

**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**

**Teză de doctor în științe medicale**

***321.03. Cardiologie***

Conducător științific:	doctor habilitat în științe medicale profesor cercetător IVANOV Victoria
Consultant științific:	doctor habilitat în științe medicale conferențiar cercetător POPOVICI Ion
Autorul:	DUMANSCHI Carolina

**Chișinău, 2015**

**© Dumanschi Carolina, 2015**

## CUPRINS

<b>ADNOTARE</b> (română, rusă, engleză)	5
<b>LISTA ABREVIERILOR</b>	8
<b>INTRODUCERE</b>	10
<b>1. STRESUL OXIDATIV DUPĂ INTERVENȚIILE CORONARIENE PERCUTANATE. MECANISMELE PLEIOTROPIEI SIMVASTATINEI</b>	18
1.1. Angioplastia coronariană: aspecte generale. Complicațiile angioplastiei coronariene	18
1.2. Stresul oxidativ și implicarea lui în patologia cardiovasculară	24
1.3. Statinele și mecanismele acțiunilor pleiotrope, inclusiv antioxidante	30
1.4. Generațiile noi de stenturi. Noile așteptări privind diminuarea complicațiilor după angioplastia coronariană	40
1.5. Concluzii la capitolul 1	44
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE</b>	45
2.1. Materialul și designul cercetării	45
2.2. Metodele de cercetare utilizate în studiu	49
2.3. Particularitățile evoluției parametrilor biochimici și instrumentali în lotul general de studiu	56
2.4. Medicația administrată și complianța la tratament în loturile de studiu	59
2.5. Parametrii instrumentali utilizați în lotul general de studiu	61
2.6. Concluzii la capitolul 2	64
<b>3. INFLUENȚA SIMVASTATINEI ASUPRA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV, DISFUNȚIEI ENDOTELIALE ȘI INFLAMAȚIEI ÎN DEPENDENȚĂ DE DOZA ADMINISTRATĂ</b>	66
3.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu	66
3.2. Particularitățile parametrilor biochimici în raport cu doza simvastatinei	67
3.3. Evoluția parametrilor stresului oxidativ și a disfuncției endoteliale	74
3.4. Dinamica markerilor inflamației în funcție de doza simvastatinei	81
3.5. Incidența evenimentelor cardiovasculare în diferite scheme de administrare a simvastatinei	85
3.6. Concluzii la capitolul 3	87
<b>4. APRECIEREA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV, DISFUNȚIEI ENDOTELIALE ȘI INFLAMAȚIEI ÎN DEPENDENȚĂ DE TIPUL, PRESIUNEA DE UMFLARE ȘI LUNGIMEA STENTULUI IMPLANTAT</b>	89

4.1. Caracteristica loturilor de studiu	89
4.2. Particularitățile parametrilor lipidici în funcție de stentul utilizat	92
4.3. Evoluția markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației	94
4.4. Rata evenimentelor cardiovasculare majore în dependență de stentul utilizat	102
4.5. Dinamica markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în funcție de presiunea de umflare a stentului	104
4.6. Evoluția parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în funcție de lungimea stentului	106
4.7. Concluzii la capitolul 6	109
<b>SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE</b>	110
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE</b>	120
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	123
<b>ANEXE</b>	139
ANEXA 1. CHESTIONAR MEDICAL AL PACIENTULUI	140
ANEXA 2. ACT DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ	170
ANEXA 3. ACT DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ ÎN INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE	171
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RESPONSABILITĂȚII</b>	172
<b>CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI</b>	173

## 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 nivelului 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.

## LISTA ABREVIERILOR

AD	-atriu drept	ET-1	-factorului de contractare derivat din endoteliu
ADMA	-dimetilarginin asimetric		
AES	-stent cu eliberare de atorvastatină		
AGEs	-produsele finale de glicozilare	FCC	-frecvența contracțiilor cardiace
AIM	-albumina ischemic modificată	FE	-fracție de ejeție
ALT	-alaninaminotransferaza	FFR	-flux fracționat rezervă
ARNm	-acid ribonucleic mesager	HDL	-lipoproteine cu densitate înaltă
AS	-atriu stâng	HDL-C	-HDL-colesterol
AST	-aspartataminotransferaza	HMGCoA	-3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
AVC	-accident vascular cerebral		
BH4	-tetrahidrobiopterină 4	HTA	-hipertensiune arterială
BMS	-stenturi metalice	IC	-insuficiență cardiacă
CABG	-by-pass aortocoronarian	ICAM-1	-molecula de adeziune intercelulară - 1
CAT	-catalaza		
CES	-stent cu eliberare de cerivastatină	IEC	-inhibitorii enzimei de conversie
CF	-clasa funcțională	IL	-interleukina
CK-MB	-creatinkinaza fracția MB	IMC	-indicele masei corporale
CK-totală	-creatinkinaza totală	IVUS	-ultrasonografia intravasculară
COX 2	-ciclooxigenaza 2	LDL	-lipoproteine cu densitate joasă
Cp	-ceruloplasmina	LDL-C	-LDL-colesterol
CT	-colesterol total	LSN	-limita superioară normală
CVS	-cardiovascular	MCP-1	-proteina chemoatractantă monocitară - 1
DAM	-dialdehida malonică		
DES	-stenturi farmacologic active	METs	-echivalent metabolic
DTD VS	-diametrul telediastolic al ventriculului stâng	MMP	-metaloproteinaze matriciale
DTS VS	-diametrul telesistolic al ventriculului stâng	NADPH	-nicotinamid adenin dinucleotid fosfat
ECG	-electrocardiograma	NBT	-tetrazolium nitroblue
ECO CG	-ecocardiografie	NF-κB	-factorul nuclear kappa B
ECVM	-evenimente cardiovasculare majore	NO	-oxid nitric
EES	-stent cu eliberare de everolimus	PCI	-intervenție coronariană percutanată
eNOS	-NO sintetaza endotelială	PCR	-proteina C reactivă



PCR-hs	-proteina C reactivă înalt senzitivă
PDGF	-factorul de creștere derivat plachetar
PES	-stent cu eliberare de paclitaxel
PPVS	-peretele posterior al ventriculului stâng
QCA	-angiografia coronariană cantitativă
RAGE	-receptorii pentru AGEs
RIS	-restenoza intrastent
RVȚ	-revascularizarea vasului țintă
SCA	-sindrom coronarian acut
SimvES	-stent cu eliberare de simvastatină
SIV	-sept interventricular
SOD	-superoxid dismutaza
sRAGE	-receptorii solubili pentru AGEs
SRO	-specii reactive de oxigen
SUA	-Statele Unite ale Americii
TA	-tensiune arterială
TAD	-tensiunea arterială diastolică
TAS	-tensiunea arterială sistolică
TG	-trigliceride
TGF- $\beta$	-factorul de creștere $\beta$
TNF- $\alpha$	-factorul de necroză tumoral- $\alpha$
TnT	-troponina T
VCAM-1	-molecula 1 de adeziune celulară vasculară
VD	-ventricul drept
VS	-ventricul stâng
W	-watt

## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța problemei abordate.** La nivel mondial, intervențiile coronariene percutanate (PCI) constituie strategia de revascularizare predominantă la pacienții cu boala coronariană [1]. Această procedură este sigură, prezentând o rată scăzută de complicații precum: infarctul miocardic periprocedural, tromboza stentului, restenoza intrastent, spasmul coronarian, disecția arterei coronare, fenomenul no-reflow, embolia gazoasă și embolizarea distală de material ateromatos.

Tromboza de stent și restenoza, alte două complicații ale PCI, sunt ținta cercetărilor științifice actuale. Tromboza de stent este o complicație rară, dar gravă a implantării de stent, deseori asociată cu moartea, sindromul coronarian acut sau aritmiile. Infarctul miocardic periprocedural poate avea un impact negativ asupra rezultatelor clinice imediate și la distanță de la PCI. De aceea, au fost elaborate diferite strategii de reducere a incidenței evenimentelor ischemice asociate cu PCI, axate în principal pe amplificarea tratamentului antitrombotic, cum ar fi utilizarea glicoproteinei IIb/IIIa, optimizarea încărcării cu clopidogrel, utilizarea noilor agenți antiplachetari [2].

Fiziopatologia bolilor cardiovasculare este complexă ca urmare a implicării multiplelor căi biologice. Reacțiile de oxidare și de reducere în sistemele biologice (reacțiile redox) reprezintă baza pentru numeroase mecanisme biochimice ale modificărilor metabolice. Stresul oxidativ apare atunci când există un dezechilibru între generarea de specii reactive de oxigen (SRO) și sistemele de apărare antioxidante din organism. SRO sunt recunoscute ca mediatori importanți ai creșterii și adeziunii celulare, diferențierii, îmbătrânirii și apoptozei. Antioxidanții nonenzimatici includ o varietate de molecule biologice, majoritatea exogene, cum ar fi acidul ascorbic (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferolul (vitamina E), carotenoizii, flavonoidele, polifenolii. Prima linie de apărare celulară împotriva prejudiciului oxidativ o formează enzimele antioxidante: superoxid dismutaza (SOD), glutatión peroxidaza și catalaza (CAT). SOD convertește anionul superoxid în  $H_2O_2$ , care este un substrat pentru CAT și glutatión peroxidază. Catalaza metabolizează  $H_2O_2$  până la apă și oxigen, iar glutatión peroxidaza reduce atât  $H_2O_2$ , cât și hidroperoxizii organici [3].

Considerată anterior o boală de acumulare lipidică, acum este percepută ca o boală inflamatoare a peretelui vascular care duce, prin diferite mecanisme, la formarea de plăci aterosclerotice. Stresul oxidativ joacă un rol-cheie în acest proces, deoarece promovează oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă [4]. S-a demonstrat că produsele secretate de țesutul adipos perivascular, cum ar fi adiponectina, pot avea efecte paracrine și endocrine asupra peretelui arterial prin atenuarea activității nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NADPH)

oxidazei și sintetazei endoteliale de oxid nitric (eNOS). Aceste acțiuni indică la rolul țesutului adipos de reglator al reacțiilor redox vasculare [5]. Un rol important în reglarea funcției vasculare revine eNOS [6]. SRO sunt implicate în patogeneza mai multor patologii cardiovasculare, printre care: hipertensiunea arterială, ateroscleroza, infarctul miocardic și restenoza după angioplastie sau by-pass [8]. PCI cauzează o eliminare crescută de SRO la nivelul teritoriului afectat al peretelui arterial cu implicare ulterioară în disfuncția endotelială [10].

Disfuncția endotelială prezintă o disbalanță între procesul de vasodilatație și cel de vasoconstricție. Vasodilatația este asigurată de către oxidul nitric (NO), cel mai puternic vasodilatator, sintetizat din aminoacidul L-arginina de către NO sintetaza endotelială (eNOS), prezentă în celulele endoteliale. În calitate de donator de electron este utilizat nicotinamid adenin dinucleotid fosfatul (NADPH). Pentru ca acest proces să se producă este imperativă prezența tetrahidrobiopterinei (BH4) [11]. Stenturile acoperite cu medicamente (DES) ar putea provoca disfuncția endotelială în vasele stentate. Sunt descrise mai multe mecanisme prin care DES-urile contribuie la disfuncția endotelială: reducerea biovalabilității substanțelor vasorelaxante (NO), răspuns inflamator, maturizarea incompletă a celulelor endoteliale progenitoare, toxicitatea directă a medicamentului din stent, toxicitatea polimerului, hipersensibilitatea, creșterea producției de radicali liberi [9,10]. Astfel, stenturile bazate pe medicamente cu acțiune antioxidantă ar putea oferi protecție țintită împotriva stresului oxidativ. Disfuncția endotelială ar putea provoca alterarea perfuziei post-PCI, provocând respectiv ECVM (evenimente adverse cardiovasculare majore) acute și tardive, inclusiv restenoza [12].

Restenoza după PCI este generată de reacția inflamatoare pe care organismul o declanșează ca răspuns la prezența unui corp străin. Studiile COMPARE, ENDEAVOR, SINTAX-LATE, SPIRIT IV au arătat că folosirea stenturilor farmacologice a scăzut rata de restenozare de la 25-30% (pentru stenturile metalice) până la mai puțin de 5% [7]. Pe lângă proliferarea neointimală și a celulelor musculare netede din vase (care duc la micșorarea progresivă a calibrului arterei stentate), în dezvoltarea restenozei pot fi incriminate și alte mecanisme precum: reendotelizarea stentului, rezistența/hiporăspunsul la antiplachetare, malapозиția stentului, bioincompatibilitatea materialului de stent, inflamația vasului local, stresul oxidativ și disfuncția endotelială locală.

Inducerea stresului oxidativ este unul din mecanisme probabile de alterare a perfuziei miocardice în urma procedurilor coronariene percutanate. Unele studii au raportat majorarea concentrației isoprostanelor-F2, produsul stabil al peroxidării lipidelor, în sângele colectat direct din sinusul coronarian după PCI, dar nu și după angiografiile diagnostice. Aceste date sugerează că angioplastiile coronariene sunt asociate cu creșterea stresului oxidativ corelat cu ischemia.

Formarea speciilor reactive de oxigen este echilibrată prin sistemul de antioxidare. Sporind această apărare prin terapii antioxidante am putea amplifica capacitatea mecanismelor naturale de protecție. Multiple studii au demonstrat că administrarea statinelor înaintea procedurii de PCI reduce riscul de infarct miocardic postprocedural. La pacienții, care nu au primit statine până la procedură, rata infarctului miocardic postprocedural a fost mai înaltă. Pe baza datelor acumulate la moment, Colegiul American de Cardiologie și Ghidul Asociației Americane de Cardiologie recomandă administrarea de rutină a statinelor până la procedura de PCI [22]. Astfel, o mai bună înțelegere a mecanismelor care stau la baza afecțiunilor cardiovasculare și a consecințele lor clinice reprezintă una dintre cele mai serioase provocări în medicină [23].

Statinele, inhibitori ai 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductazei, și-au demonstrat eficiența în prevenirea primară și secundară a bolilor coronariene. Proprietățile „pleiotrope” ale statinelor prezintă un interes deosebit datorită rolului lor în patofiziologia complicațiilor legate de stent. La folosirea statinelor s-a constatat o îmbunătățire a funcției endoteliale prin activarea producerii de NO vascular prin inducerea NO sintetazei endoteliale, inhibarea proliferării celulelor musculare netede din vase [13]. Statinele joacă un rol important și în stabilizarea plăcii aterosclerotice prin inhibarea oxidării lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-colesterol), prin efecte antiinflamatoare și de inhibare a funcției plachetare. Majoritatea studiilor au demonstrat eficacitatea statinelor și în prevenirea evenimentelor periprocedurale la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) [14, 18].

Efectele tratamentului cu statine asupra markerilor stresului oxidativ la pacienții cu patologie cardiovasculară au fost variabile. Efectul terapiei cu statine asupra stresului oxidativ nu este corelat cu efectul asupra profilului lipidic. În unele studii s-a înregistrat abilitatea statinelor de a reduce nivelul LDL-C oxidat și a dialdehidei malonice (DAM) circulante. După 21 zile de tratament cu simvastatină, atât în doze mici cât și în doze mari, s-a constatat descreșterea nivelului DAM [24]. Efectele statinelor în reducerea mortalității și incidenței evenimentelor cardiovasculare sunt datorate proprietăților hipolipemice și celor antioxidante precum și capacității reglatoare asupra expresiei și activității eNOS. Prejudiciul adus endoteliului inițiază procesul de aterogeneză. Disfuncția endotelială, o manifestare timpurie a unui astfel de prejudiciu, este asociată cu o vasoconstricție paradoxală la acetilcolină, cauzată de insuficiența în eliberarea și activitatea oxidului nitric (NO). Răspunsurile vasomotorii anormale, dependente de endoteliu, duc la progresia pe termen lung a aterosclerozei și a evenimentelor coronariene asociate la scurt timp după intervenții chirurgicale vasculare. Prin urmare, nu este

surprinzător faptul că în ultimii ani abilității statinelor de a îmbunătăți funcția endotelială, un efect de clasă, i se acordă o atenție sporită [25].

Administrarea statinelor în doze de încărcare înainte de PCI asigură protecție miocardică prin inhibarea stresului oxidativ. Terapia cu statine pe termen scurt a ameliorat funcția endotelială și a sporit perfuzia miocardică [26]. Studiile experimentale au arătat că statinele reduc atât răspunsul inflamator, cât și hiperplazia neointimală după angioplastie. În studiile, care au utilizat stentul acoperit cu simvastatină (SimvES), s-a înregistrat o scădere semnificativă a îngroșării neointimale în comparație cu BMS. Simvastatina pare să fie promițătoare în prevenirea restenozei intrastent datorită proprietăților antiinflamatoare și antiproliferative, diversității mai mari a mecanismelor fiziologice de acțiune, comparativ cu alte medicamente utilizate curent în DES-uri, deoarece proprietățile antirestenoză ale acesteia nu interferează semnificativ cu reendotelizarea [27]. În 2010 a fost experimentat pe animale un nou stent fără polimer cu eliberare de cerivastatină (CES). Spre deosebire de stentul bazat pe polimer cu eliberare de paclitaxel (PES) folosit în prezent, noul stent bioabsorbabil CES a demonstrat o inhibare neointimală eficientă, cu toxicitate vasculară scăzută și cu păstrarea funcției vasomotorii în arterele iliace [28].

Endoteliul prezintă o importanță substanțială pentru dezvoltarea generațiilor noi de stenturi, cu implicare asupra stresului oxidativ, și o nouă țintă în prevenirea restenozei [30]. Astfel stenturile bazate pe medicamente cu acțiune antioxidantă (cum ar fi statinele) ar putea fi mai eficiente, asigurând protecție țintită împotriva stresului oxidativ.

**Scopul și obiectivele tezei.** *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.

**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;
- Вопросы неотложной кардиологии 2014 от науки к практике. VII Всероссийский форум;
- Heart Failure 2015/2nd World Congress on Acute Heart Failure, Spania, Sevilla, 2015;
- Congresul European de Cardiologie, Marea Britanie, Londra, 2015.

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.

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

**Sumarul compartimentelor 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.

**În Capitolul 1 "Stresul oxidativ după intervențiile coronariene percutanate. Mecanismele pleiotropiei simvastatinei"** sunt expuse informații de ultimă oră selectate din literatura de specialitate cu referire la efectele pleiotrope ale statinelor la pacienții supuși angioplastiei coronariene. Este realizată o analiză complexă a particularităților epidemiologice ale bolilor cardiovasculare. Sunt prezentate istoricul, epidemiologia și etiopatogenia aterosclerozei. Este scos în evidență rolul radicalilor liberi de oxigen, disfuncției endoteliale și inflamației în declanșarea modificărilor morfologice, asociate aterosclerozei. Sunt descrise complicațiile PCI cu implant de stent, precum tromboza intrastent și restenoza, cauzele și mecanismele posibile ale acestora, impactul stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației asupra procedurii de PCI, modificările la nivel molecular care însoțesc stresul oxidativ. Sunt descrise noile generații de stenturi (stenturile cu eliberare de statine).

**În Capitolul 2 „Materialul și metodele de cercetare”** se descrie metodologia, designul cercetării și subiecții cercetați. Studiul a fost efectuat cu participarea a 120 de pacienți cu angină pectorală stabilă eligibili pentru angioplastia coronariană cu implantarea stentului. Studiul a fost efectuat în anii 2012-2014 și a constat din 5 vizite: post-PCI, 1, 3, 6 și 12 luni. Sunt descrise metodele de utilizare și de apreciere a datelor obținute prin instrumentele clinico-paraclinice de evaluare a pacienților după angioplastia coronariană. Prelucrarea datelor primare a fost efectuată în secția de asigurare matematică a Institutului de Cardiologie. Statistic semnificative au fost considerate diferențele cu valoarea  $p < 0,05$ . Sunt descrise caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu și interpretate datele evaluării acestora prin instrumente clinice și paraclinice.

**În Capitolul 3 „Influența simvastatinei asupra parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în funcție de doza administrată”** sunt expuse particularitățile indicilor paraclinici la pacienții supuși angioplastiei coronariene. Este reflectată influența simvastatinei asupra parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în funcție de doza administrată. Sunt aduse informații privind rata ECVM în toate cele trei loturi constituite după doza de simvastatină. Descrierea rezultatelor obținute este argumentată și reprezentată în figuri și tabele.

**În Capitolul 4 „Aprecierea parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în funcție de tipul, presiunea de umflare și lungimea stentului implantat”** este redată dinamica parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în funcție de tipul stentului implantat. De asemenea sunt prezentate ratele ECVM în loturile constituite după tipul stentului. Este abordată evoluția parametrilor markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în funcție de presiunea de umflare și lungimea stentului în primele 24



ore după PCI. Se descrie influența simvastatinei asupra parametrilor stresului oxidativ, inflamației la diferite lungimi și presiuni de umflare a stentului. Descrierea rezultatelor obținute este argumentată și reprezentată în figuri și tabele.

În **compartimentul final** al tezei sunt expuse concluziile și recomandările practice, bibliografia.

## **1. STRESUL OXIDATIV DUPĂ INTERVENȚIILE CORONARIENE PERCUTANATE.**

### **MECANISMELE PLEIOTROPIEI SIMVASTATINEI**

#### **1.1 Angioplastia coronariană: aspecte generale. Complicațiile angioplastiei coronariene**

Boala coronariană este principala cauză de deces și de invaliditate în țările dezvoltate. Conform datelor ultimului raport statistic privind bolile cardiovasculare (CVS), publicat în 2012 de către European Cardiovascular Disease Statistics, împreună cu European Heart Network și European Society of Cardiology, anual aceste boli provoacă peste 4 milioane de decese în Europa și 1,9 milioane în Uniunea Europeană (UE), ceea ce constituie 47% din totalul deceselor din Europa și de 40% din UE. Ratele mortalității cardiovasculare sunt, în general, mai mari în Europa Centrală și de Est [32].

Gestionarea inițială a bolii coronariene include modificarea stilului de viață și terapia medicamentoasă, care au ca scop reducerea ischemiei miocardice și prevenirea infarctului miocardic. Întrucât mulți pacienți rămân simptomatici, au fost dezvoltate metode mecanice de îmbunătățire a fluxului de sânge coronarian - revascularizarea coronariană [32]. În 1964 au fost efectuate primele proceduri de revascularizare miocardică prin by-pass aorto-coronarian (CABG), iar treisprezece ani mai târziu prima intervenție coronariană percutanată (PCI). Între timp PCI a devenit una dintre cele mai utilizate intervenții terapeutice în boala coronariană, iar progresul a dus la un declin constant a evenimentelor adverse periprocedurale, la rezultate excelente în ambele tehnici de revascularizare. Revascularizarea miocardică a fost supusă celor mai multe studii clinice randomizate (SYNTAX, CARD, FREEDOM, EXCEL, ISCHEMIA ș.a.) [33].

În 1979 Gruntzig și col. au publicat primul caz de angioplastie cu balon la 50 de pacienți. Succesul intervenției a fost temperat de incidența relativ ridicată a restenozelor, de multe ori cu simptome recurente care au necesitat intervenții repetate. În 1985, Palmaz și colab. au publicat utilizarea cu succes la câini a unui stent metalic endovascular pentru a preveni restenoza și a limita remodelarea negativă de mai târziu. În același an, Sigwart și colab. au implantat la om stenturi din oțel inoxidabil. Până la sfârșitul anilor 1990 stenturile au fost integrate în majoritatea procedurilor de angioplastie coronariană percutanată (PCI). Datorită eficacității lor superioare în comparație cu angioplastia cu balon, astăzi stenturile sunt utilizate în peste 90 % din procedurile de PCI [34, 35].

La nivel mondial, intervențiile coronariene percutanate (PCI) pentru tratamentul bolilor arterelor coronare sunt în creștere continuă, constituind strategia de revascularizare predominantă la pacienții cu boala coronariană. Pacienții cu implant de stenturi contemporane pot fi

diagnosticați prin rezonanță magnetică nucleară în orice moment după implantare [36]. La astfel de pacienți nu este indicată profilaxia cu antibiotice înaintea procedurilor stomatologice sau invazive [37]. Eficacitatea PCI în comparație cu terapia medicamentoasă la pacienții cu angină pectorală stabilă a fost descrisă în mai multe trialuri clinici randomizate (COURAGE, MASS II, FAME-II), meta-analize și registre [33].

Întrucât cel mai mare risc pentru tromboza DES îl prezintă întreruperea timpurie a dublei terapii antiplachetare, este important să se determine înainte de implantarea DES dacă pacientul o va putea tolera și respecta. DES nu ar trebui utilizat în prezența barierelor financiare la continuarea dublei terapii antiplachetare pe un termen nelimitat, a impedimentelor sociale sau problemelor medicale care implică riscuri de sângerare sau nevoia de proceduri invazive sau chirurgicale, care, în anul următor ar duce la abandonul tratamentului cu antiagregante plachetare [38].

Definiția standard a trombozei intrastent a fost propusă de organizațiile academice ale SUA și Europei. Astfel, tromboza „definită sau confirmată” – prezența simptomelor sindromului coronarian acut sau confirmare angiografică. Tromboza „probabilă” – deces fără altă explicație sau infarct miocardic, care corespunde cu vasul afectat, pe parcursul a 30 de zile de la implantarea de stent, fără confirmare angiografică. Experții mai propun clasificarea trombozelor în: precoce (0-30 zile), tardive (>30 zile), foarte tardive (>12 luni). În studiul ACUITY, care a inclus 7162 de pacienți cu sindrom coronarian acut tratați prin implantare de stent, incidența trombozei intrastent precoce a fost de 0,9% [39]. Astfel, complicația cea mai de temut în legătură cu plasarea de stent coronarian este tromboza intrastent (apare la 0,5-1% dintre pacienți în decurs de 1 an), manifestată cel mai frecvent ca un infarct miocardic acut. Tratamentul în tromboza intrastent întotdeauna este o urgență și necesită repetarea PCI, deși reperfuzia optimă se obține numai la două treimi dintre pacienți. Ca urmare, rata mortalității la 30 de zile în tromboza intrastent variază de la 10% până la 25%. Circa 20% dintre pacienții cu o primă experiență de tromboză intrastent au avut un episod recurent timp de 2 ani [40]. Alte surse indică o tromboză intrastent acută asociată cu o rată de mortalitate de la 20% până la 45% [41]. Noile generații DES cu agenți antiproliferativi-limus au arătat eficacitate și siguranță avansată comparativ cu DES de prima generație și BMS. Noile generații de DES au îmbunătățit rezultatele în ceea ce privește decesul, infarctul miocardic și tromboza intrastent. Mai multe studii au raportat o scădere cu aproximativ 50% a riscului de tromboză intrastent în comparație cu primele generații de DES și BMS [33]. Reducerea trombozei intrastent se poate obține prin îmbunătățirea biocompatibilității stentului și a polimerului, folosind polimeri bioabsorbabili, eliminând polimerul în întregime și/sau utilizând modificările de suprafață ale stentului pentru a stimula

endotelizarea vasculară. În prezent multe dintre aceste modele sunt în curs de evaluare clinică. Datele celei de a doua generații de DES, inclusiv Xience V/Promus (eluting stent everolimus) și Endeavor (eluting stent zotarolimus), au demonstrat rate favorabile privind tromboza intrastent, comparativ cu prima generație DES [42, 43].

Terapia antiplachetară dublă, cu aspirină și tienopiridină, este în prezent recomandată pacienților după PCI. Clopidogrelul are, comparativ cu ticlopidina, o eficiență comparabilă cu un profil de siguranță îmbunătățit. La nivel mondial, terapia poststent cu aspirină și clopidogrel este standardul de îngrijire pentru majoritatea pacienților supuși PCI, cu BMS sau cu DES. La pacienții cu sindroame coronariene acute, ratele de tromboză intrastent au fost, de asemenea, reduse prin înlocuirea clopidogrelului cu antiagregante plachetare mai puternice, cum ar fi prasugrelul și ticagrelul, deși acest beneficiu se realizează la un timp de sângerare crescut [44]. În absența unor date prospective randomizate cu privire la extinderea duratei terapiei duble antiplachetare, recomandările actuale prevăd 6-12 luni de tratament pentru majoritatea pacienților după DES și mai puțin după BMS. Pentru pacienții tratați cu DES, supuși unui risc mai mare de sângerare, sunt recomandate terapii duble antiagregante plachetare de scurtă durată (minim 6 luni), iar pentru cei tratați cu BMS de la 2 până la 4 săptămâni, ideal fiind de 12 luni, mai ales în cazul pacienților cu sindroame coronariene acute [45].

**Mecanismele implicate în apariția restenozei intrastent și perspectivele tratamentului.** Dezvoltarea stenturilor coronariene a avut un impact major în cardiologia intervențională. Un dezavantaj pe termen lung al acestei metode este restenoza intrastent (RIS) [46]. Restenoza este îngustarea segmentului stentat și apare mai ales în perioada 3-12 luni de la plasarea stentului. De obicei este însoțită de simptome de angină recurentă, iar la aproximativ 10% dintre pacienți poate fi și un infarct miocardic acut. Restenoza după PCI apare ca urmare a reacției inflamatoare pe care organismul o declanșează ca răspuns la prezența unui corp străin [47]. Fiziopatologia restenozei este foarte complexă și nu a fost pe deplin elucidată. Restenoza este un răspuns dezadaptativ al arterei coronare la un prejudiciu indus în timpul PCI. Reculul elastic, formarea trombilor, inflamația, proliferarea celulară și formarea matricei extracelulare contribuie la pierderea în timp a lumenului post-PCI. Restenoza post-PCI este un rezultat negativ major pe termen lung al angioplastiei [48]. Deși s-au înregistrat progrese în îmbunătățirea ratei permeabilității vaselor post-PCI, restenoza rămâne o provocare. Identificarea factorilor implicați în fiziopatologia restenozei post-PCI este o strategie eficientă pentru a îmbunătăți rezultatele. Diferiți mediatorii inflamatori, precum proteina C reactivă, citokinele, moleculele de adeziune, au fost incriminați de participarea la fiziopatologia restenozei post-PCI.

Produsele finale de glicozilare avansată (AGEs), receptorii pentru AGEs (RAGE) și receptorii solubili pentru AGEs (sRAGE) sunt implicați în dezvoltarea aterosclerozei și restenozei [49]. Produsele finale de glicozilare avansată (AGEs) rezultă din glicarea neenzimatică și oxidarea proteinelor, lipidelor și acizilor nucleici. AGEs interacționează cu trei tipuri de receptori celulari (RAGE): full-length RAGE, N-truncated RAGE și C-truncated soluble receptor (sRAGE). Interacțiunea AGEs cu receptorii full-length RAGE amplifică expresia moleculelor de adeziune și a citokinelor, ceea ce duce la creșterea expresiei genelor pro-inflamatoare ale moleculelor de adeziune, citokinelor și factorului tisular [50], și la generarea de specii reactive de oxigen. Moleculele de adeziune, citokinele și speciile reactive de oxigen sunt antrenate în ateroscleroză, progresia leziunii și instabilitatea plăcii [51], iar AGEs și RAGE în ateroscleroza din diabetul zaharat. Higashi și colab. [52] au raportat că interacțiunea AGEs cu RAGE duce la secreția factorului de creștere- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), responsabil de migrarea celulelor endoteliale și formarea matricei extracelulare. sRAGE circulează în sânge și acționează ca o momeală pentru liganzii RAGE. Zucker a determinat prejudiciul umflării balonului în artera carotidă la șobolani cu diabet zaharat: creșterea nivelului de AGEs și producerea hiperplaziei neointimale. Administrarea de sRAGE până și după 21 de zile de la prejudiciu a redus creșterea neointimală și a celulelor musculare vasculare netede *in vitro* și proliferarea *in vivo* [53], și exprimarea proteinelor matricei extracelulare. Aceste date sugerează că AGEs și sRAGE joacă un anumit rol în hiperplazia neointimală. S-a constatat că concentrația de sRAGE în plasma pacienților cu boală arterială coronariană este mai mică decât la subiecții din grupul de control [54]. Rezultate similare au fost raportate de către McNair și colab. [55] la pacienții cu sindrom coronarian acut. Nivelurile serice mai mici de sRAGE au fost asociate cu niveluri mai ridicate AGEs, AGE/sRAGE și TNF- $\alpha$ . Nivelurile scăzute în ser de sRAGE și un nivel ridicat de AGEs și mediatori inflamatori s-ar face responsabili de boala coronariană. Autorii au mai raportat existența unei corelații negative între sRAGE și PCR-hs, și între sRAGE și TNF- $\alpha$ , cu sau fără sindrom coronarian acut. Aceste date sugerează că efectele adverse ale nivelurilor scăzute de sRAGE ar putea fi mediate de niveluri ridicate de PCR-hs.

Restenoza după angioplastia cu balon este diferită de restenoza intrastent (RIS) [56] și implică un recul elastic vascular timpuriu, remodelare negativă și formarea de neointimă. Reculul elastic are loc imediat, cu o pierdere de 34% din diametrul lumenului în 15 minute și până la 50% în final [57]. Remodelarea negativă apare ca urmare a îngroșării adventției și fibrozei. Stentarea elimină reculul elastic vascular și remodelarea negativă, iar RIS este în principal consecința formării neointimale. Formarea neointimei implică trei faze: trombotică, de recrutare și proliferativă [58]. În primele 24 de ore după PCI, placa aterosclerotică expune

elementele constitutive trombogenice, ceea ce duce la aderența plachetelor, activarea, agregarea și formarea trombilor bogăți în fibrină. Agregarea plachetară și aderența sunt accelerate în continuare din cauza deteriorării celulelor endoteliale ceea ce duce la generarea scăzută de agenți antitrombotici, cum ar fi oxidul nitric (NO), prostaciclina și activatorul tisular al plasminogenului. Faza de recrutare implică endotelizarea trombului și infiltrarea celulară, în primul rând de monocite, care se transformă în macrofage. Această fază durează 3-8 zile. Faza proliferativă începe în ziua a 8-a. Tromboxanul A<sub>2</sub>, serotonina și factorul de creștere derivat plachetar (PDGF) sunt eliberați de trombocitele activate și induc proliferarea celulelor musculare netede cu migrarea lor în trombul degenerat [59]. Remodelarea pozitivă apare la RIS. Restenoza este caracterizată prin hiperplazie neintimală și compresiune concentrică a stratului exterior al vaselor sanguine, care pot fi lezate de îngroșarea adventițială și cicatrice ca urmare a înlocuirii în matricea extracelulară a acidului hialuronic cu collagen [60].

Restenoza clinică este definită ca îngustare  $\geq 50\%$  și prezența unuia din următoarele simptome: antecedente pozitive de recurențe ale anginei pectorale, semne obiective de ischemie în repaus sau în timpul testului de efort (modificări ECG), teste de diagnosticare (rezerva anormală funcțională a vitezei fluxului coronarian, flux fracționat rezervă (FFR)  $< 0,80$ ; la ecografie intravasculară aria secțiunii transversale minime  $< 4 \text{ mm}^2$ ). Restenoza angiografică este definită și ca diametrul stenozei  $\geq 70\%$  chiar și în absența semnelor și simptomelor ischemice [61]. Pacienții diabetici sunt mai predispuși la restenoză decât non-diabeticii. Unii pacienți sunt predispuși genetic la restenoză [62].

#### **Predictorii/mecanismele RIS după BMS:**

- *Factorii ce depind de pacient:* diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, IC IV NYHA, nivelurile serice ridicate ale PCR, IL-6, scăzute ale IL-10.
- *Factorii ce depind de vasele coronare:* ocluzia cronică, afectarea arterei descendente anterioare, diametrul mic al vasului (până la 3 mm), leziunea lungă (peste 20 mm), tipul C al leziunii, leziunea la bifurcație, localizarea ostială.
- *Factorii ce depind de procedură:* diametrul mic poststentare, ruptura stentului, malapозиția stentului, stenturi multiple.

#### **Predictorii/mecanismele RIS după DES:**

- *Factorii ce depind de pacient:* sexul feminin, diabetul zaharat, insuficiența renală cronică sau hemodializa, stentare anterioară, după infarct miocardic, rezistența medicamentoasă sau hipersensibilitate la preparate.

- *Factorii ce depind de vasele coronare*: ocluzia cronică, restenoza intrastent, diametrul vasului mic (până la 2,75 mm), leziunea la bifurcație, leziune lungă, leziunea pe artera descendentă anterioară, calcificări severe sau tortuozitate, tip C al leziunii, leziune ostială.

- *Factorii ce depind de procedură*: diametrul mic poststentare, ruptura stentului, malapozitia stentului, supraexpandare poststentare, expansiune neuniformă a stentului [63].

Disfuncția endotelială ar putea provoca alterarea perfuziei post-PCI, provocând respectiv ECVM (evenimente adverse cardiovasculare majore) acute și tardive, inclusiv restenoza. Deși în practica contemporană de cardiologie intervențională stentarea repetată (cu DES) este terapia de bază în tratarea RIS, atât după BMS cât și după DES, tratamentul ideal al RIS (în special după DES) rămâne un domeniu de investigație activă, în continuă evoluție [64].

Au fost investigate mai multe terapii adjuvante neinvazive care ar putea fi folosite pentru a ajuta la prevenirea RIS la pacienții cu BMS sau DES. O meta-analiză a cinci studii care au investigat eficacitatea complementării terapiei standard duble antiplachetare cu cilostazol (aspirină și tienopiridine) a demonstrat rate semnificativ mai mici de restenoză angiografică la 6 luni de follow-up la pacienții tratați cu tripla terapie antiagregantă plachetară, față de pacienții care au primit tratament antiplachetar dublu (12,7% vs 21,9%,  $p < 0,001$ ) [65].

În prezent, resurse substanțiale sunt îndreptate spre dezvoltarea de platforme noi pentru stenturi. Astfel de platforme implică polimeri bioabsorbabili cu eliberare de medicamente antiproliferative. O astfel de tehnologie nouă este testată pentru tratamentul *de novo* a leziunilor coronariene. Dacă se dovedește a fi eficientă în tratamentul acestor leziuni, poate fi potențial atractivă și pentru RIS. În practica contemporană, stenturile coronariene sunt acceptate pe scară largă în majoritatea procedurilor de PCI. În pofida progreselor în fabricarea de noi platforme pentru stent (sisteme de eliberare medicamentoasă și terapie farmacologică), rata globală a restenozei după implantarea de stent rămâne relativ ridicată. Deși tratamentul standard pentru restenoză după implantare de BMS implică, de obicei, plasarea unui DES, abordarea terapeutică optimă la restenoza după DES rămâne nedefinită. Problema restenozei intrastent (DES în special restenoza) continuă să fie o provocare clinică și de investigare în opțiunile terapeutice în curs de desfășurare [66]. Corecția restenozei intrastent poate avea mai multe opțiuni tehnice: stent farmacologic activ în stent simplu, balon simplu sau balon-cutting, balon cu emisie de substanțe active farmacologic, by-pass aorto-coronarian. Cea mai sigură metodă s-a dovedit a fi implantarea de stent farmacologic activ peste stentul metalic restenozat. Conform datelor Institutului de Cardiologie, obținute pe un lot din 796 de pacienți supuși angioplastiei cu implantare de stent, restenoza intrastent se dezvoltă după 4-6 luni de la angioplastie la 14,84% dintre pacienții cu stent metalic și la 4,68% dintre pacienții cărora li s-a implantat stent acoperit

cu substanțe farmacologic active [67]. Analiza a 42 de trialuri clinice a permis compararea aplicării DES și BMS la pacienții diabetici (22 844 pacienți). DES, în comparație cu BMS, a arătat o rată a revascularizării țintă mai scăzută cu 37-69%, neînregistrându-se diferențe pentru rata decesului, infarctului miocardic, trombozei intrastent la DES. BMS a scăzut cu aproximativ 30% rata restenozei vs angioplastia cu balon, asociindu-se și cu rezultate bune în ceea ce privește mortalitatea, infarctul miocardic, tromboza intrastent. Totuși rata restenozei după BMS la 6-9 luni este de 20-30%. În pofida eficacității în restenoză, DES de prima generație implică rate mai mari ale trombozei tardive [33].

## **1.2 Stresul oxidativ și implicarea lui în patologia cardiovasculară**

Radicalii liberi, produși în procesele fiziologice și metabolice, și efectele lor sunt controlate de antioxidanți exogeni și endogeni. Dacă cantitatea radicalilor liberi depășește capacitatea de apărare antioxidantă se produce stresul oxidativ [68] care alterează funcția endotelială, inducând efecte proinflamatoare, protrombotice, proliferative și mecanisme vasoconstrictive, care susțin procesul aterosclerotic [69]. În procesul de angioplastie, umflarea balonului cu presiune atmosferică ridicată pentru a dilata o arteră coronară cu implantarea unui stent metalic determină traumatisme mecanice extinse pe peretele arterei, cu leziuni marcate ale vaselor. Ca rezultat, artera eliberează o cantitate mare de specii reactive de oxigen. Acestea inactivează oxidul nitric, care are acțiuni antiplachetare importante. Experimentele *ex-vivo* pe iepuri au demonstrat că arterele traumatizate de umflarea balonului secretă momentan specii reactive de oxigen, ca urmare a eliberării de NADPH oxidoreductazei.

Drept răspuns la numeroase specii reactive de oxigen din sistemele biologice, celulele au dezvoltat strategii defensive antioxidante puternice: enzime endogene antioxidante (superoxid dismutaza, catalaza, glutatión peroxidaza, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza) și antioxidanți non-enzimatici (glutatiónul, acidul ascorbic (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferolul (vitamina E) și lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL-C)). Cel mai testat antioxidant în studiile clinice este vitamina E care reduce oxidarea LDL-C.

Stresul oxidativ după PCI poate fi parțial responsabil de afectarea microcirculației. Într-un studiu pe pacienți cu angină pectorală stabilă s-a constatat că administrarea intravenoasă de acid ascorbic reduce eliberarea de biomarkeri oxidativi (8-hidroxi-2-deoxiguanozinei și 8-iso-prostaglandinei F<sub>2</sub> $\alpha$ ) și ameliorează angiografic perfuzia miocardică după PCI [70].

În literatura de specialitate, stresul oxidativ, și/sau apărarea antioxidantă inadecvată, este tratat ca un factor patogenetic sau ca factor de risc în dezvoltarea afecțiunilor cardiovasculare [71]. Cardiopatia ischemică este un exemplu concludent al unei situații clinice în care are loc o creștere a producției de radicali liberi [72]. Stresul oxidativ este implicat în progresia



aterosclerozei, începând cu oxidarea lipoproteinei cu densitate joasă, care joacă rolul cheie în dezvoltarea aterosclerozei [73]. Proteina C reactivă (PCR) crește generarea de radicali liberi de oxigen din celulele albe din sânge, celulele musculare netede din vasele coronariene, celulele endoteliale aortice și macrofage [74], responsabili de dezvoltarea aterosclerozei [75].

**Radicalii de oxigen.** Studiile efectuate de Inoue și colab. [76] sugerează că producția de radicali liberi de către neutrofilele activate joacă un rol important în mecanismul de restenoză. În urma PCI, în sinusul coronarian are loc o creștere ușoară a dialdehidei malonice, un marker al stresului oxidativ [77]. Astfel, radicalii de oxigen pot induce restenoză prin disfuncție endotelială, activarea macrofagelor, creșterea expresiei moleculelor de adeziune celulară, eliberarea de citokine și a factorului de creștere [78], sinteza factorilor care declanșează cascada de coagulare [79], proliferarea celulelor musculare netede vasculare și migrarea lor [80]. Radicalii de oxigen modulează factorul de creștere și reglementează factorii de transcriere, care controlează expresia genelor responsabile de proliferare, diferențiere și apoptoză. Așadar, radicalii de oxigen pot fi responsabili și de dezvoltarea restenozei după PCI [81].

În 2010 a fost efectuat un studiu care a inclus pacienți dislipidemici cu patologie coronariană, dintre care 67 au primit atorvastatină, iar 69 nu au administrat statine. Studiul a demonstrat creșterea capacității antioxidante și scăderea stresului oxidativ la grupul care a administrat statine. Sub acțiunea atorvastatinei a crescut nivelul ceruloplasminei. Datele obținute demonstrează efectul pleiotrop al statinelor [82].

Rezultatele a 50 de studii clinice randomizate controlate cu 294 478 de participanți (156 663 în grupuri de intervenție și 137 815 în grupuri de control), selectate din literatura de specialitate, arată că suplimentarea tratamentului cu vitamine și antioxidanți nu se asociază cu o reducere a riscului de evenimente cardiovasculare majore. Meta-analiza indică o discrepanță în concluzii (*in vivo*) sau în studiile de laborator (*in vitro*) și cele clinice randomizate controlate cu privire la asocierea dintre vitamine sau antioxidanți (forme naturale, din fructe și legume, sau forme sintetice) și bolile cardiovasculare. Această discrepanță ar avea mai multe explicații. În primul rând, studiile preclinice, cum ar fi studiile pe animale și studiile de laborator *in vitro*, nu reprezintă procesele biologice din corpul uman. În al doilea rând, vitaminele și substanțele antioxidante pot fi eficiente în studii preclinice, iar în condiții clinice ar putea fi ineficiente sau chiar dăunătoare. În al treilea rând, efectele benefice ale vitaminelor sau suplimentelor antioxidante ar putea fi legate de momentul administrării lor. De exemplu, efectele benefice ale vitaminei C apar doar în stadiile incipiente ale aterosclerozei, iar participanții studiilor incluse în aceasta analiză aveau vârste (49-82) la care plăcile aterosclerotice sau modificările ar putea fi deja formate [83].

**Ceruloplasmina (Cp).** Este o proteină ce conține cupru (glicoproteină), prezentă în plasma sanguină și sintetizată în ficat. A fost descrisă prima dată în 1948. Pe parcursul vieții nivelul acestei preteine este stabil, cu excepția perioadei neonatale și sarcinii [84].

Pe lângă transportul cuprului, ceruloplasmina mai deține următoarele funcții:

- oxidarea  $Fe^{2+}$  în  $Fe^{3+}$  ceea ce permite transportul fierului de către transferină;
- oxidarea catecolaminelor și serotoninei (rezultate *in vitro*);
- acțiune antioxidantă, prevenind oxidarea lipidelor din membrana celulară;
- acțiune antiinflamatoare, prin inhibarea histaminazei serice.

Cp servește ca și antioxidant prin eliminarea de fier feros liber, care acționează ca un mare producător de oxidanți (superoxid și radicalul de hidroxil). Cp servește astfel ca un antioxidant general prin catalizarea radicalilor de oxigen și inhibă activitatea oxidantă a neutrofil mieloperoxidazei. Cp este un important antioxidant intravascular și protejează intima de injuria radicalilor liberi. Cp mai este o proteină a fazei acute și este sintetizată ca și răspuns la afectarea tisulară și inflamație. Într-un studiu efectuat, care a inclus 50 de pacienți cu infarct miocardic acut Cp a fost înalt ridicată față de lotul control (9201 un/l vs 226 un/l), ceea ce a confirmat nivelul ridicat ca și proteină a fazei acute. Studiile epidemiologice au indicat o asociere între concentrația acestei proteine cu riscul pentru bolile cardiovasculare. Mecanismul de implicare a ceruloplasminei în bolile cardiovasculare nu este încă clar, deși este larg acceptat că rolul său în facilitarea sau combaterea stresului oxidativ este esențial [88]. Nivelurile Cp serice sunt mai mari la pacienții cu infarct miocardic și angină stabilă comparativ cu persoanele sănătoase. Foarte puține informații sunt disponibile cu privire la rolul Cp în restenoză post-PCI și efectele statinelor asupra Cp [89]. Atorvastatina, în doze de 20 mg și 40 mg pe zi, timp de trei luni a crescut semnificativ (31% și 40%, respectiv), concentrațiile plasmatice ale Cp la pacienții cu dislipidemii și cu boală coronariană [90]. Cu toate acestea, Ghayour-Mobarhan și col. au raportat o scădere a nivelului de Cp. Se pare că efectele atorvastatinei asupra Cp sunt contradictorii [91,92]. La nivel de sânge, Cp are o serie de roluri de protecție antioxidante. Multe studii au arătat proprietăți antioxidante ale Cp. Cp menține nivelul plasmatic de nitriți (care joacă rol de substrat pentru formarea NO) prin catalizarea oxidării NO în NO + [93].

**Superoxid dismutaza (SOD).** Omul nu poate trăi fără să respire. Ca urmare a acestui fapt, oxigenul este sinonim cu viața. Un fapt mai puțin cunoscut este că nu toți atomii de oxigen sunt suportul vieții, unii fiind distructivi pentru celulele noastre. Aceștea din urmă constituie grupul "radicalilor liberi", cunoscuți și ca "radicalii liberi de oxigen", caracterizați prin prezența în structura moleculară a unui electron nepereche. Numiți și "superoxid", ei pot distruge celulele.

Prima linie de apărare a organismului împotriva acestor radicali superoxid liberi este enzima cunoscută sub numele de "superoxid dismutaza" (SOD), considerată cel mai eficient antioxidant.

Superoxid dismutaza reprezintă o proteină fabricată de către organism. Importanța ei în protecția celulelor noastre este extrem de mare, ea ținând sub control radicalii de oxigen. În procesul de eliminare din organism a radicalilor liberi, SOD are nevoie de enzima numită "catalaza" (CAT) pentru îndepărtarea moleculelor de peroxid de hidrogen - subprodusul reacțiilor generate de SOD. Similar cu SOD, CAT este abundentă în organism. Integrată în toate celulele roșii din sânge, CAT îndepărtează peroxidul de hidrogen din țesuturi, prevenind atât deteriorarea celulelor, cât și, mai important, formarea altor radicali liberi, mai toxici. În natură și în organismele vii SOD și CAT întotdeauna coexistă. Interacțiunea naturală, sinergia, dintre aceste două enzime antioxidante constituie cel mai eficient sistem de control al radicalilor liberi în corpul nostru. Deficitul în SOD/CAT este un factor nutritiv notoriu în cele mai multe procese inflamatoare. Având în vedere legătura strânsă dintre radicalii liberi și multe probleme de sănătate, sunt salutare suplimentele care sporesc activitatea tandemului SOD/CAT în organism [94].

**Catalaza (CAT).** Este o enzimă universală, prezentă în toate microorganismele aerobe, în celulele plantelor și animalelor. Detaliat a fost studiată catalaza din drojdie (Seah, 1973) și cea din țesuturile animale (Masters, 1986). În celulă este localizată exclusiv în peroxizomii majorității celulelor, fiind, alături de alte 2 enzime (fumaraza și aceticolinesteraza), unul dintre cei mai eficienți catalizatori, participând la reacțiile esențiale pentru viață [95]. Astfel, catalaza asigură neutralizarea peroxidului de hidrogen, un oxidant puternic, toxic pentru celule, descompunându-l ( $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ ) sau folosindu-l pentru a oxida toxine precum fenolii, acidul formic, formaldehida și alcoolii.

**Dialdehida malonică (DAM).** Este o aldehydă endogenă, produsul final al descompunerii enzimatică sau neenzimatică a acidului arahidonic și a acizilor grași polinesaturați. DAM enzimatică este bine cunoscută, dar funcțiile sale biologice și dependența de doză nu au fost elucidate cu toate că DAM este mult mai stabilă chimic și cu membrană mai permeabilă decât alte SRO [96]. Referitor la DAM neenzimatică se crede că se produce în condiții de stres oxidativ și că reacționează cu grupările amino ale proteinelor și ale acizilor nucleici, dereglându-le structura și funcția. Producția excesivă de DAM este asociată cu diferite stări patologice.

Rolul dialdehidei malonice se rezumă nu numai la funcția sa fiziologică de protecție, ca moleculă de semnalizare a stimulării expresiei genelor și a supraviețuirii celulare, dar și la rolul citotoxic de a inhiba expresia genelor și de a promova moartea celulelor. Trialul VISION a

randomizat pacienții cu hipercolesterolemie cărora li s-a administrat timp de 12 luni pitavastatină și atorvastatină. În grupele analizate, dialdehida malonică a scăzut cu 13% în cazul pitavastatinei și cu 0,7% ( $p = 0,04$ ) a atorvastatinei [97].

**Albumina ischemic modificată (AIM).** Este un marker relativ nou pentru evaluarea pacienților cu ischemie cardiacă. Rolul său potențial în evenimentele ischemice non-cardiace nu sunt pe deplin elucidate. Pentru evaluarea utilității AIM în diagnosticarea sindroamelor coronariene acute (SCA) s-a efectuat un studiu de estimare a rolului AIM în diagnosticul de ischemie non-cardiacă, în paralel cu troponina T (TnT). Rezultatele determinării nivelului seric al AIM la 89 de pacienți, care s-au prezentat la camera de gardă cu dureri în piept, au arătat că AIM este un marker util în diagnosticarea SCA. O relație semnificativă între TnT și IMA nu a fost constatată, ceea ce indică că ambii biomarkeri sunt informativi pentru prezența SCA ( $p=0,028$ ) și pot fi utili pentru triajul pacienților care se prezintă la camera de gardă cu durere în piept. AIM a fost ușor crescută la pacienții cu simptome de accident vascular cerebral, sugerând că acesta ar trebui să fie considerat un marker al evenimentelor ischemice acute și nu specifice pentru ischemie cardiacă [99].

Există o relație semnificativă între rezultatele TnT (o măsură de necroză miocardică) și AIM (o măsură de ischemie) în evaluarea pacienților cu SCA [100]. AIM este extrem de sensibilă pentru identificarea SCA și, în combinație cu electrocardiograma, are o valoare predictivă negativă. Capacitatea de a detecta ischemia în faza distrugerii miocitelor ar permite luarea unor decizii de management mai devreme și mai precis pentru pacienții suspecți de a avea ischemie cardiacă decât este posibil în prezent pe baza troponinei serice, creatinfosfokinazei-MB sau a valorilor mioglobinei. Studii anterioare au demonstrat că creșterea nivelurilor AIM precede creșterea troponinei cardiace la pacienții cu ischemie cardiacă [101]. Albumina serică umană este un gunoier pentru ionii metalici bivalenți, de aceea în ischemie poate avea loc schimbarea abilității regiunii N-terminale a albuminei de a lega ionii metalelor de tranziție. Aceste modificări ar putea fi legate de producerea de specii reactive de oxigen în timpul ischemiei și reperfuziei, hipoxiei, acidozei (Figura 1.1).

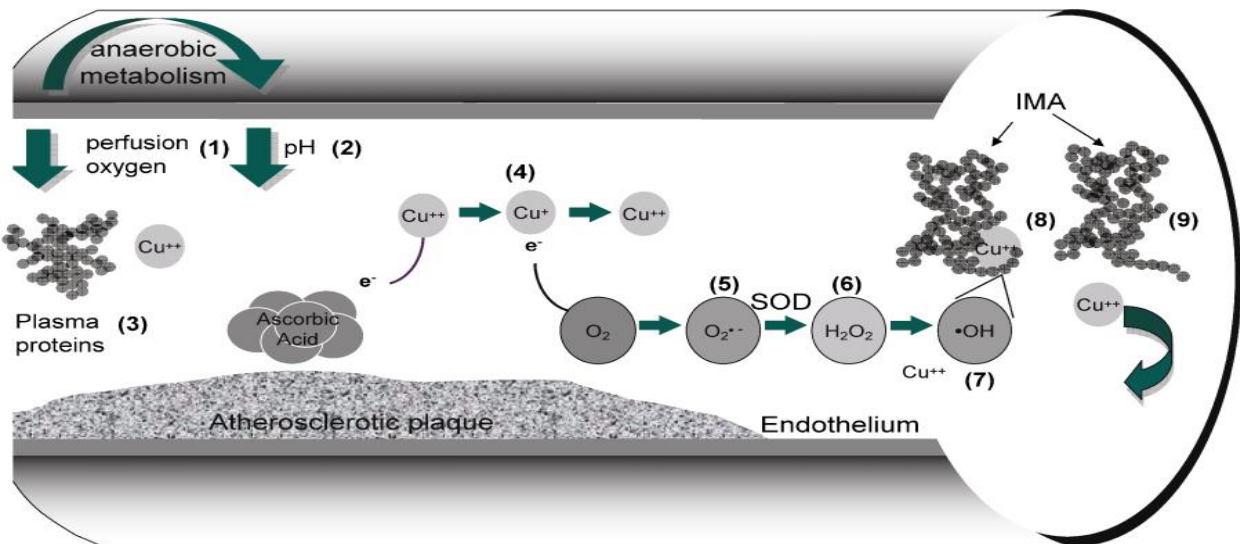


Fig. 1.1. Mecanismele generării AIM

Sursa: [101]

Fluxul sanguin redus datorită rupturii plăcii aterosclerotice rezultă cu insuficiență de oxigen pentru țesut (1) provocând un pH mai mic (2). Cupru ( $\text{Cu}^{++}$ ) este eliberat de la site-urile slabe cu caracter obligatoriu pe proteinele plasmaticе (3). Metalul este legat la capătul N-terminal. În prezența acidului ascorbic,  $\text{Cu}^{++}$  este convertit la  $\text{Cu}^{+}$  (4).  $\text{Cu}^{+}$  reacționează cu oxigenul pentru a forma radicalii superoxid  $\text{O}_2^{-}$  (5). Superoxid dismutaza (SOD) dismutază  $\text{O}_2^{-}$ , formând peroxid de hidrogen ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (6). În mod normal, peroxidul de hidrogen este inofensiv degradat în apă și oxigen prin acțiunea la a doua enzimă, catalaza. Cu toate acestea, în prezența de metale cum ar fi cupru sau fier,  $\text{H}_2\text{O}_2$  suferă o reacție Fenton, formând radicalii liberi hidroxil ( $\text{OH}^{\cdot}$ ) (7). Cupru liber ( $\text{Cu}^{++}$ ) este atras de albumina umană, la care acesta se leagă strâns la capătul N-terminal.  $\text{OH}^{\cdot}$  este foarte reactiv și capabil să aducă daune asupra acizilor nucleici, lipidelor și proteinelor, inclusiv albuminei. Locul de deteriorare este capătul N-terminal, unde radicalul  $\text{OH}^{\cdot}$  alterează aminoacizii (8). Albumina modificată este incapabilă de legare cu  $\text{Cu}^{++}$ . Cupru este eliberat de pe albumină (9), în cazul în care acesta poate fi reluat de N-terminalul unei alte albumine într-o reacție în lanț, astfel încât procesul de legare de albumină și formarea de radical  $\text{OH}^{\cdot}$  se repetă.

Au fost raportate cazuri de AIM ridicată în conformitate cu alte condiții în care ischemia cardiacă și troponina elevată poate apărea: accidentul vascular cerebral acut, embolia pulmonară, politraumatisme, în stadiu terminal al bolilor renale, chirurgia vasculară sau non-vasculară [102, 103]. Pacienții cu diabet zaharat tip 2, care demonstrează un control glicemic sărac, au concentrații mai mari de AIM decât cei cu un control glicemic bun [104]. Recent, într-un studiu s-a demonstrat asocierea pozitivă în creșterea nivelului markerilor stresului oxidativ și a inflamației (PCR-hs) la pacienții cu diabet zaharat [105]. Mecanismele de generare AIM rămân inexplicabile. S-a sugerat că AIM este de fapt un marker al stresului oxidativ și în

condițiile asociate cu AIM ridicat poate fi asociat cu alți markeri ai stresului oxidativ. Modificările concentrației AIM s-au produs în timpul ischemiei produsă de angioplastie. Studiile clinice indică faptul că AIM pare să ofere la admitere un test timpuriu, care poate fi combinat cu datele electrocardiografice și determinarea troponinei cardiace pentru excluderea sindromului coronarian acut. AIM este un predictor independent de rezultate negative pe termen scurt și lung la pacienții cu durere toracică acută. Cu toate acestea, acest test este relativ nou și cu multe incertitudini. Măsurarea AIM rămâne singurul biomarker clinic actual care poate fi utilizat pentru diagnosticarea pacienților suspecți de ischemie cardiacă [102].

### **1.3 Statinele și mecanismele acțiunilor pleiotrope, inclusiv antioxidante**

Statinele, inhibitorii enzimei 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductazei, sunt medicamente hipolipemiante puternice care reduc evenimentele cardiovasculare și mortalitatea la pacienții cu sau fără boală coronariană [106]. Mai multe studii au arătat că tratamentul cu statine, înainte și după implantarea stentului, reduce incidența evenimentelor coronariene [107]. Zhu și colab. au arătat că fluvastatina induce efecte antitrombotice în celulele musculare netede vasculare umane. În special acest medicament reduce expresia indusă de sirolimus a factorului tisular, un inițiator primar al cascadei de coagulare și esențial pentru homeostaza celulelor musculare netede din vena safenă umană și aortă. Acest studiu a sugerat un potențial rol antitrombotic al statinelor în complicațiile după implantare de DES.

Prezența unui polimer permanent a fost considerată principala problemă pentru menținerea procesului inflamator la nivelul peretelui vascular, cu o rată înaltă de tromboză intrastent. La fel, prezența polimerului rigid nu permite o bună apozitie a stentului la peretele vascular, iar microfracturile la expansiunea acestuia erau potențiale surse de tromboză. Aceasta a făcut ca industria să dezvolte cea de a doua generație de stenturi farmacologic active cu îmbunătățirea atât a platformei (cobalt-crom sau platină-crom), cât și a polimerului (biocompatibil, cu răspuns inflamator redus și endotelizare rapidă) [108]. Într-un model de implantare de stent abdominal la șobolani, administrarea unei alte statine (rosuvastatina) a fost asociată cu reducerea formării neointimale și, în paralel, cu îmbunătățirea mediată de vasodilatație endotelială [110]. Aceste date au sugerat că stenturile acoperite cu statine ar putea fi o opțiune potențial alternativă la paclitaxel și sirolimus prin reducerea efectelor secundare ale trombozei de stent și a disfuncției endoteliale [111].

Statinele sunt utilizate pe scară largă în practica clinică pentru eficacitatea lor în reducerea semnificativă a colesterolului plasmatic și a colesterolului LDL, precum și a morbidității și a mortalității din cauza bolilor cardiovasculare. În cadrul Catedrei de cardiologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” a fost efectuat un studiu cu

implicarea pacienților cu dislipidemie. Simvastatina, administrată timp de 1 lună, a scăzut nivelul colesterolului total cu 29% ( $p < 0,001$ ), LDL-C cu 34% ( $p < 0,001$ ) [109]. Cu toate acestea, mai multe studii clinice ample au sugerat că efectul de scădere a colesterolului nu poate fi responsabil în totalitate de incidența redusă a bolilor cardiovasculare, observate la pacienții care primesc tratament cu statine. O serie de rapoarte recente au arătat că statinele pot avea și efecte antiinflamatoare importante. Deoarece inflamația este strâns legată de producerea de specii reactive de oxigen, baza moleculară a efectelor antiinflamatoare ale statinelor poate fi capacitatea lor de a bloca producția de SRO și/sau activitatea lor. Aceste efecte antioxidante ale statinelor ar putea contribui la eficacitatea lor clinică în tratarea bolilor cardiovasculare și a altor afecțiuni cronice, asociate cu creșterea stresului oxidativ [112].

Efectele antioxidante semnificative ale statinelor ar putea fi foarte importante în gestionarea dislipidemiei prin îmbunătățirea funcției endoteliale. Pacienții, la care răspunsurile biochimice la terapia hipolipemiantă sunt suboptimale, ar trebui reevaluați pentru a preciza dacă statutul tiroidian a fost studiat anterior. În cazul în care dislipidemia unui pacient se înrăutățește fără o cauză evidentă și se dezvoltă neașteptat miopatie indusă de statine, trebuie luat în considerare hipotiroidismul [113].

Efectele pleiotrope ale statinelor includ: ameliorarea disfuncției endoteliale, biodisponibilitatea crescută a oxidului nitric (NO), efecte antioxidante, antiinflamatoare, stabilizarea plăcilor aterosclerotice. Alte efecte de interes sporit ale statinelor includ: recrutarea celulelor endoteliale progenitoare, activitate imunosupresoare și inhibarea hipertrofiei cardiace [114]. Statinele pot avea și efecte antiaterogenice cum ar fi antiinflamatoare și antioxidantă [115]. Oxidarea celulelor vulnerabile poate modula diverse semnale care pot duce la numeroase reacții adverse, implicate în patogenia aterosclerozei. Printre acestea se numără expresia crescută a moleculelor de adeziune celulară, inducerea căilor proinflamatoare, activarea matricei metaloproteinazei, proliferarea celulelor musculare netede, disfuncția endotelială, peroxidarea lipidelor [116].

Statinele inhibă secreția de metaloproteinaze (MMP) -1, -2, -3, și -9 din celulele musculare netede vasculare și macrofage [117], ceea ce duce la scăderea producției de neointimă. Simvastatina și atorvastatina reduc expresia COX-2, enzimă proinflamatoare cu efecte proangiogenice care facilitează ateroscleroza din endoteliul vascular uman [117]. Aceste date sugerează că statinele, prin inhibarea COX-2 și MMP, pot preveni/atenua ateroscleroza [118]. Simvastatina și fluvastatina scad expresia și activitatea factorului tisular în macrofagele umane [119], cresc nivelul de activator de plasminogen, reduc formarea trombilor și inhibă formarea trombinei. Statinele, prin creșterea expresiei eNOS, ar reduce agregarea trombocitelor

și, prin urmare, formarea trombilor. Statinele scad producția de tromboxan A2 și de inhibitor de activare a plasminogenului-1, ceea ce duce la scăderea agregării plachetare intravasculare și a formării trombilor. Studiile clinice au arătat o scădere a valorilor fibrinogenului, creșterea activatorului de plasminogen și reducerea conținutului de fosfolipide din membrana plachetară la administrarea statinelor [120]. Datele de mai sus sugerează că statinele au efecte antitrombotice.

Efectele de scădere a PCR de către statine au fost revizuite de către Prasad. Statinele, în funcție de doze, reduce nivelul seric al PCR cu 13-50%. Simvastatina, într-o doză zilnică de 40 mg, scade PCR în decurs de 2 săptămâni [121], iar atorvastatina, în doză de 10-20 mg pe zi, după 4 săptămâni. Atorvastatina scade PCR la pacienții cu toleranță alterată la glucoză, diabet zaharat, insuficiență cardiacă și boli coronariene [122]. Simvastatina reduce formarea anionului superoxid în macrofage, iar atorvastatina și fluvastatina au o activitate antioxidantă directă. Franzoni și colab. în urma studiului comparativ al activității antioxidante a atorvastatinei, fluvastatinei, pravastatinei, simvastatinei au constatat că simvastatina este cel mai eficient antioxidant al radicalului hidroxil, iar fluvastatina al radicalului peroxidic [123].

Studiile clinice au arătat că tratamentul cu statine preprocedural reduce leziunile miocardice și îmbunătățește rezultatul PCI. Terapia preprocedurală cu simvastatină, atorvastatină și lovastatină la pacienții care au urmat o procedură de PCI pentru angina pectorală stabilă, reduce riscul și gradul prejudiciului miocardic [124], incidența infarctului miocardic post-PCI [125], mortalitatea în rândul pacienților cu niveluri mari de PCR-hs [126]. Pentru compararea eficacității dozelor mici și mari (10 mg/zi față de 80 mg/zi) de atorvastatină asupra restenozei post-PCI au fost randomizați 5407 de pacienți cu PCI care au luat atorvastatină în doze de 10 mg sau 80 mg/zi pe o perioadă medie de 4,9 ani. Atorvastatina în doză de 80 mg/zi a redus LDL-C cu 51%, iar în doză de 10 mg/zi cu 38%. Doza de 80 mg/zi de atorvastatină a redus revascularizarea repetată cu 27% [127].

**Beneficiile tratamentului preprocedural cu statine depinde de timpul administrării ?** Studiul ARMYDA a arătat că atorvastatina în doză de 80 mg administrată cu 12 ore înainte de PCI și de 40 mg cu 2 ore înainte de PCI pacienților cu infarct miocardic fără supradenivelare ST (NSTEMI) a redus ECVM (deces, IM, revascularizarea vasului țintă). La pacienții, care au primit statine 7 zile înainte de procedură, incidența de necroză miocardică după PCI a fost mai mică, iar necesitatea de repetare a revascularizării redusă. O singură doză de încărcare preprocedurală de atorvastatină (80 mg) la pacienții nativi a redus necroza miocardică periprocedurală. La pacienții aflați sub tratament cu statine pe termen lung, o doză de încărcare unică de atorvastatină de 80 mg cu 12 ore înainte de PCI a scăzut necroza



miocardică și alte evenimente cardiace. Aceste date sugerează că indiferent de tip, doză și timpul de administrare, tratamentul preprocedural cu statine reduce incidența necrozei miocardice peri- și post-PCI, infarctului miocardic (IM), aritmiilor cardiace, deceselor și revascularizările repetate, și îmbunătățește rezultatele clinice la pacienții cu angină pectorală instabilă, angină pectorală stabilă și NSTEMI [128].

La niveluri fiziologice, speciile reactive de oxigen au menirea să funcționeze ca molecule de semnalizare pentru a reglementa activitatea sistemul cardiovascular și pentru a menține homeostaza cardiovasculară. Succesele din domeniul biologiei radicalilor liberi și a medicinei cardiovasculare nu au permis încă descifrarea mecanismelor care stau la baza bolilor CVS și a consecințelor patofiziologice ale SRO în țesuturile cardiovasculare [129]. Eforturi majore sunt necesare și pentru a crea inhibitori specifici ai surselor de SRO, adecvate pentru aplicații clinice. Creșterea excesivă și/sau susținută în generarea de SRO joacă un rol esențial în inițierea, progresia și consecințele clinice ale bolilor CVS [130].

Disfuncția endotelială este considerată unul dintre evenimentele cheie în declanșarea procesului de ateroscleroză, caracterizată prin reducerea disponibilității oxidului nitric (NO). Celulele musculare netede induc creșterea GMP-ciclic intracelular și vasorelaxarea, jucând un rol major în reglarea tonusului vascular, opunându-se acțiunilor vasoconstrictoare unor așa factori ca endotelina-1 [131]. NO este de asemenea implicat în reglarea altor procese precum agregarea trombocitelor și adeziunea leucocitelor, contribuind astfel la homeostaza vasculară. Sursa enzimatică majoră de NO la nivelul vaselor sanguine este oxid nitric sintetaza (eNOS), conținută predominant în celulele endoteliale. eNOS este un complex homodimer care utilizează L-arginina și oxigenul molecular ( $O_2$ ) ca substrat pentru a produce NO și L-citrulina [132]. Procesul este realizat prin transferul de electroni, folosind NADPH ca un donator de la flavonoizi ai domeniului reductazei pe unul monodimer la domeniul oxidazei, care conține site-ul activ de fier. Prezența de calmodulină, care este activată prin legarea de calciu, crește rata fluxului de electroni. La site-ul hem, electronii sunt utilizați pentru a reduce și a activa  $O_2$ , utilizat, la rândul său, pentru a produce NO prin oxidarea în două etape a L-argininei. Acest proces necesită legarea eNOS de tetrahidrobiopterină (BH4), cofactor de tip vitaminic. Când BH4 este legată de eNOS, enzima este considerată "cuplată". Cuplarea eNOS este esențială pentru funcția fiziologică a vasului uman. Degradarea BH4 de către SRO, mai ales de peroxinitrit ( $ONOO^-$ ), duce la "decuplarea" enzimei. În absența BH4, fluxul de electroni în interiorul eNOS este perturbat, incitând eNOS-ul să convertească  $O_2$  în superoxid ( $O_2^-$ ).  $O_2^-$  reacționează cu NO formând  $ONOO^-$ , care poate oxida în continuare BH4, cu formarea unui cerc vicios de eNOS decuplat. Ca rezultat producția de NO scade, ceea ce inhibă vasorelaxarea,

tulbură homeostaza vasculară, generând în final disfuncția endotelială.  $\text{ONOO}^-$  are și alte roluri bine stabilite: oxidarea lipoproteinelor cu densitate mică, nitrarea diferitor componente celulare și inducerea apoptozei celulare și chiar a necrozei la concentrații mari (Figura 1.2).

Un alt mecanism, prin care funcția eNOS este negativ afectată, este efectul inhibitorului endogen al eNOS - dimetilarginin asimetric (ADMA), un produs secundar al metabolismului proteic, al metilării resturilor L-argininei, producția sa crescând în prezența de LDL -C [133].

Disfuncția endotelială și dezechilibrul dintre oxidul nitric (NO) și speciile reactive de oxigen în endoteliul vascular sunt primii pași importanți în aterogeneză, o problemă majoră de sănătate socio-economică.

Studii pe animale au arătat că statinele ameliorează disfuncția endotelială prin suprimarea activității pro-oxidante (de ex., a NADPH oxidaza) și a căilor proinflamatoare din endoteliu, crescând, în același timp, sinteza de NO. La moment mecanismele acestor acțiuni ale statinelor sunt doar parțial studiate. Elucidarea lor poate duce la strategii terapeutice noi de ameliorare a disfuncției endoteliale în vederea prevenirii și tratamentul bolilor CVS [98].

Prejudiciul endotelial contribuie la inițierea procesului de aterogeneză. Disfuncția endotelială, o manifestare timpurie a unui astfel de prejudiciu, este asociată cu o vasoconstricție paradoxală la acetilcolină din cauza afectării sintezei, eliberării și activității a derivatului din endoteliu a oxidului nitric (NO). Anormalele răspunsuri vasomotorii dependente de endoteliu, prezic progresia pe termen lung a aterosclerozei și evenimentelor coronariene asociate, precum și a evenimentelor la scurt timp după o intervenție chirurgicală vasculară [134]. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că abilitatea statinelor de a îmbunătăți disfuncția endotelială, un efect de clasă, a primit multă atenție în ultimii ani [135].

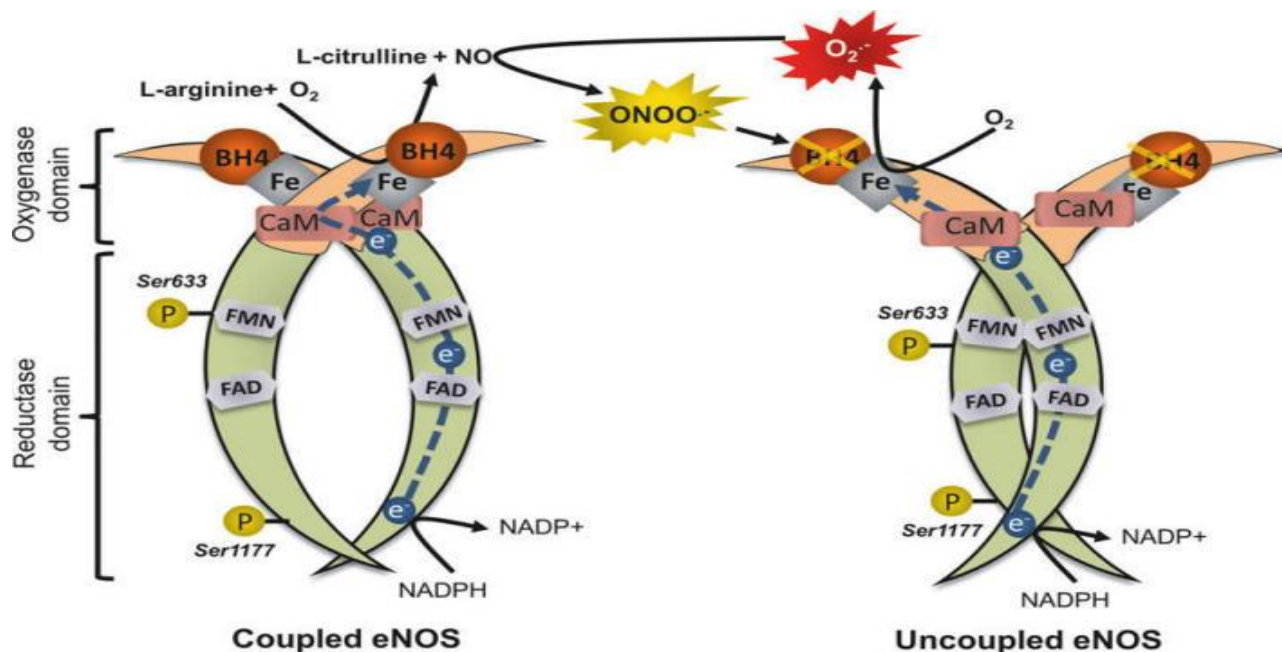


Fig. 1.2. Decuplarea eNOS

Sursa: [16]

Statinele ameliorează disfuncția endotelială în parte prin reducerea LDL-colesterolului; prin reglarea eNOS, care poate fi mediată prin creșterea nivelului LDL-C de caveolin-1, un inhibitor major al activității eNOS. Astfel, tratamentul cu statine pe termen lung îmbunătățește funcția endotelială la pacienții cu ateroscleroză. Având în vedere rolul central jucat de LDL-C oxidat în aterogeneză, efectul antioxidant stabilit al terapiei cu statine prezintă interes major. Particulele LDL-C oxidate sunt încărcate negativ. La pacienții cu hipercolesterolemie familială, tratamentul cu simvastatină în doză de 40 mg/zi a scăzut semnificativ procentul de LDL-C electronegativ la 3 luni de medicație (29%,  $p < 0,0002$ ) și la 6 luni de medicație (21%,  $p < 0,0001$ ). În urma unui tratament de 6 luni cu simvastatină cantitatea de colesterol transformat în LDL-C electronegativ a scăzut continuu, cu obținerea unei reduceri totale de 60%. Aceste constatări sugerează faptul că tratamentul cu statine pe termen lung poate duce la o reducere progresivă a potențialului aterogen asociat cu LDL-C electronegativ [136].

Rolul inflamației în dezvoltarea aterosclerozei este confirmat de nivelurile crescute de markeri ai inflamației precum PCR, interleukina-6, molecula de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), serul amiloid [137]. De aceea în prezent ateroscleroza este privită ca o boală vasculară inflamatoare, caracterizată prin acumularea de lipide, elemente fibroase și infiltrate celulare inflamatoare [138].

La subiecții cu un nivel moderat crescut de colesterol, la 4 săptămâni de la începerea tratamentului cu simvastatină în doză de 20 mg/zi răspunsul vasodilatator la acetilcolină a crescut semnificativ ( $p < 0,0005$ ), determinat de fluxul sanguin din antebraț, comparativ cu

placebo. După încă 3 luni de tratament ameliorarea în grupul cu simvastatină a fost semnificativ ( $p < 0,005$ ) și mai mare [139, 140]. Pe lângă efecte hipolipemiante, statinele au capacitatea de a ameliora biodisponibilitatea NO. Având în vedere multitudinea de efecte fiziologice favorabile ale NO, efectul statinelor de cedare a NO joacă un rol important în prevenirea secundară a afecțiunilor cardiovasculare [141]. Administrarea de statine înainte de intervenția coronariană percutanată (PCI) scade riscul de evenimente cardiovasculare la 30 de zile, comparativ cu inițierea post-PCI la pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA). Rezultatele pe termen lung confirmă, de asemenea, beneficiile utilizării statinelor în PCI [142]. Așadar, statinele pot fi considerate unul dintre cele mai puternice medicamente în prevenirea primară și secundară a bolilor cardiovasculare, efectele lor moleculare favorabile fiind confirmate de dovezi clinice prospective extinse.

Tratamentul agresiv cu statine reduce riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare la pacienții cu boală coronariană, chiar dacă aceștia au niveluri de colesterol LDL foarte mici (LDL-C). Într-un studiu efectuat în Japonia au fost selectați 2238 de pacienți, din 12 spitale, care au suportat intervenții coronariene percutanate cu cel mult 1 lună în urmă. În funcție de nivelul LDL-C seric, pacienții au fost repartizați în trei grupuri: cu LDL-C foarte mic ( $< 70$  mg/dl,  $n=214$ ), scăzut (71-100 mg/dl,  $n=669$ ) și ridicat ( $> 101$  mg/dl,  $n=1355$ ). Prescrierea statinelor, tipul și doza au fost lăsate la discreția medicului curant. Pacienții s-au aflat sub observație timp de 3 ani. Eficacitatea tratamentului cu statine a fost analizată după efectele cardiovasculare majore (ECVM): infarctul miocardic fatal sau non-fatal, revascularizarea vasului-țintă, accidentul vascular cerebral, by-passul aortocoronarian. Statinele au fost prescrise la 68% dintre pacienții cu LDL-C foarte mic, la 67% dintre cei cu un nivel scăzut de LDL-C și la 67% cu un grad ridicat de LDL-C. 204 pacienți au prezentat ECVM în medie după 404 zile de tratament. Rezultatele după estimarea Kaplan-Meier au arătat o reducere semnificativă a incidenței ECVM în toate cele trei grupuri ( $p < 0,001$  pentru toate grupurile) după trei ani de tratament cu statine. O analiză suplimentară de risc, pentru vârstă și sex, a arătat că statinele au fost factorul determinant al rezultatului mai bun, indiferent de nivelul de LDL-C ( $p < 0,01$ ) [143]. 76 de trialuri clinice randomizate incluzând 117762 de pacienți care au urmat DES sau BMS au raportat un risc scăzut (20-35%) de infarct miocardic la DES vs BMS, însă fără un risc mai scăzut în ceea ce privește decesul [144].

Societatea Americană de Cardiologie a inclus în Ghidul pentru revascularizare statinele în doză mare (clasa IIA) pentru pacienții nativi, clasa IIB pentru cei cu tratament cronic cu statine. Administrarea de statine în doze mari este rezonabilă înainte de PCI pentru a reduce riscul infarctului periprocedural. Statinele au beneficiu pe termen lung la pacienții cu sindrom

coronarian acut. Efectul se instalează devreme, înaintea reducerii conținutului de lipide, datorită efectelor pleiotrope ale statinelor: antiinflamatoare, ameliorarea funcției endoteliale, scăderea efectelor antioxidante, inhibarea răspunsului trombogenic. Statinele au fost eficiente când pretratarea a fost începută cu 7 zile înainte de PCI [145].

Rolul inflamației în dezvoltarea restenozei după intervențiile coronariene percutanate a fost investigat în mai multe studii. S-a stabilit că există o interacțiune între activarea inflamatoare și răspunsul peretelui vascular la un prejudiciu care duce la hiperplazia intimă. Prin PCI se declanșează reacții inflamatorii care induc dezvoltarea hiperplaziei intime. Această reacție este și mai importantă în plăcile aterosclerotice în care celulele inflamatoare au fost deja activate [146]. Genele, care reglementează mai mulți factori inflamatori, s-au dovedit a fi implicate în procesul de restenoză. În particular, IL-1 reglează mitogeneza celulelor musculare netede, răspunsul trombogen al celulelor endoteliale, aderența leucocitelor și permeabilitatea vasculară [147]. IL-6 este asociată cu riscul restenozei la 12 luni după angioplastie transluminală percutanată la arterele femural-poplitee. Nivelurile din plasmă ale IL-6 pre- și post-PCI sunt semnificativ mai mari la pacienții cu restenoză, decât la cei fără restenoză [148, 150]. Eliberarea de IL-8 după PCI este un factor prognostic semnificativ pentru restenoză. McNair și colab. [149] au arătat că nivelurile serice ridicate de TNF- $\alpha$  pre- și post-PCI sunt asociate cu restenoză.

**PCR/PCR-hs.** Studii recente au demonstrat că restenoza este asociată cu o creștere a nivelului proteinei C-reactive (PCR). Statinele, datorită capacității lor de a suprima PCR, reduc rata de evenimente adverse după PCI. Creșterea PCR este un factor de risc pentru restenoză la pacienții care nu sunt tratați cu statine. Nivelurile PCR sunt crescute după PCI. Dibra și colab. [151] pe un număr mare de pacienți au constatat că gradul răspunsului inflamator (PCR) la stentul coronarian după procedura PCI este legat cu restenoză la 6 luni de la procedură. PCR este asociat cu un risc crescut de restenoze clinice [152, 153]. Două trialuri randomizate, SPARCL și JUPITER, au arătat că tratamentul cu doze mari de statine reduce riscul evenimentelor cerebrovasculare [154]. Conform rezultatelor trialului randomizat REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) s-a constatat regresia mediei ateromei cu 0,4% în grupul cu statine în doze mari de statine vs. progresia cu 2,7% în grupul cu doze moderate peste 18 luni. Proteina C reactivă a scăzut cu 5,2% în grupul cu doza medie și cu 36,4% în cel cu doza mare ( $p < 0.001$ ) [155]. Au fost analizate alte șaptesprezece studii în care au fost implicați 2171 de pacienți. S-a demonstrat că tratamentul cu statine (în doză mare și pe termen lung) poate reduce semnificativ volumul plăcii aterosclerotice la pacienții cu sindrom coronarian acut sau angină pectorală stabilă [156].

**PCR cu implicarea în tromboză, creșterea celulelor de proliferare și a moleculelor de adeziune.** PCR crește exprimarea factorului tisular, induce reacții de agregare și secreția de trombocite, potențează activarea trombocitelor [157]. Activarea plachetelor eliberează fosfolipide plachetare, ce conțin lipoproteine, și factorul plachetar 3, cu rol în reacțiile de coagulare. Aceste date indică faptul că PCR este implicat în activarea cascadei de coagulare. PCR reglementează și producția de NO. Asocierea NO cu tromboza nu a fost dovedită [158].

PCR exercită efecte directe asupra celulelor endoteliale și a celor musculare netede, stimulând proliferarea lor în funcție de doză. Într-un model de angioplastie cu balon pe arterele carotide, PCR a facilitat expresia receptorului angiotensinei 1, ceea ce a avut ca rezultat formarea de neointimă și proliferarea celulelor musculare netede vasculare și migrația lor, cu promovarea producerii de colagen și elastină. Mai mulți cercetători au demonstrat prezența PCR și ARNm în leziunile aterosclerotice umane și celulele vasculare [159]. Aceste date susțin ipoteza că PCR este implicat în formarea de neointimă post-PCI.

În dezvoltarea aterosclerozei și progresia leziunilor aterosclerotice sunt implicate moleculele de adeziune celulară și citokinele. PCR induce exprimarea moleculelor de adeziune de către celulele endoteliale; crește expresia moleculei de adeziune celulară vasculară-1 (VCAM-1), moleculei de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1) și E-selectină în celulele endoteliale ale venei ombilicale și ale arterei coronare; sporește activitatea factorului nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B); induce eliberarea de IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$  din cultura de monocite umane. PCR promovează direct eliberarea factorului de contractare derivat din endoteliu (ET-1), care mediază inducerea de către PCR a reglării adeziunii moleculare și a proteinei chemoattractante de monocite MCP-1 [161].

Studiile clinice au arătat că proteina C reactivă (PCR) este un predictor puternic independent pe viitor de evenimente cardiovasculare. Fiind reactantul major al fazei acute, derivă în principal din hepatocite, ca răspuns la interleukina-6 (IL-6), și este secretat în circulația sistemică. Studiile *in vitro* au raportat că PCR modulează activitatea și expresia mai multor factori implicați în aterogeneză, manifestând acțiuni proaterogenă. PCR reglează negativ oxid nitric sintetaza endotelială, reducând eliberarea de NO și astfel facilitând apoptoza celulelor endoteliale și inhibarea angiogenezei. PCR stimulează de asemenea producerea de endotelina-1, un puternic vasoconstrictor și marker al inflamației (IL-6), de către celulele endoteliale. PCR este și un chemoattractant puternic de monocite, contribuind la asimilarea de lipoproteine cu densitate joasă de către macrofage. În celulele musculare netede PCR reglează receptorii angiotensinei tip 1 și stimulează migrarea și proliferarea celulelor musculare netede, producția de specii reactive de oxigen [164].

Statinele modulează nivelurile de PCR prin reducerea expresiei genelor hepatice. Aceste constatări oferă o nouă explicație moleculară pentru reducerea nivelurilor PCR plasmatică, observate la pacienții tratați cu statine, și astfel ar putea ajuta la o înțelegere mai bine a beneficiilor clinice ale acestora. Implantarea de DES la vârsta de peste 65 de ani adesea este asociată cu creșterea nivelului PCR-hs, reducerea treptată a acestuia, sub tratamentul cu statine, pe parcursul a 6 luni [166]. Terapia pe termen lung cu pravastatină în trialul CARE a redus nivelurile PCR la pacienții postinfarct [167]. Într-un studiu cu durata de 6 săptămâni a fost comparat efectul pravastatinei, simvastatinei și atorvastatinei asupra nivelului PCR-hs la pacienții cu hiperlipidemie combinată. Toate cele 3 medicamente, la doze cu efecte echivalente asupra LDL-colesterolului, au redus semnificativ nivelurile PCR-hs (pravastatina cu 20%, simvastatina cu 23% și atorvastatina cu 28%). Acestea nu au fost însă corelate cu reducerile LDL-colesterolului. În studiul ASAP a fost comparată atorvastatina vs simvastatina. Tratamentul cu statine în doze mai agresive (atorvastatină, 80 mg) a redus nivelurile PCR într-o măsură mai mare decât terapia convențională (simvastatină, 40 mg). Mai mult decât atât, o corelație semnificativă a fost stabilită între scăderea PCR și reducerea grosimii intima-media a segmentelor din artera carotidă. Mai multe mecanisme ar putea explica efectul de stabilizare a plăcii de aterom de către statine, demonstrat în modele de animale. Reducerea nivelului LDL-colesterol poate contribui la micșorarea miezului lipidic. Statinele inhibă absorbția de LDL-C oxidat. Aceste efecte ar putea contribui, teoretic, la reducerea celulelor spumoase. Nivelurile plasmatică ridicate ale mai multor markeri ai cascadei inflamatoare anticipează riscul rupturii plăcii aterosclerotice. Acești markeri includ: P-selectina, interleukina-6, factorul de necroză tumorală- $\alpha$ , ICAM-1 și PCR [169]. Slăbirea compartimentului fibros din placa instabilă este asociată cu creșterea producției de metaloproteinaze matriceale (MMP) din macrofage. Fluvastatina a scăzut activitatea MMP-9 de la 20% până la 40%, apoptoza și imunoreactivitatea fiind semnificativ reduse prin inhibarea metaloproteinazei-1 [170].

În aterogeneză sunt importante mecanismele imune. Tot mai multe studii sugerează că statinele pot acționa ca imunomodulatori și că pot fi utilizate în transplantul de organe și în alte condiții care necesită imunosupresie. Tratamentul cu pravastatină, suplimentar la medicamentele antirejet standard (ciclosporină, prednisolon și azatioprină) după transplant cardiac, a redus semnificativ respingerea transplantului (3 comparativ cu 14,  $p=0,005$ ), ceea ce a dus la creșterea ratei de supraviețuire (94% față de 78%;  $p=0,025$ ) la 12 luni distanță, comparativ cu lotul martor [171].

Ocluzia arterială coronariană în urma trombozei după ruptura plăcii aterosclerotice este cauza majoră de infarct miocardic. Aceste evenimente acute reprezintă principala cauză de

deces la nivel mondial. Reperfuzia timpurie este cea mai bună metoda pentru salvarea organului ischemic, care, cu părere de rău, duce la daune suplimentare, cunoscute sub numele de prejudiciul de reperfuzie [172]. Faza de reperfuzie precoce este caracterizată prin eliberarea de SRO din celulele endoteliale și cardiomiocite, precum și expresia sporită de citokine și molecule de adeziune. Expresia sporită a chemokinelor în primele ore de reperfuzie declanșează recrutarea suplimentară a neutrofilelor și monocitelor în miocardul ischemic, ceea ce duce la creșterea prejudiciului cardiac prin eliberarea mai multor SRO, mediatori ai inflamației, și proteaze [173].

#### **1.4 Generațiile noi de stenturi. Noile așteptări privind diminuarea complicațiilor după angioplastia coronariană**

În pofida progreselor mari în domeniul biologiei radicalilor liberi și în medicina cardiovasculară, mecanismele, care stau la baza bolilor CVS și a consecințelor patofiziologice ale nivelurilor crescute de SRO în țesuturile cardiovasculare nu sunt elucidate. Endoteliului i se atribuie o importanță considerabilă în dezvoltarea noii generații de DES, desemnată ca "următoarea țintă în prevenirea restenozei" [174].

**Stenturile biodegradabile.** Prezența unui polimer permanent a fost considerată principala problemă în menținerea procesului inflamator la nivelul peretelui vascular, cu o rată înaltă de tromboză intrastent. Polimerul rigid nu permitea o bună apozitie a stentului la peretele vascular, iar microfracturile la expansiunea stentului erau potențiale surse de tromboză. Aceste inconveniente au făcut ca industria să dezvolte cea de a doua generație de stenturi active farmacologic cu îmbunătățire atât a platformei (cobalt-crom sau platină-crom), cât și a polimerului (biocompatibil, cu răspuns inflamator redus și endotelizare rapidă). Un stent ideal ar trebui să aibă următoarele caracteristici: biocompatibilitate, siguranță, platformă flexibilă și cu profil de trecere foarte mic, acoperire abluminală cu drog, fără polimer sau cu polimer bioresorbabil, platformă radioopacă pentru o vizualizare optimă, efect antitrombotic și efect provindecare, să nu necesite dublă antiagregare prelungită [175].

**Neoateroscleroza – noțiune tot mai des analizată în studii.** Neoateroscleroza apărută în interiorul unui stent coronarian implantat anterior a fost recent identificată ca o entitate suplimentară, potențial legată de dezvoltarea restenozei intrastent foarte târziu și a trombozei intrastent [176]. Studiile clinice și histologice ale DES-urilor au demonstrat că în neointimă continuă creșterea, desemnată ca "late catch-up" fenomen. Într-o serie de autopsii cu implanturi umane, Inoue și colaboratorii au identificat schimbări importante în neointimă după BMS. Arterele stentate în urmă cu 2 sau 3 ani prezentau o acoperire endotelială cu mușchi netezi și collagen, neointimă bogată. A fost observată inflamație cronică caracterizată prin macrofage,



celulele T și infiltrarea cu celule gigante. În stenturile implantate cu 4 ani în urmă celulele musculare netede erau rare, în regiunea lumenului collagen abundant și macrofage spumoase (așa-numita "neoateroscleroză"). Aceste date sugerează că formarea neointimei după implanturi de stenturi metalice este supusă aceluiași forțe aterosclerotice care afectează și vasele native, iar macrofagele mediază degradarea collagenului și, în cele din urmă, ar putea duce la formarea de nucleu necrotic și, posibil, la ruptură și tromboză. Ateroscleroza nou formată în cadrul țesutului neointimal al segmentelor stentate a fost numită "neoateroscleroză". Ea conține nucleul necrotic cu cristale de colesterol. Placa fibroasă, care acoperă nucleul necrotic, este infiltrată cu numeroase macrofage spumoase. Tomografia coerentă computerizată permite detectarea dezvoltării noii ateroscleroze în segmentele stentate la pacienții în viață. Determinanta independentă a neoaterosclerozei include durata lungă a implantării și tipul stentului. Cel mai bun timp pentru predicția prezenței neoaterosclerozei a fost de 30 de luni. Neointima din neoateroscleroză contribuie la creșterea neointimală în DES  $\geq 30$  luni de la implantare. Neoateroscleroza apare mai devreme după DES decât după BMS [177].

**Stenturile cu eliberare de statine.** În 2004 a fost examinat efectul terapeutic al stenturilor acoperite cu cerivastatină în modelul de stent pe artera carotidă pe model de animale. Acest studiu a demonstrat succesul local pe bază de tratament cu statine care inhibă formarea de neointimă intrastent. Statinele afișează un efect favorabil asupra proliferării celulelor endoteliale și migrării lor precum și un efect inhibitor puternic asupra arterelor coronare privind proliferarea musculaturii netede. 20 de stenturi, acoperite sau nu cu statine, au fost implantate pe modele de porcine. Atorvastatina din stent a redus inflamația în straturile de lângă stent, dar nu și formarea neointimei [179]. Într-un alt studiu, efectuat în 2008 de către Terumo (Japonia) pe model de porcine, a fost experimentat un potențial medicament antiproliferativ - cerivastatina. Cerivastatina vs BMS a redus semnificativ hiperplazia neointimală cu o scădere a răspunsului inflamator și fără disfuncție endotelială. Ultrasunetul intravascular a arătat scăderea în volum a neointimei în grupul cu cerivastatină față de BMS ( $28,3 \pm 5,4$  vs  $75,9 \pm 4,2$  mm<sup>3</sup>,  $p < 0.0001$ ). Analiza histomorfometrică a constatat reducerea neointimei în grupul cu cerivastatină ( $1,74 \pm 0,45$  vs  $3,83 \pm 0,51$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$ ). Cerivastatina este o statină lipofilă, care trece cu ușurință prin membrana celulară ceea ce îi asigură o distribuție intramurală și arterială prelungită, iar în studii pe model de animale s-a dovedit a fi cea mai puternică statină. Astfel, cerivastatina ar trebui să producă mai multe efecte pleiotrope decât statinele hidrofili, dar cu mai multe efecte secundare. Din cauza efectelor secundare aplicarea sistemică a cerivastatinei este limitată. Totuși, acest studiu a arătat că eliberarea sa locală din stent nu induce toxicitate sistemică [180].

În 2009 au fost publicate rezultatele unui alt studiu efectuat pe modele de porcine. Pitavastatina a demonstrat *in vitro* un efect antiproliferativ semnificativ datorită cărui fapt a fost folosită pentru dezvoltarea unui nou stent bioabsorbabil acoperit cu această statină. Efectele antiproliferative au fost la fel de eficiente ca și ale stentului acoperit cu sirolimus (Cypher) [181].

În 2012 este publicat primul studiu cu utilizarea stenturilor acoperite cu simvastatină pe artere coronare umane. La 42 de pacienți cu leziuni coronariene *de novo* au fost implantate stenturi acoperite cu simvastatină (SimvES), stent metalic (BMS) sau stent cu acoperire de everolimus (EES). Pentru analiza cantitativă neointimală s-a aplicat ecografia intravasculară (IVUS). Șase luni mai târziu, angiografia coronariană cantitativă și IVUS s-au repetat. Controlul IVUS a arătat obstrucția de  $18,3 \pm 9,4\%$  la Simvastent (BMS,  $32,8 \pm 19,1\%$ ; la EES;  $9,8 \pm 2,4\%$ ) și un indice de volum neointimal de  $1,58 \pm 0,75 \text{ mm}^3/\text{mm}$  (BMS,  $2,93 \pm 1,76 \text{ mm}^3/\text{mm}$ ; EES,  $0,80 \pm 0,16 \text{ mm}^3/\text{mm}$ ). Tromboză, apoziție sau evenimente cardiace adverse majore nu au fost observate. În acest eșantion de pacienți cu leziuni coronariene *de novo*, utilizarea unui SimvES nu a generat evenimente cardiace adverse majore, înregistrându-se doar un nivel mai ridicat de proliferare neointimală decât era de așteptat. Pentru un astfel de rezultat există două explicații plauzibile: (1) eficacitate mai redusă a simvastatinei la om decât la animale din cauza diferențelor fiziopatologice sau (2) un prag terapeutic mai mare la om comparativ cu animalele. Ar merita de încercat creșterea dozei de medicament din SimvES pentru un rezultat angiografic și ecografic mai bun înainte de a considera tipul dat de stent un eșec [182].

Statinele sunt agenți antiinflamatori, antitrombotici, de asemenea inhibă proliferarea celulelor musculare netede, fără a afecta celulele endoteliale. În prezent, DES-urile inhibă proliferarea celulelor endoteliale. Datele experimentale sugerează că statina administrată înainte de PCI poate reduce incidența necrozei miocardice pre- și post-PCI și a revascularizării repetate. Întrucât dozele și durata tratamentului pre- și post-PCI cu statine nu sunt stabilite este necesar de a efectua studii clinice, luând în considerare efectele secundare. Stenturile cu eliberare de statine ar putea fi benefice în reducerea incidenței restenozei și trombozei tardive. Pe baza efectelor biologice ale statinelor, stenturile cu eliberare de statină sau terapia cu statine pre- și post-PCI ar putea fi utile în reducerea incidenței de revascularizare repetată precum și a infarctului miocardic [183].

Ne-am propus soluționarea problemei științifice prin evidențierea impactului stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în alterările vasculare și miocardice la pacienții expuși angioplastiei cu implant de stent, precum și evaluarea eficienței diferitor doze și

modalități de administrare a statinelor în atenuarea stresului oxidativ și prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore imediate și tardive.

Astfel, în baza analizei situației din domeniu, reflectată în literatura de specialitate (în care sunt aduse date despre aportul stresului oxidativ în patologia CVS, efectele pozitive ale statinelor la pacienții expuși angioplastiei) ne-am propus monitorizarea la pacienți a evoluției clinice, paraclinice, inclusiv a evenimentelor cardiovasculare majore, în perioada următoare intervențiilor coronariene percutanate cu implantare de stent în dependență de doza simvastatinei administrate și tipul stentului implantat, având drept *scop al studiului*: evaluarea eficacității statinelor în prevenirea și tratamentul complicațiilor cardiovasculare majore și modificărilor parametrilor stresului oxidativ în urma angioplastiei coronariene cu implant de stent.

Reieșind din scopul studiului am trasat următoarele *obiective*:

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.

## Concluzii la capitolul 1

1. Administrarea statinelor a devenit o strategie pentru a reduce riscul cardiovascular atât pentru prevenția primară cât și pentru prevenția secundară.
2. Departe de proprietățile sale hipolipemiante statinele au efecte directe, pleiotrope, efecte asupra funcției vasculare, supresia aterosclerozei și în unele cazuri chiar duc la regresia plăcii aterosclerotice.
3. Efectele asupra stresului oxidativ se rezumă la abilitatea statinelor de a restabili balanța fiziologică între NO și producerea speciilor reactive de oxigen în endoteliul vascular. Ele cresc activitatea, expresia, și cuplarea enzimatică a eNOS, sursa principală a radicalului  $O_2^-$ , conducând la mărirea biosintezei NO. În același timp statinele duc la supresia activității enzimelor prooxidante (NADPH-oxidaza, eNOS necuplat) și îmbunătățesc eficiența sistemului antioxidant endogen, ducând la reducerea netă a biovalabilității speciilor reactive de oxigen.
4. Tratatamentul cu statine în doze înalte a atenuat evoluția naturală a aterosclerozei coronariene, indiferent de nivelul de lipoproteine sau PCR de bază. Cercetările au arătat că pacienții cu ridicarea nivelului seric a markerului inflamației, proteina C reactivă, beneficiază din urma tratamentul cu statine. Aceste sugestii au apărut în urma analizei a 20.000 de pacienți în unul din cele mai mari studii, Heart Protection Study. Simvastatina a redus cu 24% evenimentele cardiace, incluzând infarctul miocardic, AVC și mortalitatea de cauză cardiovasculară. La fel s-a arătat că pacienții cu nivele scăzute de PCR au avut reducerea riscului la fel ca și pacienții cu nivele înalte de PCR.
5. Statinele au efecte antiinflamatorii, antitrombotice și inhibă proliferarea celulelor musculare netede fără a afecta celulele endoteliale. Pretratamentul cu statine înainte de PCI ar putea reduce incidența necrozei miocardice pre- și post-PCI și a revascularizărilor repetate.
6. Reieșind din datele experimentelor pe animale privind includerea statinelor în DES-uri, stenturile cu eliberare de statine ar putea fi benefice în reducerea incidenței restenozei și trombozei tardive.

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Materialul și designul cercetării

Pentru a realiza scopul și obiectivele de cercetare trasate am întocmit un plan metodologic al cercetării. Inițial am formulat și argumentat problema - stabilirea procedurii de cercetare - identificarea și definitivarea eșantionului - elaborarea chestionarelor - colectarea datelor - analiza și sinteza rezultatelor - formularea concluziilor - aplicarea rezultatelor cercetării în practică. Studiul s-a compus din următoarele etape:

**Etapa I. Enunțarea scopului cercetării.** La această etapă au fost formulate scopul, obiectivele și volumul cercetării conform cărora s-a determinat algoritmul efectuării cercetării.

**Etapa II. Colectarea datelor.** Lotul de cercetare a inclus persoane selectate de către cercetător. 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 au luat un preparat hipolipemiant, simvastatina, conform lotului repartizat.

Simvastatina este un preparat hipolipemiant de sinteză naturală obținut din produsele activității vitale a ciupercăi *Aspergillus terreus*. În organism simvastatina se transformă în metabolitul său activ care inhibă HMG-CoA reductaza, ferment care catalizează reacția inițială de formare a colesterolului, transformând-o în mevalonat. Astfel simvastatina reduce concentrația plasmatică de colesterol total, TG, LDL-C și crește nivelul HDL-C în plasmă. Debutul acțiunii simvastatinei are loc peste 2 săptămâni, cu efect maxim la 4-6 săptămâni. Acțiunea se prelungește pe parcursul tratamentului, iar la întreruperea acestuia nivelul colesterolului revine la valorile inițiale. Concentrația maximă de simvastatină este atinsă la 1,3-2,4 ore după administrarea per orală. Se metabolizează în ficat. Se elimină în mare parte prin masele fecale (60%) sub formă de metaboliți, 10-15% prin rinichi în formă neactivă. Este contraindicată pacienților cu hipersensibilitate, patologie acută a ficatului, ridicarea nivelului transaminazelor de geneză neclară, în sarcină, lactație [168].

Pe lângă tratamentul antiischemic individual s-a administrat și aspirină cu clopidogrel (ca tratament antiplachetar standard). Alte clase de preparate au fost administrate la discreția medicului curant. Pacienții s-au aflat la tratament în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie în perioada 2012-2014 și au fost sub observație 12 luni, cu evaluare la diferite etape: etapa I – pre-PCI, etapa II – post-PCI (24 ore), etapa III – la 1 lună după PCI, etapa IV – la 3 luni după PCI, etapa V – la 6 luni după PCI și etapa VI – la 12 luni după PCI.

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 în perioada imediată și la distanță de la PCI, am repartizat pacienții în loturi în funcție de doza de simvastatină administrată. Lotul I - 62 de pacienți la care doza de simvastatină a fost de 20 mg; lotul II - 26 de pacienți care au primit câte 40 mg de simvastatină și lotul III - 32 de pacienți care au luat 80 mg de simvastatină cu 12 ore până la PCI, urmată de doza standard de 40 mg.

În vederea studierii influenței tipului de stent utilizat (metalic sau farmacologic activ, inclusiv noul tip de stent acoperit cu simvastatină IRIST) asupra markerilor stresului oxidativ, inflamației și disfuncției endoteliale, pacienților le-au fost aplicate diferite tipuri de stenturi. În lotul I s-au 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 2.1).

Pentru analiza statistica a parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în perioada imediată după PCI (primele 24 ore), pacienții au fost împărțiți în două loturi: lotul I - presiunea de umflare a stentului  $\leq 14$  atmosfere (atm.) și lotul II - presiunea de umflare a stentului  $> 14$  atm. În vederea analizării evoluției markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în perioada imediată după PCI (primele 24 ore) pacienții incluși în studiu au fost repartizați în trei loturi: lotul I - lungimea stentului  $\leq 15$  mm, lotul II - lungimea stentului 15-30 mm și lotul III - lungimea stentului  $\geq 30$  mm.

**Criteriile de includere:** pacienți cu angină pectorală stabilă, care au urmat procedura de angioplastie coronariană percutană cu implantarea stentului.

**Criteriile de excludere:**

- SCA, IMA,
- administrarea concomitentă a altor medicamente cu efect de eliberare a NO, cum ar fi nebivolol, carvedilol,
- flux coronarian încetinit după PCI,
- creatinina  $> 130$   $\mu\text{mol/l}$ ,
- insuficiența cardiacă avansată (clasa IV NYHA),
- maladii hepatice active,
- hipersensibilitate la statine.

*Modul și principiul de chestionare/intervievare a fost:*

- Folosirea unui limbaj adecvat, corect și competent;
- Utilizarea criteriilor de confidențialitate, obținerea acordului informat conform criteriilor etice;

Informația a fost acumulată în baza: - documentației medicale (fișe de ambulator, fișe medicale din staționar, documente medicale, examinări anterioare); - utilizarea tehnicii

interviului centrat pe pacient; - examinările biochimice de laborator, instrumentale, efectuate la fiecare etapă în dinamică (vizita ulterioară a pacientului la etapele post PCI, apoi la 1, 3, 6 și 12 luni după efectuarea procedurii de angioplastie coronariană) (Figura 2.2).

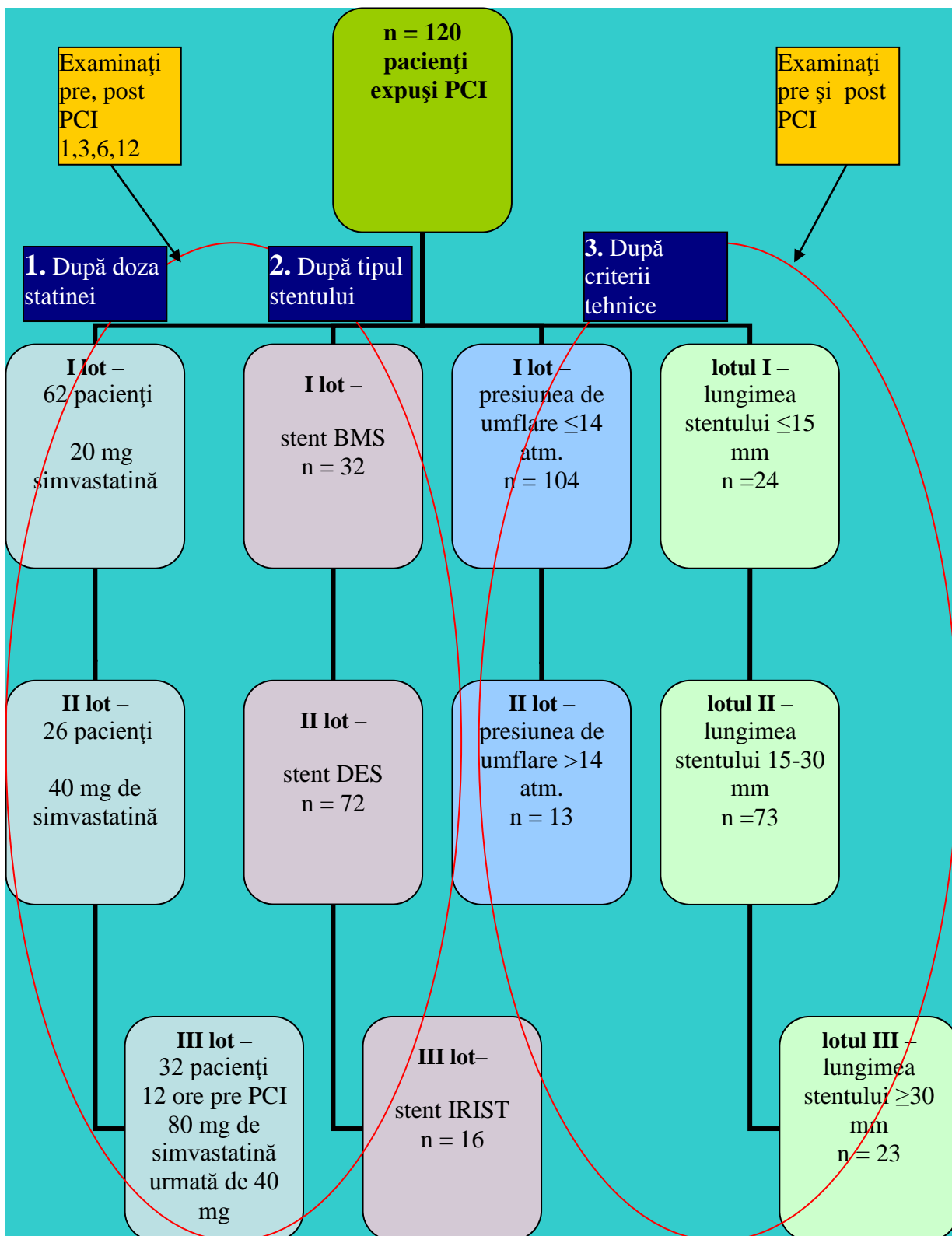


Fig. 2.1. Design – ul studiului (partea 1)

Sursa: Elaborat de autor

Evaluarea eficacității statinelor administrate sistemic și local după PCI la diferite etape :

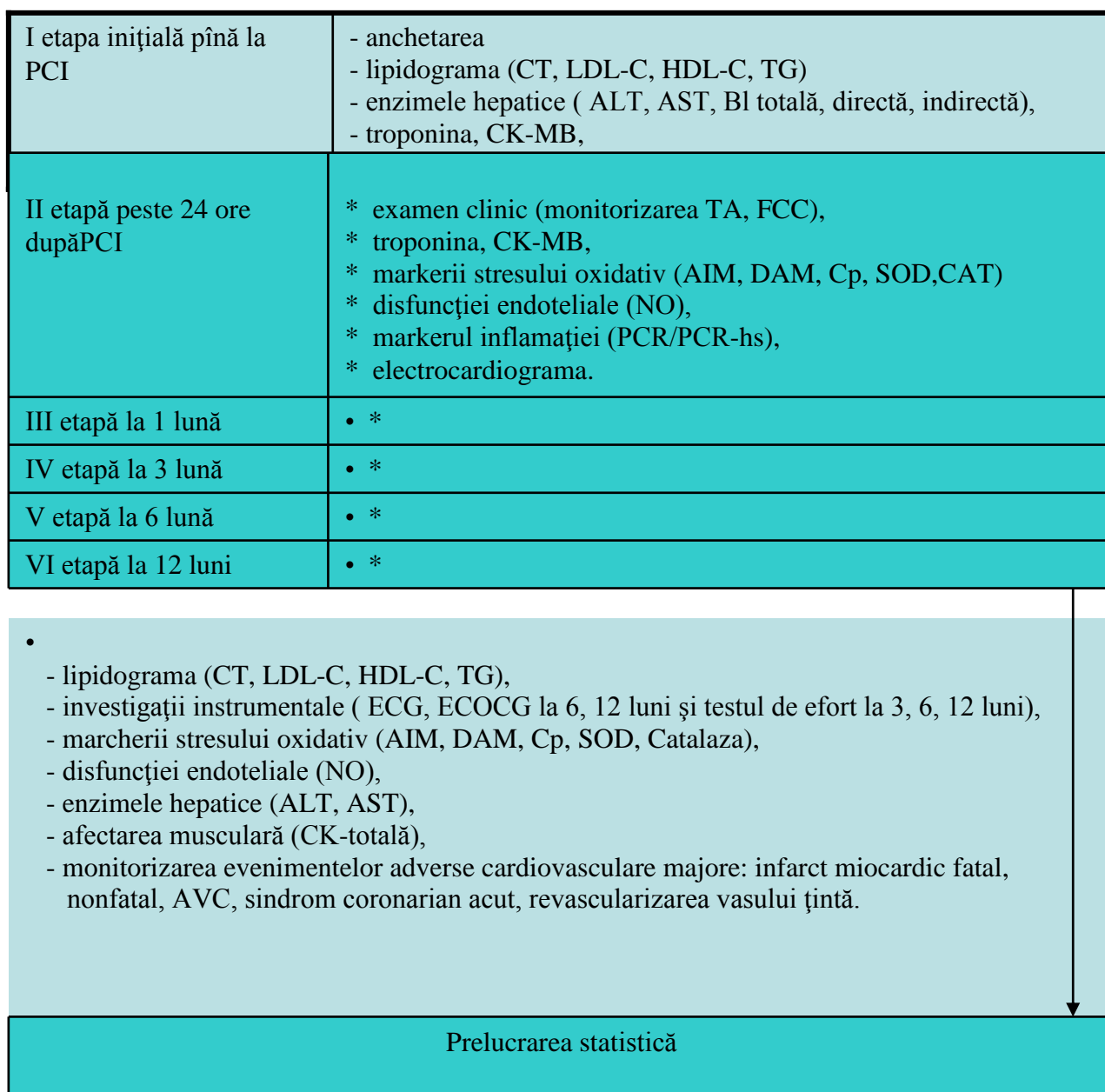


Fig.2.2. Design – ul studiului (partea 2)

*Sursa: Elaborat de autor*

**Etapa III. Prelucrarea materialelor obținute.** Rezultatele obținute după acumularea materialului primar au fost introduse personal. Analiza statistică a rezultatelor s-a efectuat în cadrul subdiviziunii Asigurare Matematică a IMSP Institutul de Cardiologie. Pentru procesarea statistică s-au utilizat: indicii t-Student, ANOVA, indicii  $\chi^2$ -Pearson. Variabilele categorice au fost prezentate ca procent sau număr. În analiza variabilelor categorice între grupe s-a folosit testul chi-patrat ( $\chi^2$ ). Testul exact Fisher s-a folosit în cazul frecvenței <5. 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, ANOVA. Statistic semnificativă în cazul tuturor metodelor de analiză a fost considerată valoarea  $p < 0,05$ .

#### **Etapa IV. Analiza și sinteza datelor obținute în urma cercetării efectuate**

Punctele finale ale studiului au fost: IM nonfatal, fatal, AVC, SCA, revascularizarea vasului țintă. Indicațiile pentru suspendarea tratamentului cu statine au fost: majorarea nivelului transaminazelor hepatice  $\geq 3$  ori comparativ cu valoarea superioară a normei sau apariția simptomelor musculare cu sau fără elevarea CK-totale  $\geq 5$  ori.

#### **2.2 Metodele de cercetare utilizate în studiu**

**Anchetarea pacienților** a inclus date referitor la datele generale despre pacient, datele demografice, antropometrice, a parametrilor hemodinamicii centrale, statutul de fumător, anamneza patologiei de bază și a patologiilor concomitente (patologia glandei tiroide, gastrointestinală, pulmonară, neurologică, sistemului urinar), acuzele la internare, anamneza eredocolaterală, factorii de risc cardiovasculari, reacțiile adverse la medicamente, tratamentul anterior și cel recomandat la domiciliu, precum și evoluția simptomelor clinice pe parcursul perioadei post-PCI.

**Anamneza** pacientului cu angină pectorală stabilă a inclus interviu despre acuzele pacientului, în principal despre durerea cardiacă și caracteristicile sale, factorii de risc. Deasemenea au fost incluse așa acuze ca: palpitațiile, dispneea, fatigabilitatea, cefaleea, edemele ș.a.

**Examenul clinic** a cuprins examenul general și pe sisteme (pulmonar, cardiovascular, digestiv, renal ș.a.) și evaluarea indicilor antropometrici (înălțimea, masa corporală, IMC).

IMC s-a calculat după formula (2.1):

$$\text{IMC} = \frac{\text{masa corporală, kg}}{\text{înălțimea, m}^2} \quad (2.1)$$

Supraponderalitatea a fost stabilită când  $\text{IMC} = 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ , iar obezitatea a fost stabilită în cazul când  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Conform OMS, 2012).

Angina pectorală stabilă a fost stabilită în baza celor 3 caracteristici:

- 1) Disconfort retrosternal cu caracter și durată caracteristice,
- 2) Provoacă de efort sau stres emoțional,
- 3) Ameliorată de repaus și/sau nitroglicerină în câteva minute.

Clasa funcțională a severității anginei pectorale a fost evaluată conform Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare [184]:

**Clasa I.** Activitățile zilnice obișnuite nu produc angină. Angină doar la efort mare sau rapid sau prelungit;

**Clasa II.** Limitarea ușoară a activităților zilnice obișnuite. Angină la mers sau urcatul

rapid al scărilor, postprandial, la temperaturi scăzute, la stres emoțional sau în primele ore după trezire;

Clasa III. Limitarea marcată a activităților zilnice obișnuite. Angină la urcatul a două etaje (echivalentul a 100-200 m);

Clasa IV. Incapacitatea de a efectua orice activitate zilnică sau angină de repaus.

Prezența unui IM în anamneză a fost stabilit în baza unui eveniment documentat sau în baza modificărilor eletrocardiografice (unde Q patologice) sau prezenței afectării cineticii regionale la ECOCG. Diagnosticul de infarct miocardic periprocedural (IMP) s-a stabilit conform criteriilor: creșterea tropononei post-PCI conform datelor ghidului European de Cardiologie pentru infarctul miocardic postprocedural și anume troponina cantitativă  $>5 \times 99$ -a percentilă la pacienții cu valoarea normală inițială sau creșterea valorii troponinei cantitative  $> 20\%$  (dacă valoarea de bază este ridicată) și creșterea CK-MB post-PCI  $\geq 3$  față de limita superioară normală (LSN).

**Măsurarea TA** s-a apreciat conform metodei Korotkoff și s-a efectuat după 5 min de repaus. TA sistolică (TAS) corespundea cu apariția primelor zgomote arteriale (faza I Korotkoff) și TA diastolică (TAD) corespundea cu dispariția zgomotelor arteriale (faza V Korotkoff), după o perioadă de repaus de 5-10 minute, în poziție orizontală sau șezândă, măsurările fiind efectuate de cel puțin 2 ori la ambele brațe, cu interval de 5 minute.

Hipertensiunea arterială a fost stabilită în cazul când TAS  $>140$  mmHg și/sau TAD  $>90$  mmHg (Societatea Europeană de Cardiologie, 2012).

**Analize de laborator:** Analizele de laborator au inclus: glicemia „a jeun” determinată prin metoda de glucozoxidare; PCR – metoda Latex; creatinina – metoda cinetică fără deproteinizare; ureea – metoda enzimatică, colorimetrică; ALT, AST – metoda enzimatică; Troponina - metoda calitativă, CK-MB, CK-totală – metoda cinetică. Determinarea tropononei cantitative este o metodă înalt senzitivă, prin colorimetrie imunologică la aparatul Siemens Dimension. Troponina este o proteină contractilă a musculaturii striate. Complexul troponinei constă din trei componente polipeptidice distincte: troponina-C (Calciu dependente), troponina I (inhibitor actinomiozin ATP-azei) și troponina-T (tropomiozin dependente). Complexul servește pentru reglarea interacțiunii calciu-dependente între miozină și actină și aceasta joacă un rol integral în contracția musculară. Multiple rapoarte în literatură indică troponina I eliberată în sânge la câteva ore de la debutul simptomelor de infarct miocardic și rămâne ridicată câteva zile după infarct. Datele cumulative ale acestor rapoarte indică că nivelul troponinei I devin anormale la 4-8 ore de la începerea durerilor, cu peak-ul la 12-16 ore, și rămân elevate 5-9 zile după infarct.

Profilul lipidic a constat în determinarea CT, TG și HDL-C prin metoda enzimatică fotometrică și a LDL-C calculat conform formulei Friedewald, 1972 (2.2):

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2,17 \text{ (mmol/l)} \quad (2.2)$$

Pacienții cu patologie coronariană sunt cu risc CVS foarte înalt (în studiul de față pacienți cu boală CVS stabilită) și conform ghidului Societății Europene de Cardiologie valoarea țintă pentru LDL-C este  $\leq 1,8$  mmol/l și/sau reducerea  $>50\%$  a nivelului LDL-C, când valorile țintă nu puteau fi atinse. Conform ghidului european pentru angină pectorală (2013) și recomandărilor ATP IV (Adult Treatment Panel IV) lansat de ACC (American College of Cardiology) și AHA (American Heart Association), nu sunt trialuri clinice suficiente pentru a specifica ținta tratamentului pentru HDL-C și TG [184]. Țintele terapeutice pentru HDL-colesterol și trigliceride nu sunt definite, însă HDL-colesterolul  $<1,0$  mmol/l pentru bărbați și  $<1,2$  mmol/l pentru femei, precum și trigliceridele  $>1,7$  mmol/l ( $>150$  mg/dl) sunt marcheri de risc cardiovascular majorat [185].

Efectuarea analizelor biochimice ce ține de markerii stresului oxidativ (catalaza, superoxid-dismutaza, ceruloplasmina, diladehida malonică, albumina ischemic modificată), markerul disfuncției endoteliale (NO) au fost efectuați în laboratorul central de biochimie a USMF „N.Testemițanu”.

**Dozarea albuminei ischemic-modificate (AIM)** s-a efectuat după procedeul descris de Gudumac V., Tagadiuc O.[160].

Se măsoară absorbanta probei de experiență, a probei martor și a probei de control față de proba blanc la 492 nm. Calculul s-a efectuat după curba de calibrare construită în baza diluțiilor succesive a soluției standard de  $\text{CoCl}_2$  (0-100  $\mu\text{mol/l}$ ) și se exprimă în  $\mu\text{mol/l}$ .

**Dozarea oxidului nitric (NO)** se efectuează conform procedeului descris de Метельская В. А., Гуманова Н. Г. în modifi cația lui V. Gudumac ș.a. [162].

*Principiul metodei* se rezumă la deproteinizarea materialului biologic, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea supernatantului obținut cu reactivul Griss și măsurarea densității optice a produsului reacției cu determinarea ulterioară a concentrației nitritului pe baza curbei de calibrare.

Mediul de reacție conține 0,05 ml supernatant obținut la prelucrarea a 0,10 ml material biologic (ser sanguin) cu 0,01 ml sol. 20%  $\text{ZnSO}_4$ , 0,05 ml sol. 0,8%  $\text{VCl}_3$  și 0,05 ml reagent Griess (sol. 2% sulfanilamidă și sol. 0,1% naftilendiamină în 2,5% acid ortofosforic se amestecă în raport 1:1). Se incubează 10 min. la temperatura camerei. Absorbanta probei de cercetat se măsoară la 540 nm față de proba blanc, care se montează în mod analogic ca și proba de cercetat, dar materialul biologic se substituie cu 0,05 ml  $\text{H}_2\text{O}$  distilată. Calculul s-a efectuat conform

curbei de etalonare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard stock de nitrit de sodiu. Au fost determinați metaboliții stabili ai oxidului nitric, care ulterior în materialul expus sunt aduși sub denumirea de oxid nitric (NO).

**Dozarea dialdehidei malonice** s-a efectuat după metoda descrisă de Atasayar S.et.al. modificată de V. Gudumac ș.a. [162].

Principiul metodei este bazat pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetic format în rezultatul interacțiunii dialdehidei malonice cu acidul tiobarbituric.

Mediul de reacție material biologic (ser sangvin) împreună cu 1,5 ml reagent de lucru, ce conține sol. acid tiobarbituric 0,375%, sol. acid tricloracetic 15% și sol. HCL 0,25 M în raportul 1:1:1 (vol/vol/vol). Se fierbe 30 min, se centrifughează și se măsoară absorbanta la 532 nm. Conținutul de DAM ( $\mu\text{mol/l}$ ) s-a calculat reieșind din coeficientul molar de absorbție  $\Sigma=1,56 \cdot 10^5 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

**Determinarea activității superoxid-dismutazei (SOD)** s-a cercetat după procedeele descrise de Дубинина Е. Е. и др. în modifi cația lui V. Gudumac ș.a.[163].

Principiul metodei constă în inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD. În urma reducerii NBT se formează nitroformazan, de o colorație albastră, intensitatea căreia este proporțională cantității de NBT redus. Gradul de inhibiție a procesului depinde de activitatea enzimei.

S-a amestecat 0,1 ml material biologic (ser sanguin, omogenat tisular) cu 0,045 ml amestec etanol-cloroform 2:1 și 30 mg  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , se centrifughează. Apoi în godeurile microplăcii cu 96 alveole se toarnă 0,01 ml supernatant incolor și transparent și 0,2 ml mediu de incubare (0,033 mmol EDTA, 0,41 mmol tetrazolium nitroblue, 0,01 mmol fenazinmetasulfat în soluție-tampon fosfat 0,1 M cu pH 7,8).

Se măsoară absorbanta inițială -  $A_0$  la 540 nm. Se adăugă 0,025 ml sol. 0,8 mmol  $\text{NADH}_2$ , se incubează timp de 5 min la  $37^\circ\text{C}$ , se înregistrează  $A_1$  la 540 nm. Se determină diferența între valorile A înregistrate la prima și la cea de-a doua măsurare ( $\Delta A_{\text{exp}} = A_1 - A_0$ ). Calculul se efectuează după formula 2.3:

$$SOD_{un.conv.} = \left[ 100 - \frac{\Delta A_{\text{exp}} \times 100}{\Delta A_{\text{martor}}} \right] / 50, \text{ unde:} \quad (2.3)$$

$\Delta A_{\text{exp}}$  – variația absorbantei probei de cercetat timp de 5 min;

$\Delta A_{\text{martor}}$  - variația absorbantei probei martor timp de 5 min.

Activitatea enzimei se raportează la ml de ser, la g de proteină sau la 1 g de hemoglobină.

**Determinarea ceruloplasminei** s-a efectuat conform procedurii descrise de Колб В. Г., Камышников В.С. [165].

*Principiul metodei* s-a bazat pe faptul, că acest component al plasmii sanguine, posedând proprietăți oxidative, catalizează reacția de oxidare a unor poliamine, inclusiv a p-fenilendiaminei. În rezultatul reacției se formează compuși de culoare albastră-violetă, intensitatea cărora corelează cu activitatea enzimei și se estimează spectrofotometric.

**Determinarea activității catalazei** s-a efectuat conform procedurii descrise de Королюк М. А. и др. în modificarea lui V. Gudumac ș.a.[162].

*Principiul metodei* este bazat pe proprietatea enzimei de a cataliza reacția de scindare a moleculei de  $H_2O_2$  la  $H_2O$  și  $O_2$ . Peroxidul de hidrogen formează cu molibdatul de amoniu un compus de culoare galbenă. În timpul reacției pe măsura descompunerii  $H_2O_2$  are loc decolorarea amestecului. Gradul decolorării într-o anumită perioadă de timp corelează cu activitatea enzimei și poate fi estimată spectrofotometric. Mediul de reacție conține 0,01 ml material biologic (ser diluat de 10 ori sau omogenat tisular diluat de 100 ori) și 0,18 ml sol. 0,03%  $H_2O_2$ . În probele martor în loc de  $H_2O_2$  se adaugă aceeași cantitate de apă distilată. Paralel se pregătesc 3 probe de referință, care conțin numai  $H_2O_2$  și apă distilată. Apoi se incubează 10 min la  $37^\circ C$ , se adaugă 0,10 ml soluție de 4% molibdat de amoniu și se măsoară absorbanta  $A$  la 410 nm. S-a calculat diferența între absorbanta probei de referință și a celei experimentale. Activitatea enzimatică se exprimă în  $\mu mol$  pe s la 1 g de țesut ( $\mu mol/s \cdot g$ ) sau în  $\mu mol$  pe s la 1 l ser ( $\mu mol/s \cdot l$ ).

**Determinarea PCR-hs.** Concentrația proteinei C reactive high sensitivity (PCR-hs), s-a determinat prin metoda imunonefelometrică înalt sensibilă cu analizatorul automat BN 100 al firmei „BEHRING” (Germania).

#### **Metodele instrumentale**

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

**Testul cu efort fizic la cicloergometru sau treadmill.** 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. Criteriile de apreciere a testului de efort pozitiv au fost următoarele (Societatea Europeană de Cardiologie, 2006):

1) Subdenivelări sau supradenivelări de segment ST, descendente sau orizontale ( $\geq 1$  mm (0,1 mV) la  $\geq 60-80$  msec de la sfârșitul complexului QRS), în special când aceste modificări sunt

însoțite de dureri toracice sugestive de angină pectorală, apar la efort redus în timpul primelor stării de efort și persistă mai mult de 3 minute după terminarea testului.

2) Reducerea TA sistolice sau lipsa creșterii TA la efort.

3) Aritmii ventriculare în timpul efortului.

În evaluarea semnificației testului, vor fi luate în considerație nu numai modificările ECG, dar și intensitatea efortului, creșterea alurii ventriculare și răspunsul TA, recuperarea alurii ventriculare după exercițiu și contextul clinic.

Indicație pentru oprirea testului de efort a fost prezența unuia din următoarele motive (Societatea Europeană de Cardiologie, 2006):

1) Limitare influențată de simptome, de exemplu, durere, oboseală, dispnee și claudicație.

2) Combinație de simptome cum ar fi durerea în asociere cu subdenivelare sau supradenivelare de segment ST ( $\geq 1$  mm), aritmie supraventriculară sau ventriculară, scăderea susținută a TA sistolice  $>10$  mm Hg, hipertensiune marcată ( $>250$  mm Hg pentru TA sistolică sau  $>115$  mm Hg pentru TA diastolică (subdenivelarea  $>2$  mm poate fi considerată ca o indicație relativă de întrerupere a testului, iar  $>4$  mm este o indicație absolută pentru oprirea testului);

3) Atingerea frecvenței cardiace țintă (submaximale) constituie un motiv de întrerupere a testului la pacienți cu toleranță la efort excelentă care nu sunt obosiți și mai pot continua efortul.

Criteriile testului de efort neconcludent:

- atingerea  $<85\%$  din FCC maximă în absența simptomelor sau a ischemiei
- capacitatea de efort este limitată de probleme ortopedice sau noncardiace
- modificările ECG nu sunt caracteristice
- test normal la pacienții aflați pe medicație antiischemică nu exclude boala coronariană.

Toleranța la efort a fost stabilită în modul următor:

1) Toleranța înaltă s-a stabilit în cazul când intensitatea ultimei trepte de efort a fost  $>125$  W în cazul cicloergometriei sau  $>8$  METs în cazul treadmill testului;

2) Toleranța medie -  $>75$  W sau  $>6$  METs;

3) Toleranță joasă -  $<75$  W sau  $<6$  METs.

Pentru conversia valorilor exprimate din W în METs s-a folosit următoarea formulă (din instrucția la sistemul Siemens Sicard 460 S):

$\text{METs} = (90 + 3,44 \times W) / \text{masa corporală, kg}$

METs calculat – intensitatea maximală a efortului în METs calculată conform vârstei (Myers J. și colab.),

$\text{METs calculat} = 18 - 0,15 \times \text{vârsta,}$

METs % – rata efortului maximal efectuat comparativ cu intensitatea maximală a efortului în METs calculată conform vârstei,

$\text{METs \%} = (\text{METs efectuat} / \text{METs calculat}) \times 100\%$  [186].

**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. În timpul procedurii de angioplastie pacienților s-a administrat 5000-10000 UI heparină i.v.

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. Deoarece stentul IRIST pe model de animale a fost studiat, însă pînă la moment studii la oameni au fost foarte puține, ne-am propus de a studia anumiți parametri în comparație cu BMS și alte DES-uri. Stentul IRIST este acoperit cu medicamentul care conține substanța activă simvastatina și polimerul. Stentul este compus din oțel inoxidabil marca 316L cu acoperire medicamentoasă. Acoperirea stentului conține 0,36 μg/mm<sup>2</sup> de simvastatină cu eliberare încetinită într-o cantitate maximă de 56 μg la cel mai lung stent (4,5 x 36 mm). Stentul poate fi de diferite lungimi (9, 14, 18, 23, 28, 36 mm) și diametre (3,0 - 3,5 - 4,0 - 4,5 mm). Simvastatina este o substanță albă sau aproape albă cu formula moleculară C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> și masa moleculară 418,6. Polimerul P-5 este un copolimer acrilic, înalt flexibil și hidrofob. Polimerul este amestecat cu simvastatina și apoi aplicat pe stent [187].

### 2.3 Particularitățile evoluției parametrilor biochimici și instrumentali în lotul general de studiu

Din numărul total de pacienți incluși în studiu 80% (96) au constituit bărbați și 20% (24) - femei (tabelul 2.1). Vârsta medie a pacienților a constituit  $59 \pm 0,63$  (diapazonul 39-74 ani). 20% (24) de pacienți au constituit cei cu diabet zaharat, 10,0% (12) din pacienți erau cu alterarea toleranței la glucoză și 13,4% (14) erau cu glicemia „a jeun” modificată. 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 2.1. Caracteristica lotului general de studiu

Indice	Valoare
Vârsta medie, ani (M±m)	$59 \pm 0,63$
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 <sup>2</sup> (M±m)	$26,7 \pm 0,23$
CT, mmol/l (M±m)	$4,95 \pm 0,12$
TG, mmol/l (M±m)	$2,02 \pm 0,14$
HDL-C, mmol/l (M±m)	$1,89 \pm 0,02$
LDL-C, mmol/l (M±m)	$2,84 \pm 0,09$
Tratament anterior cu statine % (n)	44,2 (53)
Simvastatină % (n)	78,9 (45)
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 – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C - lipoproteinelor cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteinelor cu densitate joasă

De remarcat faptul că tratament anterior cu statine primeau 44,2% din pacienți. Dintre care majoritatea erau pe tratamentul cu simvastatină - 78%. Diagnosticul de hipertensiune



arterială a lipsit la 15% (18) (tabelul 2.2). La restul pacienților 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. 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 suferit infarct miocardic cu unda Q au fost 41,7% (50) și non Q - 8,3% (22). Revascularizare anterioară prin PCI au avut 9,2% (11), prin by-pass aortocoronarian 0,8% (1). Cu patologia vasculară periferică au fost 2,6% (3).

Tabelul 2.2. 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)
PCI anterior % (n)	9,2 (11)
By-pass aortocoronarian anterior % (n)	0,8 (1)
Patologia vasculară periferică % (n)	2,6 (3)

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

O parte din pacienții incluși în studiu aveau și patologii concomitente dintre care: patologie pulmonară 16,7% (20), cu patologia glandei tiroide - 4,2% (5), patologia ficatului - 5,8% (7), cu patologie gastrointestinală - 10,8% (13), patologia sistemului urinar - 15% (18), accident cerebrovascular (AVC) din anamneză - 1,7% (2) (tabelul 2.3).

Tabelul 2.3. Patologii concomitente înregistrate la lotul general de studiu

Patologia pulmonară % (n)	16,7 (20)
Patologia gl. tiroide % (n)	4,2 (5)
Patologia ficatului % (n)	5,8 (7)
Patologia gastrointestinală % (n)	10,8 (13)
Patologia sistemului urinar % (n)	15 (18)
AVC anamneză % (n)	1,7 (2)

Prezența anginei pectorale a fost la internare 95,8% (115), cu o intensitate a durerilor ușor-medie în 88,3% (106) și gravă în 11,7% (14) din pacienți. La 34,2 % (41) dintre pacienți era prezentă dispneea și la 16,7 % (20) palpitații (tabelul 2.4).

Tabelul 2.4. Acuzele pacienților din lotul general de studiu

Prezența anginei pectorale % (n)	95,8 (115)
Intensitatea durerilor:	
ușor-mediu % (n)	88,3 (106)
gravă % (n)	11,7 (14)
Dispnee % (n)	34,2 (41)
Palpitații % (n)	16,7 (20)
Fatigabilitate % (n)	50 (60)
Vertij % (n)	6,7 (8)
Cefalee % (n)	15,8 (19)
Acufene % (n)	16,7 (20)
Fosfene % (n)	16,7 (20)
Pierdere de conștiință % (n)	1,7 (2)
Edeme % (n)	5 (6)

Tabelul 2.5. Caracteristica angiografică a pacienților

Leziune monovasculară % (n)	15 (18)
Leziune bicoronariană % (n)	20,8 (25)
Leziune tricornariană % (n)	64,2 (77)
RCA I < 50 %	93,3 (112)
50-75 %	0,8 (1)
> 75 %	5,8 (7)
RCA II < 50 %	70,8 (85)
50-75 %	4,2 (5)
> 75 %	5,8 (7)
RCA III < 50 %	78,2 (93)
50-75 %	3,4 (4)
> 75 %	18,5 (22)
LM 50-75 %	1,7 (2)
LAD I < 50 %	74,2 (89)
50-75 %	6,7 (8)
> 75 %	19,2 (23)
LAD II < 50 %	45,8 (55)
50-75 %	10,0 (12)
> 75 %	44,2 (53)
LAD III < 50 %	89,1 (106)
50-75 %	4,2 (5)
> 75 %	6,7 (8)
aCx proximal < 50 %	85,8 (103)
50-75 %	3,3 (4)
> 75 %	10,8 (13)
aCx distal < 50 %	81,7 (98)
50-75 %	4,2 (5)
> 75 %	13,3 (16)

Notă: RCA – artera coronariană dreaptă, LM – trunchiul comun arterei coronariene stângi, LAD – artera descendentă anterioară, aCx – artera circumflexă.

Majoritatea pacienților s-au prezentat cu leziune tricolorariană 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 (tabelul 3.5). 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 restrâns 6,7% (8). aCx proximal a prezentat modificări aterosclerotice la 10,8% (13) pacienți și aCx distal în 13,3% (16).

#### 2.4 Medicația administrată și complianța la tratament în loturile de studiu

Statine anterior procedurii de PCI au administrat 44,2% (53) din pacienți, iar la etapa post PCI au fost recomandate la toți pacienții 100% (120).

Tabelul 2.6. Tratamentul administrat la diferite etape de studiu

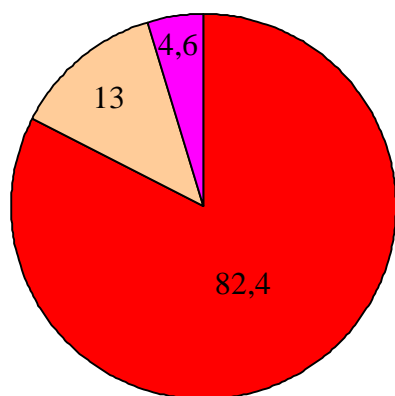
Denumirea medicamentului	Tratament anterior PCI	Tratament recomen dat post PCI	Tratament la 1 lună	Tratament la 3 luni	Tratament la 6 luni	Trata- ment la 12 luni
B-blocante % (n)	66,7 (80)	93,3 (112)	95,4 (103)	96,6 (84)	95,5 (85)	94,9 (75)
IEC % (n)	55,8 (67)	82,5 (99)	82,4 (89)	86,2 (75)	95,5 (85)	77,2 (61)
ARA % (n)	2,5 (3)	4,2 (5)	4,6 (5)	5,7 (5)	10,1 (9)	8,9 (7)
Nitrați de lungă durată %	16,7(21)	5,8 ((7)	24,8 (27)	26,4 (23)	25,6 (23)	20,3 (16)
Nitroglicerină % (n)	7,5 (9)	18,3 (22)	5,6 (6)	4,6 (4)	8,9 (8)	6,3 (5)
Ca- blocante % (n)	5,8 (7)	22,5 (27)	22,2 (24)	26,4 (23)	31,1(28)	34,2 (27)
Aspirină % (n)	71,7(86)	100 (120)	98,1 (106)	96,6 (84)	94,4 (85)	87,3 (69)
Clopidogrel % (n)	9,2 (11)	100 (120)	97,2 (105)	98,9 (86)	92,2 (83)	65,8 (52)
Statine % (n)	44,2 (53)	100 (120)	89,8 (97)	82,8 (72)	77,8 (70)	67,1 (53)
Diuretice % (n)	6,7 (8)	34,2 (41)	13,9 (15)	20,7 (16)	14,4 (13)	20,3 (16)
Anticoagulante % (n)	0,8 (1)	4,2 (5)	6,5 (7)	4,7 (4)	3,3 (3)	3,8 (3,8)

Notă: IEC - inhibitori ai enzimei de conversie, ARA – antagoniști ai receptorilor angiotenzinei II, Ca- blocante – blocantele canalelor de calciu.

Ulterior la 1 lună administrau statine 89,7% (97) pacienți, la 3 luni administrau simvastatină 82,8% (72) pacienți, la 6 luni 77,8% (70) și la 12 luni 67,1% (53). Dubla terapie antiagregantă (aspirină, clopidogrel) la fel a fost administrată la toți pacienții 100% (120) post

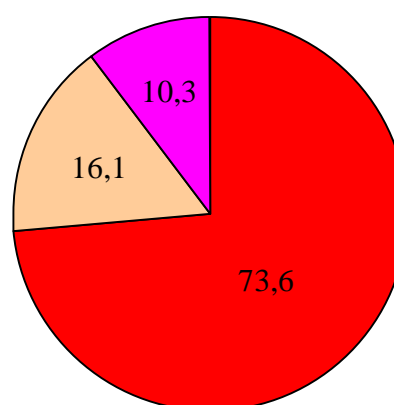
PCI. Alte grupe de preparate (beta-blocante, inhibitorii enzimei de conversie, antagoniști ai receptorilor angiotenzinei II, blocantele canalelor de calciu, nitrați, diuretice, anticoagulante) au fost indicate la discreția medicului curant în dependență de patologiile de bază și cele concomitente (tabelul 2.6).

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 fost cu complianță completă – 73,6% (64) cu scădere în continuare la următoarele etape la 70% (63) pentru 6 luni și doar 54,4% (43) din pacienți au avut complianța completă la ultima etapă de 12 luni (Figura 2.1, 2.2, 2.3, 2.4). Suspendarea de sine stătătoare a administrării simvastatinei a fost motivată prin cauze financiare.



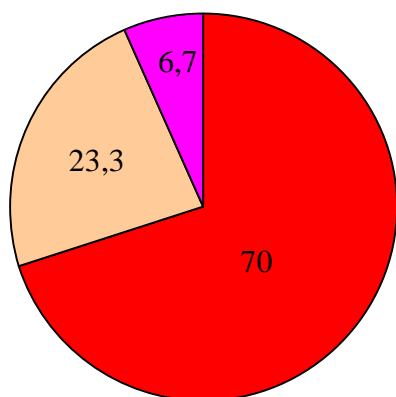
■ completă ■ parțială ■ lipsește

Fig. 2.1. Complianța la tratamentul cu simvastatină la etapa 1 lună (%)



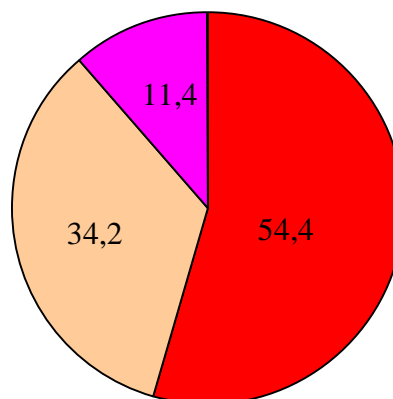
■ completă ■ parțială ■ lipsește

Fig. 2.2. Complianța la tratamentul cu simvastatină la 3 luni (%)



■ completă ■ parțială ■ lipsește

Fig. 2.3. Complanța la tratamentul cu simvastatină la etapa 6 luni (%)



■ completă ■ parțială ■ lipsește

Fig. 2.4. Complanța la tratamentul cu simvastatină la 12 luni (%)

## 2.5 Parametrii instrumentali utilizați în lotul general de studiu

**Particularitățile indicilor electrocardiografici.** La toți pacienții au fost evaluate noile modificări electrocardiografice apărute în dinamică în perioada post-PCI și la etapele ulterioare. Ele au inclus apariția de noi modificări ischemice, manifestate prin modificări de segment ST (subdenivelare  $\geq 1$  mm), modificări de undă T, și modificări noi aritmice, care au inclus fibrilo-fluter atrial, extrasistolia supraventriculară și ventriculară. În tabelul 2.7 sunt prezentate datele modificărilor ECG referitor la lotul general de studiu.

În ritm sinusal s-au prezentat 95% (114) din pacienți, care ulterior la etapa post PCI erau 96,7% (116) pacienți, la etapa de 1 lună erau 95,4% (103), la 3 luni erau 93,1% (81), la 6 luni erau 94,4% și la 12 luni erau 93,7% (74) ( $p > 0,05$  la toate etapele). Modificări ischemice precum subdenivelare ST  $\geq 1$ mm inițial a fost la 1 pacient (0,8%). Aceste date fiind până la 6 luni, iar la 12 luni erau 2 pacienți (2,5%). Dacă la etapa inițială unde T negative s-au înregistrat la 26,7% (32), atunci la 12 luni au fost 24,1% (19). În ceea ce privește blocul de ramură stângă a fasciculului Hiss inițial erau 5,8% (7), apoi post PCI a scăzut statistic semnificativ ( $p < 0,05$ ) post PCI la 4,4% (5), iar la 12 luni a ajuns la 3,8% (3). Extrasistolii s/ventriculare și ventriculare erau pre PCI 9,2% (11), nici una la etapa post PCI și doar 3,8% (3) la 12 luni (tabelul 2.7).

Tabelul 2.7. Indicii electrocardiografici la diferite etape de studiu

ECG	pre PCI	post PCI	P	1 lună	P	3 luni	P	6 luni	P	12 luni	P
Ritm sinusal %, n	95,0 (114)	96,7 (116)	□	95,4 (103)	□	93,1 (81)	□	94,4 (85)	□	93,7 (74)	□
Subdenivelare segm. ST ≥1mm %,n	0,8 (1)	0,8 (1)	□	0 (0)	□	1,1 (1)	□	1,1 (1)	□	2,5 (2)	□
Unde T negative, bifazice %, n	26,7% (32)	28,3 (34)	□	27,8 (30)	□	29,9 (26)	□	25,6 (23)	□	24,1 (19)	□
BRSFH %, n	5,8 (7)	4,2 (5)	*	3,7 (4)	*	6,9 (6)	□	5,6 (5)	□	3,8 (3)	□
Extrasistolie %, n	9,2 (11)	1,7 (2)	□	0 (0)	□	2,2(2)	**	5,5 (5)	□	3,8 (3)	□

Notă: □ -  $p > 0,05$ , \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  – semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale, ECG – electrocardiogramă, BRSFH – bloc de ram stâng a fasciculului His

**Particularitățile parametrilor testului de efort.** Ponderea pacienților la etapa pre PCI, adică 95,7% (45) au avut testul de efort pozitiv. La etapa de 3 luni după angioplastia coronariană numărul pacienților cu testul pozitiv a scăzut statistic semnificativ ( $p < 0,01$ ) la 10,1% (7), aceasta însemnând că a crescut numărul pacienților cu testul negativ la 56,5% (39) sau neconcludent la 33,33% (23). Ulterior peste 6 luni după angioplastie a crescut la 61,2 % (41) rata pacienților cu testul negativ ( $p < 0,01$ ). La ultima etapă, la 12 luni pacienți cu testul negativ au fost 72,5% (37).

Putem afirma că îmbunătățirea clinică la pacienții care au urmat procedura de angioplastie a fost evidentă. Astfel testul de efort care inițial preponderent era pozitiv a trecut ulterior semnificativ într-un test negativ sau neconcludent. Iar rata testului de efort negativ care inițial era foarte mică a crescut semnificativ în următoarele etape după angioplastie (Figura 2.5)

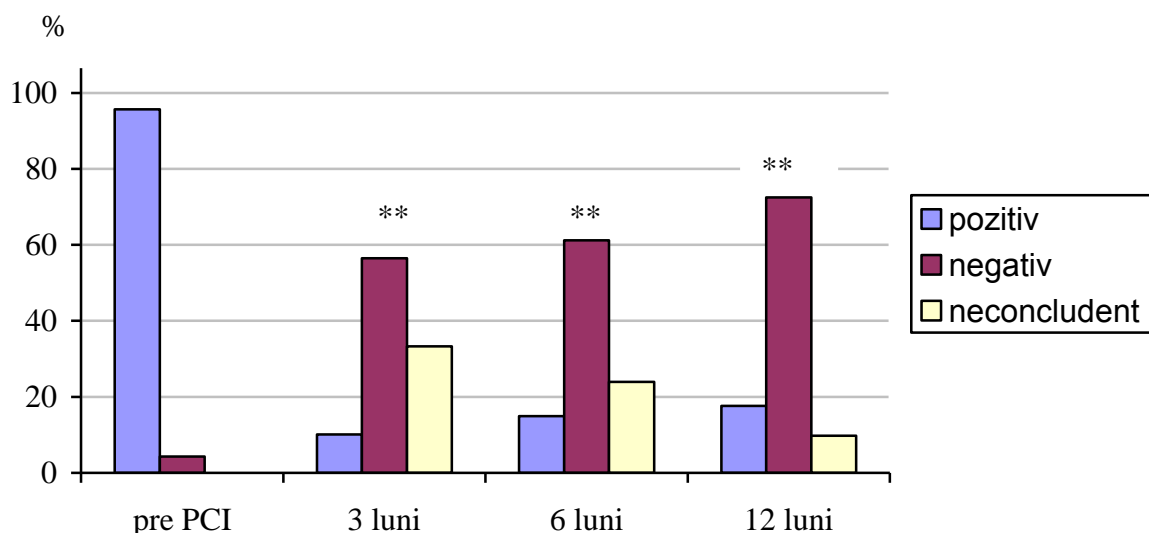


Fig. 2.5. Datele testului de efort fizic la diferite etape

Notă: \*\* -  $p < 0,01$ ; - semnificația statistică față de nivelul inițial (pre PCI)

Testul de efort a fost interpretat în felul următor:

$< 75 \text{ W} / < 6 \text{ METs}$  – toleranța joasă,  $> 75 \text{ W} / > 6 \text{ METs}$  – toleranța medie,  $> 125 \text{ W} / > 8 \text{ METs}$  – toleranța înaltă.

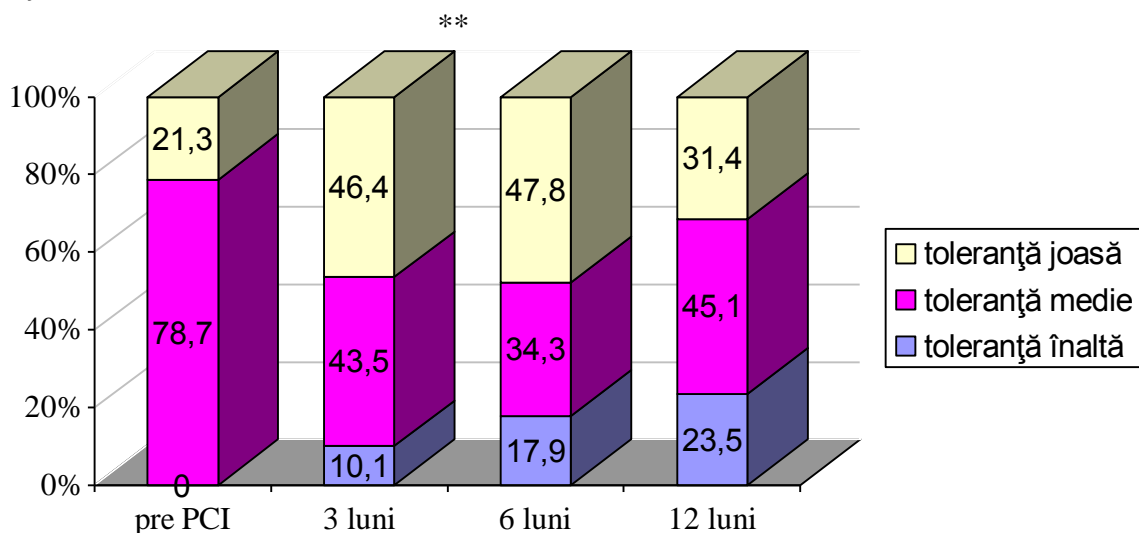


Fig. 2.6. Toleranța pacienților la testul de efort fizic la diferite etape

Notă: \*\* -  $p < 0,01$ ; - semnificația statistică față de nivelul inițial (pre PCI)

În ceea ce privește toleranța joasă la efort a pacienților a fost la etapa inițială 21,3% (10) și cu toleranță medie la 78,7% (37). Nu au fost pacienți cu toleranță înaltă la efort la etapa inițială. La etapa de 3 luni pacienți cu toleranță înaltă au fost deja 10,1% (7), care s-a ridicat la 17,9% (12) la 6 luni și la 12 luni la 23,5% (12) ( $p < 0,01$ ). Pacienți cu toleranța medie la etapa pre PCI au fost majoritatea 78,7% (37), iar la 12 luni datorită trecerii unui număr de pacienți și în

partea pacienților cu toleranță înaltă, care inițial nu era, numărul lor a fost de 45,1% (23). Pacienți cu toleranță joasă au fost la etapa de 12 luni - 31,4% (16) (Figura 2.6).

**Particularitățile parametrilor ecocardiografici.** Evoluția parametrilor ecocardiografici a avut loc în felul următor (tabelul 2.8). AS la etapa de 6 luni a crescut la 42,35±0,49mm (p>0,05), la 12 luni la 42,77±0,52mm față de inițial 41,7±0,45mm (p>0,05). La etapa de 12 luni DTDVS a crescut la fel nesemnificativ față de inițial (52,72±0,52mm) la 53,58±0,76mm. O ușoară regresie a fost pentru SIV la 12 luni 11,17±0,14mm vs 11,48±0,22mm inițial (p>0,05).

Tabelul 2.8. Particularitățile parametrilor ecocardiografici

ECOCCG	Pre PCI		6 luni		P	12 luni		P
	M	m	M	m		M	m	
AS, mm	41,7	0,45	42,35	0,49	>0,05	42,77	0,52	>0,05
DTDVS, mm	52,72	0,52	54,04	0,74	>0,05	53,58	0,76	>0,05
SIV, mm	11,48	0,22	13,64	1,44	>0,05	11,17	0,14	>0,05
PPVS, mm	10,65	0,13	11,12	0,17	>0,05	11,13	0,49	>0,05
FE VS %	53,5	0,83	53,3	1,23	>0,05	54,45	0,93	>0,05
VD, mm	27,73	0,42	27,32	0,32	>0,05	28,06	0,51	>0,05
AD, mm	41,0	0,45	42,06	0,45	<0,05	42,21	0,5	<0,05
Normokinezie %,n	52,5 (63)		55,4(41)	>0,05		56,9(41)		<0,05
Hipokinezie %, n	28,3 (34)		24,3(18)	>0,05		26,4(19)		>0,05
Akinezie %, n	20 (24)		18,9(14)	>0,05		18,1(13)		>0,05
Diskinezie %, n	4,2 (5)		2,7(2)	>0,05		4,2(3)		>0,05
Anevrism VS %, n	7,5 (9)		5,4(4)	>0,05		6,9(5)		>0,05
Afectarea relaxării %, n	49,2 (59)		23,0(7)	<0,05		29,2(21)		<0,05

Notă: AS - atriul stâng, DTDVS - diametrul telediastolic a ventriculului stâng, SIV- septul interventricular, PPVS - peretele posterior ventriculului stâng, FE - fracția de ejeecție a ventriculului stâng, VD - ventriculul drept, AD - atriul drept.

Indicii PPVS au crescut ușor, astfel la 12 luni fiind 11,13±0,49mm față de 10,65±0,13mm (p>0,05). Dacă ne referim la fracția de ejeecție media sa la etapa inițială a fost bună pentru pacienți și aceste date s-au menținut la 6 luni (53,3±1,23mm) și chiar îmbunătățindu-se la 12 luni, fiind 54,45±0,93mm vs 53,5±0,83mm inițial (p>0,05). Media VD la etapa inițială a fost 27,73±0,42mm, apoi la etapa de 6 luni 27,32±0,32mm și la 12 luni 28,06±0,51mm (p>0,05). Media AD a crescut de la 41,0±0,45mm la 42,06±0,45mm la 6 luni și la



42,21±0,5mm ( $p>0,05$ ). Pacienții care au urmat procedura de angioplastie coronariană au înregistrat rezultate mai bune în dinamică la nivel de cinetică regională, afectarea relaxării VS. Astfel, pacienți în normokinezie au ajuns de la etapa inițială 52,5% (63) la 56,9% (41) la un an ( $p<0,05$ ). Au scăzut indicii hipokineziei de la 28,3% (34) la 24,3% (18) la 6 luni și la 26,4% (19) la 12 luni ( $p>0,05$ ). Indicii akineziei au scăzut de la 20%(24) la 18,9%(14) la 6 luni și la 18,1% (13) la 12 luni ( $p>0,05$ ). Afectarea relaxării semnificativ a fost îmbunătățită de la 49,2% (59) inițial la 23,0% (17) la 6 luni și 29,2% (21) la 12 luni ( $p<0,01$ ).

## **2.6 Concluzii la capitolul 2**

1. Lucrarea prezentă este un studiu prospectiv. Subiecții de studiu au fost selectați după criterii bine definite, la întâmplare, iar grupurile au fost comparabile. Subiecții studiului au fost supravegheați similar, la aceleași intervale de timp, până la încheierea studiului.
2. Pentru atingerea scopului și a obiectivelor au fost analizate și stabilite criterii de selecție, s-au cercetat parametrii clinici și paraclinici ai pacienților încadrați în studiu. A fost elaborat designul studiului, conduita de supraveghere și monitorizare clinică și instrumentală a subiecților incluși în studiu. Pentru colectarea datelor au fost elaborate și utilizate chestionare specifice de acumulare de date.
3. Pe durata studiului criteriile de evaluare nu au fost modificate. Pentru parametrii cantitativi cercetați au fost calculate: media aritmetică, eroarea medie. Veridicitatea diferenței mediilor aritmetice a fost apreciată cu ajutorul criteriului t-Student.
4. Toți pacienții incluși în studiu ( $n=120$ ) prezentau angină pectorală stabilă, majoritatea, 81,7%, constituind-o pacienții cu CF III. Printre pacienții cu HTA prevalau cei cu gr.II (41,7%) și gr. III (40,0%), IC I-II constituind 90,8%. Cu DZ erau 20%. Dintre pacienții incluși în studiu 44,2% (120) au primit anterior tratament cu statine, dintre care 78% simvastatină.
5. Toți pacienții au administrat post-PCI tratament cu simvastatină, pe lângă tratamentul standard de terapie antiagregantă dublă și tratamentul patologiei de bază și celor concomitente. Complanța pacienților la tratamentul cu simvastatină pe parcursul etapelor a scăzut, la etapa de 12 luni complianță totală prezentând doar 54,4% dintre pacienți.

### **3. INFLUENȚA SIMVASTATINEI ASUPRA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV, DISFUNȚIEI 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. Acești factori au adus la găsirea de noi metodologii pentru a reduce infarctul miocardic periprocedural. Principalele etiologii ale infarctului miocardic periprocedural includ disecția, compromiterea ramurilor laterale din cauza deplasării plăcii, tromboză, embolizarea distală și fenomenul no-reflow. 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 [31].

În această privință, studiul NAPLES II un studiu deschis, randomizat a inclus 668 de pacienți statin naiv care au primit 80 mg de atorvastatină cu o zi înainte de PCI, comparativ cu pacienții fără tratament cu statine. Pacienții au fost cu angină stabilă și s-au prezentat pentru PCI. O reducere semnificativă în punctul final primar (CK-MB  $>3$  x LSN) a fost prezent în grupul cu statină, comparativ cu grupul de control (9,5% vs. 15,8%). Astfel s-a trasat concluzia ca toți pacienții care ar trebui să urmeze PCI, ar trebui tratați cu o doză mare de statină ambulatoriu, sau cât mai curând posibil la sosirea la spital. La pacienții anterior pe tratament cu statine, nu este nerezonabil să se ia în considerare utilizarea amonte a dozelor mari, de reîncărcare cu cel puțin 12 ore înainte de PCI [17].

În studiul dat simvastatina a fost administrată în diferite doze conform lotului repartizat, și anume, în lotul I s-a administrat 20 mg, lotul II s-a administrat 40 mg de simvastatină și în lotul III - 80 mg cu 12 ore pînă la angioplastie cu implantarea stentului.

#### **3.1 Caracteristica generală a loturilor de studiu**

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 -  $59,41 \pm 1,18$  ( $p > 0,05$ ). Au predominat în toate loturile bărbații ( $p > 0,05$ ). IMC a fost practic identic între loturi ( $p > 0,05$ ). 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% (6) ( $p > 0,05$ ). 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 (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Indice	Lotul I 20 mg simvastatină	Lotul II 40 mg simvastatină	Lot III 80 mg simvastatină	
Vârsta medie, ani (M±m)	59,53±0,87	58,73±1,46	59,41±1,18	>0,05
Bărbați, % (n)	82,26 (51)	69,23 (18)	84,37 (27)	>0,05
Femei,% (n)	17,74 (11)	30,77 (8)	4,17 (5)	
DZ,% (n)	25,81 (16)	19,23 (5)	19,38 (6)	>0,05
Alterarea toleranței la glucoză,% (n)	12,9 (8)	11,54 (3)	3,12 (1)	>0,05
Glcemia „a jeun” modificată,% (n)	13,11 (8)	3,36 (4)	3,36 (4)	>0,05
Fumători curenți, % (n)	4,84 (3)	7,69 (2)	3,12(1)	>0,05
IMC kg/m <sup>2</sup> (M±m)	27,48 ± 0,33	26,57 ± 0,47	27,0 ± 0,35	>0,05
HTA ,% (n)				
gr. I	4,84 (3)	0 (0)	3,12 (1)	>0,05
gr. II	35,48 (22)	38,46 (10)	56,25 (18)	>0,05
gr. III	50,0 (31)	26,92 (7)	31,25 (10)	>0,05
Q infarct miocardic,% (n)	48,39 (39)	42,31 (11)	28,12 (9)	>0,05
Non Q,% (n)	12,9 (8)	23,08 (5)	6,67 (8)	>0,05
Anamneza eredocolaterală agravată,% (n)	46,77 (29)	42,31 (11)	53,13 (17)	>0,05
Tratament anterior cu statine,% (n)	46,77 (29)	34,62 (9)	46,88 (15)	>0,05

Notă: DZ – diabet zaharat, IMC – indicele masei corporale, HTA – hipertensiune arterială

### 3.2 Particularitățile parametrilor biochimici în raport cu doza simvastatinei

Hepatotoxicitatea propriu-zisă este un eveniment extrem de rar, de aceea suspiciunea trebuie confirmată prin excluderea altor cauze mai comune. Astfel valorile transaminazelor cresc la valori foarte mari (peste 10 ori față limita superioară a normalului, LSN), fie ca urmare a asocierii unei patologii hepatice cunoscute sau a unei alte medicații hepatotoxice (citocrom dependentă), fie demascând o patologie hepatică anterior nedagnosticată.

În ceea ce privește valorile AST și ALT a pacienților în studiul realizat s-au prezentat conform datelor de mai jos (Figura 3.1și Figura 3.2).

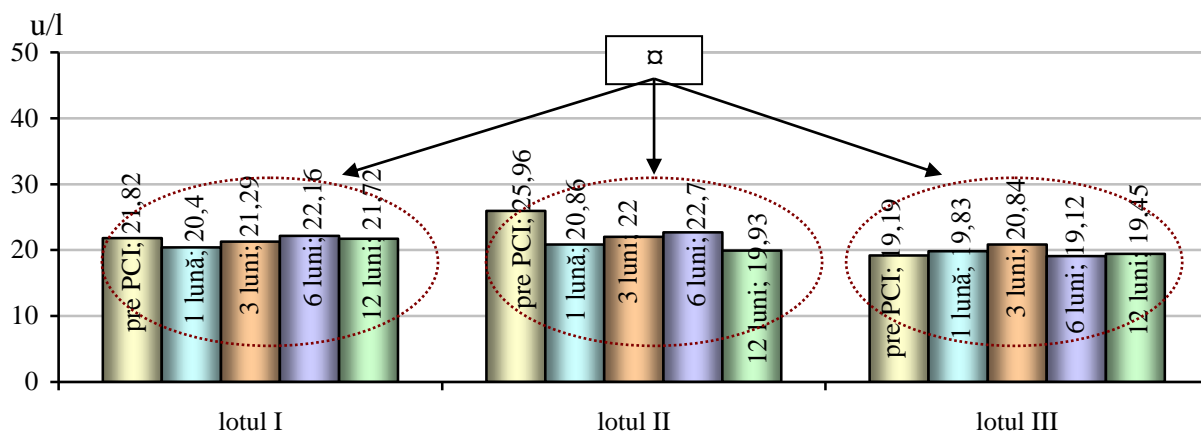


Fig. 3.1. Nivelul aspartataminotransferazei la diferite etape PCI

Notă:  $\alpha$  -  $p_{I,II} > 0,05$ ,  $p_{I,III} > 0,05$ ,  $p_{II,III} > 0,05$  – semnificația statistică între loturi

Activitatea transaminazelor hepatice în dinamică în cursul celor 12 luni de observație nu s-a modificat esențial în toate grupurile de studiu. La toate etapele nivelul AST a fost practic fără diferențe între loturile I-III ( $p > 0,05$ ). Astfel simvastatina a putut fi administrată fără întrerupere 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 valoarea superioară a normalului - 37 u/l (Figura 3.1).

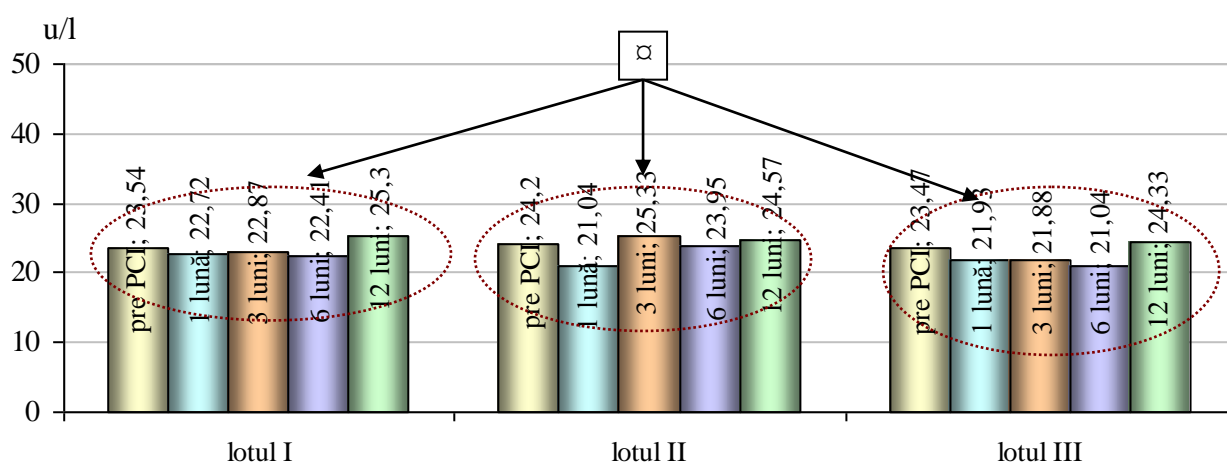


Fig. 3.2. Nivelul alaninaminotransferazei la diferite etape PCI

Notă:  $\alpha$  -  $p_{I,II} > 0,05$ ,  $p_{I,III} > 0,05$ ,  $p_{II,III} > 0,05$  - semnificația statistică între loturi

Nivelul mediu al ALT, la fel ca și AST, nu a fost majorat în toate loturile de pacienți ( $p > 0,05$ ). Deși au fost înregistrate niveluri maxime ale ALT, la etapa de 3 luni - 59 u/l, la 1 pacient (1,1%), la 6 luni - 90 u/l, la 1 pacient (1,1%), la 12 luni - 85 u/l, la 2 pacienți,

simvastatina a fost recomandată în continuare la toți pacienții, deoarece nu a fost depășită limita mai mare de 3 ori față de valoarea superioară a normalului - 41 u/l (Figura 3.2)

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 dependentă de doză și de utilizarea concomitentă a simvastatinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4.

În studiul realizat datele CK-totale se prezintă conform Figurii 3.3. Între toate loturile de pacienți nu au existat diferențe statistice în cazul nivelului mediu a CK-totale ( $p > 0,05$ ). Modificări semnificative în dinamica CK-totale nu au fost evidențiate. Nivelurile maxime ale CK-totale, 695 u/l - la etapa de 3 luni, la 1 pacient (1,1%), 317 u/l - la 6 luni, la 1 pacient (1,1%) și 367 u/l - la 12 luni la 2 pacienți (2,5%), nu au depășit valoarea de 5 ori mai mare față de valoarea superioară a normalului (bărbați -195 u/l, femei - 170 u/l) și au fost readuse la nivelurile normale prin scăderea dozei de simvastatină.

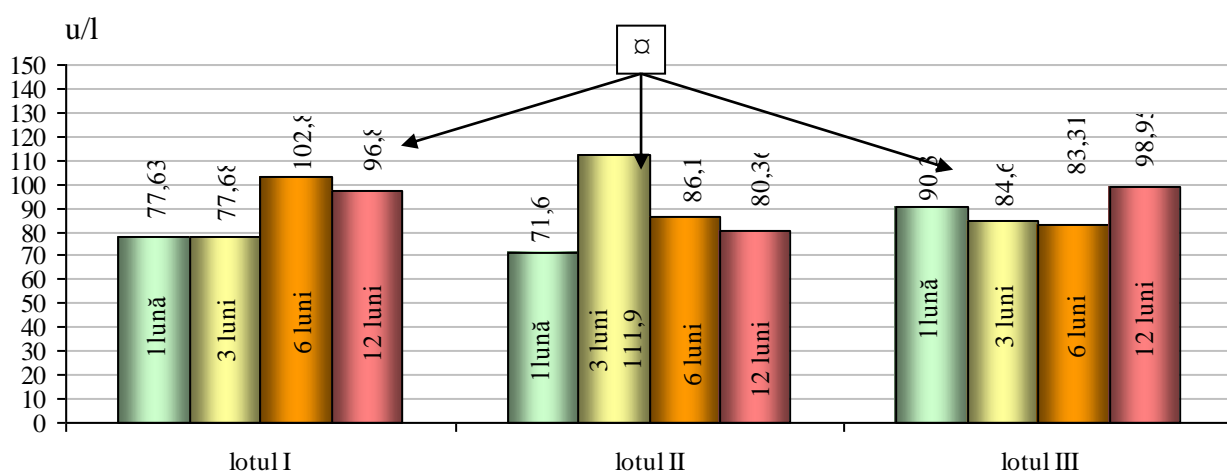


Fig. 3.3. Nivelul mediu creatinkinazei totale la diferite etape PCI

Notă: □ -  $p_{I,II} > 0,05$ ,  $p_{I,III} > 0,05$ ,  $p_{II,III} > 0,05$  - - semnificația statistică între loturi

**Parametrii profilului lipidic.** După publicarea Adult Treatment Panel (ATP III), anumite studii s-au concentrat pe efectele precoce ale tratamentului intensiv cu statine. Studiul PROVE IT-TIMI 22 a arătat pentru prima dată că beneficiul statinelor nu se rezumă doar la reducerea LDL-C, ci și la o serie de efecte pleiotrope, explicând astfel rezultatele favorabile pe termen scurt observate la administrarea unor doze mari de statină. La administrarea simvastatinei la etapa de 1 lună se remarcă o scădere statistic semnificativă a nivelului colesterolului în lotul I (de la 5,59 mmol/l la 4,12 mmol/l  $p < 0,01$ ); la lotul II de la 5,33 mmol/l la 4,76 mmol/l ( $p < 0,05$ ) și la lotul III de la 5,2 mmol/l la 4,27 mmol/l ( $p < 0,01$ ) (tabelul 3.2). La etapa următoare față de inițial urmărim un nivel mai scăzut la fel la toate trei loturi, însă statistic semnificativ doar la

lotul I de la 4,59 mmol/l la 4,20 mmol/l ( $p < 0,05$ ), la lot III de la 5,2 mmol/l la 4,52 mmol/l cu  $p < 0,05$ , iar la lotul III de la 5,53 mmol/l la 5,06 mmol/l cu  $p > 0,05$ . La etapa de 6 luni s-au înscris cifre la fel mai joase față de inițial la toate loturile: lotul I - 4,32 mmol/l, lotul II - 5,13 mmol/l și lotul III - 4,88 mmol/l ( $p > 0,05$ ). La ultima etapă de studiu scădere mai jos față de inițial avem doar în lotul I (4,48 mmol/l vs 4,59 mmol/l cu  $p > 0,05$ ).

Tabelul 3.2. Nivelul colesterolului și dinamica acestuia la diferite etape

Etapă	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	62	4,59	0,15	25	5,53	0,35	32	5,2	0,2	<0,05	<0,05	>0,05
1 lună	57	4,12	0,10	22	4,76*	0,37	29	4,27**	0,19	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	45	4,20**	0,13	18	5,06	0,32	25	4,52*	0,26	<0,05	>0,05	>0,05
6 luni	45	4,32*	0,13	21	5,13	0,27	26	4,88	0,23	=0,05	<0,05	>0,05
12luni	44	4,48	0,14	12	6,03	0,68	22	5,20	0,31	<0,05	<0,05	>0,05
p <sub>d 11</sub>	<0,01			<0,05			<0,01					
p <sub>d 31</sub>	<0,05			>0,05			<0,05					
p <sub>d 61</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p d.1 l. - dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l. - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale

Nivelul trigliceridelor (tabelul 3.3) a scăzut la etapa 2 (1 lună) în toate trei loturi: lotul I de la 1,88 mmol/l la 1,63 mmol/l ( $p > 0,05$ ), în lotul II de la 2,71 mmol/l la 1,69 mmol/l ( $p < 0,001$ ), în lotul III de la 1,74 mmol/l la 1,26 mmol/l ( $p < 0,001$ ).

Tabelul 3.3. Nivelul trigliceridelor și dinamica acestora la diferite etape

Etapă PCI	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre	62	1,88	0,20	25	2,71	0,37	32	1,74	0,12	α	α	α
1 lună	57	1,63	0,13	22	1,69***	0,34	29	1,26***	0,11	α	α	α
3 luni	45	1,54	0,12	18	2,10*	0,53	25	1,61	0,20	α	α	α
6 luni	45	1,47	0,12	21	1,81***	0,28	26	1,46*	0,14	α	α	α
12luni	44	1,51	0,10	12	2,28	0,51	22	1,67	0,21	α	α	α
p <sub>d11</sub>	>0,05			<0,001			<0,001					
p <sub>d31</sub>	>0,05			<0,05			>0,05					
p <sub>d61</sub>	>0,05			<0,001			<0,05					
p <sub>d121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p d.1 l. - dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale,  $\alpha$  -  $p > 0,05$  - semnificația statistică între loturi

La etapa de 3 luni avem o scădere în dinamică a trigliceridelor fiind semnificativă pentru lotul II - de la 2,71 mmol/l la 2,10 mmol/l ( $p < 0,05$ ). La 6 luni trigliceridele au scăzut semnificativ în lotul II cu administrare de 40 mg de simvastatină, și anume, la 1,81 mmol/l vs 2,71 mmol/l inițial ( $p < 0,001$ ). La fel scădere în dinamică constatăm până la ultima etapă de 12 luni, ajungând la un nivel de 1,51 mmol/l pentru lotul I, 2,28 mmol/l pentru lotul II și 1,67 mmol/l pentru lotul III.

Dacă ne referim la lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL-C), simvastatina puțin a influențat nivelul său (tabelul 3.4). La final HDL-C s-a situat practic la același nivel față de inițial: lotul I - 1,14 mmol/l vs 1,14 mmol/l, la lotul II - 1,28 mmol/l vs 1,22 mmol/l și lotul III - 1,26 mmol/l vs 1,22 mmol/l ( $p > 0,05$ ).

Tabelul 3.4. Nivelul lipoproteinelor cu densitate înaltă și dinamica acestuia la diferite etape

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	61	1,14	0,03	24	1,22	0,03	32	1,26	0,03	<0,05	<0,01	>0,05
1 lună	57	1,09	0,22	22	1,18	0,04	29	1,09**	0,02	<0,05	>0,05	>0,05
3 luni	45	1,12	0,03	18	1,18	0,04	25	1,12*	0,04	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	45	1,09	0,03	21	1,21	0,03	26	1,19	0,03	=0,01	<0,05	>0,05
12luni	44	1,14	0,02	13	1,28	0,02	22	1,22	0,04	<0,001	<0,05	>0,05
p <sub>d11</sub>	>0,05			>0,05			<0,01					
p <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			<0,05					
p <sub>d61</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p d.1 l. - dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale

Nivelul LDL-C (tabelul 3.5) la etapa inițială a fost mai ridicat în lotul II și III în comparație cu lotul I (3,18 mmol/l, 3,14 mmol/l vs 2,56 mmol/l corespunzător). Descreștere semnificativă a nivelului LDL-C a fost la etapa de 1 lună în toate loturile la 2,27 mmol/l - lotul I ( $p = 0,05$ ), la 2,64 mmol/l - lotul II ( $p = 0,05$ ) și 2,6 mmol/l la lotul III ( $p < 0,05$ ). Scăderea față de inițial s-a menținut până la etapa de 6 luni în lotul II și III (3,07 mmol/l și 2,99 mmol/l), iar în lotul I fiind practic la același nivel cu etapa inițială (2,58 mmol/l). La 12 luni nivelul LDL-C s-a

ridicat ne semnificativ trecând peste nivelul etapei pre PCI, astfel, lotul I a ajuns la 2,66 mmol/l, lotul II la 3,39 mmol/l, lotul III - 3,22 mmol/l.

Tabelul 3.5. Nivelul lipoproteinelor cu densitate joasă și dinamica acestuia la diferite etape

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lotul III 80 mg pre simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	60	2,56	0,12	21	3,18	0,26	32	3,14	0,16	<0,05	<0,05	>0,05
1 lună	56	2,27*	0,09	20	2,64*	0,19	29	2,60*	0,14	>0,05	<0,05	>0,05
3 luni	44	2,31	0,12	15	2,84	0,17	24	2,63	0,21	<0,05	>0,05	>0,05
6 luni	44	2,58	0,10	20	3,07	0,17	26	2,99	0,16	<0,05	<0,05	>0,05
12 luni	43	2,66	0,12	13	3,39	0,43	22	3,22	0,23	>0,05	<0,05	>0,05
p <sub>d11</sub>	=0,05			=0,05			<0,05					
p <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d61</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p d.1 l. - dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* - p<0,05; - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale

Tabelul 3.6. Indicii lipidici la etapa de 12 luni în dependență de lotul de studiu

Indice	Lot I 20 mg, % (n)	Lotul II 40 mg, % (n)	Lotul III 80 mg pre PCI, % (n)	P	
CT, mmol/l	≤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
	≥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 ≤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	≤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 – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C - lipoproteinelor cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteinelor cu densitate joasă



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 3.6).

Determinarea CK-MB este tot mai mult utilizată ca o metodă de calitate a PCI, care poate reflecta despre specialiștii și spitalele unde se efectuează. Aceasta ar fi un plus binevenit în definirea incidenței reale a IM periprocedural în practica clinică.

S-au obținut următoarele rezultate în ceea ce privește CK-MB (tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Nivelele creatinkinazei fracția MB la etapa pre și post angioplastie

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	55	14,91	0,68	24	13,08	0,92	17	16,06	1,48	□	□	□
post PCI	57	16,58	0,85	23	13,69	1,43	31	16,94	3,80	□	□	□
d.post	52	2,46	0,90	21	0,81	1,72	17	7,17	5,92	□	□	□
p <sub>d</sub> post	<0,01			>0,05			>0,05					

Notă: □ –  $p > 0,05$  - semnificația statistică între loturi, PCI – angioplastia coronariană

Media CK-MB (tabelul 3.7) la toate etapele a fost în limitele normei. Un singur pacient din lotul I (1,61%) a înregistrat un nivel mare a CK-MB fiind 127 u/l, care având și troponina pozitivă s-a stabilit ca și infarct miocardic periprocedural. La fel la acest pacient s-a notat troponina cantitativă cu valoarea de 14,4  $\mu\text{g/L}$ , care corespunde datelor ghidului European de Cardiologie pentru infarctul miocardic postprocedural și anume troponina cantitativă  $> 5 \times 99$ -a percentilă la pacienții cu valoarea normală inițială sau creșterea valorii troponinei cantitative  $> 20\%$  dacă valoarea de bază este ridicată.

În general media pacienților pentru troponina cantitativă a fost 0,67  $\mu\text{g/L}$  și nu a depășit datele ghidului pentru infarctul miocardic periprocedural [45]. Conform Academiei Naționale a Biochimiei Clinice a 99 -a percentilă normală pentru metoda Dimension Cardiac Troponin I este 0,14  $\mu\text{g/L}$  cu coeficientul de variație 10%.

### 3.3 Evoluția parametrilor stresului oxidativ și a disfuncției endoteliale

**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 (tabelul 3.8) 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.

Tabelul 3.8. Nivelul albuminei ischemic modificate și evoluția sa la diferite etape

(lotul de control N = 24 M = 342,0 m = 4,0)

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	43	398,6 ***	15,5	17	430,48 ***	23,2	24	476,6 ***	9,1	>0,05	<0,00 1	>0,05
post PCI	49	440,8 ***	14,6	22	430,06 ***	18,5	26	473,2 ***	10,1	>0,05	>0,05	<0,05
1 lună	47	430,9 ***	14,7	20	436,44 ***	18,9	22	451,5 ***	12,5	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	14	366,1	24,5	3	412,01	57,8	5	449,3 **	28,9	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	18	310,5 **	12,4	5	320,62 *	13,8	2	314,5 *	9,5	<0,05	>0,05	<0,05
12 luni	19	405,3 ***	14,5	2	467,84 ***	3,7	2	470,3 ***	23,4	<0,05	>0,05	>0,05
p <sub>d post</sub>	<0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d11</sub>	<0,05			>0,05			<0,05					
p <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d61</sub>	<0,05			<0,05			<0,05					
p <sub>d121</sub>	<0,01			<0,05			>0,05					

Notă: p.d.post – dinamica AIM la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica AIM la etapa 1 luni versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica AIM la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica AIM la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica AIM la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  - semnificația statistică față de nivelul 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 fiind statistic nesemnificativă ( $473,22 \pm 10,11 \mu\text{M/L}$ ). În ceea ce privește dinamica evoluției AIM a fost o descreștere sub tratamentul cu statine a markerului oxidativ la 1, 3, 6 luni, fiind statistic semnificativă la 3 și 6 luni 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 -  $320,62 \pm 13,82 \mu\text{M/L}$  vs  $340,0 \pm 4,0 \mu\text{M/L}$  cu  $p < 0,05$  lotul III -  $314,5 \pm 9,5 \mu\text{M/L}$  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).

Tabelul 3.9. Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu

(lotul de control N = 37 M = 4,26 m = 0,20)

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	43	11,80***	0,99	17	10,87**	2,29	24	15,43***	3,21	>0,05	>0,05	>0,05
post PCI	49	16,30***	3,49	22	20,19**	5,07	26	19,71***	4,92	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	46	12,47***	1,66	20	14,70**	3,04	22	12,82**	2,71	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	14	8,47***	0,86	3	8,83	0,81	5	9,62**	3,8	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	19	7,63***	0,87	5	9,35	9,82	2	5,47**	0,30	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	19	12,70***	2,49	2	15,60**	5,66	2	11,52**	3,58	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>d post</sub>	<0,05			<0,05			<0,05					
p <sub>d 11</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 61</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica DAM la etapa 1 luni versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica DAM la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica DAM la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica DAM la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  - semnificația statistică față de nivelul de referință

**Dialdehida malonică** fiind unul din produsele finale ale peroxidării lipidice, denotă despre activarea stresului oxidativ. Din punct de vedere statistic datele DAM (tabelul 3.9) 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 –  $19,71 \pm 4,92 \mu\text{M/L}$ . Ulterior DAM a scăzut pînă la 3 luni la  $8,47 \pm 0,86 \mu\text{M/L}$  la lotul I, la lotul II -  $8,83 \pm 0,81 \mu\text{M/L}$ , 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 (tabelul 3.10): lotul I -  $644,8 \pm 23,96 \text{ mg/L}$  vs.  $833,42 \pm 44,96 \text{ mg/L}$  cu  $p < 0,001$ , lotul II -  $632,58 \pm 48,73 \text{ mg/L}$  vs.  $833,42 \pm 44,96 \text{ mg/L}$  cu  $p < 0,01$ , lotul III -  $691,39 \pm 48,44 \text{ mg/L}$  vs.  $833,42 \pm 44,96 \text{ mg/L}$  ( $p < 0,01$ ).

Datele inițiale ale Cp au fost aceleași ( $p > 0,05$ ) între toate 3 loturi. La etapa post PCI, Cp ne semnificativ a scăzut pentru lotul I și III (de la  $644,8 \pm 23,96 \text{ mg/L}$  la  $612 \pm 21,62 \text{ mg/L}$  și de la  $691,39 \pm 48,44 \text{ mg/L}$  la  $649,47 \pm 33,68 \text{ mg/L}$  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 ne semnificativ, un nivel înalt al Cp față de etapa inițială și anume  $753,52 \pm 24,14 \text{ mg/L}$  la lotul I față de  $644,8 \pm 23,96 \text{ mg/L}$ , în lotul II -  $801,41 \pm 11,28 \text{ mg/L}$  față de  $632,58 \pm 48,73 \text{ mg/L}$ ,  $755,51 \pm 12,04 \text{ mg/L}$  față de  $691,39 \pm 48,44 \text{ mg/L}$  în lotul III).

Tabelul 3.10. Indicii ceruloplasminei la diferite etape de studiu

(lotul de control N = 15 M = 833,42 mg/L m = 44,96)

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	27	644,8 ***	23,9	12	632,6 ***	48,7	23	691,4 **	48,4	>0,05	>0,05	>0,05
post PCI	34	612,0 ***	21,6	15	646,8 **	47,6	25	649,5 **	33,7	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	32	596,1 ***	28,3	16	719,4	50,8	21	671,1	39,5	<0,05	>0,05	>0,05
3 luni	4	611,6	98,2	2	760,0	85,8	3	675,8	48,8	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	10	595,9	29,1	7	522,4 ***	15,6	7	687,5	28,4	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	14	753,5	24,1	2	801,4	11,3	2	755,5	12,0	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>d post</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 1l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 3l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 6l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 12l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p<sub>d post</sub> – dinamica Ceruloplasminei la etapa post PCI versus etapa inițială; p<sub>d 1 l.</sub> - dinamica Cp la etapa 1 lună versus etapa inițială; p<sub>d 3 l.</sub> - dinamica Cp la etapa 3 luni versus etapa inițială; p<sub>d 6 l.</sub> - dinamica Cp la etapa 6 luni versus etapa inițială; p<sub>d 12 l.</sub> - dinamica Cp la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 - semnificația statistică față de nivelul de referință.

**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±1,35 μM/L la lotul I, 14,23±1,53 μM/L la lotul II și 13,56±1,02 μM/L la lotul III vs. 26,0 ±0,90 μM/L referință). La etapa pre PCI nivelul Catalazei a fost mai înalt la lotul I (p<0,05) față de lotul II și III, deși pacienții au fost repartizați aleatoriu în loturi fără anumite principii (tabelul

3.11). Sub tratamentul cu simvastatină nivelul Catalazei a început să se ridice chiar de la etapa post PCI deși statistic nesemnificativ ( $19,53 \pm 1,56 \mu\text{M/L}$  pentru lotul I,  $16,38 \pm 1,49 \mu\text{M/L}$  pentru lotul II și  $16,46 \pm 1,37 \mu\text{M/L}$  pentru lotul III). Această creștere a continuat la etapele următoare. Cele mai înalte cifre înregistrându-se la etapa de 6 luni pentru toate 3 loturi ( $22,15 \pm 1,9 \mu\text{M/L}$ ,  $17,93 \pm 4,43 \mu\text{M/L}$  și  $18,7 \pm 0,52 \mu\text{M/L}$  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 ( $16,44 \pm 1,28 \mu\text{M}$  și  $17,35 \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$ ).

Tabelul 3.11. Indicii catalazei și dinamica sa la toate etapele de studiu

(lotul de control N = 54 M = 26,061  $\mu\text{M/L}$  m = 0,903)

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	43	19,5***	1,35	17	14,2***	1,53	24	13,6***	1,02	<0,05	<0,001	>0,05
post PCI	49	19,5***	1,56	22	16,3***	1,49	26	16,5***	1,37	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	47	19,5***	1,53	20	15,9***	1,15	22	13,7***	1,07	>0,05	<0,01	>0,05
3 luni	14	21,5*	1,86	3	16,7**	6,43	5	13,1***	2,18	>0,05	<0,05	>0,05
6 luni	19	22,2	1,9	5	17,9*	4,43	2	18,7***	0,52	>0,05	<0,05	>0,05
12 luni	19	15,7***	0,86	2	16,4***	1,28	2	17,4***	0,08	>0,05	>0,05	>0,05
P <sub>d post</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 1l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 3l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 6l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 12l</sub>	<0,001			>0,05			>0,05					

Notă: p d.post – dinamica catalazei la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica catalazei la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica catalazei la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica catalazei la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica catalazei la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  - semnificația statistică față de nivelul de referință.

**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. Deaceea, reducerea SOD se asociază cu elevarea dialdehidei malonice.

Tabelul 3.12. Indicii superoxid-dismutazei și dinamica sa la toate etapele de studiu  
(lotul de control N = 44 M = 1075,28 u/c m = 16,49)

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P I,II	P I,III	P II,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	43	874,0 ***	41,7	17	864,3 **	77,3	24	878,3 **	56,4	☐	☐	☐
post PCI	49	886,8 ***	40,2	22	936,1 **	45,6	26	911,3 **	57,7	☐	☐	☐
1 lună	47	948,4 **	35,9	20	976,4	87,8	22	980,5	80,0	☐	☐	☐
3 luni	14	1069,3	80,0	3	1163	182	5	1146	63,4	☐	☐	☐
6 luni	19	1014,3	61,9	5	1081	111,8	2	1088,9	151,7	☐	☐	☐
12 luni	19	805,1 ***	55,8	2	409,7 ***	118,6	2	741,2 ***	2,7	☐	☐	☐
p <sub>d</sub> post	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d</sub> 1l	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d</sub> 3l	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d</sub> 6l	0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d</sub> 12l	>0,05			<0,01			>0,05					

Notă: p d.post – dinamica superoxid dismutazei la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica SOD la etapa 1 luni versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica SOD la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica SOD la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica SOD la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 - semnificația statistică față de nivelul de referință, ☐ – p >0,05 - semnificația statistică între loturi

Până la angioplastie, un sistem antioxidant compromis se atestă la pacienții din toate loturile, față de cei din lotul de referință, statistic semnificativ (p<0,001): 874,04±41,74 u/c; 864,26±77,34 u/c; 878,29±56,44 u/c față de 1075,28±16,49 u/c în lotul de referință (tabelul 3.12). Sistemul antioxidant s-a activat din primele ore după PCI, ca imbold servind impactul adus vasului la umflarea balonului la presiuni înalte și implantarea stentului. La etapa pre-PCI,

nivelul SOD nu a prezentat diferențe semnificative între loturi. La etapele de 1, 3, 6 luni s-au înregistrat valori crescute ale SOD. Astfel, la etapa de 6 luni nivelul SOD a ajuns la  $1014,3 \pm 61,85$  u/c în lotul I,  $1081,02 \pm 111,79$  u/c în lotul II și  $1038,91 \pm 151,75$  u/c în lotul III. La etapa de 12 luni, nivelul SOD a coborât, statistic semnificativ ( $p < 0,01$ ) în lotul II.

**Oxidul nitric** – cel mai puternic vasodilatator la nivel endotelial, la etapa inițială (pre-PCI) a prezentat o scădere a nivelului, statistic semnificativă, față de lotul de referință, în toate cele 3 loturi de studiu ( $61,72 \pm 3,25$   $\mu\text{M/L}$ ;  $58,34 \pm 4,74$   $\mu\text{M/L}$ ;  $50,62 \pm 2,84$   $\mu\text{M/L}$  vs lotul de referință  $78,66 \pm 2,72$   $\mu\text{M/L}$ ).

Comparând loturile de studiu între ele putem afirma că NO a înregistrat cel mai scăzut nivel în lotul III față de lotul I ( $50,62 \pm 2,84$   $\mu\text{M/L}$  vs  $61,72 \pm 3,25$   $\mu\text{M/L}$ ) cu  $p < 0,05$ . Pe parcursul tratamentului cu simvastatină creșterea nivelului NO s-a înregistrat chiar de la etapa post-PCI în loturile I și II ( $64,26 \pm 4,61$   $\mu\text{M/L}$  și  $59,42 \pm 3,97$   $\mu\text{M/L}$  respectiv), 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, nivelul NO practic a atins nivelul de referință din lotul I ( $78,51 \pm 7,0$   $\mu\text{M/L}$  vs  $78,66 \pm 2,72$   $\mu\text{M/L}$ ), în lotul III semnalându-se o creștere nesemnificativă față de etapa inițială ( $64,70 \pm 9,13$   $\mu\text{M/L}$  vs  $50,62 \pm 2,84$   $\mu\text{M/L}$ ).

Se remarcă o ameliorare a disfuncției endoteliale prin creșterea semnificativă a oxidului nitric sub tratamentul cu simvastatină la 6 luni după angioplastia coronariană, și anume: în lotul I -  $87,26 \pm 4,3$   $\mu\text{M/L}$  ( $p = 0,01$ ), în lotul II -  $72,37 \pm 6,8$   $\mu\text{M/L}$ , în lotul III -  $95,33 \pm 10,85$   $\mu\text{M/L}$ . Toate trei niveluri sunt mai mari decât cele inițiale.

Astfel, la această etapă nivelul oxidului nitric l-a depășit în toate loturile pe cel de referință. Rezultatele obținute demonstrează efectul benefic al statinelor, determinat de acțiunea lor pleiotropă, în cazul dat asupra disfuncției endoteliale (tabelul 3.13).

Statinele favorizează vasodilatația dependentă de endoteliu prin activarea eNOS și creșterea concentrației NO endotelial, independent de efectul hipolipemiant și antioxidant. Disfuncția endotelială fiind indusă de LDL-colesterol oxidat, duce la diminuarea activității sintezei endoteliale a NO, determinând o distrugere sporită a oxidului nitric, iar statinele previn oxidarea LDL atât prin reducerea nivelului de lipoproteine, care reprezintă substrat pentru oxidare, cât și prin prezervarea activității sistemului antioxidant endogen.



Tabelul 3.13. Indicii Oxidului Nitric și dinamica sa la toate etapele de studiu  
(lotul de control N = 12 M = 78,66 μM/L m = 2,72)

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	43	61,7 ***	3,3	17	58,3 ***	4,7	25	50,6 ***	2,8	>0,05	<0,05	>0,05
post PCI	49	64,3 **	4,6	22	59,4 ***	3,9	26	50,0 ***	2,3	>0,05	<0,05	<0,05
1 lună	47	61,3 ***	3,0	20	58,6 ***	4,3	22	51,6 ***	2,6	>0,05	<0,05	>0,05
3 luni	14	78,5	7,0	3	60,6 ***	11,0	5	64,7	9,1	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	19	87,3	4,3	5	72,3	6,8	2	95,3	11	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	19	57,2 ***	3,8	2	48,3 ***	0,8	2	48,7 ***	0,4	<0,05	<0,05	>0,05
p <sub>d post</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 1l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 3l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 6l</sub>	0,01			>0,05			>0,05					
p <sub>d 12l</sub>	<0,001			<0,05			>0,05					

Notă: p d.post – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica NO la etapa 1 luni versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica NO la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica NO la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica NO la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 - semnificația statistică față de nivelul de referință,

### 3.4 Dinamica markerilor inflamației în funcție de doza simvastatinei

În diverse studii s-a demonstrat că statinele pot avea diverse efecte adiționale, indiferent de impactul acestora asupra nivelului lipidelor serice. Statinele realizează acțiune vasoprotectivă prin intermediul câtorva efecte pleiotrope: protejarea nemijlocită a funcției endoteliale, reducerea stresului oxidativ vascular, activitate antiinflamatoare și anticitochinică, efectele antiplachetare, anticoagulante și profibrinolitice. Proteina C reactivă, fiind marker al

inflamației sau reactant al fazei acute a inflamației, la pacienții cu ateroscleroză coronariană 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 [20].

În studiul dat valorile PCR-hs înainte de angioplastie la toate loturile sunt ridicate peste nivelul de 5 mg/l (tabelul 3.14), ceea ce denotă prezența inflamației la pacienții cu ateroscleroză (lotul I - 5,95±1,17 mg/l, lotul II - 8,24±2,0 mg/l, lotul III - 5,95±1,17 mg/l).

Tabelul 3.14. Dinamiaca indicilor proteinei C reactive înalt sensitive la toate etapele de studiu

Etape	Lotul I			Lotul II			Lot III			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	20 mg simvastatină			40 mg simvastatină			80 mg simvastatină					
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	44	5,95	1,17	15	6,24	2,0	17	5,95	1,17	□	□	□
post PCI	54	7,06	0,96	22	8,72	1,83	30	11,14	0,96	□	□	□
1 lună	52	3,90	0,41	22	5,01	1,38	28	5,22	0,86	□	□	□
3 luni	41	3,56	0,49	16	4,53	1,40	23	4,40	0,80	□	□	□
6 luni	40	3,65	0,61	15	3,52	0,52	24	4,26	0,80	□	□	□
12luni	34	4,30	0,57	9	4,34	1,88	14	3,43	0,66	□	□	□
p <sub>d post</sub>	>0,05			>0,05			<0,05					
p <sub>d 1l</sub>	=0,05			<0,05			<0,05					
p <sub>d 3l</sub>	<0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 6l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 12l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p.d.post – dinamica la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica la etapa 1 luni versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* - p<0,05; \*\* - p<0,01 - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale, □ – p >0,05 - semnificația statistică între loturi

În urma ruperii plăcii iatrogene, pe lângă riscul de complicații mecanice, multe substanțe vasoactive și bioactive sunt eliberate din abundență în microcirculație, ceea ce duce la vasoconstricție, disfuncție endotelială, ischemie miocardică și necroză. Beneficiul statinelor în doze mari, în special cele care s-ar putea acumula adânc în interiorul plăcii, este mediată de efecte rapide și directe așa ca antiinflamatoare, antioxidante, antitrombotice, imunomodulatoare și de stabilizare a plăcii de peretele vasului. Aceste proprietăți pleiotrope ale statinelor, ce nu au legătură cu modificările LDL-C, au fost demonstrate în studii *in vitro* și pe modele de animale, inclusiv arătând că administrarea intravenoasă de statine reduce inflamația acută. În sprijinul acestui concept, reducerea proteinei C reactive în urma PCI a fost demonstrată la subiecții pre-tratați cu statine în doze mari. Activitatea proinflamatorie în acest studiu a fost amplificată la fel

ca și stresul oxidativ, exprimat prin creșterea DAM post PCI, prin creșterea PCR-hs în lotul I la  $7,06 \pm 0,96$  mg/l ( $p=0,05$ ), la lotul II la  $8,72 \pm 1,83$  mg/l ( $p>0,05$ ), în lotul III la  $11,14 \pm 0,96$  mg/l ( $p<0,05$ ). Ameliorarea procesului inflamator local s-a evidențiat prin scăderea în dinamică a indicelui PCR-hs. La finalul studiului, la etapa de 12 luni s-a ajuns la un nivel de  $4,30 \pm 0,57$  mg/l pentru lotul I, la  $4,34 \pm 1,88$  mg/l pentru lotul II și  $3,43 \pm 0,66$  mg/l pentru lotul III.

Tabelul 3.15. Dinamica indicilor proteinei C reactive la toate etapele de studiu

Etape	Lotul I 20 mg simvastatină			Lotul II 40 mg simvastatină			Lot III 80 mg simvastatină			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	41	8,05	0,79	18	8,56	2,60	21	11,14	2,32	□	□	□
post PCI	52	7,06	0,96	24	11,0	2,03	30	13,47	2,37	□	□	□
1 lună	55	7,20	0,50	22	7,36	0,88	29	9,10	1,56	□	□	□
3 luni	45	7,46	0,60	17	12,70	5,24	24	7,50	0,83	□	□	□
6 luni	43	7,11	0,50	18	8,66	1,11	24	7,50	0,83	□	□	□
12luni	35	7,48	0,64	13	6,46	0,46	15	6,80	0,55	□	□	□
p <sub>dpost</sub>	>0,05			>0,05			=0,05					
p <sub>d11</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d61</sub>	>0,05			<0,05			>0,05					
p <sub>d121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p.d.post – dinamica la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica la etapa 1 luni versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$  - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale, □ -  $p > 0,05$  - semnificația statistică între loturi

La etapa de 12 luni, valori mai bune față de nivelul inițial au fost înregistrate și la determinarea PCR sanguin (tabelul 3.15). Astfel, scăderea acestui indice la 12 luni după PCI a fost de: în lotul I - de la  $8,05 \pm 0,79$  mg/l la  $7,48 \pm 0,64$  mg/l, în lotul II de la  $8,56 \pm 2,6$  mg/l la  $6,46 \pm 0,46$  mg/l și în lotul III de la  $11,14 \pm 2,32$  mg/l la  $6,8 \pm 0,55$  mg/l ( $p>0,05$ ).

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 adusă 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. După 12 luni de tratament cu simvastatină, deși o bună parte din pacienți au avut o complianță scăzută la tratament, efectul antiinflamator al acesteia s-a făcut remarcant.

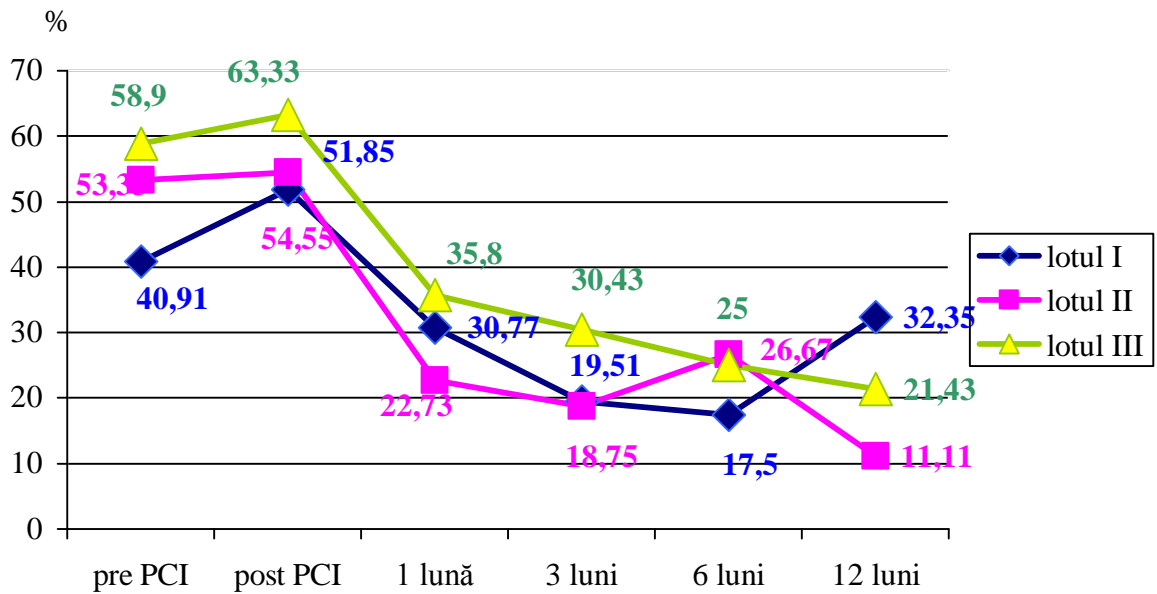


Fig. 3.4. Nivelul proteinei C reactive înalt senzitive > 5 mg/l la diferite etape (%)

Activarea inflamației, exprimată prin creșterea nivelului PCR-hs post-PCI, s-a remarcat în toate loturile, demascând impactul traumatic al procedurii. Ulterior markerul inflamației treptat a scăzut. La etapa de 12 luni vs cea inițială, o reducere importantă a nivelului PCR-hs s-a înregistrat la administrarea a 40 mg de simvastatină (cu 47%) și pretratament cu 80 mg de simvastatină (cu 37%), și doar cu 8% în lotul de 20 mg de simvastatină (Figura 3.4).

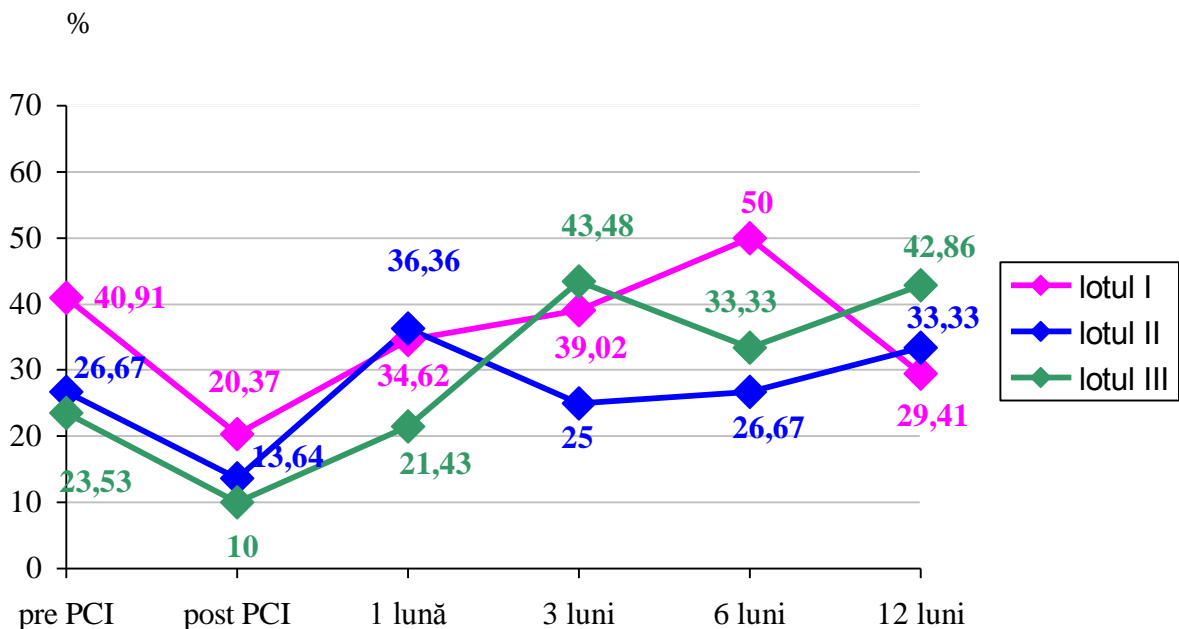


Fig.3.5. Nivelul proteinei C reactive înalt senzitive ≤ 2 mg/l la diferite etape (%)

S-a examinat și nivelul PCR-hs ≤ 2 mg/l. La etapa inițială pacienții din lotul I (20 mg de simvastatină) cu PCR-hs pînă la 2 mg/l au fost 40,91%, în lotul II au fost 26,67% și în lotul III

23,53% ( $p > 0,05$ ). Post PCI rata pacienților cu nivelul PCR-hs  $\leq 2$  mg/l a scăzut practic dublu în toate loturile, astfel fiind în lotul I de 20,37%, lotul II de 13,64 % și lotul III de 10,0%. La etapa de 1 lună s-a înregistrat o creștere la 34,62% pentru lotul I, pentru lotul II la 36,36% și pentru lotul III la 21,43% (Figura 3.5).

Conform ATP IV factor de risc cardiovascular suplimentar prezintă pacienții cu PCR-hs  $> 2$  mg/l. La etapa de 12 luni atingerea nivelului PCR-hs  $\leq 2$  mg/l l-am obținut cel mai esențial în lotul II și III: lotul I – 29,41% aveau PCR-hs  $\leq 2$  mg/l, în lotul II - 33,33% și în lotul III - 42,86%, aproape dublu față de inițial (23,53%).

### **3.5 Incidența evenimentelor cardiovasculare în diferite scheme de administrare a simvastatinei**

Beneficiul major al terapiei cu statine pre-PCI rezidă în reducerea infarctului miocardic periprocedural. Pacienții cu IM reprezintă subiecții cu mai mulți factori de risc și boală mai extinsă, cu morfologia plăcii mai complexă. Cu toate acestea, imperativul de a reduce IM legat de procedura PCI este puternic, deoarece reprezintă un pacient cu risc mai mare de mortalitate pe viitor. În studiul ARMYDA, efectuat inițial la pacienții cu angină pectorală stabilă, apoi la pacienții cu SCA și în cele din urmă la pacienții sub tratament cu statine, s-a observat o îmbunătățire, după 30 de zile de la PCI, a celor mai importante evenimente cardiace adverse, în primul rând reducerea ratei de IM periprocedural [18].

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  $\geq 3$  față de limita normală superioară, a fost decelat la 1 pacient, la etapa de 3 luni un pacient din lotul I a suportat un IM nonfatal (3,22%).

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 pînă 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 - 9,3% (3 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 (Figura 3.6).

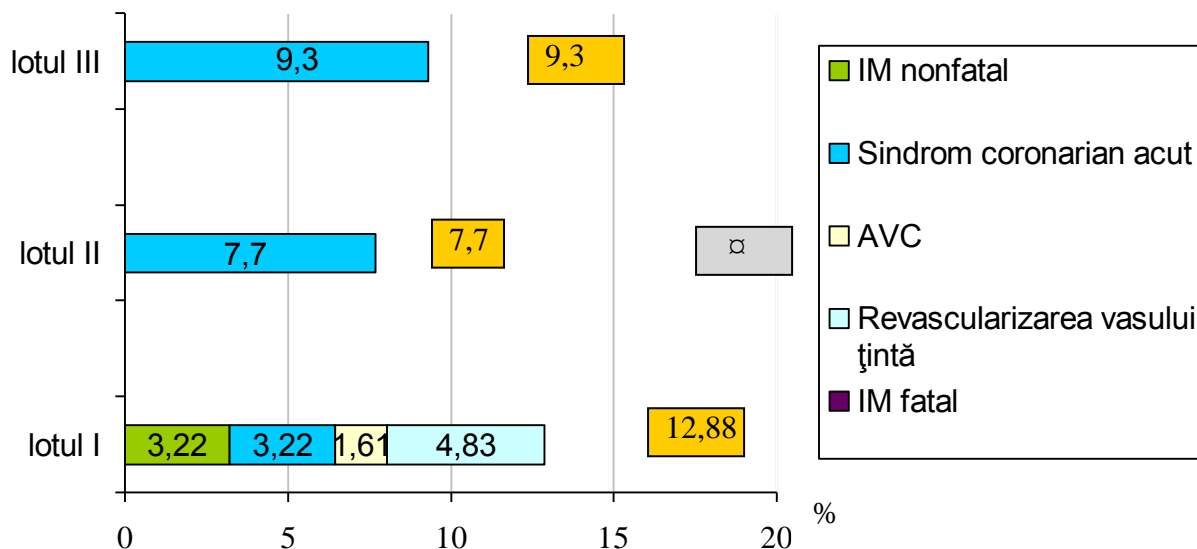


Figura 3.6. Suma evenimentelor cardiovasculare pînă la etapa de 12 luni în lotul I (20 mg simvastatină) vs lotul II (40 mg simvastatină) și lotul III (80 mg simvastatină)

Notă: □ -  $p_{I,II} > 0,05$ ,  $p_{I,III} > 0,05$ ,  $p_{II,III} > 0,05$  – semnificația statistică între loturi

IM nonfatal – infarct miocardic nonfatal, IM fatal – infarct miocardic fatal, AVC – accident vascular acut

Evenimente cardiovasculare majore, care au inclus: IM fatal, IM nonfatal, AVC, revascularizarea vasului țintă, în cadrul lotului I (20 mg de simvastatină) au constituit 9,66% și nici un pacient cu ECVM în cadrul lotului II și III (40 și 80 mg de simvastatină) ( $p < 0,05$ ) (Figura 3.7).

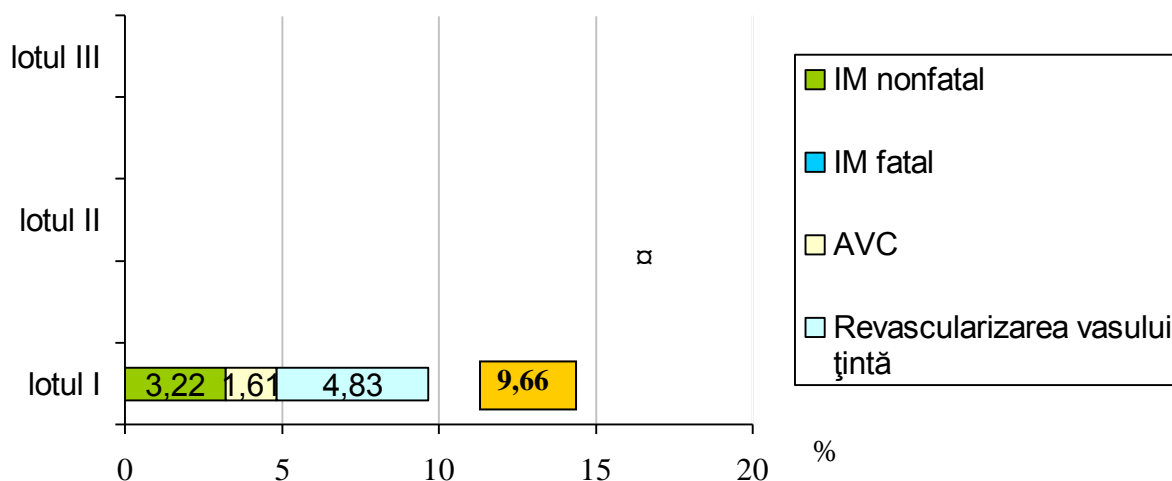


Figura 3.7. Rata evenimentelor cardiovasculare majore pînă la etapa de 12 luni în lotul I (20 mg simvastatină) vs lotul II (40 mg simvastatină) și lotul III (80 mg simvastatină)

Notă: □ -  $p_{I,II} > 0,05$ ,  $p_{I,III} > 0,05$ ,  $p_{II,III} > 0,05$  – semnificația statistică între loturi

IM nonfatal – infarct miocardic nonfatal, IM fatal – infarct miocardic fatal, AVC – accident vascular acut

Tratamentul cu statine trebuie administrat la toți pacienții cu boli cardiovasculare, în special celor ce vor urma procedura PCI. O bună parte dintre pacienți intră în laboratorul de cateterism cardiac fără tratament cu statine, chiar și cei cu angină stabilă, așa cum s-a observat în studiul NAPLES II. Subiecții cu SCA sunt acum cateterizați în mod obișnuit 24 de ore de la internare și de multe ori nu administrează statine la prezentarea în laboratorul de cateterism cardiac.

### **Concluzii la capitolul 3**

1. Scăderea nivelului colesterolului sub tratament cu simvastatină, față de datele inițiale, s-a observat în toate trei loturi de studiu până la etapa de 6 luni. Însă la 12 luni post-PCI nu s-au obținut date relevante din cauza reducerii complianței la tratament. Astfel, un nivel al LDL-C  $\leq 1,8$  mmol/l la etapa de 12 luni a fost înregistrat la 6,98% dintre pacienții din lotul cu 20 mg de simvastatină, la 15,38 % din lotul cu 40 mg de simvastatină și la 4,55% în lotul III, care au administrat acut 80 mg de simvastatină, urmată de o doză obișnuită de simvastatină. Loturile studiate au fost omogene, criteriile de includere/excludere în studiu bine definite, diagnosticul și tratamentul după metode moderne.
2. Activarea stresului oxidativ la pacienții cu patologie coronariană înainte de PCI este reflectată de nivelul ridicat al markerilor stresului oxidativ (AIM și DAM) la pacienții din toate loturile, față de nivelul de referință ( $p < 0,001$ ). Prejudiciul adus vasului coronarian în timpul procedurii de angioplastie cu implantarea stentului este pus în evidență prin creșterea în primele 24 ore după procedura PCI a acestor doi markeri față de etapa inițială. Însă în lotul cu administrarea acută a simvastatinei în doză de 80 mg cu 12 ore pre-PCI s-a observat că DAM a crescut cel mai puțin - cu 27,8%, iar în loturile II și III (care nu au luat simvastatină pre-PCI) cu 38,1% și 85,7% respectiv. AIM a înregistrat o tendință de scădere cu 0,7% post-PCI în lotul III față de etapa pre-PCI ( $p > 0,05$ ), cu o scădere atât a ischemiei miocardului, cât și a stresului oxidativ până la etapa de 6 luni.
3. Pacienții cu angină pectorală stabilă incluși în studiu, au prezentat la etapa pre-PCI un statut antioxidant (Cp, CAT SOD) scăzut, statistic semnificativ, față de lotul de referință. În urma revascularizării prin PCI și administrării simvastatinei s-a înregistrat o îmbunătățire a statutului antioxidant, indiferent de doza administrată, îndeosebi până la etapa de 6 luni. Astfel, Cp a înregistrat în final o creștere față de inițial cu 16,8% în lotul I, cu 26,7% în lotul II și cu 9,3% în lotul III. CAT a crescut la etapa de 12 luni în loturile II și III cu 15,5% și

27,9% respectiv. SOD a înregistrat niveluri mai ridicate doar până la 6 luni după PCI: cu 25,2% în lotul I, cu 13,5% în lotul II și cu 18,2% în lotul III.

4. Peste 6 luni după PCI, sub tratamentul cu simvastatină disfuncția endotelială s-a ameliorat prin creșterea nivelului oxidului nitric: cu 41,4% - în lotul I, cu 24% - în lotul II și cu 88,3% - în lotul III.
5. Efectele pleiotrope antiinflamatoare ale simvastatinei au fost evaluate prin determinarea PCR-hs. Impactul traumatic al procedurii PCI s-a făcut remarcat în toate cele trei loturi de pacienți printr-un nivel mai ridicat al PCR-hs față de etapa pre-PCI ( $p < 0,05$ ). La etapele următoare ale studiului inflamația a înregistrat un regres în toate loturile. Scăderea numărului pacienților cu PCR-hs  $> 5$  mg/l la etapa de 12 luni în lotul I a fost de 8,5%, în lotul II - 42,19% și în lotul III - 37,47%. Un efect antiinflamator mai vădit prin PCR-hs  $< 2$  mg/l s-a observat la etapa de 12 luni în loturile II și III (29,41% - în lotul I, 33,33 % - în lotul II și 42,86% - în lotul III,  $p > 0,05$ ).
6. Până la 12 luni după PCI, conform rezultatelor studiului, suma evenimentelor cardiovasculare a constituit: lotul I - 12,88%, lotul II - 7,7% și lotul III - 9,3% ( $p > 0,05$ ). ECVM până la etapa de 12 luni în lotul I au fost de 9,66%, în loturile II și III - 0% ( $p < 0,05$ ).
7. Atât dozele de 20 mg și 40 mg de simvastatină, cât și doza de 80 mg administrată acut cu 12 ore înainte de PCI, nu au influențat activitatea transaminazelor hepatice pe parcursul a 12 luni de observație și nu au modificat nivelul CK-totale.
8. Pretratamentul cu 80 mg de simvastatină administrată acut, precum și doza zilnică de 40 mg luată până la PCI, oferă miocardului o protecție periprocedurală mai sigură față de doza de 20 mg, administrată post-PCI. Drept dovadă servesc absența modificărilor markerilor alterării miocardice - CK-MB, Tn și AIM.



#### 4. APRECIEREA PARAMETRIILOR STRESULUI OXIDATIV, DISFUNȚIEI ENDOTELIALE ȘI INFLAMAȚIEI ÎN DEPENDENȚĂ DE TIPUL, PRESIUNEA DE UMFLARE ȘI LUNGIMEA STENTULUI IMPLANTAT

##### 4.1 Caracteristica loturilor de studiu

În acest studiu s-au divizat cei 120 de pacienți în trei loturi conform designului. Lotul I prezintă 26,7% (32) de pacienți cu implantarea stentului metalic simplu (BMS), lotul II cu 60% (72) cu implantarea stentului medicamentos (DES) și lotul III cu 13,3% (16) cu implantarea stentului cu eliberare de simvastatină (IRIST).

În toate trei loturi au predominat bărbații față de femei: în lotul I, bărbați au fost 81,25% (26), în lotul II au fost 76,39% (55) și în lotul III bărbați au fost 93,75% (15) ( $p > 0,05$ ). Pacienții au fost atât cu IM cu unda Q cât și non Q. În lotul I cu unda Q erau 40,63% (13), în lotul II - 37,5% (27) și în lotul III - 62,5% (10). Cei cu IM non Q în lotul I - 18,75% (6), în lotul II - 19,44% (14) și în lotul III - 12,5% (2) (tabelul 4.1). Pacienții cu HTA au constituit în majoritate cei cu gr. II și III. Diabetul zaharat a constituit în lotul I - 3,12% (1), lotul II - 23,61% (17), lotul III - 37,5% (6). Anterior au administrat statine pînă la PCI - 46,88% (15) în lotul I, în lotul II - 48,61% (35) și în lotul III - 18,75% (3).

Tabelul 4.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Indice	Lotul I BMS	Lotul II DES	Lotul III IRIST	P
Vârsta medie, ani (M±m)	60,78±1,31	58,25±0,85	61,19±1,45	>0,05
Bărbați, % (n)	81,25(26)	76,39(55)	93,75(15)	>0,05
Femei, % (n)	18,75(6)	23,61(17)	6,25(1)	
DZ, % (n)	3,12(1)	23,61(17)	37,5(6)	<0,05
Q infarct miocardic	40,63 (13)	37,5 (27)	6,5 (10)	>0,05
Non-Q	18,75 (6)	19,44 (14)	12,50 (5)	>0,05
Fumători curenți, % (n)	3,12(1)	1,39(1)	6,25(1)	>0,05
CT, mmol/l (M±m)	5,28±0,29	4,87±0,14	4,66±0,3	>0,05
TG, mmol/l (M±m)	2,01±0,25	1,98±0,15	2,23±0,63	>0,05
HDL-C, mmol/l (M±m)	1,23±0,04	1,17±0,02	1,18±0,03	>0,05
LDL-C, mmol/l (M±m)	2,99±0,21	2,81±0,11	2,65±0,24	>0,05
Tratament anterior cu statine % (n)	46,88(15)	48,61(35)	18,75(3)	=0,08

Notă: DZ – diabet zaharat, CT – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C - lipoproteinele cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteinele cu densitate joasă

În ce privește numărul arterelor coronariene afectate, pacienți cu leziuni aterosclerotice bi- și triconariene au predominat în toate trei loturi (tabelul 4.2), însă biconarieni au fost mai mulți în lotul I - 34,38% (11) față de lotul II și III ( $p < 0,05$ ). Pacienții cu leziuni triconariene au predominat în lotul II - 68,06% (49) față de lotul I și III ( $p < 0,05$ ).

Referitor la segmentele abordate prin PCI, atunci artera coronariană dreaptă a fost abordată într-un număr mai mare la cei cu BMS - 46,88% (15) față de de DES - 12,5% (9) și IRIST - 12,5% (2) ( $p < 0,05$ ). Artera descendentă anterioară a fost stentată în mai mare parte prin IRIST - 75% (12) și DES - 73,61% (53) față de BMS - 12,08% (7) ( $p < 0,05$ ). Artera circumflexă s-a abordat prin PCI mai mult la cei cu BMS - 21,87% (7) față de cei cu DES - 18,05% (13) și la 6,25% (1) la cei cu IRIST ( $p > 0,05$ ).

Tabelul 4.2. Caracteristica parametrilor angiografici a loturilor de studiu

Indice	Lotul I BMS	Lotul II DES	Lotul III IRIST	P
Numărul arterelor coronariene afectate, % (n)				
Leziuni monocoronariene				
Leziuni biconariene	3,12(1)	15,28(11)	37,5(6)	<0,05
Leziuni triconariene	34,38(11)	16,67(12)	12,5(2)	<0,05
	62,5(20)	68,06(49)	50,0(8)	<0,05
Stent, % n	26,7(32)	60,0(72)	13,3(16)	<0,001
Segmentul abordat % n				
RCA	46,88(15)	12,5(9)	1,5(2)	<0,05
LM	0	3,9(1)	0	>0,05
LAD	12,08(7)	73,6(53)	75(12)	<0,05
aCx	21,87(7)	18,05(13)	6,25(1)	>0,05
D I-II	6,24(2)	1,39(1)	6,25(1)	>0,05
M I-III	3,12(1)	1,39(1)	0	>0,05
Predilatate cu balon, % n	65,62(21)	75(54)	68,75(11)	>0,05
Lungimea stentului, % n				
≤15 mm	25(8)	13,9(10)	37,5(6)	>0,05
15-30 mm	62,5(20)	59,7(43)	62,5(10)	
≥30 mm	12,5(4)	26,4(19)	0	
Supraexpandare cu balon	37,5(12)	65,28(47)	50,0(8)	>0,05

Notă: RCA – artera coronariană dreaptă, LM – trunchiul arterei coronariene stângi, LAD – artera descendentă anterioară, aCx – artera circumflexă, D I-III, artera diagonală I-III, M I-III – artera marginală I-III

Tipurile de stenturi folosite pentru implantare au fost diferite în loturile de studiu, inclusiv stenturile de ultimă generație: bioabsorbabile și stenturi acoperite cu simvastatină. S-au

utilizat următoarele tipuri de stenturi: 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.

Stenturi cu lungimea  $\leq 15$  mm s-au implantat în lotul BMS - 25% (8), lotul DES - 13,9% (10) și lotul IRIST - 37,5% (6). În 62,5% (20) s-au implantat stenturi cu lungimea medie 15 - 30 mm în lotul BMS, 59,7% (43) s-au implantat stenturi de lungime medie 15-30 mm în lotul DES și în 62,5% (19) în lotul IRIST. Stenturi cu lungimea mai mare de 15 mm s-au implantat doar în lotul BMS și DES. Predilatate cu balon s-a efectuat la 65,62% (21) în lotul cu BMS, 75,0% (54) în lotul cu DES, 68,75% (11) în lotul cu IRIST (tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Tipurile de stenturi utilizate la nivelul lotului general de studiu

	N	%
Numărul de pacienți	120	100
<b>Stenturi BMS</b>		
- „Vision”(Abbott)	13	40,63
- „Liberte” (Boston,SUA)	5	15,63
- „Driver/Integrity” (Medtronic)	5	15,63
- „KANAME” (Terumo)	9	28,1
<b>Stent DES</b>		
- Everolimus ( XIENCE, PROMUS)	51	57,3
- Sirolimus (CYPHER)	3	3,4
- Zotarolimus (RESOLUTE INTEGRITY)	6	6,7
- Biolimus (NOBORI)	8	9,0
- Smvastatină (IRIST)	16	18,2
- Bioabsorbabil (ABSORB)	4	4,5

Notă: BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active

## 4.2 Particularitățile parametrilor lipidici în funcție de stentul utilizat

În prezent sunt dovezi suficiente care atestă legătura fiziopatologică între anomaliile metabolismului lipidic și riscul de ateroscleroză coronariană. În 1984, rezultatele primului studiu mare randomizat dublu-orb (Coronary Prevention Trial) au arătat reducerea cu 20% a riscului de infarct miocardic în urma tratamentului hipolipemiant. Majoritatea studiilor inițiale au documentat o relație strânsă între nivelul colesterolului total și boala cardiacă ischemică, însă ulterior s-a observat că LDL-C este agentul cauzal dominant cu proprietăți aterogene, corelat cu creșterea riscului cardiovascular (NCEP ATP I, Framingham) [19,21].

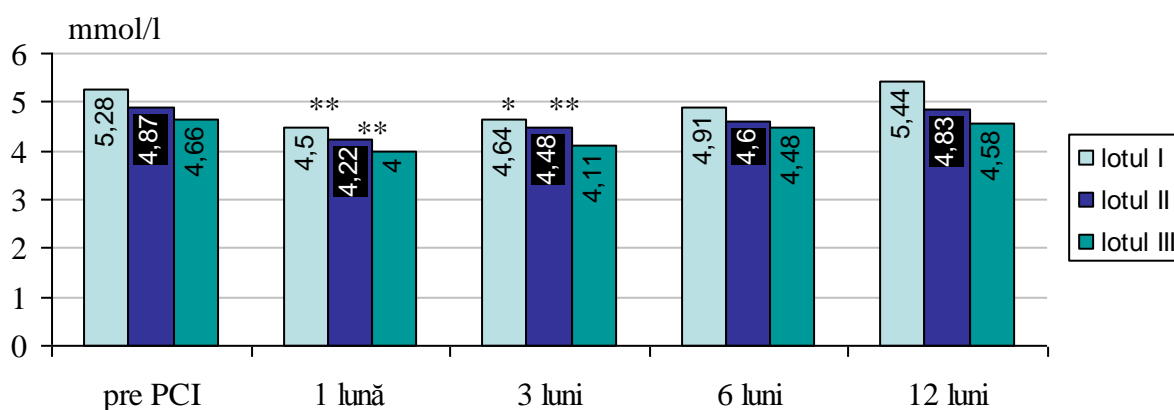


Fig. 4.1. Nivelul colesterolului total la diferite etape de studiu

Notă: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale

Colesterolul la etapa inițială în studiul dat se prezintă în lotul I cu media de  $5,28 \pm 0,29$  mmol/l, în lotul II cu media de  $4,87 \pm 0,14$  mmol/l și lotul III -  $4,66 \pm 0,3$  mmol/l ( $p > 0,05$ ). La următoarea etapă (1 lună) sub tratamentul cu simvastatină, colesterolul a scăzut semnificativ în toate loturile, ajungând un nivel  $\leq 4,5$  mmol/l. Astfel lotul I -  $4,5 \pm 0,27$  mmol/l ( $p < 0,01$ ), lotul II -  $4,22 \pm 0,11$  mmol/l ( $p < 0,001$ ) și lotul III -  $4,0 \pm 0,2$  mmol/l ( $p = 0,06$ ). Un nivel al colesterolului  $\leq 4,5$  mmol/l la toate etapele a putut fi menținut doar în lotul III, iar cu nivelul  $\leq 5,0$  mmol/l în lotul II (Figura 4.1).

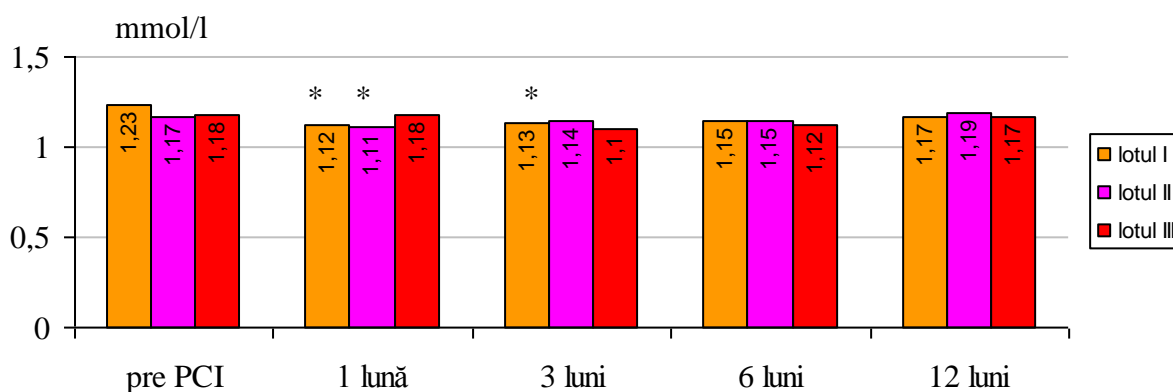


Fig. 4.2. Nivelul lipoproteinei cu densitate înaltă la diferite etape de studiu

Notă: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale

Deși tratamentul cu statină care vizează primordial LDL-C a dovedit beneficii prognostice incontestabile, studiile clinice au arătat persistența unei incidențe crescute de evenimente cardiovasculare în pofida atingerii țintei HDL-C, subliniind rolul HDL-C redus ca predictor independent de risc cardiovascular (Framingham Heart Study). Nivelul HDL-C la etapa pre PCI se prezintă în felul următor: lotul I -  $1,23 \pm 0,09$  mmol/l, lotul II -  $1,17 \pm 0,02$  mmol/l, lotul III -  $1,18 \pm 0,03$  mmol/l ( $p > 0,05$ ). Pe parcursul tratamentului nivelul HDL-C practic a fost menținut la același nivel. Astfel la 1 an în lotul I a fost  $1,17 \pm 0,05$  mmol/l, în lotul II -  $1,19 \pm 0,02$  mmol/l, lotul III -  $1,17 \pm 0,04$  mmol/l ( $p > 0,05$ ) (Figura 4.2).

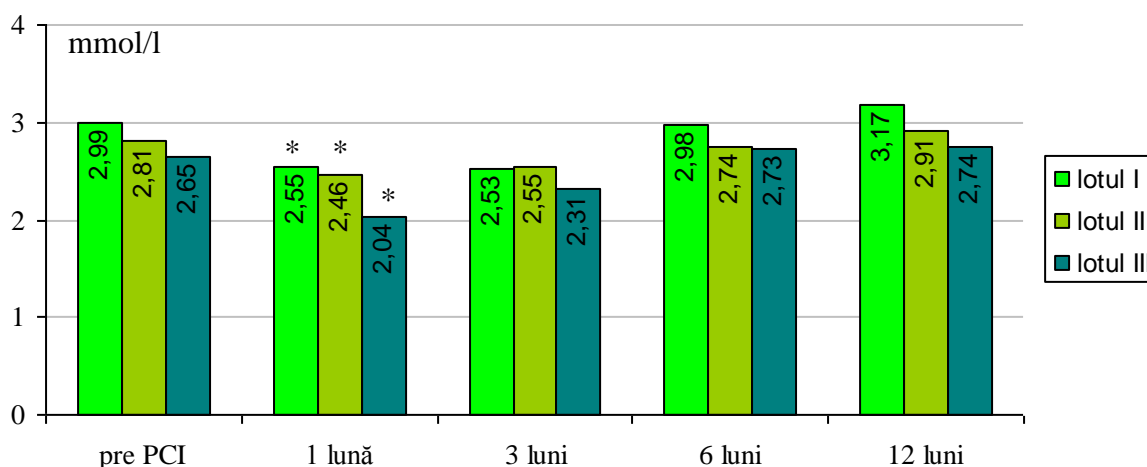


Fig. 4.3. Nivelul lipoproteinei cu densitate joasă la diferite etape de studiu

Notă: \* -  $p < 0,05$  - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale

În ceea ce privește LDL-C (Figura 4.3) diminuare statistic semnificativă a nivelului său s-a obținut doar la etapa de 1 lună: în lotul I de la  $2,99 \pm 0,21$  mmol/l la  $2,55 \pm 0,14$  mmol/l ( $p < 0,05$ ), în lotul II de la  $2,81 \pm 0,11$  mmol/l la  $2,46 \pm 0,09$  mmol/l ( $p < 0,05$ ) și în lotul III de la  $2,65 \pm 0,24$  mmol/l la  $2,04 \pm 0,15$  mmol/l ( $p < 0,05$ ). Spre etapa de 12 luni nivelele LDL-C s-au ridicat peste etapa inițială. Un factor care a influențat datele de la ultima etapă atât pentru LDL-C, cât și alți parametri, ar putea fi complianța la tratamentul cu simvastatină parțială sa chiar lipsită, fiind în creștere spre ultima etapă.

Conform ATP III, se recomandă un nivel mai jos de 1,7 mmol/l a trigliceridelor. Toate cele trei loturi se prezintă cu nivele ridicate ale sale și anume: lotul I -  $2,01 \pm 0,25$  mmol/l, lotul II -  $1,98 \pm 0,15$  mmol/l și lotul III -  $2,23 \pm 0,63$  mmol/l ( $p > 0,05$ ). Chiar de la prima etapă (1 lună) sub tratamentul cu simvastatină nivelul trigliceridelor scade mai jos, astfel în lotul cu BMS ajunge la  $1,63 \pm 0,22$  mmol/l, în lotul II -  $1,43 \pm 0,12$  mmol/l și lotul III -  $1,79 \pm 0,31$  mmol/l. Un nivel  $< 1,7$

mmol/l pînă la 12 luni este înregistrat în lotul II ( $p < 0,05$ ) și III ( $p > 0,05$ ), iar în lotul I doar pînă la 6 luni ( $p < 0,05$ ) (Figura 4.4).

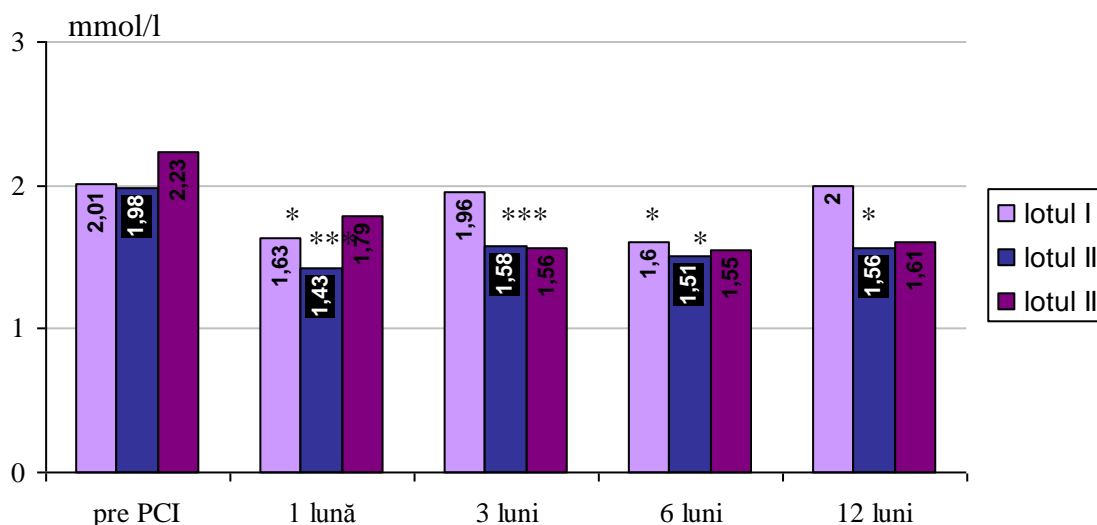


Fig. 4.4. Nivelul trigliceridelor la diferite etape de studiu

Notă: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$  - semnificația statistică comparativ cu valorile inițiale

#### 4.3 Particularitățile parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației

Dezechilibrul dintre stresul oxidativ și mecanismele de apărare antioxidante pot juca un rol central în evoluția aterosclerozei și a complicațiilor sale. Un interes substanțial s-a concentrat asupra beneficiilor proprietăților antioxidante a statinelor în prevenția cardiovasculară primară și secundară. În acest studiu s-au evaluat markerii stresului oxidativ prooxidant (AIM și DAM) și antioxidant (Cp, Catalaza, SOD).

La etapa inițială, nivelul albuminei ischemic modificată (AIM) (tabelul 4.4), față de lotul de referință, a fost mai ridicat în loturile I, II ( $p < 0,001$ ). AIM, fiind markerul stresului oxidativ și al ischemiei, la fel ca și DAM și PCR-hs (markerul inflamației), a crescut la etapa post-PCI, reflectând prejudiciul adus vasului la implantarea stentului. În lotul I nivelul AIM a constituit  $455,41 \pm 23,74 \mu\text{M/L}$ , în lotul II -  $455,46 \pm 9,6 \mu\text{M/L}$ , în lotul III -  $393,78 \pm 23,9 \mu\text{M/L}$ , valorile fiind mai mari și față de lotul de referință ( $p < 0,001$  pentru lotul I, II). O scădere în dinamică a nivelului AIM până la etapa de 6 luni, față de etapa inițială, s-a înregistrat în toate loturile, îndeosebi în lotul cu implantarea stentului IRIST -  $282,0 \pm 2,16 \mu\text{M/L}$  ( $p = 0,06$ ), nivelul fiind mai jos chiar și față de lotul de referință ( $340,0 \pm 4,0 \mu\text{M/L}$ ) ( $p < 0,001$ ). La etapa de 12 luni, un nivel mai jos decât cel inițial s-a menținut în loturile I și II ( $385,7 \pm 40,71 \mu\text{M/L}$  și  $417,97 \pm 18,1 \mu\text{M/L}$ ). Trebuie remarcat faptul că pacienții cu ateroscleroză coronariană, după cum

s-a observat și în cazul AIM, prezintă deja la etapa inițială alterarea sistemului oxidant printr-un nivel DAM ridicat.

Tabelul 4.4. Nivelul albuminei ischemic modificate și evoluția sa la diferite etape

(lotul de control N = 24 M = 342,0 μM/L m = 4,0)

Etapă	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	19	427,4 ***	18,7	54	447,3 ***	12,1	11	329,3	20,7	>0,05	<0,01	<0,001
post PCI	23	455,4 ***	23,7	61	455,5 ***	9,6	13	393,7	23,9	>0,05	>0,05	<0,05
1 lună	27	482,8 ***	15,9	50	433,8 ***	11,0	12	348,8	20,9	<0,05	<0,001	<0,01
3 luni	3	373,9	54,5	12	423,0 **	26,2	7	344,2	29,4	>0,05	>0,05	=0,06
6 luni	6	356,7	36,1	13	354,5	22,4	6	282,0 ***	2,16	>0,05	>0,05	<0,01
12 luni	3	385,7	40,7	11	417,9 ***	18,1	9	424,6 **	22,5	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>dpost</sub>	>0,05			>0,05			<0,05					
p <sub>d11</sub>	=0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d61</sub>	>0,05			>0,05			=0,06					
p <sub>d121</sub>	>0,05			>0,05			<0,01					

Notă: p.d.post – dinamica albuminei ischemic modificate la etapa post PCI versus etapa inițială; p d 1 l. - dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic activ, IRIST – stent cu eliberare de simvastatină; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 - semnificația statistică față de nivelul de referință

DAM, fiind un marker prooxidant, a înregistrat un nivel mai scăzut în lotul III (IRIST) față de loturile I și II (7,67±2,67 μM/L vs 14,81±2,67 μM/L, 12,9±1,47 μM/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 din lotul 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 reflectat de creșterea nivelului DAM în primele 24 ore post-PCI în toate trei loturi, mai redusă în lotul III, datorită simvastatinei locale din stentul IRIST (11,71±1,57μM/L vs 20,22±6,45 μM/L și 18,66±3,07 μM/L) (p>0,05). Până la etapa de 6 luni s-a observat o

descreștere a nivelului DAM față de cel inițial în toate loturile: lotul I -  $11,79 \pm 3,1 \mu\text{M/L}$ , lotul II -  $10,0 \pm 3,9 \mu\text{M/L}$ , lotul III -  $7,3 \pm 0,9 \mu\text{M/L}$  ( $p > 0,05$ ). La 12 luni după PCI un nivel DAM mai redus s-a păstrat doar în lotul III (tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Nivelul dialdehidei malonice și evoluția sa la diferite etape

(lotul de control N = 37 M =  $4,26 \mu\text{M/L}$  m = 0,20)

Etape	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	19	14,8 ***	2,7	54	12,9 ***	1,4	11	7,6 **	2,6	>0,05	<0,05	<0,05
post PCI	23	20,2 ***	6,4	61	18,6 ***	3,0	13	11,7 ***	1,5	>0,05	>0,05	<0,05
1 lună	26	11,6 ***	1,5	50	14,5 ***	2,0	12	10,1 **	2,1	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	3	6,7	1,6	12	8,1 *	1,7	7	9,1 ***	1,0	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	11,7 *	3,1	13	10,0	3,9	7	7,3 **	0,9	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	14,4 *	8,3	11	14,2 ***	2,8	9	10,7 **	3,1	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>dpost</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d11</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d61</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic activ, IRIST – stent cu eliberare de simvastatină; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active, \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  - semnificația statistică față de nivelul de referință

**Ceruloplasmina** (tabelul 4.6) la etapa inițială este mult mai mică față de lotul de control în toate loturile I, II, III ( $668,93 \pm 33,66 \text{ mg/L}$ ,  $654,79 \pm 29,36 \text{ mg/L}$ ,  $685,98 \pm 107,1 \text{ mg/L}$ ), fiind totuși cu un nivel mai ridicat în lotul III ( $p < 0,001$ ). La 12 luni a fost o creștere a nivelului ceruloplasminei față de inițial în cele trei loturi ( $706,62 \pm 35,38 \text{ mg/L}$ ,  $776,02 \pm 27,59 \text{ mg/L}$ ,  $755,22 \pm 32,05 \text{ mg/L}$ ).



Tabelul 4.6. Nivelul ceruloplasminei și evoluția sa la diferite etape

(lotul de control N = 15 M = 833,42 mg/L m = 44,96)

Etape	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	15	668,9 **	33,6	44	654,7 **	29,3	3	685,9	107,1	>0,05	>0,05	<0,001
Post PCI	8	634,7 ***	27,1	52	623,8 ***	22,7	4	720,7	74,7	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	24	564,0 ***	36,5	41	690,5 **	27,5	4	707,3	36,4	<0,01	<0,01	>0,05
3 luni	7	656,1	32,2	12	657,3 **	48,4	7	710,2	29,3	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	9	754,2	29,6	7	546,9 ***	26,1	7	723,6	30,1	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	2	706,6 *	35,3	8	776,0	27,5	8	755,2	32,0	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>dpost</sub>	>0,05			<0,05			>0,05					
p <sub>d11</sub>	<0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d61</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p.d.post – dinamica Ceruloplasminei la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 luni - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic activ, IRIST – stent cu eliberare de simvastatină; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 - semnificația statistică față de nivelul de referință

**Catalaza**, la etapa inițială se prezintă ca și alți markeri antioxidanți cu un nivel mai ridicat în lotul III statistic semnificativ față de loturile I, II, ceea ce demonstrează că la pacienții cu leziune monovasculară sistemul prooxidant (reprezentat de DAM și AIM) este mai puțin exprimat, iar cel antioxidant se află într-o poziție mai bună. Astfel, în lotul III (IRIST) deja de la etapa post PCI a crescut catalaza statistic semnificativ față de lotul I și II (27,23±3,57 μM/L vs 17,24±1,43 μM/L și 16,32±1,04 μM/L). Un nivel ridicat menținându-se până la 6 luni (29,74±3,02 μM/L), după care la 12 luni a scăzut semnificativ la 15,49±0,95 μM/L (tabelul 4.7).

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 monovascularale, o parte din ei (18,75%) erau inițiați cu tratamentul cu statine anterior, iar

simvastatina local 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.

Tabelul 4.7. Nivelul catalazei și evoluția sa la diferite etape  
(lotul de control N = 54 M = 26,061 μM/L m = 0,903)

Etape	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	19	14,6 ***	1,3	54	15,7 ***	0,9	11	25,4	3,2	>0,05	<0,01	<0,05
post PCI	23	17,2 ***	1,4	61	16,3 ***	1,0	13	27,2	3,5	>0,05	<0,05	<0,05
1 lună	27	16,5 ***	1,7	50	15,4 ***	0,9	12	26,5	3,0	>0,05	<0,05	<0,01
3 luni	3	25,2	5,0	12	22,3	1,9	7	23,1	2,0	>0,05	>0,05	<0,01
6 luni	6	21,9 **	1,6	13	18,94 **	2,2	7	29,7	3,0	>0,05	<0,05	<0,05
12 luni	3	14,6 ***	1,4	11	16,6 ***	1,2	9	15,4 ***	0,9	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>dpost</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d11</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d61</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d121</sub>	>0,05			<0,05			<0,05					

Notă: p.d.post – dinamica catalazei la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica catalazei la etapa 1 luni versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica catalazei la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica catalazei la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica catalazei la etapa 12 luni versus etapa inițială; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic activ, IRIST – stent cu eliberare de simvastatină; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 - semnificația statistică față de nivelul de referință

Nivelul **superoxid dismutazei (SOD)**, un alt marker antioxidant, este mai mare în lotul III - 936,8±66,64 u/c (p>0,05) față de loturile I și II, dar mai mic decât în lotul de referință (tabelul 4.8). Până la etapa de 6 luni nivelul superoxid dismutazei este în creștere, îndeosebi în loturile II și III, 1147,82±79,4 u/c și 1014,0±98,25 u/c, depășind chiar și nivelul de referință (1075,28±16,49 u/c).

La etapa de 12 luni nivelul SOD a scăzut, îndeosebi în loturile I și II (673,63±126,69 u/c - lotul I, 739,7±78,5 u/c - lotul II și 826,76±86,36 u/c - lotul III).

Tabelul 4.8. Nivelul superoxid-dismutazei și evoluția sa la diferite etape

(lotul de control N = 44 M = 1075,28 u/c m = 16,49)

Etapă	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	19	815,3 ***	40,8	54	880,7 ***	43,2	11	936,8 *	66,6	>0,05	>0,05	>0,05
post PCI	23	885,6 ***	32,1	61	910,6 ***	38,5	13	909,4 *	79,6	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	27	931,2 **	39,5	50	952,5 **	51,5	12	1075,0	82,5	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	3	905,0 **	131,2	12	980,4	93,1	7	1101,4	115,6	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	959,1	56,0	13	1147,8	79,4	7	1014,0	98,2	=0,06	>0,05	>0,05
12 luni	3	673,6 **	126,6	11	739,7 ***	78,5	9	826,76 **	86,3	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>d post</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 1l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 3l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 6l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 12l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p.d.post – dinamica superoxid-dismutazei la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica SOD la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 luni - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic activ, IRIST – stent cu eliberare de simvastatină; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 - semnificația statistică față de nivelul de referință.

În ceea ce privește oxidul nitric marcăm faptul că media nivelului pacienților din lotul III (tabelul 4.9) se prezintă cu un nivel mai ridicat de 78,55±5,92 μM/L față de lotul I (56,56±4,38 μM/L) și lotul II (54,04±2,31 μM/L) (p<0,01). Acest nivel fiind la fel ca și nivelul lotului de referință (78,66±2,72 μM/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. Nivelul NO crește în continuare până la 6 luni în lotul I (96,75±8,39 μM/L, p<0,01), lotul II (79,07±5,07 μM/L vs 54,04±2,31 μM/L) și lotul III (86,03±5,33 μM/L), fiind îmbunătățit de administrarea simvastatinei. Toate cele trei loturi au avut un nivel NO mai ridicat 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.

Tabelul 4.9. Nivelul oxidului nitric și evoluția sa la diferite etape

(lotul de control N = 12 M = 78,66 μM/L m = 2,72)

Etape	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	19	56,5 ***	4,3	55	54,0 ***	2,3	11	78,5	5,9	>0,05	<0,01	<0,01
post PCI	23	57,2 ***	3,7	61	55,8 ***	3,5	13	79,5	5,3	>0,05	<0,01	<0,01
1 lună	27	57,7 ***	2,4	50	58,4 ***	2,2	12	82,7	6,6	>0,05	<0,001	<0,01
3 luni	3	62,1	9,7	12	65,5	6,3	7	87,1	10,9	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	96,7	8,3	13	79,0	5,0	7	86,0	5,3	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	58,0 **	7,5	11	60,3 *	6,0	9	49,1 ***	1,4	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>d post</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 1l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 3l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d 6l</sub>	<0,001			>0,05			>0,05					
p <sub>d 12l</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: p.d.post – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 luni - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic activ, IRIST – stent cu eliberare de simvastatină; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 - semnificația statistică față de nivelul de referință

Succesele cercetărilor din ultimii ani au înlăturat vechiul concept conform căruia ateroscleroza este o simplă acumulare de lipide la nivelul peretelui arterial. Boala aterosclerotică este însoțită de niveluri serice crescute ale markerilor inflamației, inclusiv proteina C reactivă - PCR, cu valoare prognostică dovedită. Inflamația este responsabilă de activarea multifocală și multivasculară a plăcilor de aterom. Astfel, țintele terapeutice actuale în ateroscleroză nu se mai adresează strict local, doar plăcilor stenozante responsabile, ci vizează global și plăcile vulnerabile nestenozante cu potențial trombogen. [85].

Proteina C reactivă înalt senzitivă (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. La comprimarea mecanică produsă de umflarea balonului și implantarea de stent se eliberează PCR

din placa de aterom. Din acest motiv, prezintă importanță elucidarea semnificației elevației PCR după PCI [86].

Tabelul 4.10. Nivelul proteinei C reactive înalt senzitive și evoluția sa la diferite etape

Etape	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P <sub>I,II</sub>	P <sub>I,III</sub>	P <sub>II,III</sub>
	N	M	m	N	M	m	N	M	M			
pre PCI	18	6,02	0,98	49	7,61	1,33	9	7,82	3,43	>0,05	>0,05	>0,05
post PCI	28	8,79	0,27	66	8,8	0,11	12	6,75	2,74	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	30	4,0	0,53	60	4,68	0,67	12	4,88	0,88	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	21	3,6	0,63	47	4,11	0,62	12	4,15	1,18	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	20	4,98	0,98	48	3,37	0,46	11	3,65	1,01	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	14	3,09	0,72	29	4,42	0,71	14	4,43	1,03	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>dpost</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d11</sub>	=0,06			<0,01			>0,05					
p <sub>d31</sub>	>0,05			<0,01			>0,05					
p <sub>d61</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
p <sub>d121</sub>	>0,05			<0,05			<0,05					

Notă: p.d.post – dinamica la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica la etapa 1 luni versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 luni - dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic activ, IRIST – stent cu eliberare de simvastatină

În toate loturile de studiu s-a înregistrat un nivel PCR-hs mai mare de 5 mg/l (tabelul 4.10) dovada prezenței procesului inflamator în cadrul aterosclerozei la pacienții cu patologie coronariană (lotul I - 6,02±0,98 mg/l, lotul II - 7,61±1,33 mg/l, lotul III - 7,82±3,43 mg/l). În momentul efectuării angioplastiei, impactul adus vasului este demonstrat de ridicarea nivelului PCR-hs, marker al inflamației la etapa post-PCI (24 ore), în loturile BMS și DES (8,79±0,27 mg/l și 8,8±0,11 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±3,43 mg/l la 6,75±2,74 mg/l). După prima lună de tratament, PCR-hs a coborât sub 5 mg/l și s-a menținut la acest nivel până la etapa de 12 luni: lotul I - 4,0±0,53 mg/l (p=0,06), lotul II - 4,68±0,67 mg/l (p<0,01), lotul III - 4,88±0,88 mg/l (p>0,05). Nivelul PCR-hs de 5 mg/l a putut fi menținut sub tratamentul cu simvastatină la toate etapele studiului și în toate loturile (Figura 4.4)

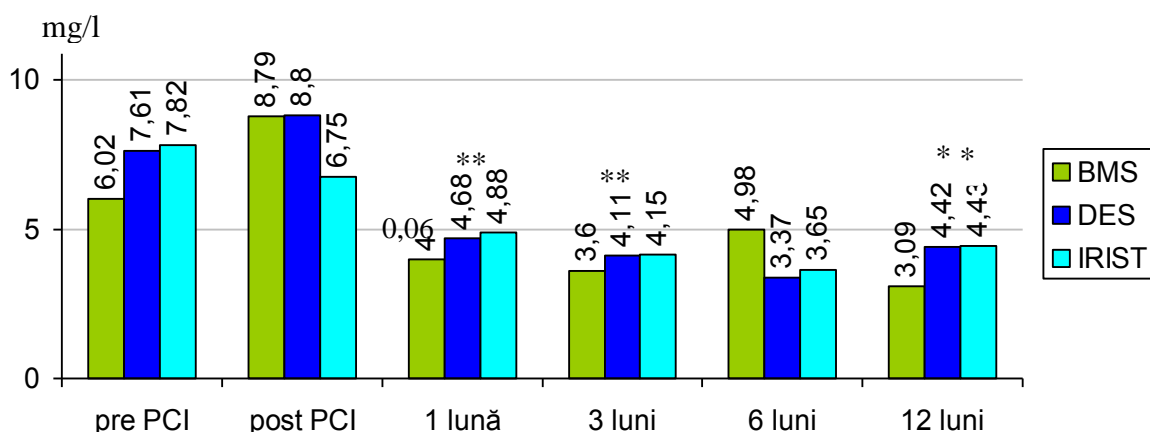


Fig.4.4. Dinamica indicilor proteinei C reactive înalt senzitive la diferite etape

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

#### 4.4 Rata evenimentelor cardiovasculare majore în dependență de stentul utilizat

În pofida faptului că stentarea a înlocuit în mare măsură angioplastia convențională cu balon cu modul preferat de intervenție coronariană percutanată (PCI), în ultimii ani, există controverse considerabile cu privire la meritele relative ale stenturilor metalice (BMS) și cele cu eliberare de medicamente (DES), sau pentru ce tipuri de pacienți și ce tip de stent este superior.

Având în vedere că stenturile DES au dovedit a avea restenoză și rate de revascularizare repetate inferioare față de cele BMS, unele studii recente s-au raportat mai mari rate de tromboza intrastent la pacienții cu DES, iar acest lucru a provocat îngrijorarea cu privire la siguranța lor [7].

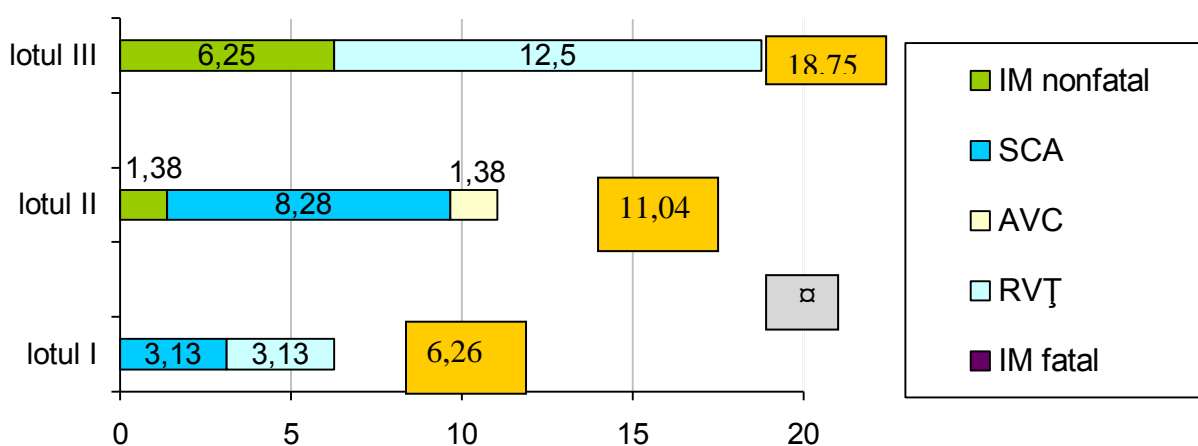


Figura 4.5. Suma evenimentelor cardiovasculare pînă la etapa de 12 luni în lotul I (stent metalic) vs lotul II (stent farmacologic activ) și lotul III (stent cu eliberare de simvastatină)

Notă:  $\square$  -  $p_{I,II} > 0,05$ ,  $p_{I,III} > 0,05$ ,  $p_{II,III} > 0,05$  - semnificația statistică între loturi

IM nonfatal – infarct miocardic nonfatal, SCA – sindrom coronarian acut, AVC – accident vascular acut, RVȚ – revascularizarea vasului țintă, IM fatal – infarct miocardic fatal.

În lotul I (BMS) suma evenimentelor cardiovasculare (Figura 4.5) s-a constituit din sindrom coronarian acut manifestat la 6 luni la 3,13% (1) după PCI și revascularizarea vasului țintă peste 12 luni la 3,13% (1). În lotul II (DES) suma evenimentelor cardiovasculare – 11,04%: 1,38% (1) a suportat infarct miocardic post PCI, ponderea 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 (Figura 4.5).

ECVM (Figura 4.6) pînă la 12 luni a inclus: infarctul miocardic nonfatal, infarct miocardic fatal, AVC, revascularizarea vasului țintă. În lotul I a fost un pacient 6,26% (1) cu revascularizarea vasului țintă. În lotul II - 1,38% (1) a suportat infarct miocardic nonfatal la etapa 1 lună post PCI, și 1,38% (1) cu AVC la 6 luni post PCI. În lotul III un pacient (6,25%) a suportat infarct miocardic nonfatal peste 1 lună după intervenția de implantare a stentului și 2 pacienți (12,5%) revascularizarea vasului țintă.

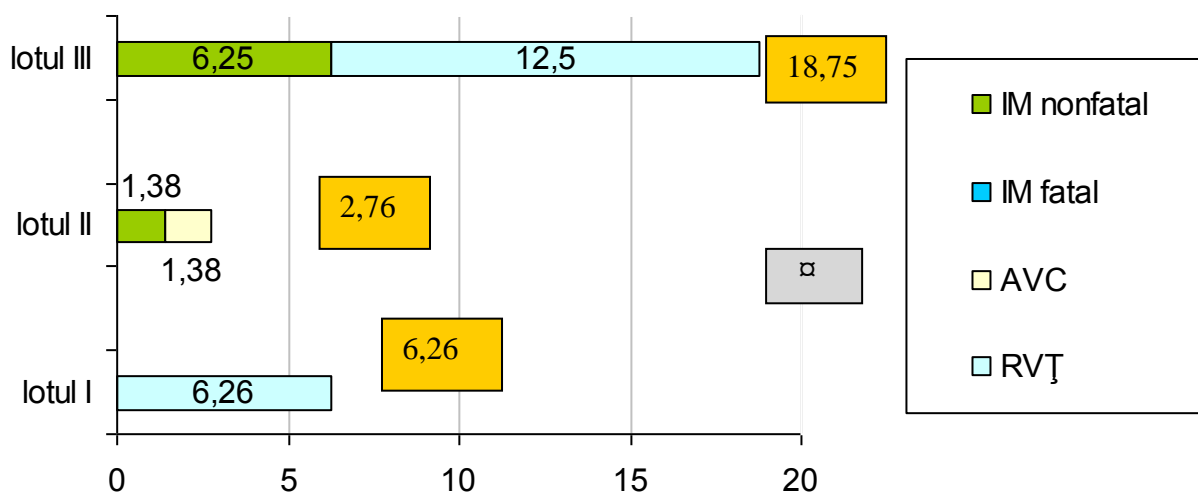


Figura 4.6. Rata evenimentelor cardiovasculare majore pînă la etapa de 12 luni în lotul I (stent metalic) vs lotul II (stent farmacologic activ) și lotul III (stent cu eliberare de simvastatină)

Notă:  $\square$  - p I,II >0,05, p I,III >0,05, p II,III >0,05 - semnificația statistică între loturi

IM nonfatal – infarct miocardic nonfatal, IM fatal – infarct miocardic fatal, AVC – accident vascular acut, RVȚ – revascularizarea vasului țintă

#### 4.5 Dinamica markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în funcție de presiunea de umflare a stentului

În acest studiu, una dintre analize în urma revascularizării prin PCI a fost axată pe evoluția markerilor stresului oxidativ în funcție de presiunea de umflare a stentului la implantarea acestuia. Cu acest scop pacienții incluși în studiu au fost repartizați în două loturi; lotul I - 104 (88,9%) pacienți la care presiunea de umflare a stentului a fost de  $\leq 14$  atmosfere, și lotul II - 13 (11,1%) pacienți cu presiunea de umflare a stentului  $> 14$  atmosfere.

La pacienții din ambele loturi s-au examinat markerii prooxidanți (albumina ischemic modificată, dialdehida malonică) și cei antioxidanți (ceruloplasmina, catalaza, superoxid dismutaza) (tabelul 4.11). Prejudiciul adus vasului coronar în timpul umflării balonului s-a observat în perioada imediată (primele 24 ore după intervenție) prin ridicarea nivelului markerilor stresului oxidativ, în comparație cu etapa pre-PCI. Astfel, nivelul AIM post-PCI a constituit  $447,02 \pm 10,1 \mu\text{M/L}$  vs.  $416,35 \pm 11,6 \mu\text{M/L}$  în lotul I ( $p < 0,01$ ). În lotul II, deși s-a folosit o presiune de umflare a stentului mai mare de 14 atm, s-a înregistrat o scădere a indicilor AIM de la  $476,84 \pm 17,55$ , la etapa pre-PCI, la  $441,75 \pm 21,58 \mu\text{M/L}$ .

Tabelul 4.11. Dinamica albuminei ischemic modificate și dialdehidei malonice în dependență de presiunea de umflare a stentului

	Albumina ischemic modificată			Dialdehida malonică		
	N	M	m	N	M	m
Lotul I ( $\leq 14$ atm.) pre PCI	69	416,35	11,6	69	12,49	1,28
Lotul II ( $> 14$ atm.) pre PCI	12	476,84	17,55	12	12,3	2,77
P I, II	p<0,01			p>0,05		
Lotul I ( $\leq 14$ atm.) post PCI	82	447,02	10,1	82	19,11	2,89
Lotul II ( $> 14$ atm.) post PCI	13	441,75	21,58	13	12,32	1,86
P I, II	p>0,05			p=0,05		
P d. post lotul I	p<0,01			p>0,05		
P d. post Lotul II	p>0,05			p>0,05		

Notă: P d. post – dinamica albuminei ischemic modificate și dialdehidei malonice la etapa post angioplastie



Aceste date ar putea fi explicate prin faptul că în acest lot 69,2% dintre pacienți au primit 80 mg de simvastatină cu 12 ore pre-PCI, ceea ce a și determinat ca efectul antioxidant al statinei să fie mai pronunțat în această grupă. Alt marker prooxidant, dialdehida malonică, a înregistrat o creștere în perioada post-PCI de la  $12,49 \pm 1,28 \mu\text{M/L}$  vs  $19,11 \pm 2,89 \mu\text{M/L}$  ( $p=0,05$ ) pentru lotul I și practic aceleași date,  $12,3 \pm 2,7 \mu\text{M/L}$  vs  $12,32 \pm 1,86 \mu\text{M/L}$  ( $p>0,05$ ), pentru lotul II. Pe de altă parte, nivelul markerilor antioxidanți a crescut ca răspuns la un nivel ridicat al markerilor prooxidanți. În perioada post-PCI catalaza a crescut în ambele loturi, în comparație cu etapa pre-PCI, demonstrând activarea stresului oxidativ ca răspuns la injuria adusă de implantarea stentului: în lotul I de la  $17,23 \pm 0,99 \mu\text{M/L}$  la  $17,81 \pm 1,05 \mu\text{M/L}$ ; în lotul II de la  $15,13 \pm 1,7 \mu\text{M/L}$  la  $19,43 \pm 2,31 \mu\text{M/L}$  ( $p>0,05$ ). Efectul antioxidant este mai marcat în lotul II, ceea ce denotă o activare mai evidentă a apărării antioxidante la pacienții care au administrat acut 80 mg de simvastatină (tabelul 4.12). Superoxid dismutaza (SOD), la fel ca și catalaza, a răspuns la stresul oxidativ din timpul intervenției prin creșterea nivelului în perioada post-PCI. Astfel, în lotul I, SOD a crescut de la  $856,2 \pm 31,82 \text{ u/c}$  la  $896,1 \pm 29,84 \text{ u/c}$ , iar în lotul II de la  $904,38 \pm 114,89 \text{ u/c}$  la  $939,2 \pm 78,44 \text{ u/c}$  ( $p>0,05$ ).

Tabelul 4.12. Dinamica catalazei și superoxid-dismutazei în dependență de presiunea de umflare a stentului

	Catalaza			Superoxid dismutaza		
	N	M	m	N	M	m
Lotul I ( $\leq 14\text{atm.}$ ) pre PCI	69	17,23	0,99	69	865,2	31,82
Lotul II ( $>14\text{atm.}$ ) pre PCI	12	15,13	1,7	12	904,38	114,89
P I, II	p>0,05			p>0,05		
Lotul I ( $\leq 14\text{atm.}$ ) post PCI	82	17,81	1,05	82	896,1	22,84
Lotul II ( $>14\text{atm.}$ ) post PCI	13	19,43	2,31	13	939,2	78,44
P I, II	p>0,05			p>0,05		
P d. Post lotul I	p>0,05			p>0,05		
P d. Post lotul II	p>0,05			p>0,05		

Notă: P d. post – dinamica catalazei și superoxid-dismutazei la etapa post versus etapa pre PCI

În ceea ce privește disfuncția endotelială, prezentată de oxidul nitric, a înregistrat schimbare minoră în perioada post PCI (tabelul 4.13).

Tabelul 4.13. Dinamica oxidului nitric și proteinei C înalt sensitive în dependență de presiunea de umflare a stentului

	Oxidul Nitric			PCR-hs		
	N	M	m	N	M	m
Lotul I ( $\leq 14$ atm) Pre PCI	70	59,37	2,48	68	7,38	1,06
Lotul II ( $> 14$ atm.) Pre PCI	12	50,57	3,05	6	7,53	1,97
P I, II	p<0,05			p>0,05		
Lotul I ( $\leq 14$ atm) post PCI	82	60,92	2,9	93	8,37	0,8
Lotul II ( $> 14$ atm.) post PCI	13	51,61	4,23	11	10,81	3,16
P I, II	p>0,05			p>0,05		
P d. post lotul I	p>0,05			p>0,05		
P d. post lotul II	p>0,05			p>0,05		

Notă: P d. post – dinamica oxidului nitric și proteinei C înalt sensitive etapa post versus etapa pre PCI

Oxidul nitric în perioada post PCI era  $60,92 \pm 2,9$   $\mu\text{M/L}$  față de  $59,37 \pm 2,48$   $\mu\text{M/L}$  inițial în lotul I și în lotul II a scăzut nesemnificativ de la  $51,61 \pm 4,23$   $\mu\text{M/L}$  la  $50,57 \pm 4,23$   $\mu\text{M/L}$  ( $p > 0,05$ ). Inflamația în perioada imediată după revascularizare a dat un răspuns relevant printr-un nivel înalt al markerului proinflamator, și anume PCR-hs, în ambele loturi versus perioada pre PCI. PCR-hs s-a ridicat în lotul I de la  $7,38 \pm 1,06$  mg/l la  $8,37 \pm 1,06$  mg/l în lotul I și mult mai mult pentru lotul II - de la  $7,53 \pm 1,97$  mg/l la  $10,81 \pm 3,16$  mg/l ( $p > 0,05$ ).

#### 4.6 Evoluția parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în funcție de lungimea stentului

Lungimea leziunii și lungimea de stent au fost raportați ca și predictorii importanți ai RIS pentru diferite tipuri de stenturi BMS și DES. Dintr-un stadiu incipient de intervenție coronariană, studiile au arătat că mai des stenturile cu lungime mai mică au fost asociate cu mai puține evenimente clinice de RIS. Lungimea segmentului stentat asemenea, s-a constatat a fi un predictor important și independent de restenoză atunci când se utilizează diferite tipuri de stent. Alte studii vin în contradictoriu afirmând că lungimea stentului nu are impact negativ asupra restenozei nici în cazul BMS, nici pentru DES [87].

Studiul realizat a încercat să scoată în evidență dependența de lungimea stentului a nivelului de markeri ai stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în perioada

imediată după PCI (24 ore). Lotul I a constituit un număr de 24 (20%) pacienți cu lungimea stentului  $\leq 15$  mm, lotul II un număr de 73 (60,8%) pacienți cu lungimea stentului 15-30 mm și lotul III în număr de 23 (9,2%) cu lungimea stentului  $\geq 30$  mm.

Tabelul 4.14. Dinamica albuminei ischemic modificate în dependență de lungimea stentului

Etapă PCI	Lotul I $\leq 15$ mm			Lotul II 15-30 mm			Lotul III $\geq 30$ mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre	15	358,6	28,9	54	435,3	11,8	15	467,1	13,8	p<0,05	P<0,01	p>0,05
post	20	417,4	21,2	61	441,5	10,5	16	505,9	20,8	p>0,05	P<0,05	p<0,05
Pd.post	=0,06			p>0,05			p>0,05					

Notă: P d. post – dinamica albuminei ischemic modificate la etapa post versus etapa pre PCI.

Nivelul AIM deja la etapa inițială este mai înalt, statistic semnificativ, la pacienții din lotul III cu lungimea stentului  $\geq 30$  mm,  $467,1 \pm 13,85$   $\mu\text{M/L}$ , reflectând un proces aterosclerotic mai avansat față de loturile I și II, unde lungimea stentului era mai mică ( $358,61 \pm 28,9$   $\mu\text{M/L}$  și  $435,39 \pm 11,89$   $\mu\text{M/L}$ ). În perioada post-PCI, nivelul AIM a crescut în toate trei loturi (tabelul 4.14). Deoarece AIM este un marker al prezenței ischemiei miocardului, creșterea sa a fost mai puțin dependentă de lungimea stentului. DAM, cel mai relevant marker al stresului oxidativ, la fel la etapa inițială a înregistrat o valoare semnificativ mai mare în lotul III decât în lotul I (lungimea stentului  $\leq 15$  mm),  $15,97 \pm 1,61$   $\mu\text{M/L}$  vs  $9,71 \pm 1,34$   $\mu\text{M/L}$  (p<0,05), și nesemnificativ mai mare decât în lotul II (p>0,05), unde lungimea stentului a fost de 15-30 mm ( $15,97 \pm 1,61$   $\mu\text{M/L}$  vs  $12,53 \pm 1,18$   $\mu\text{M/L}$ ). La etapa post-PCI, nivelul DAM a crescut în toate loturile, însă cel mai mult (practic dublu) în lotul III -  $29,15 \pm 8,2$   $\mu\text{M/L}$ , în lotul I -  $14,18 \pm 2,93$   $\mu\text{M/L}$ , în lotul II -  $16,48 \pm 3,1$   $\mu\text{M/L}$  (tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Dinamica dialdehidei malonice în dependență de lungimea stentului

Etapă PCI	Lotul I $\leq 15$ mm			Lotul II 15-30 mm			Lotul III $\geq 30$ mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre	15	9,71	1,34	54	12,53	1,18	15	15,97	1,61	p>0,05	P<0,05	p>0,05
post	20	14,18	2,93	61	16,48	3,1	16	29,15	8,2	p>0,05	P<0,05	p<0,05
Pd.post	p>0,05			p>0,05			P<0,05					

Notă: P d. post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post versus etapa pre PCI

Catalaza ca răspuns la ridicarea nivelului markerilor prooxidanți a crescut îndeosebi în lotul I și III. În lotul I etapa post PCI față de etapa pre PCI a fost  $23,03 \pm 2,84$   $\mu\text{M/L}$  vs  $17,7 \pm 1,88$

$\mu\text{M/L}$ , în lotul II- $17,38 \pm 1,02 \mu\text{M/L}$  vs.  $17,28 \pm 1,17 \mu\text{M/L}$  și lotul III  $15,18 \pm 1,71 \mu\text{M/L}$  vs  $13,84 \pm 1,36 \mu\text{M/L}$  (tabelul 4.16).

Tabelul 4.16. Dinamica catalazei în dependență de lungimea stentului

Etapă PCI	Lotul I $\leq 15$ mm			Lotul II 15-30 mm			Lotul III $\geq 30$ mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre	15	17,7	1,88	54	17,28	1,17	15	13,84	1,36	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$= 0,06$
post	20	18,03	2,84	61	17,38	1,02	16	15,18	1,71	$= 0,06$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Ppost	$p > 0,05$			$p > 0,05$			$p > 0,05$					

Notă: P d. post – dinamica catalazei etapă post versus etapă pre PCI

Superoxid dismutaza a fost markerul cel mai sensibil care a reacționat cel mai intens în toate loturile îndeosebi în lotul III. În lotul I etapă post PCI vs. pre PCI a fost de  $943,81 \pm 63,14$  u/c vs  $877,59 \pm 63,54$  u/c, în lotul II etapă post PCI a fost  $895,04 \pm 36,32$  u/c vs  $890,83 \pm 39,7$  u/c și în lotul III –  $891,84 \pm 49,18$  u/c vs  $805,76 \pm 72,14$  u/c (tabelul 4.17).

Tabelul 4.17. Dinamica superoxid-dismutazei în dependență de lungimea stentului

Etapă PCI	Lotul I $\leq 15$ mm			Lotul II 15-30 mm			Lotul III $\geq 30$ mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre	15	877,5	63,5	54	870,8	39,7	15	805,7	72,1	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
post	20	943,8	63,2	61	895,0	36,3	16	891,8	49,1	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Pd.post	$p > 0,05$			$p > 0,05$			$p > 0,05$					

Notă: P d. post – dinamica superoxid-dismutazei etapă post versus etapă pre PCI

Disfuncția endotelială practic nu a fost afectată la fel ca și în cazul dependenței de umflarea de presiune. NO în lotul I în perioada post PCI a scăzut nesemnificativ de la  $69,38 \pm 6,8$  u/c la  $65,44 \pm 4,8$  u/c în lotul III de al  $49,7 \pm 1,82$  u/c la  $48,9 \pm 3,03$  u/c (tabelul 4.18).

Tabelul 4.18. Dinamica oxidului nitric în dependență de lungimea stentului

Etapă PCI	Lotul I $\leq 15$ mm			Lotul II 15-30 mm			Lotul III $\geq 30$ mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	15	69,38	6,8	55	56,82	2,5	15	49,7	1,82	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Post	20	65,44	4,8	61	60,1	3,71	16	48,9	3,03	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$
Pd.post	$p < 0,05$			$p > 0,05$			$p > 0,05$					

Notă: P d. post – dinamica oxidului nitric la etapă post versus etapă pre PCI

Răspunsul inflamator evident prin ridicarea nivelului PCR-hs (tabelul 4.19) în perioada post PCI a fost în special în lotul I și III. Astfel în lotul I a crescut de la  $5,39 \pm 1,56$  mg/l la

8,72±1,91 mg/l ( $p>0,05$ ), lotul III de la 9,12±2,65 mg/l la 11,91±1,81 mg/l ( $p<0,05$ ). În lotul II a fost o creștere nesemnificativă post PCI de la 7,22±1,22 mg/l la 8,42 ±0,94 mg/l.

Tabelul 4.19. Dinamica proteinei C reactive înalt sensitive în dependență de lungimea stentului

Etapă PCI	Lotul I ≤15 mm			Lotul II 15-30 mm			Lotul III ≥30 mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	m	m	N	M	m			
Pre	12	5,39	1,56	51	7,22	1,22	13	9,12	2,65	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Post	20	8,72	1,91	65	8,42	0,94	21	11,91	1,81	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
Pd.post	$p<0,05$			$p>0,05$			$p<0,05$					

Notă: P d. post – dinamica proteinei C reactive înalt sensitive la etapa post versus etapa pre PCI

#### 4.7 Concluzii la capitolul 4

1. Sub tratamentul cu simvastatină, colesterolul a scăzut semnificativ în toate trei loturi, înregistrând după 1 lună de tratament nivelul  $\leq 4,5$  mmol/l. La etapa de 6 luni, în loturile II și III colesterolul s-a menținut la nivelul  $\leq 5,0$  mmol/l. Nivelul LDL-C la o lună după PCI și sub tratament cu simvastatină a scăzut semnificativ față de etapa inițială ( $p<0,05$ ): în lotul I - cu 14,7%, în lotul II - cu 12,5% și în lotul III - cu 23,0%.
2. Alterarea stresului oxidativ la pacienții cu ateroscleroză se determină la etapa inițială, până la revascularizare, prin niveluri mai ridicate ale markerilor AIM și DAM față de nivelul de referință. Acest proces este mai atenuat la pacienții cu leziuni monovasculare, cu un proces aterosclerotic mai puțin pronunțat, care au prevalat în lotul IRIST (37,5% vs 3,12% și 15,28%) ( $p<0,05$ ). Impactul traumatic, indus de angioplastie prin creșterea nivelurilor AIM și DAM în primele 24 ore post-PCI, a fost consemnat în toate trei loturi, fiind mai atenuat în lotul III datorită acțiunii protectoare a simvastatinei locale din stentul IRIST. Markerii antioxidanți (Cp, CAT, SOD) inițial au înregistrat un nivel elevat în lotul IRIST, statistic semnificativ față de loturile I și II. Tratamentul cu simvastatină a avut efecte antioxidante benefice în toate loturile, menținând până la 6 luni după PCI un nivel prooxidant scăzut și antioxidant ridicat vs etapa inițială.
3. Disfuncția endotelială inițial se prezintă în concordanță cu markerii stresului oxidativ, printr-un nivel mai ridicat al NO în lotul III: cu 38,9% față de lotul I și cu 45,4% față de lotul II ( $p<0,01$ ).

4. Inflamația, ce vine în asociere cu alți biomarkeri prezenți în ateroscleroză, este prezentată de un nivel al PCR-hs mai mare de 5 mg/l la etapa pre-PCI în toate loturile. Efectul antiinflamator al simvastatinei din stentul IRIST a fost pus în evidență prin micșorarea nivelului PCR-hs chiar din primele 24 ore după intervenție. Nivelul PCR-hs până la 5 mg/l sub tratamentul cu simvastatină a putut fi menținut la toate etapele studiului și în toate loturile.
5. Suma evenimentelor cardiovasculare a fost statistic ne semnificativă, chiar dacă în lotul III a fost de 18,75% vs 6,26% în lotul I și 11,04% în lotul III. ECVm până la 12 luni post-PCI a constituit pentru lotul I - 6,26%, pentru lotul II – 2,76% și lotul III – 18,75% ( $p > 0,05$ ).
6. Administrarea acută a 80 mg de simvastatină cu 12 ore înainte de PCI la 69,2% dintre pacienți la care s-a aplicat o presiune de umflare a stentului mai mare de 14 atm, s-a soldat cu sporirea capacității antioxidante și atenuarea celei prooxidante în comparație cu pacienții la care s-a aplicat o presiune chiar mai mică de 14 atm. Pe de altă parte, inflamația, reflectată de PCR-hs, a fost mai evidentă în lotul cu presiunea de umflare a stentului  $> 14$  atm.
7. Pacienții cu lungimea stentului  $\geq 30$  mm înaintea intervenției percutanate aveau un nivel înalt al markerilor ischemici și prooxidanți (AIM, DAM), față de cei cu lungimea stentului mai mică. Acești markeri au avut o elevare ulterioară în perioada post-PCI.

### **SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE**

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 [8, 10, 11, 23].

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.

Sunt acumulate destule dovezi privind rolul stresului oxidativ în patogenia afecțiunilor coronariene, în primul rând la noima facilitării pasajului transendotelial al colesterolului datorită oxidării lipoprotienelor cu densitatea joasă (LDL), activării colagenazelor și gelatinazelor ce rezultă în destabilizarea plăcii aterogene și riscul sindromului coronarian acut (SCA), cât și a efectului protmotic manifest. În acest context este de menționat semnificația fiziopatologică a

stresului oxidativ în remodelarea coronariană, calitatea evoluției căreia influențează notabil fezabilitatea și eficiența tratamentului cardiac antiischemic farmacologic și intervențional.

Revascularizarea miocardului prin angioplastie cu implantare de stent (PCI) a optimizat considerabil tratamentul afecțiunilor coronariene, în special al celor severe, cum ar fi SCA și stenoza coronariană >70%. Totodată, aplicarea manevrei PCI s-a dovedit a fi asociată de riscul evoluției imediate sau la distanță a diferitor evenimente cardiovasculare majore (ECVM): infarctul miocardic acut (IMA) periprocedural, non-fatal sau fatal, tromboza și restenoza intra-stent (RIS), apariția anginei pectorale instabile. Estimate *per* ansamblu aceste ECVM compromit sau anihilează totalmente efectul angioplastiei coronariene, determinând necesitatea revascularizării repetate. Este de asemenea autentic și hazardul accidentelor vasculare cerebrale (AVC) la pacienții supuși PCI. În plan conceptual dezvoltarea postintervențională a ECVM (*e.g.* tromboza și restenoza intra-stent) este vizată drept o consecință a remodelării coronariene negative, iar AVC ar fi cauza diseminării acesteia prin intermediul mediatorilor leziunilor endoteliale cu acțiune endocrină. Datele studiilor clinice și fundamentale au demonstrat, că periclitarea endoteliului vascular, proliferarea și migrarea celulară, sindromul „*low-reflow*” și „*no-reflow*”, precum și reactivitatea coronariană exagerată la acțiunea factorilor neuroendocrini sunt mecanismele oportune ale remodelării coronariene negative [3, 6, 12]. Remarcabil că în geneza fiecăruia în parte stresul oxidativ are un rol concludent, fiind în același timp și o interfață de conexiune a disfuncției endoteliale, răspunsului inflamator local și sistemic, statusului protrombotic și proliferativ.

Implementarea stenturilor medicate (DES) a redus marcant rata restenozei intr-stent, comparativ cu stenturile bar metalice simple (BMS). Acest beneficiu este clar datorat proprietăților antiproliferative și citostatice ale polimerului ce acoperă stentul DES. Cu toate acestea acțiunea antiproliferativă a stenturilor DES condiționează atenuarea fenomenului de reendotelizare realizată de celulele endoteliale progenitoare circulante și rezidente, rezultând în riscul disfuncției reactivității coronariene endoteliiu dependente. Leziunea acută a endoteliului coronarian este indispensabilă de procedura traumatică de stentare a stentului, care formează pe o parte condiții de activare a stresului oxidativ și infiltrare în peretele arterei abordate a celulelor proinflamatoare din fluxul sanguin, iar pe de altă parte activează procesele de migrare și proliferare celulară controlate de către oxidul nitric (NO). La rândul său SRO cresc carența de NO prin formarea excesivă a peroxinitritului (ONOO<sup>-</sup>) din reacția lui cu anionul peroxid și amplifică mecanismele celulare și moleculare implicate în remodelarea coronariană negativă.

Infiltrarea neutrofilelor și macrofagelor în zona neointimei, dovedită ca o componentă importantă a RIS, reprezintă o sursă de formare a radicalilor liberi de oxigen, care respectiv vor asocia și susține la distanță procesul de remodelare coronariană negativă după angioplastie.

Prin urmare, modularea și corecția mecanismelor remodelării coronariene negative ce sunt influențate de stresul oxidativ, disfuncția endotelială, răspunsul inflamator exagerat poate fi un suport terapeutic însemnat al EVCM la pacienții expuși PCI. La această conotație se anunță prioritatea statinelor, care deși au eșit inițial la rampă prin acțiunea lor hipolipemiantă, au rămas în priza tratamentului cardiovascular grație efectelor lor pleiotrope de ordin antioxidant, antiinflamator, antiproliferativ, antitrombotic, antimigrator etc. [14, 16, 19, 20]. Mai mult decât atât, ultimii 7-10 ani ai cardiologiei intervenționale se remarcă prin tentativa de studiu experimental [179, 190 181] și implementare clinică a stenturilor acoperite cu diferite statine, care prin eliminarea lor locală continuă pot asigura prin efectele pleiotrope un beneficiu pertinent privind remodelarea coronariană negativă și riscul evoluției postprocedurale a ECVM.

A. Zago și colabotarii publică în 2012 unele din primele rezultate clinice ale stentului acoperit cu simvastatină, referințele principale fiind datele analizei cantitative a hiperplaziei neointime atestate prin intermediul ecografiei intravasculare (IVUS) la distanța de 6 luni după angioplastie [182]. Volumul neointimei la pacienții cu implantarea stentului acoperit cu simvastatină a fost semnificativ mai mic față de indicele stentului BMS, fapt ce a dat cursul implementării acestei modalității de acțiune a statinelor în cadrul angioplastiei.

Cu toate că, acțiunea locală a statinelor ce acoperă stenturile coronariene se consideră a fi mai eficientă asupra formării neointimei comparativ cu acțiunea generalizată a remediului la administrare *per os*, experiența utilizării acestor tipuri de stent are încă puține dovezi, inclusiv sub aspectul modificării stresului oxidativ.

Din constatările menționate derivă mai multe abordări însemnate de studiu, care nu sunt pe deplin elucidate la ora actuală și care au consolidat obiectivele centrale ale cercetării noastre:

1. Evaluarea activității periprocedurale a stresului oxidativ la pacienții supuși angioplastiei cu implantare de stent în consonanță cu markerii leziunii miocardului inerentă PCI;
2. Evaluarea impactului traumatic al PCI asupra modificărilor timpurii ale markerilor stresului oxidativ și relației lor cu lungimea stentului și presiunea de expandare a acestuia;
3. Aplicarea și aprecierea eficienței stentului acoperit cu simvastatină asupra ratei EVCM la distanța de 12 luni după angioplastie, cât și intensității stresului oxidativ comparativ cu stenturile DES și BMS, precum și diferite doze de administrare *per os* a simvastatinei.



Studiul 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.

Privind doza simvastatinei administrate postintervențional pe perioada de 12 luni au fost delimitate 3 loturi:

Lotul I (62 de pacienți) - administrarea simvastatinei în doza de 20 mg/zi.

Lotul II (26 de pacienți) - administrarea simvastatinei în doza de 40 mg/zi.

Lotul III (32 de pacienți) - administrarea simvastatinei în doza de 40 mg/zi, dar precedată de administrarea preprocedurală ( $\leq 12$  ore) a statinei în doza de 80 mg.

Dependența dintre stresul oxidativ și tipul stentului a fost elucidată în cadrul analizei comparative a 3 loturi:

Lotul I (32 de pacienți) - angioplastia cu stentul BMS.

Lotul II (72 de pacienți) - angioplastia cu stentul DES.

Lotul III (16 pacienți) - angioplastia cu stentul acoperit cu simvastatină (IRIST).

Privind relația dintre stresul oxidativ și aranjamentele fizico-anatomice ale angioplastiei loturile sa-u format în baza următoarelor criterii:

- presiunea de expandare a stentului  $< 14$  mm Hg (lotul I, 104 de pacienți) și  $> 14$  mm Hg (lotul II, 13 pacienți);
- lungimea stentului  $\leq 15$  mm (lotul I, 24 de pacienți), cuprinsă între 15-20 mm (lotul II, 73 de pacienți) și  $\geq 30$  mm (lotul III, 23 de pacienți).

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 calitate de markeri ai leziunii miocardice s-au utilizat valorile troponinei T (TnT) și ale creatinkinazei, fracția mitocondrială (CK-MB).

De asemenea la toți pacienții s-au determinat indicii profilului lipidic, care s-au monitorizat pe toată perioada postprocedurală de supraveghere în funcție de modalitatea de administrare a simvastatinei. Statusul funcțional al miocardului s-a estimat prin ecocardiografie, eficiența revascularizării fiind apreciată prin intermediul testului cu efort fizic, utilizând protocolul Bruce. Majoritatea pacienților din studiu (64,2%) suuși angioplastiei au demonstrat la

examenul de angiocoronarografie leziuni triconariene. În restul cazurilor distribuția leziunilor mono- și biconariene a fost practic egală (15% și, respectiv, 20,8%). Rata diabetului zaharat în lotul pacienților a atins cote de 20%, iar în 10% cazuri s-a stabilit alterarea toleranței la glucoză.

Tratamentul cardiovascular administrat în perioada postprocedurală a inclus de regulă beta-adrenoblocantele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I, nitrații de durată, antagoniștii canalelor de calciu, aspirină și clopidogrel. Estimările biochimice ale pacienților efectuate nemijlocit înainte de angioplastie denotă fenomenul de augmentare a stresului oxidativ. Astfel, nivelul seric al dialdehidei malonice (DAM), unul din produsele finale ale peroxidării lipidelor, se decelează semnificativ elevat în medie de 2,8 ori față de indicele lotului martor (persoanele sănătoase). Modificări similare ale markerului atestate la pacienții cu afețiuni coronariene au fost relatate și de alți autori, conținutul seric ale acestuia având valoarea predictivă notabilă asupra pronosticului de durată [188, 189]. Majorarea dialdehidei malonice în studiul nostru este în acord cu rata înaltă a leziunilor triconariene, fapt ce indică asupra conexiunii fiziopatologice între stresul oxidativ și evoluția afecțiunilor coronariene. Elevarea DAM este asociată de reducerea semnificativă a markerilor defensivei antioxidante, prin se poate admite rolul incompetenței sistemului antioxidant în activarea stresului oxidativ.

Astfel, conținutul seric al catalazei este depreciat cu până la 47,7% față de markerul lotului martor, iar superoxid-dismutaza (SOD) are un declin mediu de 19,3%.

Catalaza este importantă în vederea prevenirii acumulării peroxidului de hidrogen, iar SOD asigură metabolizarea celui mai agresiv radical liber de oxigen, anionului superoxid.

Mcșorarea expresiei SOD se anunță și un predictor al disfuncției endoteliale, întrucât excesul de anion superoxid reduce viabilitatea biologică a oxidului nitric cu până la 50%. Nivelul circulant preprocedural al acestuia din urmă este în studiul nostru semnificativ redus, decrementul ating cota maximă de 35,6% față de indicele lotului martor.

Activarea stresului oxidativ și disfuncția endotelială la pacienții supuși angioplastiei sunt acompaniate și de un răspuns inflamator exagerat, fapt validat prin valoarea serică crescută a PCR-hs, aceasta fiind cuprinsă între 5,95 și 6,24 mg/l. Potrivit ghidurilor Asociației Americane a Inimii și Colegiului Cardiologilor Americani așa valori ale PCR-hs corespund unui risc cardiovascular înalt (>3,0mg/l). Analiza dinamice postprocedurale a markerilor stresului oxidativ, inclusiv în funcție de dozele simvastatinei administrate trece în evidență mai multe particularități.

În primul rând, impactul traumatic al manevrei de stentare se impune prin creșterea semnificativă a conținutului seric al DAM în primele 24 de ore după angioplastie.

În al doilea rând, este destul de evidentă inferioritatea incrementului relativ al DAM în lotul III de pacienți, care au administrat într-o priză simvastatină înainte de PCI în doză maximă (80 mg) comparativ cu celelalte 2 loturi: 27,9% vs 38,1% (lotul I) vs 85,7% (lotul II).

În rândul trei, creșterea DAM în perioada postprocedurală incipientă nu este urmată de reducerea conținutului seric al enzimelor antioxidante principale, catalaza și SOD. Dimpotrivă a fost constatată chiar majorarea lor neînsemnată (*e.g.* a catalazei în lotul III cu până la 21,3%), dar valorile atinse rămân sub nivelul lotului martor. Prin urmare impactul traumatic al stentării contribuie la activarea sistemului antioxidant, dar majorarea depistată a catalazei și SOD este insuficientă pentru a neutraliza formarea excesivă a SRO. Pe de altă parte creșterea SOD cu până la 8% este urmată de majorarea cu până la 5,5% a oxidului nitric.

În rândul patru, dinamica DAM la distanța de 12 luni demonstrează un declin concludent față de nivelul iminent perioadei incipiente (24 de ore) după PCI, acesta continuând până la luna 6, când se consemnează cele mai mici valori ale DAM, subiacente nivelului preprocedural al markerului. De menționat, că cea mai pronunțată depreciere (24 ore - 6 luni) este caracteristică pacienților lotului III, aceasta atingând cota medie de 72% vs 53,2% (lotul I) vs 53,7% (lotul II). Totuși, în toate 3 loturi nivelul DAM atins după 6 luni de la angioplastie este semnificativ superior markerului lotului martor. O altă particularitate evidentă ar fi creșterea DAM în perioada 6-12 luni după PCI, aceasta fiind mai reprezentativă în loturile I și II, determinând valori medii ale markerului peste valoarea lui preintervențională. În lotul III, nivelul DAM după 12 luni se decelează subiacentă markerului preintervențional. Conceptual este important, că declinul DAM în perioada 24 ore – 6 luni este asociat de creșterea valorii serice a catalazei și SOD, rata acesteia fiind superioară în lotul III. Totodată, creșterea DAM în perioada 6-12 luni se corelează cu diminuarea catalazei și SOD.

Dinamica oxidului nitric pe perioada postprocedurală este similară dinamicii catalazei și SOD și se află în raport indirect cu dinamica DAM. Nivelul NO la luna 6, ca și nivelul SOD, nu diferă semnificativ de markerii lotului martor în toate cele 3 loturi.

Așadar, activarea stresului oxidativ asociază leziunile coronariene la pacienții eligibili la PCI și se accentuează în primele 24 de ore după revascularizare, drept o repercusiune importantă a impactului traumatic al stentării. O modalitate fiabilă de atenuare în acest sens este încărcarea pacientului cu simvastatină în doză maximă (80 mg), ≤12 ore înainte de angioplastie.

Pacienții din lotul III, care după încărcătura cu simvastatină au continuat administrarea preparatului în doză de 40 mg/kg au avut pe o parte cea mai concludentă reducere a DAM și majorare a catalazei și SOD către luna 6 a perioadei postprocedurale, iar pe de altă parte o creștere mai slabă a intensității stresului oxidativ pe perioada 6-12 luni. Dinamica ascendentă a

stresului oxidativ pe perioada 6-12 luni poate fi atribuită epuizării capacității sistemului antioxidant, iar dialdehida malonică, un predictor al postcon condiționării de susținere a remodelării coronariene negative după angioplastie.

R.Juni și colab. (2013) consideră că formarea excesivă a SRO în primele ore și zile după angioplastie este datorată nu numai celulelor proinflamatoare infiltrate pe fondalul denudării, dar și celulelor musculare netede vasculare care sunt activate, migrează și proliferază în zona neointimei, cât și fibroblaștilor [190]. Creșterea expresiei SRO este identificată în primele 24-48 de ore după PCI nu numai în media musculară, dar și în adventice și este limitată în condițiile inhibiției oxidazei nicotinamid dinucleotidului fosfat, xantin-oxidazei și nitric-oxid-sintetazei inductibile. Activarea oxidazei nicotinamid dinucleotidului fosfat este coroborată mai insistent în geneza SRO la implantarea stenturilor BMS, iar în cadrul stenturilor DES acest mecanism este mai puțin evident, dar asociat de geneza mitocondrială a superoxidului anion și radicalului hidroxil. Un mecanism comun al activării stresului oxidativ în diferite paterne alterative ale arterelor coronariene este disfuncția endotelială, fapt confirmat și în studiul nostru, dată fiind dinamica inteligibilă a NO în raport cu dinamica DAM, catalazei și SOD.

Y.Zang și colab. (2011) au relatat prezența corelării strânse între nivelul NO și al markerilor stresului oxidativ la pacienții supuși angioplastiei, iar ameliorarea sistemului NO-e-NOS prin administrarea tetrabiopterinei, cofactorului cheie al sintezei NO, are beneficiu atât asupra dinamicii stresului oxidativ, cât și remodelării coronariene negative [191].

Trialul clinic pilot randomizat, dublu orb PREVEC, care este actualmente în desfășurare (2013-2016) pe pacienții cu revascularizare primară a IMA are drept obiectiv evaluarea tratamentului antioxidant asupra zonei infarctului miocardic, dinamicii markerilor stresului oxidativ și inflamației sistemice în primele 24 ore, cât și la distanța de 84 de zile de la angioplastie [192].

În studiul nostru doza mai mare de simvastatină (40 mg/zi) s-a remarcat prin efect mai pronunțat de atenuare a stresului oxidativ: în deosebi când este administrată pe fondalul încărcării pacientului cu doză maximă (80 mg) nemijlocit înainte de PCI. Efectul antioxidant al simvastatinei este acompaniat de reducerea conținutului seric al PCR-hs, markerul cheie al inflamației sistemice. Rata pacienților lotului III cu nivelul PCR-hs  $\leq 2$  mg/l inerent sfârșitului perioadei de supraveghere este cea mai mare: 42,86% vs 29,41% (lotul I) vs 33,33% (lotul II).

Administrarea simvastatinei în doza mai mare s-a manifestat prin reducerea riscului evoluției cardiovasculare agravate după PCI.

Astfel, rata ECVM pe perioada de supraveghere de 12 luni în lotul I (doza mică a simvastatinei de 20 mg/zi) este cea mai mare (12,88%), aceasta fiind în descreștere în lotul III

(9,3%) și lotul II (7,7%). Totodată, doza mai mare de simvastatină a impus și o protecție periprocedurală mai eficientă a miocardului, dată fiind absența modificărilor markerilor leziunii cardiace: troponina T și CK-MB. Evidențele noastre sunt în acord și cu datele altor autori, care au relatat că penuria administrării statinelor înainte de angioplastie se manifestă prin creșterea ratei IMA postprocedural [22]. Potrivit opiniei lui L.Wang și colab. (2014) consolidată de o meta-analiză a 24 de trialuri randomizate beneficiul încărcării preintervenționale cu simvastatină în doză maximă (80 mg) este destul de concludent la pacienții care nu au administrat statine până la angioplastie [193].

M. Leoncini și colab. (2013) consideră că efectele pleiotrope benefice ale statinelor administrate preprocedural la pacienții supuși angioplastiei sunt în parte determinate de inhibiția formării produselor intermediare ale prostanoizilor, fapt ce conduce la angrenarea sistemului proteinelor de șoc intracelulare ce posedă efect notabil antioxidant, de ameliorare a funcției endoteliului grație segregării enzimei de sinteză a NO din caveola endotelială, antiinflamator, antitrombotic etc. [194].

Efectul încărcăturii preprocedurale cu simvastatină a pacientului înainte de angioplastie asupra evoluției postprocedurale a stresului oxidativ are la bază și capacitatea statinei de a induce un efect antioxidant rapid.

Astfel, M.Marketou și colab. (2006) au demonstrat într-un studiu comparativ al efectelor antioxidante și antiinflamatoare ale simvastatinei vs atorvastatină, administrate în doză de 40 mg/zi, că reducerea conținutului seric total al peroxidelor lipidelor are loc deja după 2 ore de la acțiunea statinelor, aceasta devenind mai accentuată la distanța de 24 ore, fiind totodată asociată de reducerea nivelurilor circulante ale factorului de necroză tumorală alpha, interleukinei 6 și moleculei de adeziune vasculară intercelulară 1 [195]. Prin urmare, destul de prompt se evidențiază acțiunile antioxidantă, antiinflamatoare și antitrombotică, care sunt foarte importante în vederea reglării evoluției remodelării coronariene negative după angioplastie.

O valoare deosebită conceptuală și practică merită datele ce se referă la efectul asupra dinamicii markerilor stresului oxidativ propriu stenturilor acoperite cu statine, care în studiul nostru au fost implantate la 16 pacienți. Fezabilitatea acestora a fost comparată cu stenturile BMS și DES. De menționat în acest context, că nivelul circulant al DAM evaluat în primele 24 de ore după PCI a fost cel mai mic la pacienții lotului cu IRIST, decrementul constituind 42,1% față de markerul lotului 1 și 37,1% față de lotul 2 ( $p < 0,05$ ). Valoarea inferioară a DAM din lotul 3 comparativ cu celelalte două loturi se menține la distanța de 6 și 12 luni.

Efectul antioxidant al stenturilor acoperite cu simvastatină s-a manifestat prin valori semnificativ majorate ale conținutului seric al catalazei față de cele ale markerului inerent loturilor 1 și 2 pe toată perioada postprocedurală cu excepția estimării de la sfârșitul lunii 12.

Cu toate acestea nivelul circulant al SOD nu a diferit semnificativ între loturile analizate în funcție de tipul stentului. Plauzibil de admis, că expresia catalazei este mai concludent influențată de acțiunea locală a simvastatinei în cadrul stentului IRIST comparativ cu superoxid-dismutaza. Beneficiul IRIST asupra DAM și catalazei a fost asociat de un efect pertinent asupra funcționalității endoteliului vascular. Nivelul sanguin al oxidului nitric s-a decelat semnificativ mai mare în lotul 3 după 24 de ore și prima lună de la momentul angioplastiei, decalajul vs NO din loturile 1 și 2 depășind cota de 40,5%. Ameliorarea sistemului de control al oxidului nitric sub acțiunea IRIST este în consonanță cu reducerea semnificativă a albuminei ischemic modificate anume în aceste perioade, fapt ce trece în evidență autenticitatea revirimentului asupra reactivității coronariene endotelium dependente.

Superioritatea cantitativă a oxidului nitric sub acțiunea IRIST ar fi determinată nu numai de limitarea metabolizării acestuia către radicalii liberi de oxigen, dar și de activarea fenomenului de reendotelizare, atestată încă în primul studiu de aplicare a stentului acoperit cu simvastatină în leziunile coronariene [182]. Totodată, influența acțiunii locale a simvastatinei asupra PCR-hs nu s-a manifestat notabil pe perioada postprocedurală 1-12 luni, deși estimările precoce (24 de ore) ale markerului indică o micșorare a markerului față de loturile 1 și 2 în medie cu 22,3%, dar statistic ne semnificativă. Cu toate acestea efectele pozitive ale stentului IRIST privind stresul oxidativ, disfuncția endotelială și inflamația sistemică nu au fost traduse prin beneficiu asupra ratei evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie.

Evaluarea relației stresului oxidativ cu presiunea de expandare a stentului în perioada postprocedurală incipientă (24 de ore) nu a stabilit diferențe semnificative între nivelurile circulante ale albuminei ischemic modificate și DAM caracteristice pacienților loturilor în care s-a aplicat presiunea  $\leq 14$  atm și  $> 14$  atm. Totodată, conținutul seric al PCR-hs identificat în primele 24 de ore după PCI este cu 29,15% mai mare în cazul presiunii  $> 14$  atm. În acest lot markerul a crescut față de nivelul preprocedural cu 43,56%, iar în lotul cu presiunea  $\leq 14$  atm incrementul a fost de numai 13,41%. Diferența între cotele relative de creștere a PCR-hs este semnificativ mai mare la pacienții cu presiunea de expandare a stentului  $> 14$  atm.

Prin urmare o presiune mai mare ar determina un impact traumatic mai pronunțat asupra structurilor peretelui arterei coronariene abordate ce facilitează declanșarea răspunsului inflamator, dar nu se manifestă superior privind intensitatea stresului oxidativ.

Dacă profunzimea implantării stentului nu a influențat semnificativ stresul oxidativ în primele 24 de ore după PCI, atunci lungimea stentului, care corespunde zonei de extindere a leziunilor coronariene a acționat în mod direct asupra markerilor explorați.

Nivelul seric al DAM în lotul pacienților cu lungimea stentului  $\geq 30$  mm este semnificativ mai mare comparativ cu lungimea  $\leq 15$  mm și cea cuprinsă între 15 și 30 mm. Între ultimele loturi diferența dialdehidei malonice nu este semnificativă. Pe de altă parte, conținutul seric al catalazei și SOD se anunță mai redus în lungimea maximă a stentului, dar reculul este nesemnificativ. Între modificarea DAM și NO în funcție de lungimea stentului se urmărește o relație inversă, diferența markerului disfuncției endoteliale lotului pacienților cu lungimea stentului  $\geq 30$  mm față de celelalte două referințe este semnificativă.

Nivelul PCR-hs s-a decelat într-un raport inteligibil cu dinamica incipientă a DAM și NO, valorile markerului în lotul pacienților cu lungimea stentului  $\geq 30$  mm fiind semnificativ mai mari comparativ cu celelalte două loturi.

Date similare privind rolul lungimii stentului în activarea stresului oxidativ și răspunsului inflamator, cât și augmentarea disfuncției endoteliale au fost relatate și de alți autori, acestea fiind factori de risc privind evoluția restenozei intra-stent și alte evenimente cardiovasculare majore [9]. La această conotație sunt importante datele relatate de T.Noro și colab. (2014), potrivit cărora atenuarea stresului oxidativ înainte de PCI grație micșorării formării SRO se impune cert prin reducerea ratei ECVM la distanța de peste 63 luni [43].

Așadar, 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 [21].

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.

Experiența mondială a utilizării stenturilor IRIST este foarte limitată, de aceea rezultatele obținute au un impact concludent privind acumularea dovezilor în acest sens.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### În baza cercetărilor efectuate au fost elaborate următoarele concluzii:

1. Conform cercetărilor efectuate pretratatamentul 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. Pretratatamentul cu 80 mg de simvastatină și doza de 40 mg de simvastatină atenuează 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 angioplastiei coronariene. Studiul realizat a permis compararea datelor în funcție de aplicarea diferitor tipuri de stenturi, inclusiv a stentului acoperit cu simvastatină.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

- 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, nr. 379, p. 1393 - 1402.
3. 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.
4. 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.
5. Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P. et al. Adiponectin As A Link Between Type 2 Diabetes Mellitus And Vascular NADPH-Oxidase Activity In The Human Arterial Wall: The Regulatory Role Of Perivascular Adipose Tissue. În: *Diabetes*, 2014, 40 p.
6. Förstermann U., Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function. În: *European Heart Journal*, 2012, vol. 33, nr. 7, p. 829–837.
7. 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.
8. 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.
9. Juni R, Duckers H, Vanhoutte P et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. În: *J of Am Coll of Cardiol*, 2013, vol. 61, p. 1471-1481.
10. 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.
11. Cunnington C, Van Assche T, Shirodaria C, et al. Systemic and Vascular Oxidation Limits the Efficacy of Oral Tetrahydrobiopterin Treatment in Patients With Coronary Artery Disease. În: *Circulation*, 2012, 125: 1356-66.
12. Munk PS, Butt N, Larsen AI. Endothelial dysfunction predicts clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. În: *Scand Cardiovasc J.*, 2011; vol. 45, 3: 139-45.
13. Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, et al. Cellular and molecular mechanisms of statins: an update on pleiotropic effects. În: *Clinical Science*, 2015, vol. 129, p. 93–105.

14. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG et al. Statins for acute coronary syndrome. *În: Cochrane Database Syst Rev.*, 2011, 6, CD006870.
15. Christine J. Weydert, Joseph J. Cullen. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *În: Nat Protoc.* 2010; vol. 5, nr.1, p. 51–66.
16. Margaritis M et al. Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering. *În: Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, vol. 20, nr.8, p.1198-1216.
17. Eagle K, Chopra V. Statins Before Coronary Procedures. *În: Journal of the American College of Cardiology*, 2010. vol. 56, nr. 14, p. 1099-1112.
18. Nusca A, Melfi R, Patti G, Sciascio G. Statin Loading before Percutaneous Coronary Intervention: Proposed Mechanisms and Applications. *În: Future Cardiol.*, 2010, vol. 6, nr. 5, p. 579-589.
19. Ruokoniemi P, Sund R, Arffman M. Are statin trials in diabetes representative of real-world diabetes care: a population-based study on statin initiators in Finland. *În: BMJ Open*, 2014; vol.4, nr. 6: e005402doi:10.1136/bmjopen-2014-005402.
20. Alexios S Antonopoulos, Marios Margaritis, Regent Lee et al. Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials. *În: Curr Pharm Des.*, 2012, 18, nr. 11, p. 1519–1530.
21. Pietruszynski R, Markuszewski L, Masiarek K et al. Role of preprocedural glutathione concentrations in the prediction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *În: Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2013, vol. 123, nr.5, p. 228-237.
22. Kanaan M, Seth M, Aronow H, et al. Lack of statin use prior to percutaneous coronary intervention is common and is associated with increased rates of post-procedural myocardial infarction. *În: J Am Coll Cardiol.*, 2014, vol. 63, nr.12.
23. Wattanapitayakul S, Bauer J. Oxidative pathways in cardiovascular disease Roles, mechanisms, and therapeutic implications. *În: Pharmacology & Therapeutics* 89, 2001, 187 – 206.
24. Almansob M. A, Xu B, Zhou L, et al. Simvastatin reduces myocardial injury undergoing noncoronary artery cardiac surgery: a randomized controlled trial. *În: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2012 vol. 32, nr. 9, p. 2304–2313.

25. Abd Elbaky N. A, Ali A. A., Ahmed R. A. Cardioprotective effect of simvastatin on doxorubicin induced oxidative cardiotoxicity in rats. *În: Journal of Basic and Applied Sciences*, 2010, vol. 6, nr. 1, p. 29–38.
26. Liang D, Zhang Q, Yang H, et al. Anti-Oxidative Stress Effect of Loading-Dose Rosuvastatin Prior to Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *În: Clinical Drug Investigation*, 2014, vol. 34, nr.11, p 773-781.
27. Jaschke B, Michaelis C, Milz S, et al. Local statin therapy differentially interferes with smooth muscle and endothelial cell proliferation and reduces neointima on a drug-eluting stent platform. *În: Cardiovasc Res*, 2005, vol. 68, p. 483–492.
28. Pendyala L, Yin X, Li J, Shinke T. et al. Polymer-free cerivastatin-eluting stent shows superior neointimal inhibition with preserved vasomotor function compared to polymer-based paclitaxel-eluting stent in rabbit iliac arteries. *În: EuroIntervention.*, 2010, 6 (1), 126-33.
29. Lim KS, Jeong MH, Bae IH, Park JK et al. Effect of atorvastatin-eluting stents in a rabbit iliac artery restenosis model. *În: Chonnam Med J.*, 2013, 49 (3), 118-24.
30. 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. *În: J Am Coll Cardiol*, 2004, 44, p. 733–739.
31. Tandjung K, Basalus M, Muurman E, et al. Incidence of Periprocedural Myocardial Infarction Following Stent Implantation: Comparison Between First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents. *În: Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2012, 80, p. 524–530.
32. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al.. European Cardiovascular Disease Statistics 2012: European Heart Network. Sophia Antipolis. *În: Brussels and European Society of Cardiology*, 2012, 44 p.
33. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation vs. Medical Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Network Meta-Analysis. *În: BMJ*, 2014, 348, g3859.
34. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *În: N. Engl. J Med.*, 1979, 301(2), 61-8.
35. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *În: N. Engl J Med.*, 1987, 316, 701.

36. Hundley WG, Bluemke DA , Finn JP,et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance. *In: Circulation*, 2010, 121: 2462– 508.
37. Wilson W, Taubert KA , Gewitz M et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *In: Circulation*. 2007, 116: 1736 – 54.
38. Grines CL , Bonow RO, Casey DE Jr .et col. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *In: J Am Coll Cardiol*. 2007, 49: 734– 9.
39. Vincent Braunersreuther, François Mach, Fabrizio Montecucco. Statins and stent thrombosis. *In: Swiss Med Wkly*. 2012, 142: w13525.
40. Holmes DR Jr., Kereiakes DJ, Garg S. et al. Stent thrombosis. *In: J Am Coll Cardiol.*, 2010, vol. 56, p. 1357-1365.
41. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM,et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *In: N Engl J Med*. 2007, 356: 1020– 9.
42. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, et al. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *In: J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv.*, 2010, vol. 3, p. 1043–1050.
43. Juni R, Duckers H, Vanhoutte P et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. *In: J of Am Coll of Cardiol*, 2013, vol. 61, p. 1471-1481.
44. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in Patients With a Planned Invasive Strategy for Acute Coronary Syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *In: Lancet*. 2010, vol. 375, p. 283–293.
45. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. În: *Circulation*. 2009, vol. 120, p. 2271–2306.
46. Ivanov V, Costin S, Cobeț V, et al. Efectele protectoare ale statinelor asupra stresului oxidativ. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale*, 2008, nr. 4(18), p.15-22.
47. Fernando Alfonso, Robert A. Byrne, Fernando Rivero et al. Current Treatment of In-Stent Restenosis. În: *J Am Coll Cardiol.*, 2014, 63 (24), p. 2659-2673.
48. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: A review of mechanisms and management. În: *Am J Med* 2003, nr.115, p. 547–553.
49. Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD, et al. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. În: *J Clin Invest.*, 2003, nr.111, p. 959–972.
50. Prasad K. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) and cardiovascular disease. În: *Int J Angiol*, 2006, nr.15, p.57–68.
51. Hudson BI, Harja E, Moser B, Schmidt AM. Soluble levels of receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) and coronary artery disease: The next C-reactive protein? În: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, nr.25, p. 879–882.
52. Higashi T, Sano H, Saishoji T, et al. The receptor for advanced glycation end products mediates the chemotaxis of rabbit smooth muscle cells. În: *Diabetes*, 1997, nr. 46, p. 463–472.
53. Zhou Z, Wang K, Penn MS, et al. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury. În: *Circulation*, 2003, nr. 107, p. 2238–2243.
54. Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. În: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, nr. 25, p. 1032–1037.
55. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, et al. Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST-elevation myocardial infarction patients. În: *Int J Angiol*, 2009, nr. 18, p. 187–192.
56. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. În: *Am J Cardiol*, 1999, nr. 84, p. 462–466.
57. Caixeta AM, Arie S, Sândoli de Brito F Jr., et al. Analysis of elastic retraction in the 1st 15 minutes after coronary balloon angioplasty. În: *Arq Bras Cardiol*, 1996, nr.6, p. 5–9.
58. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: Current status and future strategies. În: *J Am Coll Cardiol.*, 2012, nr. 39, p.183–193.

59. Steven O. Marx, Hana Totary-Jain, Andrew R. Marks. Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation in Restenosis. În: *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2011, nr. 4, p. 104-111.
60. Riessen R, Wight TN, Pastore C, Henley C, Isner JM. Distribution of hyaluronan during extracellular matrix remodeling in human restenotic arteries and balloon-injured rat carotid arteries. În: *Circulation*, 1996, nr. 93, p. 1141–1147.
61. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. În: *J Am Coll Cardiol*, 2010, nr. 56, p. 1897–1907.
62. Monraats PS, Pires NM, Agema WR, et al. Genetic inflammatory factors predict restenosis after percutaneous coronary interventions. În: *Circulation*, 2005, nr.112, p. 2417–2425.
63. Michael S., Kim, Larry S. In-stent restenosis. În: *Cardiovascular Therapeutics*, 2011, vol. 29, nr. 3, p. 190–198.
64. Thomas Levin, Donald Cutlip. Definitions and Classification of Restenosis and Stent Thrombosis. În: *J Am Coll Cardiol.*, 2010, 56 (23), p.897-1907.
65. Jennings DL, Kalus JS. Addition of cilostazol to aspirin and a thienopyridine for prevention of restenosis after coronary artery stenting: A meta-analysis. În: *J Clin Pharmacol*, 2010, 50 (4), p. 415-421.
66. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. În: *J Am Coll Cardiol.*, 2014, 63 (24): 2659-73.
67. Popovici Ion. Optimizarea diagnosticului și tratamentului invaziv prin evidențierea predictorilor morfofuncționali și biochimici ai restenozei coronariene. Autoref. tezei de dr hab. în medicină, Chișinău, 2013, 240 p.
68. Lalliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. În: *Lancet*, 1984, 1: 396-7.
69. Sharma N. Free Radicals, Antioxidants and Disease. În: *Biology and Medicine* 2014, 6: 3.
70. Basili S, Tanzilli G, Mangieri E et al. Intravenous Ascorbic Acid Infusion Improves Myocardial Perfusion Grade During Elective Percutaneous Coronary Intervention: Relationship With Oxidative Stress Markers. În: *J Am Coll Cardiol Intv*, 2010, 3: 221-9.
71. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. În: *Postgrad Med J*, 2003, nr. 79, p. 195-199.
72. Logacheva IV, Leshchinskii LA, Romanova ZD, et al. Use of antioxidants and trimetazidine in preparation of patients with ischemic heart disease for coronary angiography. În: *Klin Med*, 2001, nr. 79, p. 30-33.



73. Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat ML, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *În: Eur Heart J*, 2014, 35 (43): 3013-20.
74. Devaraj S, Dasu MR, Singh U, Rao LV, Jialal I. C-reactive protein stimulates superoxide anion release and tissue factor activity in vivo. *În: Atherosclerosis*, 2009, nr. 203, p. 67-74.
75. Lin CP, Lin FY, Huang PH, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in cardiovascular diseases: role of reactive oxygen species and inflammation. *În: Biomed Res Int*, 2013, 845037.
76. Inoue T, Kato T, Hikichi Y, et al. Stent-induced neutrophil activation is associated with an oxidative burst in the inflammatory process, leading to neointimal thickening. *În: Thromb Haemost*, 2006, nr. 95, p. 43-48.
77. De Scheerder IK, van de Kraay AM, Lamers JM et al. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: Potential mechanisms for free radical generation. *În: Am J Cardiol*, 1991, nr. 68, p.392-395.
78. Csányi G, Miller FJ Jr. Oxidative stress in cardiovascular disease. *În: Int J Mol Sci*, 2014, nr. 15, p. 6002-6008.
79. Tontouzos K, Stefanadis A. C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *În: Eur Heart J*, 2004, 25 (19), p. 1679-1687.
80. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *În: Circulation*. 1998, nr. 98, p. 839-844.
81. Gyeong Joon Moon, Suk Jae Kim, Yeon Hee Cho et al. Antioxidant Effects of Statins in Patients with Atherosclerotic Cerebrovascular. *În: Disease J Clin Neurol.*, 2014, 10(2), p.140-147.
82. Hakan B, Zusuf S, Ali Z, et al A. Effects of statin use on total oxidant and antioxidant capacity and ceruloplasmin activity. *În: Clin Invest Med*, 2010, 33 (5): E313-E320.
83. Farbstein D, Kozak-Blickstein A, Levy AP. Antioxidant vitamins and their use in preventing cardiovascular disease. *În: Molecules* 2010, nr. 15: 8098-110.
84. Wilson Tang W.H, Wu Y, Hartiala Y, et al. Clinical and Genetic Association of Serum Ceruloplasmin With Cardiovascular Risk. *În: Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2012, nr. 32, p. 516-522.

85. Dursun S, Çuhadar S, Köseoğlu M, et al. The anti-inflammatory and antioxidant effects of pravastatin and nebivolol in rat aorta. *În: Anadolu Kardiyol Derg*, 2014, nr. 14: 229-33.
86. Raddino R, Della Pina P, Gavazzoni M, et al. Effect of High Dose of Atorvastatin versus Moderate Dose on Endothelial Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with STEMI. *În: JACC*, 2013, vol. 61, nr. 10: 1301-184.
87. Joerg Herrmann, MD; Ryan J. Lennon, MS; Gregory W et al. High Sensitivity C-Reactive Protein and Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention in Contemporary Practice. *În: Circ Cardiovasc Interv.*, 2012, nr. 5, p.783-790.
88. Lorenz Räber, Peter Jüni, Lukas Löffel et al. Impact of Stent Overlap on Angiographic and Long-Term Clinical Outcome in Patients Undergoing Drug-Eluting Stent Implantation. *În: JACC*, 2010, vol. 55, nr. 12, p.1178–1188.
89. Giurgea N, Constantinescu M, Stanciu R, et al. Ceruloplasmin - acute-phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. *În: International medical journal of experimental and clinical research*, 2005, 11(2): RA48-51.
90. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, et al Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *În: Free Radic Biol Med*, 2000, nr. 28, p. 1735–1744.
91. Buyukhatipoglu H, Sezen Y, Yildiz A, et al. Effects of statin use on total oxidant and antioxidant capacity and ceruloplasmin activity. *În: Clin Invest Med*, 2010, 33: E313–E320.
92. Ghayour-Mobarhan M, Lamb DJ, Taylor A, et al. Effect of statin therapy on serum trace element status in dyslipidaemic subjects. *În: J Trace Elem Med Biol*, 2005, nr. 19, p.61–67.
93. Jeremy J.Y and Shukla N. Ceruloplasmin dysfunction: a key factor in the pathophysiology of atrial fibrillation? *În: Journal of Internal Medicine*, 2014, vol. 275, nr. 2, p. 191–194.
94. Christine J. Weydert; Joseph J. Cullen. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *În: Nat Protoc*. 2010, 5(1), p. 51–66.
95. 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.
96. Ogawa K, Tanaka T, Nagoshi T, et al. Increase in the oxidised low-density lipoprotein level by smoking and the possible inhibitory effect of statin therapy in patients with cardiovascular disease: a retrospective study. *În: BMJ Open*, 2015, 5: e005455.
97. Ramana K, Ayala A, Munoz M. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *În: Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, Article ID 360438, 31 p.

98. Yoshida H, Shoda T, Yanai H, et al. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia. *În: Atherosclerosis*, 2013, vol. 226, nr. 1, p.161–164.
99. Sameer S. Talwalkar, Marjorie Bon-Homme. Ischemia Modified Albumin, a Marker of Acute Ischemic Events: A Pilot Study. *În: Ann Clin Lab Sci Spring*, 2008, vol. 38, nr. 2, p.132-137
100. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of “ischemia modified albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *În: J Emerg Med*, 2004, nr. 21, p. 29–34.
101. David C. Gaze. Ischemia Modified Albumin: A Novel Biomarker for the Detection of Cardiac Ischemia. *Drug Metab. În: Pharmacokinet.*, 2009, 24 (4), p. 333–341.
102. Dawie J1, Chawla R, Worku Y, Azazh A. Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I and ischemia modified albumin. *În: Ethiop Med J.*, 2011, 49(1), p.25-33.
103. Zhong Y1, Wang N, Xu H, Hou X, Xu P, Zhou Z. Ischemia-modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification. *În: Coron Artery Dis.*, 2012, 23(8), p. 538-41.
104. Zhong Y, Wang N, Xu H. Is there a dynamic change in ischemia-modified albumin in patients with obstructive sleep apnea, which often leads to ischemic diseases? *În: Clinics*, 2013, 68(11): 1474.
105. Yousuf O, Seth S. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease : A Resolute Belief or an Elusive Link? *În: Journal of the American College of Cardiology*, 2013 vol. 62, nr. 5, p. 397–408.
106. Briguori C, Colombo A, Airoidi F, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. *În: Eur Heart J.*, 2004, nr. 25: 1822
107. **Dumanschi C.** Stresul oxidativ după intervențiile coronariene percutane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.* 2012, 4(36), p. 243-246.
108. **Dumanschi C.** Analize asupra noilor generații de stenturi coronariene. *Curierul medical.* 2015, 1 (58), p. 41-44.
109. Revenco V., **Dumanschi C.**, Grosu A. Особенности патогенеза атеросклероза. Роль Симвалимита в лечении дислипидемий. *Curierul medical*, 2007, 5 (299), p. 52-55.
110. Braunersreuther, François Mach, Fabrizio Montecucco. Statins and stent thrombosis. *În: Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13525.

111. Stoll LL, McCormick, Denning. Antioxidant effects of statins. În: *Drugs Today* 2004, 40(12): 975.
112. Ilker Yilmaz M, Baykal Y, Kilic M, et al. Effects of statins on oxidative stress. În: *Biological Trace Element Research*, 2004, vol. 98, nr. 2, p. 119-127.
113. Bezer G., Vudu L., **Dumanschi C.**, Simionov L. Tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul, inclusiv cu statine a hipotiroidiei primare. *Curierul medical* 2015, 2 (58), p. 40-45.
114. Wenzel P, Daiber A, Oelze M, et al. Mechanisms underlying recoupling of eNOS by HMG-CoA reductase inhibition in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus. În: *Atherosclerosis*, 2008, nr.198, p. 65–76.
115. Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. În: *Circulation*, 2004, 109: III-39-III-43.
116. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. În: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, vol. 23, p. 769–775.
117. Massaro M, Zampolli A, Scoditti E, et al. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells: Anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability. În: *Cardiovasc Res*, 2010, vol. 86, p. 311–320.
118. Violi F, Calvieri C, Ferro D, et al. Statins as Antithrombotic Drugs. În: *Circulation*, 2013, nr.127, p. 251-257.
119. Talluri K, Kalyankar A, Ragampeta S. Synchronized separation of atorvastatin-an antihyperlipidemic drug with antihypertensive, antidiabetic, antithrombotic drugs by RP-LC for determination in combined formulations. În: *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2012, vol. 2, nr. 4, p. 285–292.
120. Li JJ, Chen MZ, Chen X, Fang CH. Rapid effects of simvastatin on lipid profile and C-reactive protein in patients with hypercholesterolemia. În: *Clin Cardiol*, 2003, nr.26, p. 472–476.
121. Prasad K. Do Statins have a Role in Reduction/Prevention of Post-PCI Restenosis? În: *Cardiovascular Therapeutics*, 2013, vol. 31, nr. 1, p. 12–26.
122. Belalcazar LM, Haffner SM, Lang W et al. Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. În: *Obesity*, 2013, 21(5), p. 944-50.
123. Franzoni F, Quiñones-Galvan A, Regoli F et al. A comparative study of the in vitro antioxidant activity of statins. În: *Int J Cardiol*, 2003, nr. 90, p. 317–321.

124. Veselka J, Procházková S, Duchonová R, Homolová I, Tesar D, Bybee KA. Preprocedural statin therapy reduces the risk and extent of cardiac biomarker release following percutaneous coronary intervention. *În: Heart Vessels*, 2006, nr. 21, p.146–151.
125. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: Impact on periprocedural myocardial infarction. *În: Eur Heart J*, 2004, nr. 25, p. 1822–1828.
126. Johnson C, Waters DD, DeMicco DA, et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets Study). *În: Am J Cardiol*, 2008, nr. 102, p.1312–1317.
127. 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. *În: J Am Coll Cardiol*, 2007, nr. 49, p.1272–1278.
128. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) Randomized Trial. *În: J Am Coll Cardiol*, 2009, nr. 54, p. 558–565
129. Bókkon I. Recognition of Functional Roles of Free Radicals. *În: Curr Neuropharmacol*, 2012, vol. 10, nr.4, p. 287–288.
130. Csanyi, G.; Yao, M.; Rodriguez, A.I.; et al. Thrombospondin-1 regulates blood flow via CD47 receptor-mediated activation of NADPH oxidase 1. *Arterioscler. În: Thromb. Vasc. Biol.* 2012, nr. 32, p. 2966–2973.
131. 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.
132. Nakano E, Ishizu T, Seo Y, et al. Impacts of aggressive treatment with statin on cardiovascular events among patients whose LDL-Cholesterol concentration within normal range: results from ICAS registry. *În: J Am Coll Cardiol.*, 2013, vol. 61, nr. 10.
133. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *În: Circulation*. 2000, nr. 101, p. 1899–1906.
134. Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, et al. Cellular and molecular mechanisms of statins: an update on pleiotropic effects. *Clinical Science* Jul 01, 2015, 129 (2) 93-105.

135. Taddei S. New evidence for endothelial protection. *În: Medicographia*, 2012, vol. 34, nr. 1, p 17-25.
136. 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.
137. Samson S, Mundkur L, Kakkar V. Immune Response to Lipoproteins in Atherosclerosis. *În: Cholesterol*, 2012, article ID 571846, 12 p.
138. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *În: Circulation*, 1997, nr. 95, p. 1126–1131
139. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *În: N Engl J Med.*, 1995, nr. 332, p. 488–493.
140. Abd Elbaky N. A, Ali A. A. and Ahmed R. A, Cardioprotective effect of simvastatin on doxorubicininduced oxidative cardiotoxicity in rats. *În: Journal of Basic and Applied Sciences*, 2010, vol. 6, nr. 1, p. 29–38.
141. Meghann L. Statins More Beneficial Before PCI than after in ACS Patients. *În: The Source for Interventional Cardiovascular News and Education.* 2014. <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=123688> (vizitat 10.03.2015).
142. Bleda S, Haro J, Florez A. Long-term pleiotropic effect of statins upon nitric oxide and C-reactive protein levels in patients with peripheral arterial disease. *În: Heart Asia*, 2011, nr. 3, p.130-134.
143. Nakano E. Statins reduce CV events in CAD patients with very low LDL-C. 2013. [www.escardio.org](http://www.escardio.org). (vizitat 10.03.2015).
144. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *În: European Heart Journal*, 2014, nr. 35, p.2541–2619.
145. Glenn N. Levine, Chair et al. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *În: Circulation*, 2011, nr.124: e574-e651.
146. Sakr S, Mahmoud M. Ramadan M., El-Gamal A. The inflammatory response to percutaneous coronary intervention is related to the technique of stenting and not the type of stent. *The Egyptian Heart Journal*. doi:10.1016/j.ehj.2015.02.004.

147. Kastrati A , W Koch, Berger PB, et al Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *În: J Am Coll Cardiol.* 2000, nr. 36, p. 2168 -2173.
148. Exner M, Schillinger M, Minar E, et al. Interleukin-6 promoter genotype and restenosis after femoropopliteal balloon angioplasty: Initial observations. *În: Radiology,* 2004, nr. 231, p. 839–844.
149. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictor of restenosis following percutaneous coronary intervention. *În: Clin Cardiol,* 2010, nr. 33, p. 678–685.
150. Groot HE, Hartman MH, Gu YL et al. Soluble interleukin 6 receptor levels are associated with reduced myocardial reperfusion after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *În: Cytokine,* 2015, vol. 73, 2: 207-12.
151. Dibra A, Mehilli J, Braun S, et al. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *În: Am Heart J,* 2005, 150, p. 344–350.
152. Saleh N, Tornvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis. *În: Atherosclerosis,* 2007, nr.195, p. 374–378.
153. Du X, Kang J, Wu J, et al. Elevated high sensitive C-reactive protein and apelin levels after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stent implantation. *În: J Zhejiang Univ Sci B.,* 2010, vol.11, nr. 8, p. 548–552.
154. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *În: N Engl J Med,* 2006, nr. 355, p. 549–559.
155. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *În: JAMA,* 2004. vol. 291, 9: 1071-80.
156. Tian J , Gu X , Y Sun et al. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis. *În: BMC Cardiovasc Disord.,* 2012, 12: 70.
157. Cirillo P, Golino P, Calabrò P, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *În: Cardiovasc Res,* 2005, nr. 68, p. 47–55.
158. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *În: Circ Res,* 2001, nr. 88, p. 756–762.

159. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. În: *Circulation*, 2003, nr. 108, p. 1930–1932.
160. Brevet de invenție: MD nr.6476 din 05.12.2010/Gudumac Valentin, Tagadiuc Olga (MD). Metodă de determinare a capacității albuminei ischemic modificate de legare a cobaltului.
161. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. În: *Circulation*, 2002, nr.105, p. 1890–1896.
162. Gudumac V. ș. a. Investigații biochimice. Elaborare metodică. Chișinău: Tipogr. Elena-VI, 2010, 97 p.
163. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксид-дисмутаза эритроцитов и плазмы крови. In: *Лаб. Дело*, 1983, №10, с. 30-33.
164. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001, 103, p. 1194–1197.
165. Колб В Г, Камышников В С. Справочник по клинической химии, Минск, 1982, 340 с.
166. Panfile E, Ciobanu L, **Dumanschi C.** et al. Modificările ale PCR-hs în intervențiile percutane la diverse grupe de pacienți cu angor pectoral stabil. În: *Romanian Journal of Cardiology*, 2013, vol.23: B175-B176.
167. Amr A., Yehia T., Heba A et al. Prognostic Significance of High Sensitivity C-Reactive Protein before and after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Angina Pectoris. În: *Med. J. Cairo Univ.*, 2012, vol. 80, nr. 2, p. 267-272.
168. Ольбинской М. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей ред. академика РАМН Л.И. În: *Медицина* 2006 г.
169. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. În: *Circ Res*, 2001, 89, p. 763–771.
170. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. În: *Circulation*. 2001, p. 103, p. 926–933



171. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *In: N Engl J Med*, 1995, nr. 333, p. 621–627
172. Tuma R, Steffens S. Targeting the endocannabinoid system to limit myocardial and cerebral ischemic and reperfusion injury. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2012, vol. 13, nr. 1, p. 46–58.
173. Steffens S, Montecucco F, Mach F. The inflammatory response as a target to reduce myocardial ischaemia and reperfusion injury. *In: Thrombosis and Haemostasis*, 2009, vol. 102, nr. 2, p. 240–247.
174. 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, nr. 44, p.733–739.
175. Mattesini A, Secco G, Dall'Ara G, et al. ABSORB Biodegradable Stents Versus Second-Generation Metal Stents. A Comparison Study of 100 Complex Lesions Treated Under OCT Guidance. *In: J Am Coll Cardiol Interv.*, 2014, vol. 7, nr.7, p. 741-750.
176. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al.. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *In: J Am Coll Cardiol*, 2011, vol. 57, 11: 1314–22.
177. Finn A, Otsuka F. Neoatherosclerosis. *In Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2012, nr. 5, p. 6-9.
178. Schirmer S, Werner C, Laufs U, Böhm M. Nitric oxide-donating statins: a new concept to boost the lipid-independent effects. *In: Cardiovascular Research*, 2012, vol. 94, nr. 3, p. 395 – 397.
179. Scheller B, Schmitt A, Böhm M, Nickenig G. Atorvastatin stent coating does not reduce neointimal proliferation after coronary stenting. *In: Zeitschrift für Kardiologie*, 2003, vol. 92, nr. 12, p. 1025-1028.
180. Miyauchi K; Kasai T, Yokayama T, et al. Effectiveness of Statin-Eluting Stent on Early Inflammatory Response and Neointimal Thickness in a Porcine Coronary Model. *In: Circ J*, 2008, nr. 72, p. 832 – 838.
181. Tsukie N; Egashira K; Nakano K, et al. Pitavastatin Incorporated Nanoparticle-eluting Stents Attenuate In-stent Stenosis Without Anti-healing Effects Induced by Sirolimus-eluting Stents (cypher) in Porcine Coronary Artery Model. *In: Circulation*, 2009, 120: S951.
182. Zago A, Matte B, Reginato L, et al. First-in-Man Study of Simvastatin-Eluting Stent in de Novo Coronary Lesions. *In: Circ J*, 2012, nr. 76, p. 1109-1114.

183. Prasad K. Do Statins have a Role in Reduction/Prevention of Post-PCI Restenosis? În: *Cardiovascular Therapeutics*, 2013, vol. 31, nr. 1, p. 12–26.
184. Revenco V, Grăjdieru R, Ochișor V. Angina pectorală stabilă, Protocol clinic național. Chișinău 2014, 60 p.
185. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. În: *European Heart Journal*, 2013, nr. 34, p. 2949–3003.
186. Revenco V, Grăjdieru R, Ochișor V, Maximenco E. Angina pectorală stabilă. Protocol clinic național. Chișinău, 2009, 48 p.
187. Simvastatin-eluting coronary stent system. Cordynamic® IRIST small stent. Instructions for use. [www.swissbiomedical.ch/stents/irist.html](http://www.swissbiomedical.ch/stents/irist.html) (vizitat 10.03.2015).
188. Kulkarni J, Phalak P. Study of oxidative stress and lipid profile in coronary artery. În: *Internat J of Res in Pharmaceutical and Biomed Sciences*, 2013, vol. 4, p. 624-627.
189. Fujihara K, Suzuki H, Sato A et al. Circulating malondialdehyde-modified LDL-related variables and coronary artery stenosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes. În: *J of Diabetes Research*, 2015, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/507245>.
190. Juni R, Duckers H, Vanhoutte et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. În: *J Am Coll Cardiol*, 2013, vol. 61, p. 1471–1481.
191. Zhang Y, Janssens SP, Wingler K et al. Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy. În: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, vol. 301: H634–H646.
192. Rodrigo R, Hasson D, Prieto J et al. The effectiveness of antioxidant vitamins C and E in reducing myocardial infarct size in patients subjected to percutaneous coronary angioplasty (PREVEC Trial): study protocol for a pilot randomized double-blind controlled trial. În: *Trials*, 2014, vol. 15, p.192/ doi:10.1186/1745-6215-15-192.
193. 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. În: *PLoS One*, 2014, vol. 9 nr. 12, doi: 10.1371/journal.pone.0113352.
194. Leoncini M, Toso A, Maioli M et al. Statin treatment before percutaneous coronary intervention. În: *J Thorac Dis*. 2013 Jun; 5(3): 335–342.
195. Marketou M, Zacharis E, Nikitovic D et al. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects. În: *Angiology*, 2006, vol 57, nr.2, p. 211-218.

# Anexe

**Chestionarul medical al pacientului**

Nr. Fișei \_\_\_\_\_  
 Numărul de ordine \_\_\_\_\_  
 Nume, Prenume, Patronimic \_\_\_\_\_  
 Data nașterii \_\_\_\_\_  
 Perioada aflării staționar \_\_\_\_\_  
 Domiciliu \_\_\_\_\_  
 Telefon \_\_\_\_\_  
 Funcția \_\_\_\_\_

**Etapa I pînă la PCI**

1.	Date generale	Vîrsta de la ultima stentare	
2.		Data nașterii	
3.		Locul de trai	1. Urban (și centru rațional) 2. Rural
4.		Genul	1. Masculin 2. Feminin
5.		Înălțimea,m	
6.		Greutate,kg	
7.		Studii	1. Medii incomplete 2. Medii 3. Superioare incomplete/școala de meserii 4. Superioare 5. Postuniversitare
8.		Starea civilă	1. Celibatar 2. Căsătorit 3. Divorțat 4. Văduv
9.	Anamneza	Patologia glandei tiroide	0. Nu 1. Tiroidita autoimună hipertrofică 2. Tiroidita autoimună hipertrofico-nodulară 3. Altele 4. Tiroidita nodulară
10.		Alte probleme endocrine (exc. DZ)	0. Nu 1. Da
11.		Colecistită cronică	0. Nu 1. Acalculoasă 2. Calculoasă 3. Colecistectomie
12.		Patologia ficatului	0 Nu 1 Hepatită virală 2 Hepatită cronică de altă etiologie 3 Altele
13.		Patologie gastrointestinală	0 Nu 1 Gastrită 2 Boala ulceroasă 3 Colită 4 Combinații 5 Altele
14.		Pancreatită cronică	0. Nu 1. S-a tratat ( documentat)
15.		Constipații	0. Nu 1. Periodic 3. Permanent
16.		Patologia sistemului urinar	0. Nu 1. adenom de prostată 2. pielonefrită cronică 3. Urolitiază 4. 1+2+3 5. 2+3 6. 3+1 6. 2+1 8. Altele
17.		AVC	0 Nu 1 Tranzitor 2 Ischemic 3 Hemoragic
18.		TBC	0. Nu 1. Da

19.		Artropatii	0. Nu 1. Gută 2. Artoză 3. Aletele
20.		Probleme pulmonare	0. Nu 1. Bronșită cronică 3. Pneumoscleroză 3. 1+2 4. Altele
21.		Infecții în antecedente	0. Nu 1. Da
22.		Alergie medicamente, alimente, etc.	0. Nu 1. Da
23.		Menopauză, ani	
24.	Acuze la internare	Palpitații	0. Nu 1. Da
25.		Dispnee	0. Nu 1. Da
26.		Insuficiența cardiacă	0. Nu 1. I NXHA 2. II NYHA 3. III NYHA 4. IV NYHA
27.		Fatigabilitate	0. Nu 1. Da
28.		Vertij	0. Nu 1. Da
29.		Cefalee	0. Nu 1. Da
30.		Edeme	0. Nu 1. Da
31.		Acufene	0. Nu 1. Da
32.		Fosfene	0. Nu 1. Da
33.		Pierdere de conștiință	0. Nu 1. Da
34.		Depresie	0. Nu 1. Da
35.	Acuze la internare-angina	Prezența anginei	0. Nu 1. Da
36.		Perioada agravării anginei. Zile	
37.		Intensitatea durerilor	1. Ușoară 2. medie 3. Gravă
38.		Dureri anginoase	1. Tipice 2. Atipice
39.	Caracterul durerii	Constrictive/ Apăsător	0. Nu 1. Da
40.		Arsură	0. Nu 1. Da
41.		Înțepătură	0. Nu 1. Da
42.		Alt caracter decât cel menționat mai sus	0. Nu 1. Da
43.	Localizarea durerilor	Retrosternal	0. Nu 1. Da
44.		Regiunea toracală stângă	0. Nu 1. Da
45.		Umărul stâng	0. Nu 1. Da
46.		Membrul superior stâng	0. Nu 1. Da
47.		Gât	0. Nu 1. Da
48.		Mandibulă	0. Nu 1. Da
49.		Altă localizare decât cea menționată mai sus	0. Nu 1. Da
50.		Debutul anginei, luni	
51.		Tipul anginei	1. Stabilă 2. Instabilă 3. IMA KILLIP I 4. IMA KILLIP II 5. IMA KILLIP III 6. IMA KILLIP IV
52.		CF anginei stabile	1.1 2.2 3.3 4.4

53.		Angină instabilă Braunwald	1. A 2. B 3. C
54.		Angină instabilă Braunwald, circumstanțele apariției	1. I 2. II 3. III
55.		Accese de angină în repaos	0. Nu 1. Da
56.		IM anamneză	0 Nu 1 Da, cu unda Q 2 Da, non-Q 3. Cu unda Q și non-Q 4. Cu supradenivelare ST 5. Fara supradenivelare ST
57.		Nr. de infarcte (cifra/0)	
58.		Vârsta I IM	
59.		Vârsta II IM	
60.		Vârsta III IM	
61.		Semne de IC (edeme, dispnee pronunțată)	0. Nu 1. Da
62.		PCI anterior	0. Nu 1. Da
63.		By-pass anterior	0. Nu 1. Da
64.		Vârsta când a fost by-pass-ul, ani	
65.		Patologie vasculară periferică (arterială)	0. Nu 1. Da
66.		Administrarea nitroglicerinei	0. Nu 1. Da
67.		Cantitatea Nitroglicerină pe săpt., tab.	
68.	HTA	HTA	0 Nu 1-gr. 1 2-gr. 2 3-gr. 3 4-Sistolice izolată
69.		Durata HTA, ani	0. Nu 1. Da
70.		Predispunere HTA	0. Nu 1. Da
71.		Tratament anterior HTA	0. Nu 1. Da
72.		Tratament sistematic	0. Nu 1. Da
73.		Atingerea valorilor țintă	0. Nu 1. Da
74.	Obezitate	Indicele masei corporale	
75.		Obez sau supraponderal	0. Nu 1. Da
76.		Durat obezității sau supraponderalității, ani	
77.		Depuneri hipercolesterolice	0. Nu 1. Xantoame 2. Xantelasme 3. Combinații
78.		Depunerea țesutului aipos	1. Abdominală 2. Gluteofemurală
79.	Dislipidemie	Dislipidemie în anamneză	0. Nu 1. Da
80.		Durata dislipidemiei, ani	
81.		Tratament al dislipidemiei	0 Nu 1 Statine 2 Fibrati 3 Omacor 4 Combinații
82.		Tratament	1. Sistematic 2. Nesistematic
83.		Durata tratamentului sistematic anterior internării, luni	
84.		Denumirea medicamentului	1. Simvastatina 2. Atorvastatina 3. Pravastatina 4. Lovastatina

			5. Fluvastatina 6. Rosuvastatina 7. Pravastatină 8. Medostatină
85.		Doza medicamentului, mg	
86.	DZ	DZ	0. Nu 1. Da
87.		Durata DZ, ani	
88.		Tratamentul DZ	0. Nu 1. Dieta 2. Antidiabetice orale 3. Insulină 4. 2+3
89.		Tratament	1. sistematic 2. Nesistematic
90.		Alterarea toleranței la glucoză	0. Nu 1. Da
91.		Glicemia a jeun modificată	0. Nu 1. Da
92.		Glicemia max, menționată de pacient, mmol/l	
93.	Anamn. eredocol.	Agravată	0. Nu 1. Da
94.		HTA	0. Nu 1. Da
95.		CPI	0. Nu 1. Da
96.		AVC	0. Nu 1. Da
97.		DZ	0. Nu 1. Da
98.		Alte probleme cardiace	0. Nu 1. Da
99.		Cauza deceselor rudelor	1. Subit 2. Consecințele HTA (AVC) 3. Consecințele CPI ( IM) 4. 2+3 5. 1+2 6. 1+3 7. Aletele
100.		Patologie cardiacă prematură familie (B pînă 55 ani, F pînă 65 ani)	0. Nu 1. Da
101.		Activitate fizică	1. Minimă pînă 30 min./zi 2. Moderată 30-45 min./zi 3. Excesivă peste 45 min./zi
102.		Alimentație regulată	0. Nu 1. Da
103.	Fumat	Fumător	0. Nu 1. Da
104.		A fumat	0. Nu 1. Da
105.		Durata fumatului, ani	
106.		A abandonat fumatul de cît timp, ani	
107.		Cantitatea la moment, țigări/zi	
108.		Cantitatea max, țigări/zi (anterior sau la moment)	
109.	Alcool	Consum la moment	0 Nu 1. 2-3 ori / an 2. 2-3 ori / lună 3. 2-3 ori / săptămână 4. Zilnic
110.		A consumat	0 Nu 1. 2-3 ori / an 2. 2-3 ori / lună 3. 2-3 ori / săptămână 4. Zilnic
111.		Durata consumului, ani	
112.		De cît timp nu consumă alcool, ani	
113.		Cantitatea de alcool consumată (anterior sau la moment)	1. 1-2 unit alcool / la o administrare 2. Mai mult 1-2 unit alcool / la o administrare
114.	Cafea	Consum la moment	0. Nu 1. Da
115.		A consumat	0. Nu 1. Da
116.		Durata consumului, ani	
117.		De cît timp nu consumă, ani	

118.		Consum anterior sau la moment, cești/zi	
119.	Tratament anterior	Beta-blocante	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
120.		IEC	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
121.		IRA	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
122.		Nitrați durată lungă	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
123.		Nitroglicerină	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
124.		Ca-blocante	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
125.		Aspirină	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
126.		Clopidogrel	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
127.		Diuretice	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
128.		Anticoagulante	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
129.		Trimetazidină	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
130.		Altele	0. Nu 1. Da
131.		Statine	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
132.		Denumirea statinei	1. Simvastatina 2. Atorvastatina 3. Pravastatina 4. Lovastatina 5. Fluvastatina 6. Rosuvastatina 7. Pravastatină 8. Medostatină
133.		Doza statinei, mg	
134.		Alte hipolipemiante	0 Nu 1 +Fibrați 2 +Omacor
135.		Durata tratamentului cu statine, luni	
136.		Durata administrării tratamentului general, luni	
137.	Tratam. recom. la domiciliu	Beta-blocante	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
138.		IEC	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
139.		IRA	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
140.		Nitrați durată lungă	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
141.		Nitroglicerină	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
142.		Ca-blocante	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
143.		Statine	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
144.		Denumirea statinei	1. Simvastatina 2. Atorvastatina 3. Pravastatina 4. Lovastatina 5. Fluvastatina 6. Rosuvastatina 7. Pravastatină 8. Medostatină
145.		Doza statinei, mg	
146.		Alte hipolipemiante	0 Nu 1 +Fibrați 2 +Omacor
147.		Aspirină	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
148.		Clopidogrel	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
149.		Diuretice	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
150.		Anticoagulante	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
151.		Trimetazidină	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic



152.	Indicii TA	TAS de lucru	
153.		TAD de lucru	
154.		TAS max.	
155.		TAD max.	
156.		TAS actual	
157.		TAD actual	
158.		FCC	
159.		TAS gleznă	
160.	ECG	Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
161.		IM	0 Nu 1 Da, cu unda Q 2 Da, non-Q 3. Q și non-Q
162.		Localizarea IM	0 Nu este 1. Anterosptal 2. Anteroseptal-apical 3. Lateral-apical 4. Aneroseptal și lateral 5. Posterior 6. Inferior 7. Postero-inferior 8. Combinat
163.		Subdenivelare ST $\geq 1$ mm	0. Nu 1. Da
164.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
165.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0 Nu 1 BRSFH 2 BRDFH
166.		Extrasistolie	0 Nu 1 Supraventriculare 2 Ventriculare 3 Combinat
167.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
168.		Hipertrofia VS ( indicele Sokolov-Lyons peste 38 mm)	
169.		Hipertrofia VS ( indicele Cornell) mm*ms	
170.	Test de efort	TAS inițial	
171.		TAD inițial	
172.		FCC inițial	
173.		Intensitatea efortului, Wt (în cazul efectuării CEM)	
174.		Intensitatea efortului, Mets (în cazul efectuării Treadmill)	
175.		Timpul efortului fizic, min	
176.		TAS max efort	
177.		TAD max efort	
178.		FCC max efort	
179.		A atins FCC țintă	0. Nu 1. Da
180.		TAS la 6 min repaus	
181.		TAD la 6 min repaus	
182.		FCC la 6 min repaus	
183.		Ex la effort și în repaos	0 Nu 1 Supraventriculare 2 Ventriculare 3 Combinat
184.		Clinic dureri	0. Nu 1. Da
185.		Concluzia la CEM	1. Pozitiv 2. Negativ 3. Neconcludent 4. Dubios

186.		Toleranța la efort	1. Joasă 2. Medie 3. Înaltă 4. Foarte înaltă 5. Foarte joasă
187.	EcoCG	Ao asc	
188.		AS	
189.		DTD VS	
190.		DTS VS	
191.		SIV	
192.		PPVS	
193.		FE	
194.		VD	
195.		AD	
196.		AP	
197.		VCI	
198.	Disfunc- ția VS	Normokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
199.		Hipokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
200.		Akinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
201.		Diskinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
202.		Anevrism al VS (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
203.		Tromb parietal (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
204.		Lichid pericard, mm	
205.		Afectarea relaxării VS	0. Nu 1. Da
206.		http	0 Nu 1 Ușoară 2 Moderată 3 Severă
207.		Indurația pereților	1. Ao asc 2. VAo 3. VM 4. Ao asc, VAo 5. Ao asc, VAo, VM 6. Altele
208.		Insuf Vao	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
209.		Insuf VM	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
210.		Insuf VTr	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
211.		Insuf VP	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
212.		Stenoza Vao	0 Nu 1 Ușoară 2 Moderată 3 Severă
213.		GP max VAo, mmHg	
214.		Stenoza VM	0 Nu 1 Ușoară 2 Moderată 3 Severă
215.		GP max VM, mmHg	
216.	Coronaro grafia	Data	
217.		Nr.de stentări anterioare	
218.		Nr. De PCI anterioare	
219.		Hiperplazie neointimală stent anterior 1	

220.		Hiperplazie neointimală stent anterior 2	
221.		Hiperplazie neointimală stent anterior 3	
222.		Hiperplazie neointimală stent anterior 4	
223.		Hiperplazie neointimală stent anterior 5	
224.		Numărul de vase afectate (cifra/ 0)	0. Nu 1. Leziuni mono- 2. Leziuni bi- 3. Leziuni tri-coronariene
225.		Pat coronarian dominanța	1. Dreaptă 2. Stângă 3. Echilibrat
226.		RCA calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
227.		RCA I	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
228.		RCA I (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
229.		RCA II	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
230.		RCA II (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
231.		RCA III	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
232.		RCA III (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
233.		Atrera nodului sinusal	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
234.		Se reîncarcă retrograd prin colaterale din LAD (doar în cazul când se precizează în protocol)	0. Nu 1. Da
235.		Segmentul modificat	1. Proximal 2. Mediu 3. Distal 4. Pe tot traiecul
236.		Artera VD	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat

237.		Artera VD (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale din LAD	0. Nu 1. Da
238.		Segmentul modificat	1. Proximal 2. Mediu 3. Distal 4. Pe tot traiectul
239.		Artera descendentă posterioară	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat nesemnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
240.		Artera descendentă posterioară (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale din LAD	0. Nu 1. Da
241.		Segmentul modificat	1. Proximal 2. Mediu 3. Distal 4. Pe tot traiectul
242.		Trunchiul	1. Lung 2. Scurt 3. Lipsește (LAD și CX au origine separată)
243.		Calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
244.		Trunchiul angiographic	1. Nemodificat 2. Stenozat <25% 3. Stenozat 25-50% 4. Stenozat 50-75% 5. Stenozat 75-90% 6. Stenozat 90-99% 7. Ocluzat
245.		Segmentul modificat	1. Proximal 2. Mediu 3. Distal 4. Pe tot traiectul
246.		LAD calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
247.		Nr. artere diagonale	
248.		LAD I	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat nesemnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
249.		LAD I (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
250.		LAD II	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat nesemnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
251.		LAD II (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
252.		LAD III	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat nesemnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50%

			5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
253.		LAD III (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
254.		DIA I calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
255.		DIA I	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
256.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
257.		DIA II calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
258.		DIA II	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
259.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
260.		DIA III calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
261.		DIA III	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
262.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
263.		Ramul intermediar (IR) calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare 4. Lipsește
264.		IR	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
265.		IR (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
266.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
267.		aCX calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
268.		Nr. artere marginale	
269.		aCX prox	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
270.		aCX prox (doar în cazul când se precizează în protocol)	0. Nu 1. Da

		Se reîncarcă retrograd prin colaterale	
271.		aCX dist	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat 9. se reîncarcă prin colaterale
272.		aCX dist (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
273.		M I calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
274.		M I	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
275.		M I (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
276.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
277.		M II calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
278.		M II	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
279.		M II (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
280.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
281.		M III calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
282.		M III	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat ne semnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
283.		M III (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
284.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
285.		Ventriculografie	1. Nu denotă alterări kinetice 2. Denotă alterări kinetice
286.		hipokinezie anteroapicală	0. Nu 1. Da
287.		hipokinezie apicală	0. Nu 1. Da
288.		hipokinezie peretele inferior	0. Nu 1. Da

289.		hipokinezie infero-apical	0. Nu 1. Da
290.		hipokinezie inferobazal	0. Nu 1. Da
291.		achinezie anteroapicală	0. Nu 1. Da
292.		achinezie apicala	0. Nu 1. Da
293.		achinezie pe peretele inferior	0. Nu 1. Da
294.		achinezie infero-apical	0. Nu 1. Da
295.		achinezie inferobazal	0. Nu 1. Da
296.		anevrism anteroapical	0. Nu 1. Da
297.		anevrism inferobazal	0. Nu 1. Da
298.		Artera mamară stângă	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat nesemnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
299.	Analiza sângelui	Hb	
300.		Er	
301.		IC	
302.		Ht	
303.		Leuc	
304.		Nesegm	
305.		Segm	
306.		Eoz	
307.		Limf	
308.		Monic	
309.		VSH	
310.		Trombocite	
311.	Analiza biochim.	IP	
312.		INR	
313.		Glicemia	
314.		Ureea	
315.		Creatinina	
316.		Ac. Uric	
317.		CT	
318.		Trigliceride	
319.		HDL-C	
320.		LDL-C	
321.		Bilirubina totală	
322.		Bilirubina conjugată	
323.		Bilirubina liberă	
324.		ALT	
325.		AST	
326.		Troponina	
327.		CK-MB	
328.	Markerii stresului oxidativ	Albumina ischemic modificată	

329.		Ceruloplasmina	
330.		Catalaza	
331.		Superoxidismutaza	
332.		Dialdehida malonică	
333.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
334.	Markerii inflamației	hsPCR	
335.		PCR	

Etapa II după 24 ore post PCI

336.		Troponina	
337.		CK-MB	
338.	Markerii stresului oxidativ	Albumina ischemic modificată	
339.		Ceruloplasmina	
340.		Catalaza	
341.		Superoxidismutaza	
342.		Dialdehida malonică	
343.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
344.	Markerii Inflamației	PCR	
345.		PCR – hs	
346.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică
347.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
348.		IM	0 Nu 1 Da, cu unda Q 2 Da, non-Q 3. Q și non-Q
349.		Localizarea IM	0 Nu este 1. Anterosptal 2. Anteroseptal-apical 3. Lateral-apical 4. Aneroseptal și lateral 5.



			Posterior 6. Inferior 7. Postero-inferior 8. Combinat
350.		Subdenivelare ST $\geq$ 1 mm	0. Nu 1. Da
351.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
352.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0 Nu 1 BRSFH 2 BRDFH
353.		Extrasistolie	0 Nu 1 Supraventriculare 2 Ventriculare 3 Combinat
354.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
355.	PCI. Segmentul abordat	RCA I	0. Nu 1. Da
356.		RCA II	0. Nu 1. Da
357.		RCA III	0. Nu 1. Da
358.		LM	0. Nu 1. Da
359.		LAD I	0. Nu 1. Da
360.		LAD II	0. Nu 1. Da
361.		LAD III	0. Nu 1. Da
362.		aCx I	0. Nu 1. Da
363.		aCx II	0. Nu 1. Da
364.		aCx III	0. Nu 1. Da
365.		D I	0. Nu 1. Da
366.		D II	0. Nu 1. Da
367.		M I	0. Nu 1. Da
368.		M II	0. Nu 1. Da
369.		M III	0. Nu 1. Da
370.		Stentare pe graft venos	0. Nu 1. Da
371.		Predilatate cu balon	0. Nu 1. Da
372.		Utilizare balon simplu	0. Nu 1. Da
373.		Utilizare balon farmacologic ( DEB)	0. Nu 1. Da
374.		Lungime balon, mm	
375.		Dimatru balon, mm	
376.	PCI	STENT	1-BMS (metalic simplu) 2- DES (stent farmacologic) 3.stent cu statină 4. Biodegradabile
377.		<b>Stent BMS</b> (metalic simplu)	1. Driver(integrus) 2. Vision 3. Bx-sonic 4. Liberte 5.INTEGRITY 6.KANAME
378.		Lungime stent BMS (metalic simplu)	1. 8-9 2.12-13 3.15 4.18 5.23-24 6.28-30 7. > 30 mm
379.		Diametru BMS	
380.		Umflare presiune BMS	
381.		Supraexpandare cu balon mai mare BMS	0. Nu 1. Da
382.		Malapozitie de stent BMS	0. Nu 1. Da

383.		Stent farmacologic	1. Sirolimus 2. Paclitaxel 3.Everolimus 4.Zotarolimus 5.Biolimus 6. Irist 7. ABSORB
384.		Lungimea stent farmacologic	1. 8-9 2. 12-13 3. 15 4. 18 5. 23-24 6. 28-30 7. > 30 mm
385.		Diametru stent farmacologic	
386.		Presiune umflare farmac	
387.		Malapozitie de stent farmacologic	0. Nu 1. Da
388.		Supraexpandare cu balon mai mare	0. Nu 1. Da
389.	Complicații post PCI		0. Nu 1. Da
390.		ECVM	1.tromboza acută. 2. IM fatal 3. IM nonfatal 4. AVC 5.Angina instabila
391.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da, continuă 2. Da, a fost administrat la această vizită
392.		Doza statinei, mg	

#### Etapa III peste I lună post PCI

393.	Analize biochim.	CT	
394.		Trigliceride	
395.		HDL-C	
396.		LDL-C	
397.		Bilirubina totală	
398.		Bilirubina conjugată	
399.		Bilirubina liberă	
400.		ALT	
401.		AST	
402.		CK-totală	
403.	Markerii stresului oxidativ	AIM	
404.		Ceruloplasmina	
405.		Catalaza	
406.		SOD	
407.		DAM	

408.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
409.	Markerii Inflamaț.	PCR	
410.		PCR-hs	
411.	Monitoriz. TA		
412.		FCC	
413.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică
414.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
415.		IM	0 Nu 1 Da, cu unda Q 2 Da, non-Q 3. Q și non-Q
416.		Localizarea IM	0 Nu este 1. Anterosptal 2. Anteroseptal-apical 3. Lateral-apical 4. Aneroseptal și lateral 5. Posterior 6. Inferior 7. Postero-inferior 8. Combinat
417.		Subdenivelare ST $\geq$ 1 mm	0. Nu 1. Da
418.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
419.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0 Nu 1 BRSFH 2 BRDFH
420.		Extrasistolie	0 Nu 1 Supraventriculare 2 Ventriculare 3 Combinat
421.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
422.	Tratament urmat la domiciliu	Beta-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
423.		IEC	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
424.		IRA	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
425.		Nitrați durată lungă	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
426.		Nitroglicerină	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
427.		Ca-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
428.		Statine	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată,

			dar neadministrat
429.		Alte hipolipemiente	1. Nu a fost indicat      2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
430.		Aspirină	1. Nu a fost indicat      2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
431.		Clopidogrel	1. Nu a fost indicat      2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
432.		Diuretice	1. Nu a fost indicat      2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
433.		Anticoagulante	1. Nu a fost indicat      2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
434.		Altele	0. Nu      1. Da
435.		Compleanța la tratament	1. Lipsește      2. Parțială      3. Completă
436.		Reacții adverse	0. Nu      1. Reacții adverse cu suspendarea tratamentului 2. Reacții adverse cu micșorarea dozei
437.		Medicamentul la care s-a înregistrat reacția adversă	1. Beta-blocante    2. IEC    3. IRA    4. Nitrați durată lungă 5. Nitroglicerină    6. Ca-blocante    7. Statine    8. Aspirină 9. Clopidogrel    10. Diuretice    11. Anticoagulante    12. Combinații 13. Nu poate fi precizată
438.		Motivul suspendării tratamentului cu statine	1. Nu a fost    2. Majorarea transaminazelor 3. Mialgii, miopatii 4. Rabdomioliză    5. Dispepsie    6. Ideosincrazie 7. Cauze financiare    8. Altele
439.		Motivul suspendării Clopidogrelului	1. Nu a fost    2. Complicații hemoragice    3. Cauze financiare 4. Altele
440.		Motivul suspendării Aspirinei	1. Nu a fost    2. Complicații hemoragice    3. Cauze financiare 4. Altele
441.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu    1. Da, continuă    2. Da, a fost administrat la această vizită
442.		Doza statinei, mg	
443.		Reacții adverse la statine	1. afectarea ficatului ( ridicarea Alt, Ast, Bl)    2. afectarea mușchilor ( mialgii )    3. ridicarea CK-totală    4. dereglări gastrointestinale.5. cefalee.    6. altele
444.		Alte hipolipemiente recomandate la	0. Nu    1. Da

		domiciliu la această vizită	
445.	La pacienți cu restenoză	Reaparitia durerelor	0. Nu 1. Da
446.		Dureri la efort	0. Nu 1. Da
447.		Dureri de repaos	0. Nu 1. Da
448.		Progresarea dispnee	0. Nu 1. Da
449.		Alte manifestatii	1. Slabiciune 2. Scaderea capacitatii de munca 3. 1+2
450.	Angiografia repetată		0. Nu 1. Da
451.	ECVM post PCI		0. Nu 1. tromboză 2. IM fatal 3. IM nonfatal 4. AVC 5. Angina instabila
452.		Gradul restenozei	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat nesemnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
453.		Abordarea restenozei	1. PCI repetat 2. By-pass AC 3. Tratament medicamentos
454.		PCI repetat	1. Doar cu balon "simplu" 2. Balon "simplu"+BMS 3. Balon farmacologic "cutting" 4. Balon "cutting"+BMS 5. Balon "cutting"+DES 6. Balon "cutting"+DEB 7. Balon "cutting"+DEB 8. DEB+BMS 9. Balon simplu+DEB

#### Etapa IV peste 3 luni post-PCI

455.	Analize biochimice	CT	
456.		Trigliceride	
457.		HDL-C	
458.		LDL-C	
459.		Bilirubina totală	
460.		Bilirubina conjugată	
461.		Bilirubina liberă	
462.		ALT	
463.		AST	
464.		CK-totală	
465.	Markerii stresului oxidative	AIM	
466.		Ceruloplasmina	
467.		Catalaza	
468.		SOD	
469.		DAM	

470.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
471.	Markerii inflamației	PCR	
472.		PCR-hs	
473.	Monitoriz. TA		
474.		FCC	
475.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică
476.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
477.		IM	0 Nu 1 Da, cu unda Q 2 Da, non-Q 3. Q și non-Q
478.		Localizarea IM	0 Nu este 1. Anterosptal 2. Anteroseptal-apical 3. Lateral-apical 4. Aneroseptal și lateral 5. Posterior 6. Inferior 7. Postero-inferior 8. Combinat
479.		Subdenivelare ST $\geq$ 1 mm	0. Nu 1. Da
480.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
481.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0 Nu 1 BRSFH 2 BRDFH
482.		Extrasistolie	0 Nu 1 Supraventriculare 2 Ventriculare 3 Combinate
483.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
484.	Testul de efort	TAS inițial	
485.		TAD inițial	
486.		FCC inițial	
487.		Intensitatea efortului, Wt (în cazul efectuării CEM)	
488.		Intensitatea efortului, Mets (în cazul efectuării Treadmill)	
489.		Timpul efortului fizic, min	
490.		TAS max efort	
491.		TAD max efort	
492.		FCC max efort	
493.		A atins FCC țintă	0. Nu 1. Da
494.		Clinic dureri	0. Nu 1. Da
495.		Concluzia la CEM	1. Pozitiv 2. Negativ 3. Neconcludent 4. Dubios
496.		Toleranța la efort	1. Joasă 2. Medie 3. Înaltă 4. Foarte înaltă 5. Foarte joasă
497.	Tratament urmat la domiciliu	Beta-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
498.		IEC	1. Nu a fost indicată 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată

499.		IRA	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
500.		Nitrați durată lungă	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
501.		Nitroglicerină	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
502.		Ca-blocante	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
503.		Statine	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
504.		Alte hipolipemiante	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
505.		Aspirină	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
506.		Clopidogrel	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
507.		Diuretice	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
508.		Anticoagulante	1. Nu a fost indicat sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic dar neadministrată	2. Indicată și administrată
509.		Altele	0. Nu	1. Da
510.		Compleanța la tratament	1. Lipsește Completă	2. Parțială 3.
511.		Reacții adverse	0. Nu	1. Reacții adverse cu suspendarea tratamentului 2. Reacții adverse cu micșorarea dozei
512.		Medicamentul la care s-a înregistrat reacția adversă	1. Beta-blocante Nitrați durată lungă 5. Nitroglicerină Statine 9. Clopidogrel Anticoagulante 13. Nu poate fi precizată	2. IEC 3. IRA 4. 6. Ca-blocante 7. 8. Aspirină 10. Diuretice 11. 12. Combinații
513.		Motivul suspendării tratamentului cu	1. Nu a fost	2. Majorarea transaminazelor

		statine	3. Mialgii, miopatii 4. Rabdomioliză 5. Dispepsie 6. Ideosincrazie 7. Cauze financiare 8. Altele
514.		Motivul suspendării Clopidogrelului	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
515.		Motivul suspendării Aspirinei	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
516.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da, continuă 2. Da, a fost administrat la această vizită
517.		Doza statinei, mg	
518.		Reacții adverse la statine	1. afectarea ficatului ( ridicarea Alt, Ast, BI) 2. afectarea mușchilor (mialgii ) 3. ridicarea CK-totală 4. dereglări gastrointestinale.5. cefalee. 6. altele
519.		Alte hipolipemiante recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da
520.	ECVM post PCI		0. Nu 1. RVȚ 2. IM fatal 3. IM nonfatal 4. AVC 5. Angina instabila
521.	La pacienți cu restenoză	Reaparitia durerilor	0. Nu 1. Da
522.		Dureri la efort	0. Nu 1. Da
523.		Dureri de repaos	0. Nu 1. Da
524.		Progresarea dispnee	0. Nu 1. Da
525.		Alte manifestatii	1. Slabiciune 2. Scaderea capacitatii de munca 3. 1+2
526.	Angiografia repetată		0. Nu 1. Da
527.		Gradul restenozei	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat nesemnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
528.		Abordarea restenozei	1. PCI repetat 2. By-pass AC 3. Tratament medicamentos
529.		PCI repetat	1. Doar cu balon “simplu” 2. Balon “simplu”+BMS 3. Balon farmacologic 4. Balon “cutting” 5. Balon “cutting”+BMS 6. Balon “cutting”+DES 7. Balon “cutting”+DEB 8. DEB+BMS



			9. Balon simplu+DEB
<b>Etapa VI peste 6 luni post –PCI</b>			
530.	Analize biochimice	CT	
531.		Trigliceride	
532.		HDL-C	
533.		LDL-C	
534.		Bilirubina totală	
535.		Bilirubina conjugată	
536.		Bilirubina liberă	
537.		ALT	
538.		AST	
539.		CK-totală	
540.	Marcherii stresului oxidativ	AIM	
541.		Ceruloplasmina	
542.		Catalaza	
543.		SOD	
544.		DAM	
545.	Marcherii disfuncției endoteliale	NO	
546.	Marcherii inflamației	PCR	
547.		PCR-hs	
548.	Monitoriz. TA		
549.		FCC	
550.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică
551.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
552.		IM	0 Nu 1 Da, cu unda Q 2 Da, non-Q 3. Q și non-Q
553.		Localizarea IM	0 Nu este 1. Anterosptal 2. Anteroseptal- apical 3. Lateral-apical 4. Aneroseptal și lateral 5. Posterior 6. Inferior 7. Postero-inferior 8. Combinat
554.		Subdenivelare ST $\geq$ 1 mm	0. Nu 1. Da
555.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
556.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0 Nu 1 BRSFH 2 BRDFH
557.		Extrasistolie	0 Nu 1 Supraventriculare 2 Ventriculare 3 Combinat
558.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
559.			

	EcoCG	Ao asc	
560.		AS	
561.		DTD VS	
562.		DTS VS	
563.		SIV	
564.		PPVS	
565.		FE	
566.		VD	
567.		AD	
568.		AP	
569.		VCI	
570.	Disfuncția VS	Normokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
571.		Hipokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
572.		Akinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
573.		Diskinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
574.		Anevrism al VS (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
575.		Tromb parietal (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
576.		Lichid pericard, mm	
577.		Afectarea relaxării VS	0. Nu 1. Da
578.		HTP	0 Nu 1 Ușoară 2 Moderată 3 Severă
579.		Indurația pereților	1. Ao asc 2. VAo 3. VM 4. Ao asc, VAo 5. Ao asc, Vao, VM 6. Altele
580.		Insuf Vao	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
581.		Insuf VM	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
582.		Insuf VTr	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
583.		Insuf VP	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
584.		Stenoza VAo	0 Nu 1 Ușoară 2 Moderată 3 Severă
585.		GP max VAo, mmHg	
586.		Stenoza VM	0 Nu 1 Ușoară 2 Moderată 3 Severă
587.		GP max VM, mmHg	
588.	Testul de efort	TAS inițial	
589.		TAD inițial	
590.		FCC inițial	
591.		Intensitatea efortului, Wt (în cazul efectuării CEM)	
592.		Intensitatea efortului, Mets (în	

		cazul efectuării Treadmill)	
593.		Timpul efortului fizic, min	
594.		TAS max efort	
595.		TAD max efort	
596.		FCC max efort	
597.		A atins FCC țintă	0. Nu 1. Da
598.		Clinic dureri	0. Nu 1. Da
599.		Concluzia la CEM	1. Pozitiv 2. Negativ 3. Neconcludent 4. Dubios
600.		Toleranța la efort	1. Joasă 2. Medie 3. Înaltă 4. Foarte înaltă 5. Foarte joasă
601.	Tratament urmat la domiciliu	Beta-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
602.		IEC	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
603.		IRA	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
604.		Nitrați durată lungă	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
605.		Nitroglicerină	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
606.		Ca-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
607.		Statine	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
608.		Alte hipolipemice	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
609.		Aspirină	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
610.		Clopidogrel	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
611.		Diuretice	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată,

			dar neadministrat
612.		Anticoagulante	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
613.		Altele	0. Nu 1. Da
614.		Compleanța la tratament	1. Lipsește 2. Parțială 3. Completă
615.		Reacții adverse	0. Nu 1. Reacții adverse cu suspendarea tratamentului 2. Reacții adverse cu micșorarea dozei
616.		Medicamentul la care s-a înregistrat reacția adversă	1. Beta-blocante 2. IEC 3. IRA 4. Nitrați durată lungă 5. Nitroglicerină 6. Ca-blocante 7. Statine 8. Aspirină 9. Clopidogrel 10. Diuretice 11. Anticoagulante 12. Combinații 13. Nu poate fi precizată
617.		Motivul suspendării tratamentului cu statine	1. Nu a fost 2. Majorarea transaminazelor 3. Mialgii, miopatii 4. Rabdomioliză 5. Dispepsie 6. Ideosincrazie 7. Cauze financiare 8. Altele
618.		Motivul suspendării Clopidogrelului	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
619.		Motivul suspendării Aspirinei	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
620.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da, continuă 2. Da, a fost administrat la această vizită
621.		Reacții adverse la statine	1. afectarea ficatului ( ridicarea Alt, Ast, BI) 2. afectarea mușchilor (mialgii ) 3. ridicarea CK-totală 4. dereglări gastrointestinale.5. cefalee. 6. altele
622.		Alte hipolipemiante recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da
623.	ECVM post PCI		0.Nu 1. RVȚ 2. IM fatal 3. IM nonfatal 4. AVC 5. Angina instabila
624.	La pacienți cu restenoză	Reaparitia durerelor	0. Nu 1. Da
625.		Dureri la efort	0. Nu 1. Da
626.		Dureri de repaos	0. Nu 1. Da
627.		Progresarea dispnee	0. Nu 1. Da
628.		Alte manifestatii	1. Slabiciune 2. Scaderea capacitatii de munca 3. 1+2
629.	Angiografia repetată		0. Nu 1. Da
630.		Gradul restenozei	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat nesemnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
631.		Abordarea restenozei	1. PCI repetat 2. By-pass AC 3.

			Tratament medicamentos
632.		PCI repetat	1. Doar cu balon “simplu” “simplu”+BMS 2. Balon 3. Balon farmacologic “cutting” 4. Balon 5. Balon “cutting”+BMS “cutting”+DES 6. Balon 7. Balon “cutting”+DEB 8. DEB+BMS 9. Balon simplu+DEB

### Etapa VII peste I2 luni post –PCI

633.	Analize biochimice	CT	
634.		Trigliceride	
635.		HDL-C	
636.		LDL-C	
637.		Bilirubina totală	
638.		Bilirubina conjugată	
639.		Bilirubina liberă	
640.		ALT	
641.		AST	
642.		CK-totală	
643.	Markerii stresului oxidativ	AIM	
644.		Ceruloplasmina	
645.		Catalaza	
646.		SOD	
647.		DAM	
648.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
649.	Markerii inflamației	PCR	
650.		PCR-hs	
651.	Monitoriz. TA		
652.		FCC	
653.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică
654.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
655.		IM	0 Nu 1 Da, cu unda Q 2 Da, non-Q 3. Q și non-Q
656.		Localizarea IM	0 Nu este 1. Anterosptal 2. Anteroseptal-apical 3. Lateral-apical 4. Aneroseptal și lateral 5. Posterior 6. Inferior 7. Postero-inferior 8. Combinat

657.		Subdenivelare ST $\geq$ 1 mm	0. Nu 1. Da
658.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
659.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0 Nu 1 BRSFH 2 BRDFH
660.		Extrasistolie	0 Nu 1 Supraventriculare 2 Ventriculare 3 Combinat
661.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
662.	EcoCG	Ao asc	
663.		AS	
664.		DTD VS	
665.		DTS VS	
666.		SIV	
667.		PPVS	
668.		FE	
669.		VD	
670.		AD	
671.		AP	
672.		VCI	
673.	Disfuncția VS	Normokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
674.		Hipokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
675.		Akinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
676.		Diskinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
677.		Anevrism al VS (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
678.		Tromb parietal (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
679.		Lichid pericard, mm	
680.		Afectarea relaxării VS	0. Nu 1. Da
681.		http	0 Nu 1 Ușoară 2 Moderată 3 Severă
682.		Indurația pereților	1. Ao asc 2. VAo 3. VM 4. Ao asc, Vao 5. Ao asc, Vao, VM 6. Altele
683.		Insuf Vao	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
684.		Insuf VM	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
685.		Insuf VTr	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
686.		Insuf VP	0. Nu 1. gr.I 2. gr. I-II 3. gr.II 4. gr.II-III 5. gr. III 6. gr. III-IV 7. gr.IV 8. Protezată
687.		Stenoza Vao	0 Nu 1 Ușoară 2 Moderată 3 Severă
688.		GP max VAo, mmHg	
689.		Stenoza VM	0 Nu 1 Ușoară 2 Moderată 3 Severă
690.		GP max VM, mmHg	

691.	Testul de efort	TAS inițial	
692.		TAD inițial	
693.		FCC inițial	
694.		Intensitatea efortului, Wt (în cazul efectuării CEM)	
695.		Intensitatea efortului, Mets (în cazul efectuării Treadmill)	
696.		Timpul efortului fizic, min	
697.		TAS max effort	
698.		TAD max effort	
699.		FCC max effort	
700.		A atins FCC țintă	0. Nu 1. Da
701.		Clinic dureri	0. Nu 1. Da
702.		Concluzia la CEM	1. Pozitiv 2. Negativ 3. Neconcludent 4. Dubios
703.		Toleranța la efort	1. Joasă 2. Medie 3. Înalță 4. Foarte înaltă 5. Foarte joasă
704.	Tratament urmat la domiciliu	Beta-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
705.		IEC	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
706.		IRA	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
707.		Nitrați durată lungă	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
708.		Nitroglicerină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
709.		Ca-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
710.		Statine	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
711.		Alte hipolipemiante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
712.		Aspirină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat

713.		Clopidogrel	1. Nu a fost indicat      2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
714.		Diuretice	1. Nu a fost indicată      2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
715.		Anticoagulante	1. Nu a fost indicată      2. Indicată și administrată sistematic 3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
716.		Altele	0. Nu      1. Da
717.		Compleanța la tratament	1. Lipsește      2. Parțială      3. Completă
718.		Reacții adverse	0. Nu      1. Reacții adverse cu suspendarea tratamentului 2. Reacții adverse cu micșorarea dozei
719.		Medicamentul la care s-a înregistrat reacția adversă	1. Beta-blocante      2. IEC      3. IRA      4. Nitrați durată lungă 5. Nitroglicerină      6. Ca-blocante      7. Statine      8. Aspirină 9. Clopidogrel      10. Diuretice      11. Anticoagulante      12. Combinații 13. Nu poate fi precizată
720.		Motivul suspendării tratamentului cu statine	1. Nu a fost      2. Majorarea transaminazelor 3. Mialgii, miopatii 4. Rabdomioliză      5. Dispepsie      6. Ideosincrazie 7. Cauze financiare      8. Altele
721.		Motivul suspendării Clopidogrelului	1. Nu a fost      2. Complicații hemoragice      3. Cauze financiare 4. Altele
722.		Motivul suspendării Aspirinei	1. Nu a fost      2. Complicații hemoragice      3. Cauze financiare 4. Altele
723.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu      1. Da, continuă      2. Da, a fost administrat la această vizită
724.		Reacții adverse la statine	1. afectarea ficatului ( ridicarea Alt, Ast, BI)      2. afectarea mușchilor ( mialgii )      3. ridicarea CK-totală      4. dereglări gastrointestinale.5. cefalee.      6. altele
725.		Alte hipolipemice recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu      1. Da
726.	ECVM post PCI		0. Nu      1. RVȚ.      2. IM fatal      3. IM nonfatal      4. AVC      5. Angina instabilă
727.	La pacienți cu restenoză	Reaparitia durerelor	0. Nu      1. Da



728.		Dureri la efort	0. Nu 1. Da
729.		Dureri de repaos	0. Nu 1. Da
730.		Progresarea dispnee	0. Nu 1. Da
731.		Alte manifestatii	1. Slabiciune 2. Scaderea capacitatii de munca 3. 1+2
732.	Angiografia repetată		0. Nu 1. Da
733.		Gradul restenozei	1. Angiografic nemodificat 2. Angiografic modificat nesemnificativ 3. Stenozat <25% 4. Stenozat 25-50% 5. Stenozat 50-75% 6. Stenozat 75-90% 7. Stenozat 90-99% 8. Ocluzat
734.		Abordarea restenozei	1. PCI repetat 2. By-pass AC 3. Tratament medicamentos
735.		PCI repetat	1. Doar cu balon "simplu" 2. Balon "simplu"+BMS 3. Balon farmacologic 4. Balon "cutting" 5. Balon "cutting"+BMS 6. Balon "cutting"+DES 7. Balon "cutting"+DEB 8. DEB+BMS 9. Balon simplu+DEB

IMSP Institutul de Cardiologie

Vice-directorul IMSP Institutul de Cardiologie  
 Profesor universitar,  
 Doctor habilitat în medicină,  
 Aurel Grosu



**ACT**  
**despre implementarea realizărilor științifico-practice**

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

**Implantarea noului tip de stent (în premieră pentru țara noastră) acoperit cu simvastatină.**  
(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea **secția nr 2 și 7, laboratorul Cardiologie**  
**Intervențională, IMSP Institutul de Cardiologie.**  
(secție, laborator etc.)

septembrie 2012-noiembrie 2013

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității):

A fost determinată influența pozitivă a eliberării locale a simvastatinei din stent asupra markerilor stresului oxidativ (albumina ischemic modificată, dialdehida malonică, catalaza, ceruloplasmina, superoxid-dismutaza), a disfuncției endoteliale (NO) și a inflamației (PCR-hs). Impactul traumatic adus de angioplastie prin creșterea markerilor prooxidanți (AIM, DAM) în primele 24 ore post- PCI a fost la toți pacienții, cu o creștere mai redusă la pacienții cu implantarea stentului cu eliberare de simvastatină, fiind protejat de simvastatina locală din acest stent. Efectul antiinflamator al simvastatinei din stentul cu eliberare de simvastatină a fost determinat prin micșorarea PCR-hs chiar din primele 24 ore.

4. Obiecțiile și sugestiile nu sunt

Aportul implementării: **Dumanschi Carolina**

Semnătura persoanei  
 responsabile de implementare

Popovici I.  
 doctor habilitat în științe medicale,  
 conferențiar cercetător

## Act de implementare în practică în Institutul de Cardiologie

IMSP Institutul de Cardiologie

Vice-directorul IMSP Institutul de Cardiologie  
 Profesor universitar,  
 Doctor habilitat în medicină,  
 Aurel Grosu



ACT

## despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.) \_\_\_\_\_

**Aprecierea Troponinei cantitative (TnT I), pentru diagnosticarea unui infarct miocardic periprocedural, legat de implantarea stentului coronarian.**

2. A fost implementat în subdiviziunea: **secția nr 2 și 7, laboratorul Cardiologie Intervențională, IMSP Institutul de Cardiologie.**

(secție, laborator etc.)

septembrie 2012-noiembrie 2013

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității): \_\_\_\_\_

**Determinarea TnT I a permis evaluarea, la pacienții la care s-a implantat stenturile, a unuia din punctele finale ale studiului (infarct miocardic fatal, nonfatal, AVC, revascularizarea vasului țintă) și anume, infarctul miocardic periprocedural. Determinarea acestor date este tot mai mult utilizată ca o metodă de calitate a PCI, care poate reflecta despre specialiștii și spitalele unde se efectuează proceduri de angioplastie cu implant de stent. Aceasta ar fi un plus binevenit în definirea incidenței reale a IM periprocedural în practica clinică.**

4. Obiecțiile și sugestiile nu sunt \_\_\_\_\_

Aportul implementării: **Dumanschi Carolina**

Semnătura persoanei  
 responsabile de implementare

Popovici I.  
 doctor habilitat în științe medicale,  
 conferențiar cercetător

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RESPONSABILITĂȚII**

Subsemnata, declar de proprie 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 legislația în vigoare.

Dumanschi Carolina

Data

## CURRICULUM VITAE

### Date personale

**Nume, prenume** Dumanschi Carolina  
**Data, locul nașterii** 31 mai 1979, or. Chișinău, Republica Moldova  
Cetățenia Republicii Moldova

### Studiile

- 2011-2014** - studii prin doctorat la specialitatea Cardiologie, Institutul de Cardiologie.  
**2011-2005** - studii postuniversitare prin secundariat clinic la specialitatea Cardiologie.  
**2005-2002** - învățământ postuniversitar prin rezidențiat, specialitatea Medicină Internă în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.  
**2002-1996** - studii USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea „Medicină Generală”.  
**1996-1986** - liceul teoretic român „Pan Halippa” din or. Edineț.

**Domeniul de activitate științifică :** Cardiologie

**Activitatea profesională:** 2013 – cercetător științific, laboratorul „Cardiologie Intervențională”, Institutul de Cardiologie.

### Participări la foruri științifice naționale/ internaționale :

- MoldMedizin-Mold Dent Simpozionul Cardiologie septembrie 2013;
- MoldMedizin-Mold Dent Simpozionul Cardiologie septembrie 2014;
- Archives of the Balkan Medical Union, 2013;
- The 52 National Congress of Cardiology October 3-5 2013, Sinaia;
- The 53 National Congress of Cardiology October 2-4, 2014, 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.

**Lucrări științifice publicate:** Materialele tezei au fost reflectate în 14 publicații (inclusiv 6 lucrări fără coautor).

### Date de contact:

adresa: str. Cuza-Vodă 21/1 ap.51 Chișinău, 2060, R. Moldova,  
telefon: 022256162, 060900009,  
e-mail: [carolina\\_dumanschi@yahoo.com](mailto:carolina_dumanschi@yahoo.com)