

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.132.2-089.844+615.272.4

DUMANSCHI CAROLINA

**EVALUAREA TRATAMENTULUI CU SIMVASTATINĂ ASUPRA
STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII SUPUȘI ANGIOPLASTIEI
CORONARIENE**

321.03 – Cardiologie

**AUTOREFERATUL
tezei de doctor în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2015

Teza a fost elaborată în cadrul Laboratorului Cardiologie Intervențională al IMSP Institutul de Cardiologie

Conducător științific:

Ivanov Victoria doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Consultant științific:

Popovici Ion doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Referenți oficiali:

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

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

Membrii Consiliului științific specializat:

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

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

Grosu Aurel doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

David Lilia doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

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

Susținerea tezei va avea loc la 16 octombrie 2015, ora 15.00, în ședința Consiliului științific specializat D 51 321.03-06 din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, str. N. Testemițanu 20, etajul 3, sala de conferințe, or. Chișinău, Republica Moldova.

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Cardiologie din RM și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la ___septembrie 2015

Secretar științific

al Consiliului științific specializat

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Stamati Adela

Conducător științific:

doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Ivanov Victoria

Consultant științific:

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Popovici Ion

Autor

Dumanschi Carolina

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate: Intervențiile coronariene percutane (PCI) pentru tratamentul bolilor arterelor coronariene sunt efectuate la nivel mondial într-un număr de continuă creștere. Intervențiile coronariene percutane reprezintă strategia de revascularizare predominantă la pacienții cu boala coronariană [1]. În general, această procedură este sigură prezentând o rată scăzută de complicații cum ar fi: infarctul miocardic periprocedural, tromboza stentului, restenoza intrastent, spasmul coronarian, disecția arterei coronariene, fenomenul no-reflow, embolia gazoasă și embolizarea distală de material ateromatos. Embolizarea distală a materialului ateromatos duce la obstrucție microvasculară prin fenomenul slow flow sau no-reflow, care contribuie direct la afectarea miocardului. Infarctul miocardic periprocedural poate avea un impact negativ asupra rezultatelor clinice atât imediat după, cât și la distanță de la intervenție. Astfel, au fost elaborate diferite strategii pentru a reduce incidența evenimentelor ischemice asociate cu PCI, care s-au axat mai mult pe amplificarea tratamentului antitrombotic, cum ar fi utilizarea glicoproteinei IIb/IIIa, optimizarea încărcării cu clopidogrel, utilizarea noilor agenți antiplachetari [2]. Studiile COMPARE, ENDEAVOR, SINTAX-LATE, SPIRIT IV arată că folosirea stenturilor medicamentoase a scăzut rata de restenozare de la 25-30% (pentru BMS) până la mai puțin de 5% [3]. Pe lângă proliferarea neointimală și a celulelor musculare netede (care duc la micșorarea progresivă a calibrului arterei stentate), alte mecanisme presupuse ce ar fi implicate în restenoză sunt: reendotelizarea stentului, rezistență la antiplachetare, malapозиția stentului, bioincompatibilitatea materialului din stent, inflamația vasului local, stresul oxidativ și disfuncția endotelială locală. Stresul oxidativ reflectă un statut în care speciile reactive de oxigen (SRO) prevalează asupra mecanismelor de apărare antioxidantă [4]. SRO sunt implicate într-un număr mare de patologii cardiovasculare incluzând: hipertensiunea arterială, ateroscleroza, infarctul miocardic și restenoza după angioplastie sau by-pass [5]. PCI cauzează o eliminare crescută de SRO din locul peretelui arterei afectate. Multiple din aceste mecanisme contribuie la implicarea în funcția endotelială [6].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Disfuncția endotelială prezintă o disbalanță între sistemul de vasodilatație și cel de vasoconstricție. Vasodilatația este realizată de către oxidul nitric (NO), cel mai puternic vasodilatator. NO este sintetizat din aminoacidul L-arginina de către NO sintetaza endotelială (eNOS) [7]. Stenturile acoperite cu medicamente (DES) ar putea provoca disfuncție endotelială în vasele stentate. Sunt descrise mai multe mecanisme prin care DES-urile contribuie la disfuncția endotelială: reduc biovalabilitatea substanțelor vasorelaxante (NO), prin răspuns inflamator, maturizarea incompletă a celulelor endoteliale progenitoare, toxicitate directă a medicamentului din stent, toxicitatea polimerului, hipersensibilitate, creșterea producerii de radicali liberi. Astfel,

stenturile bazate pe medicamente cu acțiune antioxidantă ar putea oferi mai multă eficiență, protecție țintită împotriva stresului oxidativ. Disfuncția endotelială ar putea provoca alterarea perfuziei post PCI, respectiv provocând ECVM (evenimente adverse cardiovasculare majore) acute și tardive, inclusiv restenoza [8].

Studiile cu 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductaza (statine) au arătat eficacitatea sa în prevenirea primară și secundară a bolilor coronariene. Proprietățile „pleiotrope” ale statinelor reprezintă o investigație crucială, pornind de la rolul clar în patofiziologia complicațiilor legate de stent. Statinele reduc atât răspunsul inflamator cât și hiperplazia neointimală după angioplastie [9]. Endoteliul este acum considerat de o importanță substanțială pentru dezvoltarea generațiilor noi de stenturi cu implicare asupra stresului oxidativ și o nouă țintă în prevenirea restenozei [10]. Stenturile bazate pe medicamente cu acțiune antioxidantă (cum ar fi statinele) ar putea oferi mai multă eficiență, protecție țintită împotriva stresului oxidativ [11].

În contextul celor relatate, am considerat importantă monitorizarea evoluției clinice, paraclinice, evenimentelor cardiovasculare majore, a pacienților în perioada următoare intervențiilor coronariene percutanate cu implantare de stent în dependență de doza simvastatinei administrate și tipul stentului implantat.

Scopul studiului: evaluarea eficacității statinelor în prevenirea și tratamentul complicațiilor cardiovasculare majore și modificărilor parametrilor stresului oxidativ în urma angioplastiei coronariene cu implant de stent.

Obiectivele studiului au fost următoarele:

1. Evaluarea efectelor diferitor doze și modalității de aplicare a statinelor asupra gradului de alterare miocardică și a markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației la pacienții expuși PCI cu implant de stent.
2. Influența stentului acoperit cu simvastatină versus stenturile metalice și farmacologice asupra indicatorilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației și evenimentelor cardiovasculare majore.
3. Aprecierea impactului traumatic al angioplastiei coronariene prin determinarea markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației în primele ore după angioplastie în funcție de presiunea de umflare și de lungimea stentului implantat.
4. Evaluarea evenimentelor cardiovasculare majore (ECVM) în perioada imediată și la distanță de 12 luni de la PCI: infarct miocardic fatal și nonfatal, AVC, revascularizarea vasului țintă (cauzată de restenoza intrastent).
5. Studiarea eficacității, tolerabilității și inofensivității diverselor doze de statine, precum și aderenței pacienților la tratament.

Noutatea științifică a lucrării. Pentru prima dată în țara noastră s-a evaluat efectul local al statinelor (stent acoperit cu simvastatină) asupra markerilor stresului oxidativ și inflamației. S-au adus dovezi suplimentare asupra rolului stresului oxidativ și disfuncției endoteliale în evoluția cardiovasculară după angioplastie, dinamica postprocedurală a markerilor specifici fiind în legătură cu lungimea și presiunea de umflare a stentului. S-a demonstrat o protecție periprocedurală vasculară și miocardică mai eficientă prin pretratamentul cu doză mare de simvastatină (80mg).

Problema științifică soluționată. S-au obținut evidențe privind impactul stresului oxidativ (prin elevarea markerilor prooxidanți), disfuncției endoteliale și inflamației (creșterea nivelului PCR-hs) în alterările vasculare și miocardice la pacienții expuși angioplastiei coronariene cu implant de stent. A fost evaluată eficiența diferitor doze ale simvastatinei, precum și rolul simvastatinei administrate local (stent acoperit cu simvastatină) în atenuarea stresului oxidativ și prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore imediate și tardive.

Semnificația teoretică. A fost evaluat rolul stresului oxidativ la pacienții expuși angioplastiei coronariene cu implant de stent. A fost apreciată eficiența dozelor mari de statine în atenuarea stresului oxidativ și prevenirea evenimentelor cardiovasculare imediate și tardive. S-a testat beneficiul tratamentului local cu statine asupra stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației provocate de PCI cu implant de stent, evenimentelor cardiovasculare majore imediate și la distanță. A fost determinat efectul pozitiv al statinelor asupra impactului traumatic al procedurii de implantare a stentului în artera coronară în funcție de presiunea de umflare și lungimea acestuia.

Valoarea aplicativă a lucrării. A fost apreciat mecanismul antioxidant al statinelor, precum și influența lor asupra disfuncției endoteliale și a inflamației la administrare sistemică și locală intrastent după angioplastia coronariană. Evaluarea, prin aprecierea markerilor a statutului prooxidant (albumina ischemic modificată, dialdehida malonică) și antioxidant (ceruloplasmina, catalaza, superoxid dismutaza), disfuncției endoteliale (oxidul nitric) și inflamației (PCR-hs) prezintă importanță în depistarea pacienților cu risc sporit de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare majore post-PCI și selectarea tratamentului individualizat ce ar avea ca scop reducerea acestora. Monitorizarea nivelului unor markeri pe parcursul tratamentului este utilă în evaluarea clinică a pacientului. Determinarea acestora în serul sanguin a permis aprecierea intensității procesului inflamator, stresului oxidativ și a sistemului antioxidant. Rezultatele studiului au permis evaluarea eficienței administrării statinelor după angioplastia coronariană, precum și a complianței la tratamentul cu statine, ceea ce va permite optimizarea tratamentului unor astfel de pacienți. S-a demonstrat că tratamentul pre-PCI cu simvastatină în doză mare asigură o evoluție mai bună a markerilor stresului oxidativ, inflamației și disfuncției endoteliale în perioada post-PCI și reducerea evenimentelor cardiovasculare majore post-PCI.

Rezultate științifice principale înaintate spre susținere

1. Din numărul total de pacienți incluși (n=120) în studiu 20% de pacienți au constituit cei cu diabet zaharat. Un număr relativ mare de pacienți aveau anamneza eredocolaterală agravată - 47,5% și patologie cardiacă prematură (B<55 ani, F<65 ani) - 32,5%. Complanța la tratamentul cu simvastatină pînă la 1 an a scăzut treptat, prezentând doar 54,4% dintre pacienți.
2. Tratamentul cu statine a avut efect pozitiv asupra evoluției clinice în perioada post PCI și a determinat creșterea toleranței la efort.
3. Prejudiciul adus vasului coronarian în timpul procedurii de angioplastie cu implantarea stentului este marcat prin creșterea în primele 24 ore după procedură a markerilor stresului oxidativ (albumina ischemic modificată și dialdehida malonică) față de inițial. Însă în lotul cu administrarea simvastatinei 80 mg pre PCI s-a observat protecția prin creșterea cea mai mică a acestor markeri, față de pacienții care nu au administrat simvastatină pre PCI.
4. Indiferent de doza simvastatinei administrate în urma revascularizării prin PCI s-a înregistrat o îmbunătățire a statutului antioxidant.
5. Incidența evenimentelor cardiovasculare majore pe parcursul a 12 luni după PCI a fost mai redusă în loturile cu administrarea a 80 mg pre PCI și 40 mg de simvastatină vs lotul cu 20 mg administrate timp de 12 luni.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului au fost implementate în cadrul secțiilor nr. 2 și 7 de Cardiologie Intervențională ale IMSP Institutul de Cardiologie.

Aprobarea rezultatelor: Rezultatele studiului au fost prezentate la următoarele conferințe științifice: MoldMedizin-Mold Dent Simpozionul Cardiologie 11 septembrie 2013; MoldMedizin-Mold Dent Simpozionul Cardiologie 11 septembrie 2014; The 52 National Congress of Cardiology October 3-5 2013, Sinaia; Sesiunea a XIX-a a Zilelor Uniunii Medicale Balcanice, Simpozionul Cardiologie, 22-24 septembrie 2013; Heart Failure 2015/2nd World Congress on Acute Heart Failure 2015; ESC Congress 2015. Morphological and circulatory markers of the in-stent restenosis: matching and relevance.

Materialele tezei au fost aprobate la ședința laboratorului „Cardiologie Intervențională” (proces-verbal nr. 4 din data 23.04.2015) și a Seminarului științific de profil, specialitatea Cardiologie și reumatologie, din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (proces verbal nr. 3 din data 19.05.15).

Publicații la tema tezei: materialele tezei au fost reflectate în 14 publicații, inclusiv 6 lucrări fără coautori, 8 articole în reviste naționale și 6 teze ale comunicărilor naționale și internaționale.

Volumul și structura tezei: lucrarea este expusă pe 173 pagini și este constituită din următoarele compartimente: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, rezumatul

prezentat în limba română, engleză și rusă, bibliografie cu 195 de surse. Lucrarea include 42 de tabele și 24 figuri.

Cuvinte-cheie: statine, angioplastie coronariană percutanată, restenoză, stres oxidativ, evenimente cardiovasculare majore.

CONȚINUTUL TEZEI

1. STRESUL OXIDATIV DUPĂ INTERVENȚIILE CORONARIENE PERCUTANATE. MECANISMELE PLEIOTROPIEI SIMVASTATINEI (Revista literaturii)

În acest capitol sunt expuse informații contemporane selectate din literatura de specialitate cu referire la problematica domeniului de cercetare a efectelor pleiotrope ale statinelor la pacienții care au urmat o angioplastie coronariană. Sunt prezentate relatări asupra istoricului, datelor epidemiologice și ipotezelor etiopatogenetice ale aterosclerozei și urmărilor sale, ipotezelor apariției complicațiilor PCI cu implant de stent, cum ar fi tromboza intrastent și restenoza. S-au cercetat publicațiile ce abordează impactul stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în timpul procedurii de PCI. Au fost analizate viziunile contemporane în evaluarea pacienților cu diverse manifestări clinice ce specifică povara bolii. Este realizată o analiză completă a particularităților epidemiologice a bolilor cardiovasculare. Sunt descrise cauzele și mecanismele posibile ce determină apariția trombozei intrastent și restenozei. Este definită noțiunea de tromboză intrastent, restenoză și neoateroscleroză. S-a făcut o relatare amplă a modificărilor la nivel molecular ce au loc în stresul oxidativ. Este desemnată semnificația fiziopatologică a markerilor prooxidanți și antioxidanți, ai oxidului nitric și a PCR-hs. Este adusă în evidență rolul radicalilor liberi de oxigen, disfuncției endoteliale, inflamației în declanșarea modificărilor morfologice asociate aterosclerozei. Sunt analizate efectele pleiotrope ale statinelor, inclusiv cele antioxidante. S-au descris noile generații de stenturi, inclusiv stenturile cu eliberare de simvastatină. Se prezintă date referitor la rolul statinelor în ameliorarea prognosticului la pacienți după revascularizarea coronariană, efecte determinate atât de acțiunea hipolipemiantă a statinelor, cât și de efectele pleiotrope ale acestora.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1 Proiectarea cercetării și protocolul de studiu

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului au fost selectați 120 de pacienți cu angină pectorală stabilă, care au urmat tratament de revascularizare a miocardului prin angioplastie coronariană cu implant de stent și care au primit preparatul hipolipemiant, simvastatina, conform lotului repartizat. Pacienții s-au aflat la tratament în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie în

perioada 2012-2014. Ei au fost urmăriți timp de 12 luni, cu evaluare la diferite etape: etapa I – pre PCI, etapa II – post PCI (24 ore), etapa III – la 1 lună, etapa IV – 3 luni și etapa V – la 6 luni, etapa VI – 12 luni.

Conform obiectivelor enunțate privind evaluarea efectului diferitor doze și modalități de aplicare a statinelor asupra indicatorilor stresului oxidativ, inflamației și disfuncției endoteliale precum și evaluarea evenimentelor adverse cardiovasculare majore (EVCM) în perioada imediată și la distanță de la PCI, am repartizat pacienții inițial în loturile care arată administrarea dozelor diferite de simvastatină. Lotul I constituit din 62 pacienți au primit 20 mg de simvastatină, lotul II constituit din 26 de pacienți, care au primit 40 mg de simvastatină și lotul III constituit din 32 de pacienți, care a primit 80 mg de simvastatină cu 12 ore pînă la PCI. Ulterior s-a expus materialul referitor la influența tipului de stent utilizat (metalic sau farmacologic, inclusiv noul tip de stent acoperit cu simvastatină) asupra indicatorilor stresului oxidativ, inflamației și disfuncției endoteliale: în lotul I s-a folosit stenturi BMS la 32 de pacienți, în lotul II stenturi DES la 72 de pacienți și în lotul III stent acoperit cu simvastatină la 16 pacienți (Figura 1).

O altă analiză statistică a fost efectuată cu analiza parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în perioada imediată după PCI (primele 24 ore), repartizând pacienții în alte două loturi: pacienții la care în timpul intervenției presiunea de umflare a stentului a fost ≤ 14 atmosfere (atm.) și lotul II pacienții la care în timpul intervenției presiunea de umflare a stentului a fost > 14 atm. La fel evoluția markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în perioada imediată după PCI (primele 24 ore) a fost analizată repartizând alte trei loturi de pacienți: lotul I cu lungimea stentului ≤ 15 mm, lotul II - lungimea stentului 15-30 mm, lotul III – lungimea ≥ 30 mm.

Din studiu au fost excluși pacienții cu sindrom coronarian acut, infarct miocardic acut; administrarea concomitentă a altor medicamente cu efect de eliberare a NO, cum ar fi nebivolol, carvedilol; flux coronarian încetinit după PCI; creatinina > 130 mcmol/l; insuficiența cardiacă avansată (clasa IV NYHA); maladii hepatice active; hipersensibilitate la statine.

2.2 Investigații clinice și instrumentale. Toți pacienții au fost examinați conform unui protocol de studiu predefinit. Pentru fiecare pacient s-a completat un chestionar care includea: informații anamnestice, clinice, datele investigațiilor, cum ar fi coronarografia și angioplastia etc., cca 735 de indicatori.

ECG a fost înregistrată la electrocardiografal cu 3 canale Cardimax FX – 326 U (Fukuda Denshi, Japonia) în 12 derivații standard.

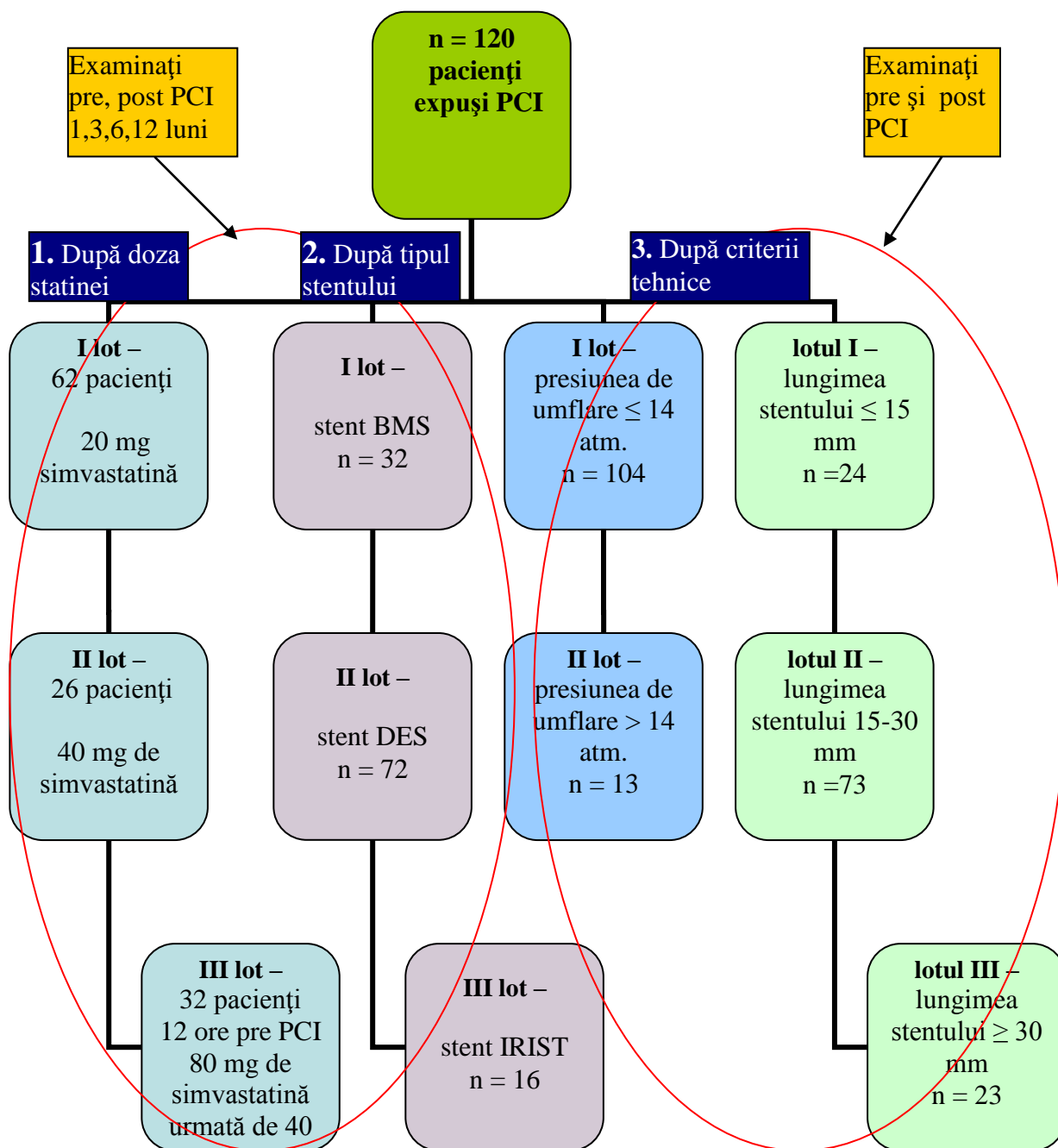


Fig. 1. Design-ul studiului

Testul de efort a fost efectuat folosind protocolul Bruce sau Bruce modificat în dependență de condiția fizică a pacientului. Testul treadmill a fost cuantificat în METs, iar la cicloergometru în Watts (W). Electrocardiograma în timpul testului de efort s-a înregistrat continuu cu printare la intervale de timp stabilite.

Ecocardiografia a fost efectuată la aparatul Siemens Sonoline Versa Plus folosind regimul M-mode, ecocardiografia bidimensională și doppler color. S-au determinat următorii indici: dimensiunea cavității atriului stâng (AS), atriului drept (AD), diametrul telesistolic ale ventriculului stâng (DTSVS), diametrul telediastolic ale ventriculului stâng (DTDVS), ventriculul

drept (VD), grosimea peretelui posterior VS (PPVS), septului interventricular (SIV) și fracția de ejeție VS (FE) calculată după metoda Teilholz.

Coronarografia s-a fost efectuat cu ajutorul angiografelor „Coroscop Plus” (SIEMENS, Germania) și „Innova 2100 IQ” (General Electric, SUA) dotat cu sistem digital de prelucrare a imaginii. Pacienții au fost pregătiți pentru angioplastia coronariană transluminală percutană cu implant de stent prin administrarea aspirinei 75-100 mg/zi și clopidogrelului 75 mg/zi cu minim 3 zile înaintea procedurii sau, la necesitate, se administra anterior procedurii doza de încărcare de aspirină 325 mg plus clopidogrel 300-600 mg. Pentru angioplastie au fost folosite următoarele endoproteze aprobate spre utilizare de ISO (Organizația Internațională de Standartizare) și FDA (Food and Drug Administration): stenturi metalice - Vision (Abbott, SUA), Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberte (Boston, SUA), KANAME (Terumo), INTEGRITY (Medtronic); stenturi farmacologic active - CYPHER (Cordis, SUA) - substanța activă sirolimus, PROMUS (Boston Sc, SUA) sau XIENCE V (Abbott, SUA) - substanța activă everolimus, Resolute INTEGRITY (Medtronic) - substanța activă zotarolimus, Nobori (Terumo) - substanța activă biolimus, ABSORB - stenturi bioabsorbabile (BVS Abbott), IRIST (IHT Cordynamic) - substanța activă simvastatina.

Analiza statistică a rezultatelor s-a efectuat în cadrul subdiviziunii Asigurare Matematică a IMSP Institutul de Cardiologie. Pentru procesarea statistică s-au utilizat: indicele t-Student. Variabilele categorice au fost prezentate ca procent sau număr. Variabilele continue au fost exprimate ca medie \pm DS (devierea standard) și pentru compararea între grupe a variabilelor continue s-a aplicat testul t-Student. Statistic semnificativă în cazul tuturor metodelor de analiză a fost considerată valoarea $p < 0,05$.

Analiza parametrilor privind structura de vârstă, gender la pacienții supuși angioplastiei coronariene. Din numărul total de pacienți incluși în studiu 80% (96) au constituit bărbați și 20% (24) – femei (Tabelul 1). Vârsta medie a pacienților a constituit $59 \pm 0,63$ (diapazonul 39-74 ani). 20% (24) de pacienți au constituit cei cu diabet zaharat. Fumători curenți au fost 4,2% (5) pacienți. Un număr relativ mare de pacienți aveau anamneza eredocolaterală agravată 47,5% (57) și patologie cardiacă prematură (B < 55 ani, F < 65 ani) - 32,5% (39). Nivelul mediu al CT la etapa inițială a fost $4,95 \pm 0,12$ mmol/l; TG - $2,02 \pm 0,14$ mmol/l; HDL-C - $1,89 \pm 0,02$ mmol/l și LDL-C - $3,09 \pm 0,04$ mmol/l (tabelul 1). Tratament anterior cu statine primeau 44,2% (53) din pacienți. Dintre care majoritatea erau pe tratamentul cu simvastatină – 78%, iar 7% primeau atorvastatină și 14% administrau rosuvastatină.

Tabelul 1. Caracteristica lotului general de studiu

Indice	Valoare
Vârsta medie, ani (M±m)	59±0,63
Bărbați, % (n)	80 (96)
Femei,% (n)	20 (24)
DZ ,% (n)	20 (24)
Alterarea toleranței la glucoză % (n)	10,0 (12)
Glicemia „ a jeun” modificată % (n)	13,4 (14)
Fumători curenți, % (n)	4,2 (5)
IMC, kg/m ² (M±m)	26,7±0,23
CT, mmol/l (M±m)	4,95±0,12
TG, mmol/l (M±m)	2,02±0,14
HDL-C, mmol/l (M±m)	1,89±0,02
LDL-C, mmol/l (M±m)	2,84±0,09
Tratament anterior cu statine % (n)	44,2 (53)
Anamneza eredocolaterală agravată % (n)	47,5 (57)
Patologie cardiacă prematură % (n)	32,5 (39)
Alte probleme cardiace % (n)	6,7 (8)

Notă: DZ – diabet zaharat, CT – colesterol total, TG – trigliceride, HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă

Diagnosticul de hipertensiune arterială a lipsit la 15% (18) (Tabelul 2). La ceilalți pacienți hipertensiunea arterială a fost de diferit grad cu prevalarea gr.II și III - 41,7% (50) și 40,0% (48) de pacienți. Doar 32,5% (39) administrau sistematic tratament antihipertensiv. Cu angină pectorală în CF I - II au fost 13,3% (16), CF III - 81,7% (98) din pacienți și CF IV- 5,0% (6). Pacienți care anterior au suportat infarct miocardic cu unda Q au fost 41,7% (50) și non Q - 8,3% (22).

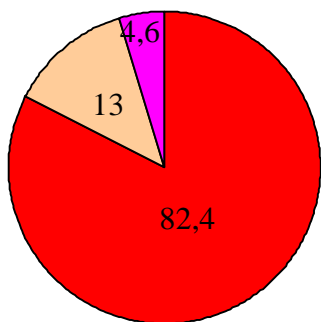
Tabelul 2. Caracteristica clinică a lotului general de studiu

HTA, % (n) - 0	15 (18)
HTA gr. I	3,3 (4)
HTA gr. II	41,7 (50)
HTA gr. III	40,0 (48)
Tratament anterior HTA % (n)	60 (72)
Tratament sistematic HTA % (n)	32,5 (39)
Atingerea valorilor țintă % (n)	39,9 (47)
IC I-II NYHA % (n)	90,8 (109)
IC III NYHA % (n)	9,2 (11)
Angină pectorală stabilă % (n):	100 (120)
CF I -II % (n)	13,3 (16)
CF III % (n)	81,7 (98)
CF IV % (n)	5,0 (6)
IM în anamneză	
Cu unda Q % (n)	41,7 (50)
Non Q % (n)	8,3 (22)

Notă: HTA – hipertensiune arterială, CF – clasa funcțională, IC – insuficiență cardiacă, IM – infarct miocardic

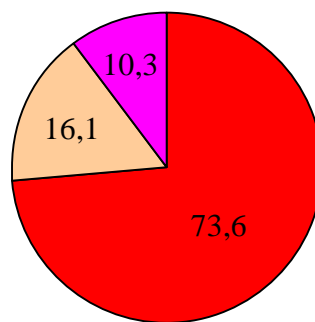
Majoritatea pacienților s-au prezentat cu leziune triconariană 64,2% (77). Artera coronariană dreaptă a fost afectată în modul următor: RCA I peste 75% a fost afectată la 5,8% (7), RCA II > 75% la 5,8% (7) din pacienți și RCA III la 18,5% (22). Trunchiul comun al arterei coronariene stângi a fost afectat la doar 1,7% (2) pacienți peste 75% din lumenul vasului. LAD I cu leziune aterosclerotică peste 75% s-a întâlnit la 19,2% (23), cu un procentaj mai înalt pentru LAD II - 44,2% (53) și LAD III - un număr mai mic de 6,7% (8). aCx proximal a prezentat modificări aterosclerotice la 10,8% (13) pacienți și aCx distal în 13,3% (16).

Complianța pacienților care au administrat simvastatină pînă la prima lună a fost completă la majoritatea din ei constituind 82,4% (89), parțială la 13% (14) și a lipsit la 4,6% (5). La etapa de 3 luni mai puțini pacienți au prezentat complianță completă - 73,6% (64) cu scădere în continuare la următoarele etape la 70% (63) pentru 6 luni și doar 54,4% (43) la 12 luni (Figurile 2, 3, 4 și 5). Suspendarea administrării simvastatinei pacienții au motivat-o din motive financiare.



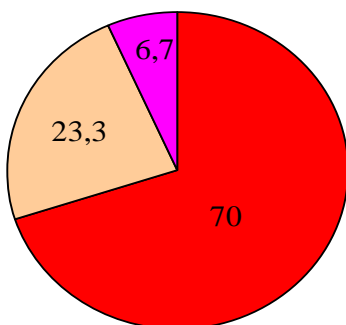
■ completă ■ parțială ■ lipsește

Fig. 2. Complianța la tratamentul cu simvastatină la etapa 1 lună (%)



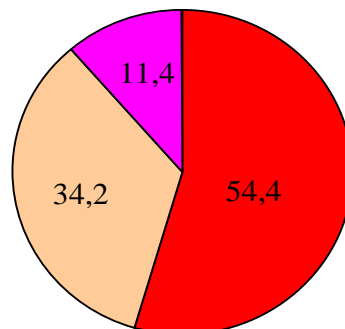
■ completă ■ parțială ■ lipsește

Fig. 3. Complianța la tratamentul cu simvastatină la 3 luni (%)



■ completă ■ parțială ■ lipsește

Fig. 4. Complianța la tratamentul cu simvastatină la etapa 6 luni (%)



■ completă ■ parțială ■ lipsește

Fig. 5. Complianța la tratamentul cu simvastatină la 12 luni (%)

3. INFLUENȚA SIMVASTATINEI ASUPRA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV, DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE ȘI INFLAMAȚIEI ÎN DEPENDENȚĂ DE DOZA ADMINISTRATĂ

Infarctul miocardic periprocedural, în general, definit prin întruniri de consens ca elevația izoenzimei creatinkinazei miocardice (CK-MB) >3 x limita superioară a normalului (LSN), are loc în 5% până la 15% dintre pacienți. S-a demonstrat că creșterea CK-MB post-intervenție coronariană percutanată (PCI) este asociată cu creșterea mortalității pe termen lung, cu o creștere treptată a riscului în funcție de gradul de elevație. Infarctul miocardic periprocedural este utilizat în mod curent ca un punct final în studiile clinice și o măsură de performanță de calitate. Cu toate acestea, în ciuda unei gestionări optime îndreptată spre complicațiile mecanice și trombotice, rata de infarct miocardic periprocedural este încă prea mare, și terapiile orientate spre procesele aterosclerotice și inflamatorii în peretele vasului pot oferi beneficii suplimentare

În studiul dat simvastatina a fost administrată în diferite doze conform lotului repartizat, și anume, în lotul I s-a administrat 20 mg, în lotul II s-a administrat 40 mg de simvastatină și în lotul III - 80 mg cu 12 ore pînă la angioplastie cu implantarea stentului, fiind aduse din literatură mai multe studii care arată beneficiul statinelor în doze mari (80 mg) administrate pînă la PCI. În toate trei loturi vârsta medie practic nu s-a deosebit, constituind în lotul I - $59,53 \pm 0,87$, lotul II - $58,73 \pm 1,46$, lotul III - $59,41 \pm 1,18$ ani ($p > 0,05$). Au predominat în toate loturile bărbații ($p > 0,05$). Majoritatea pacienților din toate loturile s-au prezentat cu HTA gr. II și III ($p > 0,05$). Pacienții cu diabet zaharat au constituit în lotul I - 25,81% (16), în lotul II - 19,23% (5), în lotul III - 19,38% (3) ($p > 0,05$). O bună parte din pacienți s-au prezentat cu administrare de statine anterior: 46,77% (29) în lotul I, 34,62% (9) în lotul II și 46,88% (15) în lotul III.

3.1 Particularitățile parametrilor biochimici în dependență de doza simvastatinei

La toate etapele nivelul AST a fost practic fără diferențe între loturile I-III ($p > 0,05$). Astfel simvastatina a putut fi administrată fără întreruperi la pacienții din toate loturile, fără a fi suspendată pe motivul ridicării AST. Nivelul maxim la 3 luni a fost la 1 pacient (1,1%) - 82 u/l, la 6 luni - 1 pacient (1,1%) cu nivelul maxim de 47 u/l și la 12 luni 2 pacienți (2,5%) cu nivelul maxim 59 u/l, însă nu a fost depășită limita mai mare de 3 ori față de limita superioară a normalului (LSN) - 37 u/l. La fel ca și AST, nivelul mediu ALT nu a fost majorat în toate loturile de pacienți ($p > 0,05$). Necătând la faptul că ALT maxim la 3 luni a fost la 1 pacient (1,1%) cu nivelul maxim 59 u/l, la 6 luni la fel la 1 pacient (1,1%) cu nivelul maxim de 90 u/l și la 12 luni 2 pacienți (2,5%) cu nivelul maxim 8 - u/l, simvastatina a fost recomandată în continuare la toți pacienții, nefiind depășită limita mai mare de 3 ori față de valoarea superioară a normalului - 41 u/l.

Simvastatina, similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, poate produce ocazional miopatie, manifestată ca o durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară, cu valori ale CK-totale de

zece ori mai mari decât LSN. Riscul apariției miopatiei/rabdomiolizei este dependent de doză și de utilizarea concomitentă a simvastatinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Între toate loturile de pacienți nu au existat diferențe statistice în cazul nivelului mediu a CK-totale ($p > 0,05$). Nivelul maxim a fost la 3 luni la 1 pacient (1,1%) – 695 u/l, la 6 luni la 1 pacient (1,1%) – 317 u/l și la 12 luni 2 pacienți (2,5%) – 367 u/l. Aceste nivele maxime nu au depășit valoarea peste 5 față de valoarea superioară a normalului (bărbați - 195 u/l, femei - 170 u/l) și au fost readuse la nivele normale prin scăderea dozei simvastatinei.

Parametrii profilului lipidic. La 12 luni de studiu nivelul colesterolului total $\leq 4,5$ mmol/l au atins 61,36% (27) din pacienții lotului I, 16,67% (2) din pacienții lotului II și 27,27% (6) din lotul III ($p > 0,05$).

Trigliceridele $< 1,7$ mmol/l au constituit 65,91% (29) în lotul I, 66,67% (8) din lotul II și doar 16,67% (13) din lotul III. HDL-C $> 1,0$ mmol/l la bărbați și $> 1,2$ mmol/l la femei au ajuns la 68,18% (30) în lotul I, 76,92% (10) din lotul II, 77,27% (17) din lotul III. În ceea ce privește nivelul LDL-C, recomandat de ATP IV $\leq 1,8$ mmol/l, a fost atins de 6,98% (3) din lotul I, la 15,38% (2) din lotul II și la 4,55% (1) din lotul III (Tabelul 3).

Tabelul 3. Indicii lipidici la 12 luni în raport cu valorile normale și în dependență de lotul de studiu

Indice		Lot I 20 mg, %	Lotul II 40 mg, %	Lotul III 80 mg pre PCI, %	P
CT, mmol/l	$\leq 4,5$ mmol/l	61,36 (27)	16,67 (2)	27,27 (6)	$> 0,05$
	$> 4,5$ mmol/l	38,64 (17)	83,33 (10)	72,73 (16)	$> 0,05$
TG, mmol/l	$< 1,7$ mmol/l	65,91 (29)	66,67 (8)	16,67 (13)	$> 0,05$
	$\geq 1,7$ mmol/l	34,09 (15)	33,33 (4)	40,91 (9)	$> 0,05$
HDL-C, mmol/l	≤ 1 mmol/l la bărbați sau $\leq 1,2$ mmol/l la femei	31,82 (14)	23,08 (3)	22,73 (5)	$> 0,05$
	> 1 mmol/l la bărbați sau $> 1,2$ mmol/l la femei	68,18 (30)	76,92 (10)	77,27 (17)	$> 0,05$
LDL-C, mmol/l	$\leq 1,8$ mmol/l	6,98 (3)	15,38 (2)	4,55 (1)	$> 0,05$
	1,8 – 2,5 mmol/l	51,16 (22)	3,57 (1)	17,86 (5)	$> 0,05$
	$> 2,5$ mmol/l	41,86 (18)	76,92 (10)	72,73 (16)	$> 0,05$

Notă: CT – colesterol total, TG – trigliceride, HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă

3.2 Evoluția parametrilor stresului oxidativ în raport cu doza de simvastatinei

Albumina ischemic modificată este un marker care denotă atât ischemia miocardului cât și un predictor foarte important al activării stresului oxidativ, care are la origine reactivitatea coronariană compromisă dependentă de endoteliu. Deja la etapa inițială pacienții se prezintă cu un nivel ridicat al AIM față de nivelul de referință, fiind statistic semnificativ în toate 3 loturi ($p < 0,001$): $398,62 \pm 15,48 \mu\text{M/L}$ - lotul I, $430,48 \pm 23,22 \mu\text{M/L}$ - lotul II și $476,59 \pm 9,12 \mu\text{M/L}$ - lotul III vs. $342,0 \pm 4,0 \mu\text{M/L}$ la lotul de referință. După efectuarea PCI s-a observat creșterea AIM în primele 24 ore după procedură, fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$) în lotul I cu 20 mg de simvastatină ($440,79 \pm 14,63 \mu\text{M/L}$). Iar în lotul II cu 40 mg de simvastatină s-a menținut practic același nivel al AIM ($430,06 \pm 18,46 \mu\text{M/L}$), pe când în lotul cu administrare a 80 mg de simvastatină acut cu 12 ore pre PCI s-a înregistrat o tendință chiar de descreștere ($473,22 \pm 10,11 \mu\text{M/L}$).

În ceea ce privește dinamica evoluției AIM în lotul I și III a fost o descreștere sub tratamentul cu statine a markerului oxidativ la 1, 3, 6 luni, fiind statistic semnificativă la 3 și 6 luni ($310,46 \pm 12,44 \mu\text{M/L}$ la lotul I și $314,5 \pm 9,5 \mu\text{M/L}$ la lotul III) față de etapa inițială și mai jos chiar față de nivelul de referință (lotul I - $310,46 \pm 12,44 \mu\text{M/L}$ vs $340,0 \pm 4,0 \mu\text{M/L}$ cu $p < 0,01$; lotul II - $314,5 \pm 9,5 \mu\text{M/L}$ vs $340,0 \pm 4,0 \mu\text{M/L}$ cu $p < 0,05$). La 12 luni de la PCI în toate 3 loturi constatăm revenirea datelor fiind aproape de cele inițiale ($405,26 \pm 14,46 \mu\text{M/L}$; $467,84 \pm 3,69 \mu\text{M/L}$ și $470,31 \pm 23,41 \mu\text{M/L}$ vs inițial $398,62 \pm 15,48 \mu\text{M/L}$; $430,48 \pm 23,22 \mu\text{M/L}$ și $476,59 \pm 9,12$ corespunzător loturilor).

Dialdehida malonică fiind unul din produsele finale ale peroxidării lipidice, denotă despre activarea stresului oxidativ. Din punct de vedere statistic datele DAM la etapa inițială în cele 3 loturi nu s-au deosebit ($p > 0,05$): lotul I – $11,8 \pm 0,99 \mu\text{M/L}$, lotul II – $10,87 \pm 2,29 \mu\text{M/L}$ și lotul III – $15,43 \pm 4,21 \mu\text{M/L}$, date care relevă elevarea sa față de nivelul de referință statistic semnificativ. În toate cele 3 loturi la etapa post PCI, DAM a crescut, notând activarea stresului oxidativ legat de implantarea stentului și injuria adusă endoteliului la nivel coronarian. Astfel în lotul I nivelul DAM – $16,3 \pm 3,49 \mu\text{M/L}$, la lotul II – $20,19 \pm 5,07 \mu\text{M/L}$ și lotul III – $19,71 \pm \mu\text{M/L}$. Ulterior DAM a scăzut pînă la 3 luni la $8,47 \pm 0,86 \mu\text{M/L}$ la lotul I, la lotul II - $4,83 \pm 0,81 \mu\text{M/L}$, la lotul III - $9,62 \pm 3,8 \mu\text{M/L}$. O scădere statistic semnificativă a markerului oxidant s-a înregistrat la etapa de 6 luni față de inițial în lotul I ($7,63 \pm 0,87 \mu\text{M/L}$ vs $11,8 \pm 0,99 \mu\text{M/L}$ cu $p < 0,05$) și în lotul III ($5,47 \pm 0,3 \mu\text{M/L}$ vs $15,43 \pm 3,21 \mu\text{M/L}$). Datele de la 12 luni arată ridicarea DAM în toate 3 loturi ($12,7 \pm 2,49 \mu\text{M/L}$; $15,6 \pm 5,66 \mu\text{M/L}$; $11,52 \pm 3,58 \mu\text{M/L}$ cu $p > 0,05$).

Ceruloplasmina - marker al capacității antioxidante. Micșorarea nivelului CP fiind un predictor al activării stresului oxidativ. S-a observat o alterare a capacității antioxidante la pacienții cu patologie coronariană configurată printr-un nivel scăzut al CP inițial față de nivelul de referință:

lotul I - $644,8 \pm 23,96$ mg/L vs. $833,42 \pm 44,96$ mg/L cu $p < 0,001$, lotul II – $632,58 \pm 48,73$ mg/L vs. $833,42 \pm 44,96$ mg/L cu $p < 0,01$, lotul III – $691,39 \pm 48,44$ mg/L vs. $833,42 \pm 44,96$ mg/L ($p < 0,01$). Datele inițiale ale CP au fost aceleași ($p > 0,05$) între toate 3 loturi. La etapa post PCI, CP nesemnificativ a scăzut pentru lotul I și III (de la $644,8 \pm 23,96$ mg/L la $612 \pm 21,62$ mg/L și de la $691,39 \pm 48,44$ mg/L la $649,47 \pm 33,68$ mg/L respectiv). La etapele ulterioare o creștere progresivă la fiecare etapă s-a constatat doar în lotul III. Însă spre finalul studiului, adică la 12 luni toate cele 3 loturi au înregistrat deși, statistic nesemnificativ, un nivel înalt al CP față de etapa inițială și anume $753,52 \pm 24,14$ mg/L la lotul I față de $644,8 \pm 23,96$ mg/L, în lotul II – $801,41 \pm 11,28$ mg/L față de $632,58 \pm 48,73$ mg/L, $755,51 \pm 12,04$ mg/L față de $691,39 \pm 48,44$ mg/L în lotul III).

Catalaza este o enzimă intracelulară care semnifică fidel despre sistemul antioxidant. Catalaza, la fel ca și CP, la pacienții cu patologie coronariană aterosclerotică înrolați în studiu ne demonstrează despre compromiterea sistemului antioxidant printr-un nivel scăzut al său statistic semnificativ ($p < 0,001$) la etapa pre PCI față de lotul de referință în toate cele 3 loturi de pacienți ($19,51 \pm 1,35$ μ M/L la lotul I, $14,23 \pm 1,53$ μ M/L la lotul II și $13,56 \pm 1,02$ μ M/L la lotul III vs. $26,0 \pm 0,90$ μ M/L referința). La etapa pre PCI nivelul Catalazei a fost mai înalt la lotul I ($p < 0,05$) față de lotul II și III. Sub tratamentul cu simvastatină nivelul Catalazei a început să se ridice chiar de la etapa post PCI statistic nesemnificativ ($19,53 \pm 1,56$ μ M/L pentru lotul I, $16,38 \pm 1,49$ μ M/L pentru lotul II și $16,46 \pm 1,37$ μ M/L lotul III). Această creștere a continuat la etapele următoare. Cele mai înalte cifre înregistrându-se la etapa de 6 luni pentru toate 3 loturi ($24,15 \pm 1,9$ μ M/L, $17,93 \pm 4,43$ μ M/L și $18,7 \pm 0,52$ μ M/L respectiv), fiind mai ridicate în lotul I ($p_{I,III} < 0,05$). Totuși la etapa de 12 luni rezultatele mai bune față de inițial au fost la lotul II și III ($16,44 \pm 1,28$ μ mol/L și $17,35 \pm 0,08$ μ mol/L).

Superoxid-dismutaza reprezintă enzima care asigură transformarea anionului superoxid în peroxidul de hidrogen și astfel este recunoscută drept componentă importantă a sistemului antioxidant. Micșorarea cantitativă a SOD față de nivelul de referință semnifică despre un sistem antioxidant compromis și indică despre activarea stresului oxidativ. Deaceia, reducerea SOD se asociază cu elevarea dialdehidei malonice. Un sistem antioxidant compromis se atestă la etapa de pînă la angioplastie la toate loturile de pacienți față de lotul de referință, statistic semnificativ ($p < 0,001$): $874,04 \pm 41,74$ u/c; $864,26 \pm 77,34$ u/c; $878,29 \pm 56,44$ u/c față de $1075,28 \pm 16,49$ u/c referința. Sistemul antioxidant a fost activat începând cu primele ore după PCI, având ca și imbold impactul adus vasului la umflarea balonului la presiuni înalte și implantarea stentului. Datele referitoare la SOD la etapa pre PCI au fost între loturi fără diferențe semnificative. La etapele ulterioare la 1, 3, 6 luni s-au înscris cifre în favoarea SOD. Astfel la 6 luni ajung la $1094,3 \pm 61,85$ u/c pentru lotul I, $981,02 \pm 111,79$ u/c pentru lotul II și $1038,91 \pm 151,75$ u/c pentru lotul III, fiind cu

semnificație statistică la I lot ($p=0,05$). Ceea ce nu se poate afirma despre etapa la 12 luni, nivelul SOD a coborât îndeosebi statistic semnificativ ($p<0,01$) pentru lotul II.

3.3 Dinamica markerilor disfuncției endoteliale în raport cu doza de simvastatinei

Oxidul nitric – cel mai puternic vasodilatator la nivel endotelial s-a înregistrat la etapa inițială (pre PCI) cu o scădere statistic semnificativă față de lotul de referință în toate cele 3 loturi ($61,72\pm 3,25$ $\mu\text{M/L}$; $58,34\pm 4,74$ $\mu\text{M/L}$; $50,62\pm 2,84$ $\mu\text{M/L}$ vs lotul de referință $78,66\pm 2,72$ $\mu\text{M/L}$). Pe parcursul tratamentului cu simvastatină creșterea a nivelului NO s-a înregistrat chiar de la etapa post PCI în lotul I și II la $64,26\pm 4,61$ $\mu\text{M/L}$ și $59,42\pm 3,97$ $\mu\text{M/L}$, iar în lotul III fiind aproximativ la același nivel cu etapa pre PCI ($50,62\pm 2,84$ $\mu\text{M/L}$ vs $50,03\pm 2,25$ $\mu\text{M/L}$). La etapa de 3 luni în lotul I nivelul NO practic a ajuns nivelul de referință ($78,51\pm 7,0$ $\mu\text{M/L}$ vs $78,66\pm 2,72$ $\mu\text{M/L}$), inclusiv cu creștere nesemnificativă în lotul III față de inițial ($64,70\pm 9,13$ $\mu\text{M/L}$ vs $50,62\pm 2,84$ $\mu\text{M/L}$). Putem remarca îmbunătățirea disfuncției endoteliale prin creșterea semnificativă a oxidului nitric sub tratamentul cu simvastatină la 6 luni după angioplastia coronariană, și anume: în lotul I - $87,26\pm 4,3$ $\mu\text{M/L}$ ($p=0,01$), lotul II - $72,37\pm 6,8$ $\mu\text{M/L}$, lotul III - $95,33\pm 10,85$ $\mu\text{M/L}$ - toate trei nivele fiind mai mari decât nivelele inițiale. Astfel nivelul oxidului nitric a depășit la această etapă în toate loturile nivelul de referință a NO. Toate aceste rezultate ne demonstrează efectele benefice ale statinelor ceea ce ține de acțiunea pleiotropă a lor, în cazul dat, asupra disfuncției endoteliale.

3.4 Dinamica markerilor inflamației în funcție de doza de simvastatinei

Proteina C reactivă la pacienții cu ateroscleroză coronariană, fiind marker al inflamației sau reactant al fazei acute al inflamației are nu numai conotații predictive privind activitatea răspunsului inflamator nespecific, dar și semnificații fiziopatologice notabile cu influență nemijlocită asupra eliberării radicalilor liberi de oxigen și pasajul transendotelial al polimorfonuclearelor. După efectuarea PCI, rata pacienților cu nivelul PCR-hs >5 mg/l a crescut: în lotul I - de la 40,91% la 51,85%, în lotul II - de la 53,33% la 54,55 % și în lotul III - de la 58,9% la 63,33%. Acest fapt se datorează injuriei aduse endoteliului coronarian prin procedura de angioplastie cu implantarea stentului și creșterea inflamației printr-un PCR-hs mai mare de 5 mg/l. Pe parcursul anului rata pacienților cu un nivel al markerului inflamației >5 mg/l a scăzut. La 12 luni de tratament cu simvastatină, deși o bună parte din pacienți au avut o complianță scăzută la tratament, efectul antiinflamator al său a fost remarcat (Figura 6).

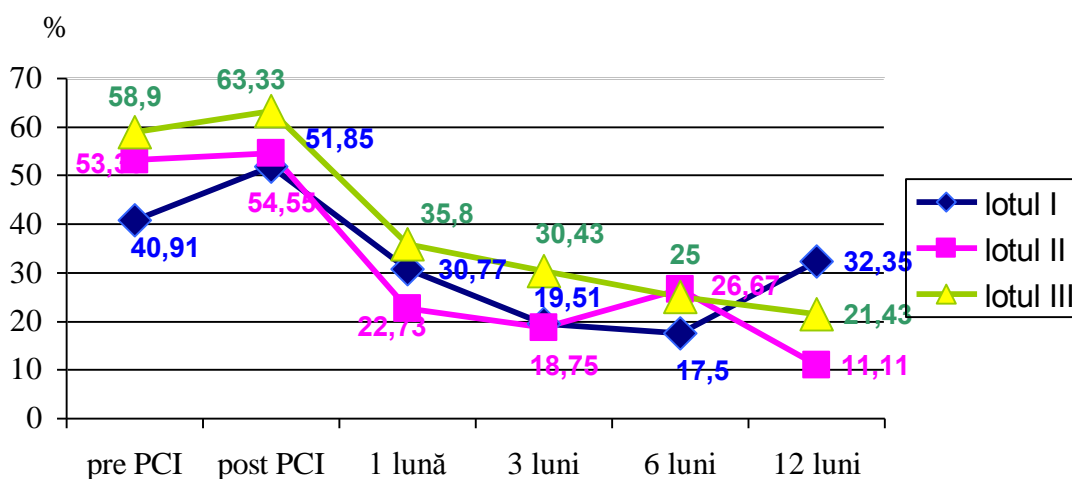


Fig. 6. Nivelul PCR-hs >5 mg/l la diferite etape PCI (%)

Incidența evenimentelor cardiovasculare în dependență de doza de simvastatină administrată. Este de subliniat faptul că beneficiul major al terapiei cu statine pre-PCI este în reducerea infarctului miocardic periprocedural. Pacienții cu IM reprezintă subiecții cu mai mulți factori de risc și boală mai extinsă și cu morfologia plăcii mai complexă. Cu toate acestea, imperativul de a reduce IM legat de procedură este puternic, deoarece reprezintă un pacient cu risc mai mare de mortalitate pe viitor. În studiul realizat suma evenimentelor cardiovasculare au constituit-o: IM fatal, IM nonfatal, SCA, AVC, revascularizarea vasului țintă. Infarctul miocardic periprocedural nonfatal, manifestat prin troponina pozitivă și nivelul CK-MB post-PCI ≥ 3 față de limita normală superioară a fost constatat la 1,61% (1 pacient) din lotul I, apoi IM nonfatal la alți doi pacienți la 1 și 12 luni însumând 4,83%. La creșterea sumei totale a procentajului în lotul dat au contribuit și pacienții care la 1 și 6 luni au suportat SCA (3,22%) și un pacient care a suportat AVC (1,61%). În lotul II evenimente cardiovasculare până la 12 luni au fost prezentate doar de SCA la 6 și 12 luni 7,7% (2 pacienți). În lotul III suma evenimentelor cardiovasculare la fel a fost constituită doar de SCA - 12,4% (4 pacienți). Revascularizarea vasului țintă la 12 luni a fost doar în lotul I – 4,83% pacienți (3 pacienți). Infarct miocardic fatal nu a fost nici la un pacient.

4. INFLUENȚA SIMVASTATINEI ASUPRA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV, DISFUNȚIEI ENDOTELIALE ȘI INFLAMAȚIEI ÎN DEPENDENȚĂ DE TIPUL STENTULUI IMPLANTAT

4.1 Particularitățile parametrilor stresului oxidativ în funcție de stentul utilizat

În acest studiu s-au evaluat markerii stresului oxidativ prooxidant (AIM și DAM) și antioxidant (CP, Catalaza, SOD). De remarcat că pacienții cu ateroscleroză coronariană, după cum s-a observat și la AIM, se prezintă deja la etapa inițială cu alterarea sistemului oxidant printr-un nivel DAM ridicat. DAM fiind un marker prooxidant s-a înregistrat cu un nivel mai mic în lotul III

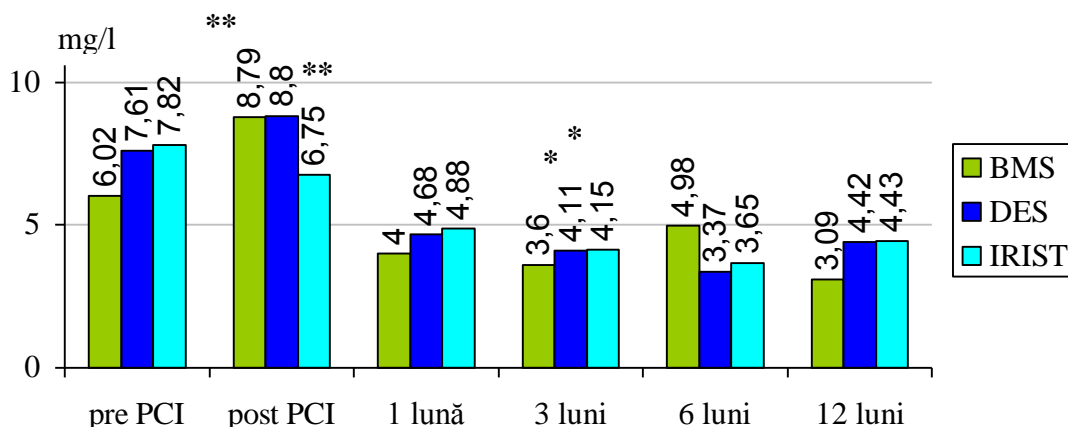
(IRIST) față de lotul I și II ($7,67 \pm 2,67 \mu\text{M/L}$ vs $14,81 \pm 2,67 \mu\text{M/L}$, $12,9 \pm 1,47 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$). Un nivel mai scăzut, statistic semnificativ, a markerilor DAM și AIM în lotul III, față de loturile I, II, și mai aproape de nivelul lotului de referință s-a datorat, posibil, faptului că în lotul III au fost incluși preponderent pacienții cu leziuni monovasculare ($37,5\%$ vs $3,12\%$ și $15,28\%$ cu $p < 0,05$), prezentând un proces aterosclerotic mai puțin pronunțat. Impactul traumatic adus de angioplastie a fost înregistrat prin creșterea DAM în primele 24 ore post PCI în toate trei loturi, cu o creștere mai redusă în lotul III, fiind protejat de simvastatina locală din stentul IRIST ($11,71 \pm 1,57 \mu\text{M/L}$ vs $20,22 \pm 6,45 \mu\text{M/L}$ și $18,66 \pm 3,07 \mu\text{M/L}$) ($p > 0,05$). Ulterior urmează pînă la etapa de 6 luni o descreștere față de inițial pentru toate loturile: lotul I la $11,79 \pm 3,1 \mu\text{M/L}$, lotul II la $10,0 \pm 3,9 \mu\text{M/L}$, lotul III la $7,3 \pm 0,9 \mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$). La 12 luni tendința de a avea un nivel DAM mai redus s-a păstrat în lotul III. La 12 luni a fost o creștere a nivelului ceruloplasminei față de inițial în cele trei loturi ($706,62 \pm 35,38 \text{ mg/L}$, $776,02 \pm 27,59 \text{ mg/L}$, $755,22 \pm 32,05 \text{ mg/L}$). Faptul că pacienții se prezintă în lotul III cu Catalaza mai ridicată la etapa pre PCI și se menține 6 luni, s-ar datora posibil că o parte din pacienți pe lângă faptul că erau $37,5\%$ cu leziuni monovasculare, o parte din ei ($18,75\%$) erau inițiați prin tratamentul cu statine, iar simvastatina locală din stentul IRIST a amplificat efectul antioxidant. Însă după 6 luni pe de o parte complianța pacienților a scăzut, pe de altă parte și simvastatina din stent a scăzut prin eliberare. Superoxid-dismutaza – marker la fel antioxidant este mai mare în lotul III - $936,8 \pm 66,64 \text{ u/c}$ ($p > 0,05$) față de lotul I și II, dar mai mic față de lotul de referință. Pînă la 6 luni superoxid-dismutaza înregistrează o creștere îndeosebi în lotul II și lotul III la $1147,82 \pm 79,4 \text{ u/c}$ și $1014,0 \pm 98,25 \text{ u/c}$, trecând chiar peste nivelul de referință ($1075,28 \pm 16,49 \text{ u/c}$).

În ceea ce privește oxidul nitric marcăm faptul că media nivelului pacienților din lotul III se prezintă cu un nivel mai ridicat de $78,55 \pm 5,92 \mu\text{M/L}$ față de lotul I ($56,56 \pm 4,38 \mu\text{M/L}$) și lotul II ($54,04 \pm 2,31 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,01$). Acest nivel fiind la fel ca și nivelul lotului de referință ($78,66 \pm 2,72 \mu\text{M/L}$). Aceste date confirmă că la pacienții cu leziuni monovasculare pe lângă un sistem prooxidant mai scăzut față de cei multivasculari, disfuncția endotelială este la fel mai puțin evidențiată. Toate cele trei loturi au avut un nivel NO mai ridicat, pînă la 6 luni, chiar față de nivelul de referință. La 12 luni NO scade semnificativ în lotul II și III, fiind mai puțin complianți la tratament acești pacienți.

4.2 Evoluția parametrilor inflamației în funcție de stentul utilizat

PCR-hs este un marker important al inflamației subclinice, și posibil un factor de risc aterosclerotic în sine. Valoarea sa predictivă pentru ischemia recurentă și mortalitate în angina stabilă și instabilă a fost amplu documentată. În momentul efectuării angioplastiei, impactul adus vasului este demonstrat de ridicarea nivelului PCR-hs în loturile BMS și DES ($8,79 \pm 0,27 \text{ mg/l}$ și $8,8 \pm 0,11 \text{ mg/l}$ respectiv). Dovadă a efectului antiinflamator al simvastatinei din stentul IRIST este

micșorarea PCR-hs chiar din primele 24 ore de la implantarea acestuia (de la $7,82 \pm 3,43$ mg/l la $6,75 \pm 2,74$ mg/l). Nivelul PCR-hs pînă la 5 mg/l sub tratamentul cu simvastatină a putut fi menținut la toate etapele și în toate loturile (Figura 7).



Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; - semnificația statistică față de nivelul etapa pre PCI

Fig. 7. Indicii PCR-hs la diferite etape PCI și dinamica lor în cele trei loturi

Rata evenimentelor cardiovasculare majore în dependență de stentul utilizat. În lotul I (BMS) suma evenimentelor cardiovasculare s-a constituit din sindrom coronarian acut manifestat la 6 luni după PCI în 6,26% (1) și revascularizarea vasului țintă peste 12 luni la 6,26% (1). În lotul II (DES) suma evenimentelor cardiovasculare – 11,04%: 1,38% (1) a suportat infarct miocardic post PCI, majoritatea au fost cu sindrom coronarian acut – 8,28% (6) la diferite etape post PCI și 1,38% (1) cu AVC suportat la 6 luni după revascularizare. În lotul III suma evenimentelor cardiovasculare a fost 18,75% dintre care 12,5% (2) au fost pacienții cu revascularizarea vasului țintă (unul prin PCI și altul prin by-pass coronarian). 6,25% (1) dintre pacienți a suportat infarct miocardic nonfatal la 1 lună post PCI pe artera care a fost revascularizată.

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Stresul oxidativ, expus conceptual prin dezechilibrul dintre rata de formare a speciilor reactive de oxigen (SRO) și potențialul sistemelor endogene cu acțiune antioxidantă, reprezintă un mecanism universal de leziune celulară ce se află la baza evoluției diferitor afecțiuni organice, inclusiv cardiovasculare. Alterarea membranelor celulare și decuplarea fosforilării oxidative, activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, expresiei citokinelor proinflamatoare, moleculelor de adeziune celulară, precum și migrării și proliferării celulare sunt fenomenele cheie ce asociază stresul oxidativ și asigură sustenabilitatea lui patologică [12].

Studiul dat a fost realizat în Clinica Institutului de Cardiologie pe un lot de 120 de pacienți cu angină pectorală stabilă supuși angioplastiei, în care au predominat bărbații (80%). În funcție de

obiectivul trasat au fost formate și explorate mai multe loturi pentru a demarca concludent particularitățile stresului oxidativ la pacienții expuși PCI și relației acestuia cu diferiți factori.

Evaluarea stresului oxidativ s-a efectuat prin intermediul markerilor principali circulanți (dialdehida malonică, catalaza, superoxid-dismutaza, ceruloplasmina și albumina ischemic modificată), determinați la pacienții incluși în studiu la perioada preintervențională și postintervențională (primele 24 de ore după PCI, precum și la distanța de 1, 3, 6 și 12 luni).

Evaluarea disfuncției endoteliale a avut la bază determinarea în sânge a conținutului de oxid nitric, iar intensitatea răspunsului inflamator s-a apreciat prin nivelul circulant al proteinei C reactive înalt senzitive (PCR-hs). În calitatea de markeri ai leziunii miocardice s-au utilizat valorile troponinei T (TnT) și ale creatinkinazei, fracția mitocondrială (CK- MB).

Rezultatele studiului nostru indică asupra activării stresului oxidativ la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși PCI, relevante în acest sens fiind modificările preprocedurale ale DAM, catalazei și SOD, care devin mai accentuate în primele 24 de ore după angioplastie și deși către luna 6 se decelează o atenuare a activității statusului prooxidant, aceasta se intensifică la distanța de 12 luni. Pacienții cu devieri mai pronunțate ale markerilor stresului oxidativ au un risc mai mare de a dezvolta ECVM după PCI. Astfel se completează viziunea bazată pe legătura dintre defensiva antioxidantă și evoluția cardiovasculară agravată după angioplastie. Un alt aspect consolidat constă în demonstrarea eficienței superioare a administrării postprocedurale a simvastatinei în doză de 40 mg/zi precedate de o încărcătură înainte de PCI în doza de 80 mg.

Pentru prima dată în Republica Moldova s-a demonstrat fezabilitatea stenturilor acoperite cu simvastatină vizavi de markerii stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației sistemice comparabilă și chiar mai eficientă față de stenturile BMS și DES. Experința mondială a utilizării stenturilor IRIST este foarte limitată, de aceea rezultatele obținute au un impact concludent privind acumularea dovezilor în acest sens.

C o n c l u z i i

1. Conform cercetărilor noastre pretratamentul cu 80 mg, precum și doza de 40 mg de simvastatină oferă o protecție periprocedurală mai mare a miocardului comparativ cu doza de 20 mg administrate post PCI, atestată de absența modificărilor markerilor alterării miocardice (CK-MB, TnT și AIM). Aceste rezultate sunt concordante cu cele ale altor studii din literatura de specialitate.
2. În acest studiu, activarea stresului oxidativ la pacienții cu angină pectorală stabilă se atestă deja la etapa pre-PCI printr-un nivel ridicat al markerilor acestuia (AIM și DAM). Elevarea lor este mai pronunțată în primele 24 ore după procedură, manifestând o creștere a AIM și

- DAM. Pretratamentul cu 80 mg de simvastatină și doza de 40 mg de simvastatină atenuază mai concludent activarea stresului oxidativ față de doza de 20 mg administrată post-PCI.
3. Pacienții cu angină pectorală stabilă incluși în studiu prezentau la etapa pre-PCI un statut antioxidant (Cp, CAT, SOD) scăzut, statistic semnificativ, față de lotul de referință. În urma revascularizării prin angioplastia coronariană și administrării simvastatinei s-a înregistrat o îmbunătățire a statutului antioxidant, îndeosebi până la etapa 6 luni, indiferent de doza administrată.
 4. Studiul dat a relevat impactul traumatic al procedurii de PCI manifestat prin creșterea semnificativă în primele 24 ore după PCI a nivelului PCR-hs față de etapa preintervențională la pacienții din toate trei loturi. Atenuarea inflamației prin reducerea semnificativă a indicelui PCR-hs s-a produs chiar în prima lună de tratament, indiferent de doza statinei. La etapele următoare, inflamația a înregistrat un regres în toate loturile, nivelul PCR-hs fiind sub 5 mg/l. Ponderea pacienților cu un efect antiinflamator mai vădit, exprimat prin PCR-hs <2 mg/l, la 12 luni după intervenție a fost mai înaltă în loturile cu doze mai mari de statine.
 5. În acest studiu, incidența evenimentelor cardiovasculare majore pe parcursul a 12 luni după PCI a fost mai redusă în loturile cu administrarea a 80 mg de simvastatină pre-PCI și o doză zilnică de 40 mg de simvastatină vs lotul cu 20 mg de simvastatină post-PCI (0% vs 9,66% $p < 0,05$). Rata ECVM post-PCI în lotul pacienților cu implantarea stenturilor DES a fost mai joasă vs loturile cu implantarea stenturilor BMS și IRIST (2,76% vs 6,26% și 18,75%).
 6. Conform rezultatelor studiului, ameliorarea disfuncției endoteliale, estimată după creșterea cantității de oxid nitric circulant, după 3 luni de tratament se înregistrează la toți pacienții tratați cu statine, mai evidentă pentru dozele mai mari. După 6 luni de tratament cu simvastatină a fost constatată creșterea nivelului de oxid nitric cu 41,4% în lotul I, cu 24% în lotul II și cu 88,3% în lotul III.
 7. Conform datelor studiului realizat, impactul traumatic al angioplastiei a determinat o activare semnificativă a markerilor stresului oxidativ și inflamației, indiferent de tipul și lungimea stentului implantat. Stentul acoperit cu simvastatină a asigurat o protecție mai sigură împotriva stresului oxidativ și inflamației, dovadă servind atenuarea creșterii nivelului DAM și micșorarea nivelului PCR-hs chiar din primele 24 ore după intervenție și menținerea nivelurilor înalte de oxid nitric la acești pacienți față de cei la care statina a funcționat doar sistemic. Nu au fost obținute beneficii suplimentare, în termeni de reducere a evenimentelor cardiovasculare majore, la folosirea stentului cu statină, asociat cu administrarea a 20 mg de statină post-PCI.

8. Rezultatele studiului au arătat că în pofida tolerabilității bune și inofensivității simvastatinei, complianța pacienților la administrarea acesteia scade treptat de la 82,4% în prima lună de tratament până la 54,4% după 12 luni de tratament.
9. Problema științifică soluționată a permis de a stabili pentru practica și știința medicală eficiența diferitor doze și modalități de administrare a simvastatinei în atenuarea stresului oxidativ și prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore imediate și tardive la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși PCI. Studiul realizat a permis compararea datelor în funcție de aplicarea diferitor tipuri de stenturi, inclusiv a stentului acoperit cu simvastatină.

R e c o m a n d ă r i p r a c t i c e

- Administrarea simvastatinei a influențat benefic asupra parametrilor stresului oxidativ (creșterea nivelului markerilor antioxidanți și diminuarea celor prooxidanți), disfuncției endoteliale (elevarea nivelului NO) și inflamației (scăderea nivelului PCR/PCR-hs) la pacienții supuși angioplastiei coronariene. Din aceste considerente, tratamentul cu statine trebuie prescris tuturor pacienților supuși procedurii de angioplastie coronariană, de preferat în doze mari.
- Beneficii suplimentare pot fi obținute în cazul pretratamentului cu doză înaltă de statină (80 mg), administrată minim cu 12 ore înainte de angioplastie.
- Menținerea unei complianțe bune la tratamentul cu statine ar putea asigura o dinamică pozitivă a markerilor biochimici și o evoluție clinică favorabilă după PCI. Complianța la tratament poate fi sporită prin vizitele mai frecvente la medic, cel puțin odată la 3 luni pe parcursul primului an după angioplastia coronariană.

BIBLIOGRAFIE

1. Stone GW, Rizvi A, Newman W. et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. În: N Engl J Med., 2010, 362, 1663-74.
2. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della D, et al. Riva Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. În: Lancet, 2012, 379, p. 1393 - 1402.
3. Whitbeck M, Applegate R. Second Generation Drug-Eluting Stents: A Review of the Everolimus-Eluting Platform. În: Clin Med Insights Cardiol. 2013, vol. 7, p.115–126.
4. Lee R, Margaritis M, Channon KM, et al. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. În: Curr Med Chem., 2012, 19, 2504-20.

5. Ramón R., Matías L., Felipe F., Daniel H. Oxidative Stress-Related Biomarkers in Essential Hypertension and Ischemia-Reperfusion Myocardial Damage. În: Disease Markers. 2013, vol. 6, nr. 35, p.773–790.
6. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. În: Circ J., 2009, vol. 73, nr. 3, 411-8.
7. Ota H, Eto M, Kano MR et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. În: Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2010, 30 (11), 2205-11.
8. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C et al. The role of nitric oxide on endothelial function. În: Curr Vasc Pharmacol., 2012, vol.10, nr.1, p. 4-18.
9. Psarros C, Economou E, Koutsilieris M, et al. Statins as Pleiotropic Modifiers of Vascular Oxidative Stress and Inflammation. În: The Journal of Critical Care Medicine, 2015, vol.1, nr. 2, p. 43-54.
10. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. În: Int J Biol Sci, 2013, 9 (10), p.1057-1069.
11. **Dumanschi C.** Particularitățile parametrilor stresului oxidativ și efectele simvastatinei în funcție de stentul utilizat. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2015, 1(46), p.141-145. Categoria B.
12. Lee R, Margaritis M, Channon KM, et al. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. În: Curr Med Chem., 2012, nr. 19, 2504-20.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Articole în diferite reviste științifice.

1.1 În reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

1. **Dumanschi C.** Stresul oxidativ după intervențiile coronariene percutane. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2012, nr. 4 (36), p.243-246. Categoria B.
2. Grosul I, Panfile E, **Dumanschi C**, Ciobanu L. Evidențierea particularităților evoluției clinice la pacienții supuși procedurii de revascularizare coronariană în dependență de statutul inflamator. Sănătate publică, economie și management în medicină, 2013 nr.3(48), p. 201-205. Categoria B.
3. Revenco V., **Dumanschi C.**, Grosu A. Особенности патогенеза атеросклероза. Роль Симвалимита в лечении дислипидемий. Curierul medical, 2007, nr. 5 (299), p.52-55. Categoria B.

4. Dumanschi C. Efectul statinelor asupra oxidului nitric în perioada precoce și tardivă după angioplastia coronariană. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2014, nr. 4 (45). p. 44-49. Categoria B.

5. Dumanschi C. Antioxidant effects of statins in patients after coronary angioplasty. Curierul medical. 2015, nr.1 (58), p.11-16. Categoria B.

6. Dumanschi C. Particularitățile parametrilor stresului oxidativ și efectele simvastatinei în funcție de stentul utilizat. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2015, 1 (46), p.141-145. Categoria B.

7. Dumanschi C. Analize asupra noilor generații de stenturi coronariene. Curierul medical. 2015, nr.1 (58), p.41-44. Categoria B.

8. Bezer G., Vudu L., Dumanschi C., Simionov L. Tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul, inclusiv cu statine a hipotiroidiei primare. Curierul medical 2015, nr. 2 (58), p. 40-45. Categoria B.

2. Materiale/ teze la forurile științifice.

2.1 Conferințe internaționale (peste hotare):

1. Panfile E., Ciobanu L., Dumanschi C., Lazu M., Ivanov V. Modificările ale PCR-hs în intervențiile percutane la diverse grupe de pacienți cu angor pectoral stabil. The 52 National Congress of Cardiology October 3-5, 2013, Sinaia. p.175-176.

2. Grosul I., Simionov L., Dumanschi C., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I. Dozele mici de statină în prevenția secundară la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate. The 53 National Congress of Cardiology October 2-4, 2014, Sinaia. p.242-243.

3. Dumanschi C. Воспалительный ответ и рестеноз после коронарной ангиопластики стентом с высвобождением статины. Вопросы неотложной кардиологии 2014 от науки к практике. VII Всероссийский форум. p. 44.

4. Cobet V., Panfile E., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Dumanschi C., Simionov L., Lazu M., Popovici M. The TNF-alpha ET-1 inhibition mitigates ischemia-reperfusion impact in diabetes induced heart failure. European Journal of Heart Failure (The 2-nd World Congress on Acute Heart Failure), 2015, vol. 17 (Suppl. 1), p. 238.

5. Ciobanu L., M. Popovici M., Costin S., Cobet V., Popovici I., Ivanov V., Dumanschi C., Lazu M., Semionov L. Morphological and circulatory markers of the in-stent restenosis: matching and relevance. ESC Congress 2015. Abstract 82359.

2.2 Conferințe naționale

1. Panfile E., Ivanov V., Grosul I., Dumanschi C., L. Ciobanu. Major cardiovascular events and inflammation amongst patients that underwent percutaneous coronary intervention with stent implantation, Archives of the Balkan Medical Union, Simpozionul Cardiologie, 22-24 septembrie 2013, nr.3, vol.48, p.94-95.

ADNOTARE

Dumanschi Carolina, „Evaluarea tratamentului cu simvastatină asupra stresului oxidativ la pacienții supuși angioplastiei coronariene”. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2015.

Lucrarea este expusă pe 173 pagini și constă din introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie cu 195 surse. Materialul ilustrativ include 42 de tabele și 24 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: statine, angioplastie coronariană percutanată, restenoză, stres oxidativ, evenimente cardiovasculare majore.

Domeniul de studiu: cardiologie.

Scopul: Evaluarea eficacității statinelor în prevenirea și tratamentul alterărilor coronariene în urma procedurilor intervenționale cu implant de stent.

Obiectivele lucrării: Determinarea markerilor alterării miocardului după angioplastia coronariană. Dinamica markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în perioada imediată și la distanță de la angioplastia coronariană (PCI). Aprecierea efectelor diferitor doze și modalități de administrare a statinelor precum și a tipului de stent utilizat (metalic sau farmacologic activ) asupra markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației. Evaluarea evenimentelor cardiovasculare majore în perioada imediată și la distanță de la angioplastia coronariană.

Noutatea și originalitatea științifică: Au fost obținute informații suplimentare despre mecanismele patogenetice ale alterărilor vasculare provocate de angioplastia coronariană, rolul stresului oxidativ și inflamației în evoluția acestui proces. Pentru prima dată în țara noastră a fost studiată posibilitatea protecției periprocedurale vasculare și miocardice cu diferite scheme, doze și modalități de administrare a statinelor, inclusiv local (stent acoperit cu statine).

Problema științifică soluționată: Angioplastia coronariană este însoțită de creșterea parametrilor stresului oxidativ, de activarea inflamației și a disfuncției endoteliale.

Semnificația teoretică: Au fost obținute evidențe privind efectul pozitiv al statinelor asupra stresului oxidativ, parametrilor inflamației și disfuncției endoteliale, precum și asupra evenimentelor cardiovasculare majore

Valoarea aplicativă a lucrării: Dozele mari de simvastatină, 80 mg administrate cu 12 ore până la angioplastie precum și acțiunea locală a acesteia, sunt mai eficiente în reducerea stresului oxidativ și dezvoltarea inflamației decât dozele mici.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului au fost aprobate ca valoare științifică și implementate în activitatea curativă curentă a IMSP Institutul de Cardiologie.

РЕЗЮМЕ

Думански Каролина, „Оценка влияния симвастатина на оксидативный стресс при лечении больных после коронарной ангиопластики ". Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинев, 2015.

Работа написана на 173 страницах, состоит из введения, 4 разделов, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 195 источников и включает 42 таблиц, 24 рисунка. Результаты исследования опубликованы в 14 научных работах.

Ключевые слова: статины, чрескожная коронарная ангиопластика, рестеноз, оксидативный стресс, основные сердечно-сосудистые события.

Область исследования: кардиология.

Цель: Оценка эффективности статинов в профилактике и лечении коронарных изменений после интервенционных процедур с имплантацией стента.

Задачи исследования: Определение маркеров повреждения миокарда после коронарной ангиопластики. Динамика маркеров оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и воспаления в ближайшем и отдаленном периоде после коронарной ангиопластики. Изучение влияния различных доз и режима приема статинов, и так же типа используемого стента (металлический или медикаментознопокрытый) на вышеупомянутые маркеры. Оценка основных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдаленном периоде после коронарной ангиопластики.

Новизна и оригинальность исследования: Результаты данного исследования позволили глубже понять патогенетические механизмы изменений в коронарных артериях, вызванных ангиопластикой с имплантацией стента, роль оксидативного стресса и воспаления в процессе их развития. Впервые в нашей стране, были сделаны попытки предупреждения повреждения миокарда и коронарных артерий используя различные схемы и дозы статинов, в том числе на локальном уровне (стент покрытый с статинами).

Разрешенная научная проблема: коронарная ангиопластика сопровождается повышением уровня параметров оксидативного стресса, активизацией воспаления и эндотелиальной дисфункцией.

Теоретическая значимость: Были получены данные о положительном влиянии статинов на оксидативный стресс, показатели воспаления и эндотелиальную дисфункцию, а так же на основные сердечно-сосудистые события после коронарной ангиопластики.

Практическая значимость работы: Более высокие дозы, прием 80 мг за 12 часов до ангиопластики, а так же местное воздействие симвастатина более эффективны чем малые дозы в отношении уменьшения окислительного стресса и развития воспаления.

Результаты внедрения: Результаты исследования были оценены как научно значимые и внедрены в текущую деятельность Института Кардиологии.

SUMMARY

Dumanschi Carolina, ,, Evaluation of simvastatin on oxidative stress in patients undergoing coronary angioplasty ". PhD thesis in Medical Sciences . Chişinău, 2015.

The thesis is exposed on 173 pages and consists of introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations, bibliography from 195 sources. Illustrative material includes 42 tables and 24 figures. The obtained results are published in 14 scientific works.

Key words: statins, percutaneous coronary intervention, restenosis, oxidative stress, major cardiovascular events.

Domain of research: cardiology.

Goal: Evaluation of the effectiveness of statins in the prevention and treatment of coronary alterations after interventional procedures with stent implantation.

Objectives of research: Determination of the altered myocardial markers after coronary angioplasty with stent implantation. Dynamics of markers of oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation in the immediate and late period after coronary angioplasty (PCI). Assessment of the effects of different doses and the application ways of statins and the influence of the type of stent used (metal or coated) on appointed markers. Evaluation of major cardiovascular events in the immediate and late period after coronary angioplasty.

Novelty and originality of research: The study brought further evidence on pathogenetic mechanisms targeting vascular alterations caused by coronary angioplasty, the role of oxidative stress and inflammation in the evolution of this process. In this study, for the first time in our country, attempts of myocardial and vascular periprocedural protection with various schemes and doses of statins administration have been made, including locally (stent coated with statins).

Scientific problem solved: Coronary angioplasty is accompanied by an increase of parameters of oxidative stress, activation of inflammation and endothelial dysfunction.

Theoretical value: Evidence of the positive role of statins on oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction parameters, and on major cardiovascular events have been obtained.

Applied value: High doses, 80 mg given 12 hours before the angioplasty, as well as local action of simvastatin are more effective than low doses in reducing oxidative stress and inflammation development.

Practical implementation: The study results were estimated as scientific valuable and have been implemented in current curative activity of the Institute of the Cardiology.

DUMANSCHI CAROLINA

**EVALUAREA TRATAMENTULUI CU SIMVASTATINĂ ASUPRA STRESULUI
OXIDATIV LA PACIENȚII SUPUȘI ANGIOPLASTIEI CORONARIENE**

321.03 – Cardiologie

AUTOREFERATUL
tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 7.09.2015

Formatul hârtiei: 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tirajul: 40 ex.

Coli de tipar: 1,9

Comanda nr. 13

Universitatea de Stat de Educație Fizică și Sport str. A. Doga 22