunii telediastolice a VS este semnificativ inferioară

paternului martor. Inhibiția TNF-alpha prin administrarea anticorpului monoclonal specific a condus la beneficii funcționale cardiace importante, cum ar fi:

- creșterea semnificativă a valorilor $+dP/dT$ max și $-dP/dT$ max, asociată de reducerea indicelui rigidității miocardului;
- apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1 și majorarea jetului aortic cu 11% față de indicele bazal;
- creșterea semnificativă a rezervei funcționale coronariene la acțiunea factorilor vasorelaxanți naturali, acetilcolinei, bradikininei și adenozei;
- reducerea cu până la 95% a PTDVS pe perioada de ischemie globală (30 min) și reperfuzie (45 min).

Per ansamblu, evidențele obținute în studiul fundamental indică cu certitudine 2 oportunități vizavi de inhibiția TNF-alpha în cadrul afecțiunii diabetogene a miocardului:

1. Evoluția ICD este în relație strânsă cu răspunsul inflamator accentuat în condițiile de hiperglicemie.
2. Marcherul TNF-alpha al inflamației sistemice are un aport considerabil în patogenia ICD, iar inhibiția acestuia condiționează un reviriment notabil atât al remodelării miocardului, cât și coronariene.

Anticorpul monoclonal al TNF-alpha este un prototip al infliximabului și golimumabului remedii farmacologice remarcate prin beneficiul său asupra evoluției cardiovasculare (inclusiv evoluția insuficienței cardiace) la pacienții cu afecțiuni sistemice (*imprimis* artrita reumatoidă). Este de asemenea cunoscută capacitatea lor de a crește complianța arterelor periferice drept un rezultat al îmbunătățirii remodelării vasculare periferice.

Datele ale 2 trialuri care au cuprins 1081 de pacienți cu artrită reumatoidă la care s-a administrat golimumabul (GO-BEFORE, n=637) și (GO-FORWARD, n=444) au adus la apel ameliorarea markerilor inflamației sistemice ca o repercusiune a inhibiției TNF-alpha [179], iar H.Evans și colab. (2014) au relatat, că blocarea TNF-alpha condiționează creșterea semnificativă a expresiei IL-10, o citokină cu acțiune antiinflamatoare [180].

Așadar, inhibitorii TNF-alpha pot consolida o strategie terapeutică de perspectivă în vederea atenuării inflamației sistemice propice ameliorării evoluției leziunilor coronariene, cât și atenuării riscului evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții ce au suportat angioplastie, fapt ce se aliniază la revendicările trialurilor CIRT, TETHIS și CANTAS privind beneficiile cardiovasculare iminente remediilor antiinflamatoare [181, 182].

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII

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 potenează inflamația sistemică la distanța de 6 luni după angioplastie, modificările mai concludente fiind

atribuite PCRhs și TNF-alpha. Astfel, nivelurile circulante ale acestor markeri 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 ≥ 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 markerilor inflamației sistemice explorați a fost pe toată perioada de supraveghere (12 luni) mai mic vs alte 2 modalități de tratament, refulul 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-reperfuzie.
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. De Boer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions. In: *Nutrition*, 2013, vol. 29, nr. 2, p. 379-386.
2. Steyers CM, Miller J. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. In: *Int J Mol Sci*, 2014, vol. 15, p. 11324-11349.
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. Martinez VB, Gonzales-Juanatey JR. Markers of inflammation and cardiovascular disease. In: *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009, vol. 9, nr.1, p. 3-7.
6. Cristell N, Cianflone D, Durante A et al. High-sensitivity C-reactive protein is within normal levels at the very onset of first ST-segment elevation acute myocardial infarction in 41% of cases: a multiethnic case-control study. In: *J Am Coll Cardiol*, 2011, vol. 58, nr. 25, p. 2654-2661.
7. Panfile E. Rolul inflamației în evoluția afecțiunilor cardiovasculare. În *Curierul Medical*, 2014, vol. 57, nr.6, p. 72-80.
8. Makrygiannis SS, Ampartzidou OS, Zairis MN et al. Prognostic usefulness of serial C-reactive protein measurements in ST-elevation acute myocardial infarction. In: *Am J Cardiol*, 2013, vol. 111 p. 26-37.
9. Lüscher TF. Acute coronary syndromes and coronary intervention. In: *Eur Heart Journal*, 2015, vol. 36, nr. 6, p. 323-324.
10. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. In: *Circulation*, 2002, vol. 106, p. 2180–2183.
11. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. In: *Circulation*, 2002, vol. 105, p. 691–696.

12. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous intervention on frequency of periprocedural myocardial injury. In: *Am J Cardiol*, 2004, vol. 94, p. 1363–1366.
13. Briguori C, Colombo A, Airolidi F et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. In: *Eur Heart J*, 2004, vol. 25, p. 1822–1828.
14. Serruys PW, De Feyter P, Macaya C et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. In: *JAMA*, 2002, vol. 287, p. 3215–3222.
15. Sattler KJ, Herrmann J, Yün S et al. High-density lipoprotein-cholesterol reduces risk and extent of percutaneous coronary intervention-related myocardial infarction and improves long-term outcome in patients undergoing elective PCI. In: *Eur Heart J*, 2009, vol. 30, nr. 15, p. 1894–1902.
16. Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. In: *Circulation*, 2004, vol. 110, p. 674–678.
17. Patti G, Pasceri V, Colonna G et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. In: *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49, p. 1272–1278.
18. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Novel approaches for preventing or limiting events (NAPLES) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. In: *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, p. 2157–2163.
19. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al.: Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. In: *JAMA*, 2001, vol. 285, p. 1711–1718 .
20. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP et al.: Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin

- Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) substudy. In: J Am Coll Cardiol, 2009, vol. 54, p. 2290–2295.
21. Cay S, Cagirci G, Sen N et al. Prevention of peri-procedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin. In: Cardiovasc Drugs Ther, 2010, vol. 24, nr. 1, p. 41–47.
 22. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. In: European Heart Journal, 2015, vol. 36, nr. 8, p. 490-500.
 23. Medicine Guide for Simvastatin. www.medicines.org.uk/guides/simvastatin.
 24. Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. In: Circulation Research, 2012, vol. 110, p. 658-662.
 25. Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke. A Population-based cohort study. In: Circulation, 2014, vol. 130, p. 837-844.
 26. Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. In: Circulation, 2004, vol. 110, nr. 25, p. e560-e567.
 27. Wilson PW. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper. In: Circulation, 2004, vol. 110, nr. 25, p. e568-e571.
 28. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-reactive protein, asensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heartdisease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. In: Circulation, 1999, vol. 99, p. 237–242.
 29. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. In: Circ Res, 2002, vol. 91, nr. 11, p. 988-998.
 30. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. In: Heart, 2004, vol. 90, nr. 4, p. 464-470.

31. Charakida M, Halcox JPJ. Tumor necrosis factor- α in heart failure: more questions than answers. In: *Rev Esp Cardiol*, 2005, vol. 58, p. 470-472.
32. Kreiner FF, Galbo H. Activity of the neuroendocrine axes in patients with polymyalgia rheumatica before and after TNF- α blocking etanercept treatment. *Arthritis Research and Therapy*, 2012, 14:R186 doi:10.1186/ar4017.
33. Dange RB, Agarwal D, Masson GS et al. Central blockade of TLR4 improves cardiac function and attenuates myocardial inflammation in angiotensin II-induced hypertension. In: *Cardiovasc Res*, 2014, vol. 103, nr. 1, p. 17-27.
34. Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF - κ B. In: *Journal of Applied Physiology*, 2008, vol. 105, nr. 4, p. 1333-1341.
35. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. In: *N Engl J Med*. 1990, vol. 323, p. 236-241.
36. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. In: *Eur Heart Journal*, 2013, vol. 34, p. 2436-2446.
37. Rask-Madsen C, Li Q, Freund B, Feather D. Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis. In: *Cell Metab*, 2010, vol. 11, p. 379–389.
38. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. In: *Annual Rev Physiol*, 2010, vol. 72 p. 219–246.
39. Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T et al. Blockade of the nuclear factor kappaB pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans. In: *Circulation*, 2012, vol. 125, p. 1122–1133.
40. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes. Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. In: *Diabetes Care*, 2012, vol. 35, p. 2076–2082.
41. Zheng Z, Chen H, Li J et al. Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the $\text{I}\kappa\text{B}/\text{AMPK}/\text{ROS}$ pathway and therapeutic effects of metformin. In: *Diabetes*, 2012, vol. 61, p. 217–228.
42. Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. In: *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, vol. 38, p. 888–896.

43. Taube A, Schlich R, Sell H et al. Inflammation and metabolic dysfunction: link to cardiovascular disease. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, vol. 302, p. H2148-H2165.
44. White M, Ducharme A, Ibrahim R, Whittom L. Increased systemic inflammation and oxidative stress in patients with worsening congestive heart failure: improvement after short-term inotropic support. In: *Clinical Science*, 2006, vol. 110, p. 483–489.
45. Tang J, Yan H, Zhuang S. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy. In: *International Journal of Nephrology*, 2012, doi:dx/org/ 10.1155 608397.
46. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. In: *Mol Aspects Med*, 2012, vol. 33, nr.1, p. 35-45.
47. Cinti S. The adipose organ at a glance. In: *Disease Models and Mechanisms*, 2012, vol. 5, nr. 5, p. 588-594.
48. Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. In: *International Journal of Inflammation*, 2011, <http://dx.doi.org/10.4061/2011/376909>.
49. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. In: *Circulation Research*, 2005, vol. 96, nr. 9, p. 939–949.
50. Mangge H, Almer G, Schmidt A et al. Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. In: *Current Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 17, nr. 31, p. 24-33.
51. Highes-Austin JM, Wassel CL, Jimenez J et al. The relationship between adiposity-associated inflammation and coronary artery and abdominal aortic calcium differs by strata of central adiposity: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). In: *Vasc Med*, 2014, vol. 19, p. 264-271.
52. Cheng Z, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. In: *Curr Hypertens Rev*, 2009, vol. 5, nr.2, p. 158–165.
53. McCully, KS. Chemical pathology of homocysteine, excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. In: *Annals Clin. Labor. Sci*, 2009, vol. 39, p. 219-232.
54. Yoon JH, Lee JS, Yong SW. Endothelial dysfunction and hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease: flow-mediated dilation study. In: *EPDA*, 2014, doi: 10.1002/mds.26005.

55. Cheng Z, Jiang X, Fang P et al. Hyperhomocysteinemia aggravates endothelial dysfunction via EDHF impairment in resistant arteries of db/db mice. In: FASEB Journal, 2014, vol. 28, nr. 1, 1053 (Suppliment).
56. Schnyder G, Flammer M, Pin Y et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. In: JAMA, 2002, vol. 288, p. 973- 979.
57. De Luca G, Suryapranata H, Gregorio G et al. Homocysteine and its effects on in-stent restenosis. In: Circulation, 2005, vol. 112, p. e307-e311.
58. Schnyder G, Flammer M, Pin Y et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. In: JAMA, 2002, vol. 288, p. 973- 979.
59. De Luca G, Suryapranata H, Gregorio G et al. Homocysteine and its effects on in-stent restenosis. In: Circulation, 2005, vol. 112, p. e307-e311.
60. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. AHA/CDC scientific statement markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. In: Circulation, 2003, vol. 107, p. 499-511.
61. Jenny NC, Cushman M. C-reactive protein: initiation or product of inflammation. In: Circ Res, 2014, vol. 114, p. 596-597.
62. Sung KC, Ryu S, Chang Y et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular and all-cause mortality in 268 803 East Asians. In: Eur Heart J, 2014, vol. 35, nr. 27, p. 1809-1816.
63. Satoh K, Shimokawa H. High-sensitivity C-reactive protein: still need for next-generation biomarkers for remote future cardiovascular events. In: Eur Heart J, 2014, vol. 35, nr. 27, p. 1776-1778.
64. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. In: Circulation, 2001, vol. 104, p. 992–997.
65. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. In: J Am Coll Cardiol, 2001, vol. 38, p. 2006–2012.

66. Van der Heiden K, Cuhlmann S, Luong A, Zakkar M. Role of nuclear factor kappaB in cardiovascular health and disease. In: Clin Sci, 2010, vol. 118, nr.10, p. 593-605.
67. Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF-kB in the heart: to be or not to be NF-kB. In: Circ Res, 2011, vol. 108, nr. 9, p. 1122-1132.
68. Levine B, Kalman J, Mayer L et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. In: N Engl J Med, 1990, vol. 323, p. 236-241.
69. Javed Q, Murtaza I. Therapeutic potential of TNF-alpha antagonist in patients with chronic heart failure. In: Heart Lung Circ, 2013, vol. 22, nr. 5, p. 323-327.
70. Dinh W, Futh R, Nickl W et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and Interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. In: Cardiovascular Diabetology, 2009, vol. 8, p. 58-65.
71. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on TNF and its super family: 25 years later, a golden journey. In: Blood, 2012, vol. 119, nr. 3, p. 103-114.
72. Morgan MJ, Liu ZG. Reactive oxygen species in TNFalpha-induced signaling and cell death. In: Mol Cells, 2010, vol. 30, nr.1, p. 1-12.
73. Russo SB, Ross JS, Cowart LA. Sphingolipids in Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Disease. In: Handbook Exp Pharmacol, 2013, vol. 216, p. 373-401.
74. Cui G, Wang H, Li R et al. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke. In: Journal of Neuroinflammation, 2012, vol. 9, p. 235-245.
75. Asifa GZ, Liaquat A, Murtaza I et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter region polymorphism and the risk of coronary heart disease. In: Scientific World Journal, 2013, doi: 10.1155/2013/203492.
76. Akdis M, Burgler S, Cramier R. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. In: J .Allergy Clin. Immunol, 2011, vol. 127, nr. 3, p. 701-721.
77. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis of inflammatory diseases. In: Blood, 2011, vol. 117, nr. 14, p. 139-153.
78. Mandrup-Poulsen T, Pickersgill L, Donath MY. Blockade of interleukin 1 in type 1 diabetes mellitus. In: Nat Rev Endocrinol, 2010, vol. 6, nr. 3, p. 158-166.
79. Kanda T, Takanashi T. Interlukin-6 and cardiovascular diseases. In: Jpn Heart J, 2004, vol. 45, nr. 2, p. 183-193.

80. Volpato S, Guralnic JM, Ferrucci L et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. In: *Circulation*, 2001, vol. 103, nr. 7, p. 947-953.
81. Sarwar N. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. In: *Lancet*, 2012, vol. 379, p. 1205-1213.
82. Bettencourt R, Brenner D, Le TA, Barrett-Connor E. Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. In: *PLOS One*, 2012, DOI: 10.1371/journal.pone.0034218.
83. Danesh J, Kaptode S, Mann A et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systemic review. In: *PLOS Med*, 2008, DOI: 10.1371/journal.pmed.005078.
84. Cesari TM. Interleukin-6 as a marker for heart disease, stroke in elderly. In: *Emergency Medicine News*, 2004, vol. 26, nr. 13, p. 13-18.
85. Scharnagl H, Stojakovic T, Weihrauch B et al. Interleukin-6 is stronger associated with all-cause and cardiovascular mortality than c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen (the LURIC Study). In: *Atherosclerosis*, 2010, Supplement 11, p. 42.
86. SuD, Li Z, Li X et al. Association between Serum Interleukin-6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. In: *Mediators of Inflammation*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/726178>.
87. Tarzami S. Chemokines and inflammation in heart disease: adaptive or maladaptive? Review article. In: *Int J Clin Exp Med*, 2011, vol. 4, nr.1, p. 74-80.
88. Niu J, Kolattukudy PE. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. In: *Clin Sci*, 2009, vol. 117, nr. 3, p. 95-109.
89. Karakas M. Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: Results from the MONICA/KORA Augsburg study. In: *J Intern Med*, 2012, vol. 271, p. 43-50.
90. Meuwese MC. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: The EPIC-Norfolk prospective population study. In: *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 50, p. 159-165.
91. Knudsen EC, Seljeflot I, Eristland J et al. Increased levels of CRP and MCP-1 are associated with previously unknown abnormal glucose regulation in patients with acute

- STEMI: a cohort study. In: *Cardiovascular Diabetology*, 2010, 9:47, doi: 10.1186/1475-2840-9-47.
92. Kumada M, Kihara S, Ouchi N et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. In: *Circulation*, 2004, vol. 109, nr. 17, p. 2046–2049.
 93. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW et al. (CAPTURE study investigators). Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. In: *Circulation*, 2003, vol. 107, nr. 16, p. 2109-2114.
 94. Welsh P, Murray HM, Ford I et al. (PROSPER Study Group). Circulating interleukin-10 and risk of cardiovascular events: a prospective study in the elderly at risk. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, vol. 31, nr. 10, p. 2338-2344.
 95. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by Ach in atherosclerotic coronary arteries. In: *N Engl J Med*, 1986, vol. 315, p. 1046-1051.
 96. Flammer AJ, Anderson T. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. In: *Circulation*, 2012, vol, 126, p. 753-767.
 97. Ganz P, Hsue PY. Endothelial dysfunction in coronary heart disease is more than a systemic process. In: *Eur Heart J*, 2013, vol. 34, nr. 27, p. 2025-2027.
 98. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. In: *Circulation*, 2011, vol. 124, p. 444-453.
 99. Amabile N, Cheng S, Renard JM et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. In: *European Heart Journal*, 2014, vol, 35, p. 2972–2979.
 100. Versari D, Daghini E, Virdis A et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. In: *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, Suppl. 2, p. 314-321.
 101. Goveia J, Stapor P, Carmeliet P. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease. In: *EMBO Molecular Medicine*, 2014, vol. 6, nr. 9, p. 1105-1120.

102. Falk E, Nakano M, Bentzon JF et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. In: *Eur Heart J*, 2013, vol. 34, p. 719-728.
103. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. In: *Eur Heart J*, 2012, vol. 33, p. 829-837.
104. Johnson JL. Emerging regulators of vascular smooth muscle cell function in the development and progression of atherosclerosis. In: *Cardiovasc Res*, 2014, vol. 103, nr. 4, p. 452-460.
105. Lee JH, Joo JH, Kim J et al. Interaction of NADPH oxidase 1 with Toll-like receptor 2 induces migration of muscle cells. In: *Cardiovasc Res*, 2013, vol. 99, p. 483-493.
106. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. In: *Cardiovasc Res*, 2012, vol. 95, p. 194-204.
107. Menini S, Iacobini C, Ricci C et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. In: *Cardiovasc Res*, 2013, vol. 100, p. 472-480.
108. Manganaro A, Ciraci L, Andre L et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: insights from a flow-mediated dilation study. In: *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, vol. 20, nr. 6, p. 583-588.
109. Kulshreshtha A, Zheng Y, Quyyumi AA et al. Endothelial dysfunction is associated with occult coronary artery disease detected by positron emission tomography. In: *IJC Metabolic and Endocrine*, 2014, vol. 4, p. 28-32.
110. Ghiadoni K, Grassi G. Predictive value of endothelial dysfunction: a call to action. In: *J of hypertension*, 2014, vol. 32, nr. 12, p. 2355-2356.
111. Zhou HM, Zhong ML, Zhang YF et al. Natakalin improves post-infarction left ventricular remodeling by restoring the coordinated balance between endothelial function and cardiac hypertrophy. In: *International J of Mol Med*, 2014, vol. 34, nr. 5, p. 114-120.
112. Cobet V, Ciobanu L, Panfile E, Moraru I. Compensatory mechanisms of coronary reserve regulation in heart failure. Congress of European Society of Cardiology, Heart Failure, 2014, Athena, abstr.(poster) 60996.
113. Puri R, Leong D, Nicholls D et al. Low coronary arterial wall shear stress is associated with endothelial dysfunction and expansive arterial remodeling in vivo: implications for plaque vulnerability. In: *Heart, Lung and Circulation*, 2012, vol. 21, 1 Suppl. p. S43-S44.

114. Jugdutt BI, Dhalla NS. Cardiac remodeling: molecular mechanisms. In: Springer Science and Business Media, 2013, 580 p.
115. Ciobanu L, Popovici M, Panfile L, Cobet V. Peripheral and coronary vasodilator response in chronic weary heart. In: Cardiovasc Res, 2014, vol. 105, Suppl. 1, p. S30.
116. Yoder MC. Endothelial progenitor cell: a blood cell by many other names may serve similar functions. In: J Mol Med , 2013, vol. 91, nr. 3. p. 285-295.
117. Piatkowski A, Grieb G, Simons D et al. Endothelial progenitor cells-potential new avenues to improve reendothelialization. In: Int Rev Cell Mol Biol, 2013, vol. 306, p. 43-81.
118. Kunz GA, Liang G, Cuculi F et al. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity. In: Am Heart J, 2006, vol. 152, p. 190-195.
119. Lev E, Singer J. Effect of intensive glycaemic control on endothelial progenitor cells in patients with long-standing uncontrolled type 2 diabetes. In: European Journal of Preventive Cardiology, 2014, vol. 21, nr. 9, p. 1153-1162.
120. Grisar JC, Haddad F, Gomari FA, Wu JC. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and chronic inflammation: from biomarker to therapeutic agent. In: Biomark Med, 2011, vol. 5, p. 731–744.
121. Werner N, Kosiol S, Schiegl T et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. In: N Engl J Med, 2005, vol. 353, p. 999-1007.
122. Wang HW, Lo HH, Chiu YL et al. Dysregulated miR-361-5p/VEGF Axis in the Plasma and Endothelial Progenitor Cells of Patients with Coronary Artery Disease. In: PLOS one, 2014, vol. 9, nr. 5, p. e98070. doi:10.1371/journal.pone.0098070.
123. Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. In: J Am Coll Cardiol, 2004, vol. 44, p. 733-739.
124. Siddique A, Shantsila E, Lip G, Varma C. Endothelial progenitor cells: what use for the cardiologist? In: Journal of Angiogenesis Research, 2010, vol. 2, p. 6, doi:10.1186 / 2040-2384-2-6.

125. Matsuo Y, Imanishi T, Hayashi Y et al. The Effect of senescence of endothelial progenitor cells on in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. In: Intern Med, 2006, vol. 45, p. 581-587.
126. Luo YS, Qian J, Zhang L et al. Changes of CEPs in patients with CHD before and after coronary intervention. In: PLOS One, 2010, vol. 38, nr. 2, p. 126-130.
127. Bagi Z, Feher A, Dou H. Selective up-regulation of arginase-1 in coronary arteries of diabetic patients. In: Front Immunol, 2013, doi: 10.3389 /fimmu. 2013.00293.
128. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. In: Eur Heart J, 2014, vol. 35, nr. 17, p. 1101-1111.
129. Hattori Y, Nakanishi N, Akimoto K et al. HMG-CoA reductase inhibitor increases GTP cyclohydrolase I mRNA and tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells. In: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003, vol. 23, p. 176–182.
130. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. PROSPECT investigators: a prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. In: N Engl J Med, 2011, vol. 364, p. 226-235.
131. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCR, grayscale and integrated-backscatter IVUS. In: J Am Coll Cardiol Img, 2012, vol. 5, p. 169-177.
132. Moreno PR, Kini A. Resolution of inflammation, statins, and plaque regression. In: J Am Coll Cardiol Img, 2012, vol. 5, nr. 2, p. 178-181.
133. Nicholls S, Ballantyne C, Barter P et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. In: N Engl J Med, 2011, vol. 365, p. 2078-2087.
134. Tawakol A, Fayad Z, Mogg R et al. Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713020822> - item1: results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study. In: Am J Coll Cardiol, 2013, vol. 62, nr. 10, p. 909-917.
135. Raza A, Kennedy S, Fan Y et al. Antiinflammatory effects of statins in cardiac surgery patients. In: WJCS, 2012, vol. 2, nr. 3, p. 40-47.
136. Babelova A, Sedding DG, Brandes RP. Anti-atherosclerotic mechanisms of statin therapy. In: Current Opinion in Pharmacol, 2013, vol. 13, p. 1-5.
137. Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: an update. In: Current Opinion in Cardiology, 2010, vol. 25, p. 399–405.

138. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971302086X> - item1: A Resolute Belief or an Elusive Link? In: J Am Coll Cardiol, 2013, vol. 62, nr. 5, p. 397-408.
139. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. In: Lancet, 2010, vol. 375, p. 132–140.
140. Zhang L, Zhang S, Jiang H et al. Effects of Statin Therapy on Inflammatory Markers in Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. In: Arch Med Res, 2010, vol. 41, nr. 6, p. 464-471.
141. Buyukhatipoglu H, Sezen Y, Yildiz A et al. Effects of statin use on total oxidant and antioxidant capacity and ceruloplasmin activity. In: Clinical and Investigative Medicine, 2010, vol. 3, nr. 5, p. 98-101.
142. Moon G, Kim S, Cho Y et al. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic CV disease. In: J Clin Neurol, 2014, vol. 10, nr. 2, p. 140-147.
143. Levine TB, Levine AB. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases. In: Wiley-Blackwell, 2012, 512 p.
144. Lee BJ. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidant and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy. A randomized, placebo-controlled trial. Nutr J, 2013, 12(1): 142-145.
145. Kabel AM. Statins: a new hope for cancer therapy. In: Journal of Cancer Research and Treatment, 2013, vol. 1, nr. 2, p. 36-38.
146. Nusca A, Melfi R, Patti G, Sciasco G. Statin Loading before Percutaneous Coronary Intervention: Proposed Mechanisms and Applications. In: Future Cardiol, 2010, vol. 6, nr. 5, p. 579-589.
147. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. In: Circulation, 2002, vol. 106, p. 2180–2183.
148. Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. In: Circulation, 2004, vol. 110, p. 674–678.

149. Mood GR, Bavry AA, Roukoz H, Bhatt DL. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention. In: *Am J Cardiol*, 2007, vol. 100, p. 919–923.
150. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Novel approaches for preventing or limiting events (NAPLES) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. In: *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, p. 2157–2163.
151. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) substudy. In: *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, p. 2290–2295.
152. Patti G, Pasceri V, Colonna G et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. In: *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49, p. 1272–1278.
153. Yun KH, Jeong MH, Oh SK et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. In: *Int J Cardiol*, 2009, vol. 137, p. 246–251.
154. Cay S, Cagirci G, Sen N et al. Prevention of peri-procedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin. In: *Cardiovasc. Drugs Ther*, 2010, vol. 24, nr.1, p. 41–47.
155. Abeeleh MA, Alzaben KR. Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between 2 strains of rats. In: *European Journal of Scientific Research*, 2009, vol.32, nr 3, p. 398-402.
156. 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: *Eur. Journal of Heart Failure*, 2015, vol. 17 (Suppl. 1), p. 238.
157. Spinei L, Lozan O, Badan V. *Biostatistica*. Chișinău, 2009, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 186 p.
158. Joffre J, Varenne O, Bougouin W et al. Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest. In: *Resuscitation*, 2014, vol. 85, nr. 6, p. 769-773.

159. De Paula J, de Godoy M, dos Santos M et al. Management of multivessel coronary disease after primary angioplasty: staged reintervention versus optimized clinical treatment and two-year follow-up. In: *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2014, vol. 29, nr. 2. <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20140051>.
160. Cobet V, Ciobanu L, Panfile Elena et al. Factors influencing coronary remodeling after stenting. In: *Cardiovasc Res*, 2014, vol. 105, Suppl. 1, p. S139.
161. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing PCI: Analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY) trial. In: *J Am Coll Cardiol*, 2011, vol. 57, p. 2389-2397.
162. Safarian H, Alidoosti M, Shafiee A et al. The SYNTAX score can prevent major adverse events following PCI. In: *Heart Views*, 2014, vol. 15, p. 99-105.
163. Thygesen K, Alpert JS, Allan S et al. Third universal definition of myocardial infarction. In: *Circulation*, 2012, vol. 60, p. 1581–1598.
164. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS study). In: *J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 40, p. 1935-1942.
165. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1:CD004816.
166. Keech A, McMurray JJ, Freeman DJ et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4).
167. Joviliano EE, Piccinato CE, Evora PRB. Inflammatory markers and restenosis in peripheral percutaneous angioplasty with intravascular stenting: current concepts. *Annals of Vascular Surgery*, 2011, DOI: 10.1016/j.avsg.2011.02.026.
168. Maguire JJ, Jones KL, Kuc RE et al. The CCR5 chemokine receptor mediates vasoconstriction and stimulates intimal hyperplasia in human vessels in vitro. In: *Cardiovasc Res*, 2014, vol. 101, nr. 3, p. 513-521.
169. Mann D, Felker M. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease. Elsevier, 2015, 784 p.
170. Joseph T, Fajadet J, Jordan C et al. Coronary stenting in diabetics: immediate and mid-term clinical outcome. In: *Catheter Cardiovasc Interv*, 1999, vol.47, p. 279-284.

171. Voudris V, Karyofillis P, Thomopoulou S et al. Long-term results after drug-eluting stent implantation in diabetic patients according to diabetic treatment. In: *Hellenic J Cardiol*, 2011, vol. 52, p. 15-22.
172. Park K, Ahn Y, Jeong M et al. Different impact of diabetes mellitus on in-hospital and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention: results from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. In: *Korean J Intern Med*, 2012, vol.27, nr.2, p. 180-188.
173. Patti G, Cannon CP, Murphy SA et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary Intervention. A collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. In: *Circulation*, 2011, vol. 123, p. 1622-1632.
174. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2014, DOI: 782/i.s./7564-9001.
175. Liu Y, Su Q, li L. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. In: *Clin Cardiol*, 2013, vol. 36, nr. 2, p. E41-E48.
176. 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, DOI: 10.1371/journal.pone.0113352.
177. Cobet V, Panfile Elena, Ciobanu Lucia et al. Statin dosage and adverse cardiovascular events after coronary angioplasty. In: *Congress of the European Society of Cardiology*, 2014; abstract 86644.
178. Panfile E. Disfuncția endotelială și efectele pleiotrope ale statinelor. În: *Curierul medical*, 2015, nr. 3(58), p. 46-54.
179. Emery P, Fleischmann R, van der Heijde D et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. In: *Arthritis Rheum*, 2011, vol. 63, nr. 5, p. 1200-1210.

180. Evans H, Roostalu U, Walter et al. TNF-alpha blockade induces IL-10 expression in human CD4+T cells. In: Nature Communications, 2014, vol. 5, (12 pages), DOI:dx.doi.org/10.1038/4199.
181. Ridker PM. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? In: Trans Am Clin Climatol Assoc, 2013, vol. 124, p. 174-190.
182. Moriera DM, daSilva RL, Vieira JL et al. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. In: Am J Cardiovasc Drugs, 2015, vol. 15, nr. 1, p. 1-15.

ANEXE

Anexa 1



APROB
Prorector pentru activitatea științifică
a USMF „N. Testemițanu”,
dr. habilitat în științe medicale, prof. universitar
ROJNOVEANU Gheorghe

ACT

ce se referă la implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice ect.)

Rolul inflamației sistemice în patogenia complicațiilor cardiovasculare majore la pacienții supuși angioplastiei coronariene.

2. A fost implementată în cadrul procesului didactic la catedra „Fiziopatologie și fiziopatologie clinică” a USMF „N. Testemițanu” pe perioada 2014-2015.
3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității).

Propunerea de implementare constă în aplicarea evidențelor clinico-fundamentale obținute în cadrul studiului universitar ce se referă la patogenia leziunilor arterelor coronariene, precum și rolul markerilor proinflamatori cu acțiune paracrină și endocrină în diseminarea injuriei vasculare. Sunt relevate repere conceptuale noi în înțelegerea mecanismelor de contiguitate a remodelării coronariene negative și elevarea nivelurilor circulante ale IL-6, TNF-alpha și proteinei C reactive, inclusiv la conotația ajustării la diabetul zaharat.

Autorul propunerii de implementare – **PANFILE Elena**, cercetător științific, IMSP Institutul de Cardiologie.

4. Obiecții și sugestii.

LUTAN Vasile
doctor habilitat în biologie,
profesor universitar,
Șef catedră
„Fiziopatologie și fiziopatologie clinică”
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „N. Testemițanu”

APROB

Vicedirectorului știință IMSP
Institutul de Cardiologie,
prof. univ., dr. hab. în științe medicale

Aurel Grosu

ACT

ce se referă la implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice ect.)

Posibilitate de prevenire a evoluției evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie coronariană prin administrarea postintervențională a statinelor în doză maximă (80 mg/zi) timp de 1 lună.

2. A fost implementată în Clinica și laboratorul „Cardiologie intervențională” al ISMP Institutului de Cardiologie pe perioada 2014-2015.

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității).

Propunerea de implementare constă în administrarea statinelor în doză mare (80 mg/zi) la pacienții supuși angioplastiei cel puțin pe o perioadă postintervențională de 1 lună indiferent de utilizarea statinelor în perioada preintervențională. Această formulă de administrare a statinelor a demonstrat o rată minimală a evenimentelor cardiovasculare majore (IMA, tromboză și restenoză intra-stent, deces, apariția anginei pectorale instabile, accidentul vascular cerebral) estimate la distanța de 1 an, rata medie a căreia constituie 21,62%.

Autorul propunerii de implementare – Panfile Elena, cercetător științific, IMSP Institutul de Cardiologie.

4. Obiecții și sugestii.

În deosebi sunt eligibili la această formulă de tratament cu statine bărbații cu niveluri circulante ale PCRhs >4 mg/L și diabet zaharat.

Popovici Ion

doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar cercetător,
Laboratorul „Cardiologie intervențională”
IMSP Institutul de Cardiologie

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe propria răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu declarația în vigoare.

Panfile Elena

01. 09. 2015

CURRICULUM VITAE



Nume, prenume	Panfile Elena
Data, luna, anul nașterii	18 august 1965
Locul nașterii	Republica Moldova, or. Camenca
Studii universitare 1982-1988	USMF „N. Testemițanu”, Facultatea Medicină Generală, specialitatea-medic profil general, diploma nr. IB 962117
Studii postuniversitare 1988-1989	USMF, internatura specialitatea terapie, Rusia, regiunea Petropavlovsk-Kamciatskii, spitalul orașenesc № 2, diploma nr. 255
Studii postuniversitare 1993	USMF „N. Testemițanu” specializare - cardiologie
Activitate profesională:	
1989-1992	Medic de familie, Rusia, regiunea Petropavlovsk-Kamciatskii, policlinica orașenească №2
1992 - până la prezent	Medic cardiolog, IMSP Institutul de Cardiologie, secția cardiologie №4, „Malformații dobândite”
2006 – 2009 2010- 2014	Cercetător științific stagiar, Laboratorul științific „Cardiomiopatii și miocardite” Cercetător științific, Laboratorul științific „Cardiologie Intervențională” IMSP Institutul de Cardiologie,
Stagieri practice	Stagiune în reumatologie, Moscova, Rusia, 1994 Multiple stagieri în cardiologie și reumatologie, Chișinău, 2000-2014
Participări la foruri științifice internaționale, naționale	Expoziția Internațională Mold Medizin & MoldDent simpozionul Cardiologie, Chișinău, septembrie 2013;

	• Congresul a XIX-a zilelor Uniunii Medicale Balcanice, Simpozionul Cardiologie, Chișinău, 22-24 septembrie 2013; • Al 52-lea Congres Național de Cardiologie, România, Sinaia, 3-5 octombrie 2013; • Congresul de Insuficiență Cardiacă Acută, Atena, 20 mai 2014; • Congresul „Frontiere în Biologia Cardiovasculară” Barcelona, 4-6 iulie 2014; • Congresul Societății Europene de Cardiologie, Barcelona, 30 august - 3 septembrie 2014; • Al 2-lea Congres Mondial de Insuficiență Cardiacă Acută, Seville, 23-26 mai 2015;
Lucrări științifice publicate	Autor a 19 publicații științifice, inclusiv 3 publicații de monoautor, 10 articole în reviste naționale, 3 teze în reviste internaționale, 6 teze ale comunicărilor la congrese internaționale și naționale în cardiologie.
Afilieri	Membru al Societății Europene de Cardiologie.
	Membru al Societății Cardiologilor din Republica Moldova.
Date de contact	Chișinău, str. Testemițanu 29/1 IMSP Institutul de Cardiologie, Tel. 022-256-172 e-mail: p.a.n.f.i.l.e@rambler.ru