

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.132.2-089.844+615.224

SIMIONOV LILIA

**EFECTELE NEBIVOLOLULUI ASUPRA STRESULUI
OXIDATIV LA PACIENȚII SUPUȘI INTERVENȚIEI
CORONARIENE PERCUTANE**

321.03. - CARDIOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2017

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

Conducător științific:

Ciobanu Lucia doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Consultant științific:

Ivanov Victoria doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Referenți oficiali:

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

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

Componența Consiliului științific specializat:

Revenco Valeriu **Președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF „N. Testemițanu”

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

Vataman Eleonora doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Moscalu Vitalie doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

David Lilia doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Susținerea tezei va avea loc la 11 mai 2017, ora 13.00, în ședința Consiliului științific specializat D 51 321.03-12 din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (Republica Moldova, or. Chișinău, str. N. Testemițanu 20), etajul 3, sala de conferințe.

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

Autoreferatul a fost expediat la 10 aprilie 2017

Secretar științific al Consiliului științific specializat

Stamati Adela

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Conducător științific:

Ciobanu Lucia

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Consultant științific:

Ivanov Victoria

doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Autor

Simionov Lilia

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate

În ultimele trei decenii, aplicarea intervențiilor coronariene percutane (PCI) au contribuit la scăderea mortalității și a morbidității pacienților cu boală coronariană ischemică. Eficacitatea PCI la pacienții cu angină pectorală stabilă a fost descrisă în mai multe trialuri clinice randomizate (COURAGE, MASS II, FAME-II), meta-analize și registre [1]. Revascularizarea percutană are un impact benefic asupra supraviețuirii, calității vieții, ischemiei și funcției ventriculare stângi, dar unele circumstanțe ale procedurii cum ar fi impactul traumatic al manevrei de implantare a stentului se asociază cu denudarea endoteliului vascular, iar distenzia balonului determină frecvent ischemie tranzitorie cu eliberarea sporită a speciilor reactive ale oxigenului (SRO) [2]. Stresul oxidativ (SO) contribuie la progresia disfuncției endoteliale (DE) și promovarea inflamației vasculare post PCI, aceste elemente fiind responsabile de repercusiunile patologice asociate angioplastiei coronariene, în special induc riscul producerii în perioada precoce și tardivă după intervenție a complicațiilor cardiovasculare majore (ECVM), care însumează restenoza intra-stent, apariția sau accentuarea anginei pectorale, infarctul miocardic acut periprocedural și accidentul vascular cerebral (AVC), ce limitează substanțial beneficiile pe termen lung ale procedurilor de revascularizare coronariană [3]. În acest context a fost identificat nebivololul, un β 1-blocant ultracardioselectiv de generația a treia, care conform datelor din literatură reduce intensitatea stresului oxidativ printr-un spectru vast de mecanisme [4, 5].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare

Speciile reactive ale oxigenului activează factorul nuclear cu rol proinflamator kappaB, care induce transcripția unei game variate de gene inflamatorii și diminuează biodisponibilitatea oxidului nitric (NO), accentuând disfuncția endotelială [6]. Pornind de la aceste premise este oportun, aprecierea prin intermediul markerilor specifici a intensității stresului oxidativ la pacienții cu boală coronariană aterosclerotică eligibili la PCI și monitorizarea dinamicii biomarkerilor la distanță, după revascularizarea mecanică a miocardului. În același context se identifică necesitatea stabilirii conexiunii stresului oxidativ cu riscul dezvoltării evenimentelor cardiovasculare majore în perioada precoce și tardivă după intervenție. Un alt aspect conceptual se referă la reducerea impactului stresului oxidativ, statusului inflamator și sporirea biodisponibilității NO prin administrarea orală de preparate antioxidante, antiinflamatorii și vasodilatatorii, care ar putea deveni un instrument atractiv pentru a preveni, sau chiar inversa, disfuncția endotelială indusă de PCI, fiind micșorată rata EVCM.

Evidențele din literatură confirmă capacitățile antioxidante ale nebivololului, care se manifestă prin inactivarea SRO, într-o manieră receptor-independentă, prin interacțiunea directă cu radicalii liberi [7, 8, 9]. Prin neutralizarea SRO, nebivololul nu reduce doar stresul oxidativ, dar, de asemenea, sporește biodisponibilitate NO [10]. Adicional nebivololul posedă o gamă vastă de proprietăți, care sunt proiectate pe mai multe verigi patogenetice importante ale patologiei vasculare și cardiace [11]. Reieșind din aceste evidențe am selectat nebivololul pentru a iniția studiul curent.

Scopul studiului: Evaluarea efectului nebivololului asupra dinamicii de durată a markerilor stresului oxidativ, inflamației, disfuncției endoteliale la pacienții supuși angioplastiei coronariene.

Obiectivele studiului: 1) Estimarea acțiunii nebivololului versus bisoprolol asupra markerilor stresului oxidativ în supravegherea de durată (12 luni) a pacienților expuși angioplastiei coronariene cu implant de stent; 2) Evaluarea efectelor nebivololului vs bisoprolol asupra markerilor inflamației și disfuncției endoteliale în supravegherea de durată (12 luni) a pacienților supuși intervenției coronariene percutane; 3) Aprecierea dinamicii indicilor clinico-hemodinamici și instrumentali la pacienții supuși angioplastiei coronariene în funcție de regimul farmacoterapeutic aplicat; 4) Evaluarea ratei evenimentelor cardiovasculare majore (ECVM) la pacienții după angioplastie în tratamentul cu nebivolol versus bisoprolol. 5) Determinarea evoluției markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, statusului inflamator în dependență de tipul terapiei asociate administrate. 6) Stabilirea corelației dintre tipul stentului implantat, componentele tehnice ale procedurii și evoluția parametrilor stresului oxidativ în perioada timpurie după PCI, sub influența tratamentului cu nebivolol.

Metodologia cercetării științifice. Anchetarea pacienților, examenul clinic obiectiv, explorări instrumentale și biochimice (biomarkerii serici ai SO, inflamației, DE), coronarografia, PCI.

Noutatea științifică. În premieră în țara noastră s-a evaluat impactul tratamentului de durată cu nebivolol vs bisoprolol asupra biomarkerilor stresului oxidativ (superoxiddismutaza (SOD) și dialdehida malonică (DAM)), disfuncției endoteliale (oxidul nitric (NO)) și statusului inflamator (proteina C reactivă înalt senzitivă (PCRhs)) pe perioada de 12 luni, la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși PCI.

Problema științifică soluționată în teză constă în stabilirea eficienței tratamentului de durată (12 luni) cu nebivolol vs bisoprolol asupra markerilor stresului oxidativ la pacienții supuși angioplastiei coronariene, ceea ce a permis elaborarea unei strategii terapeutice în funcție de

prezența diabetului zaharat, tipul stentului și criteriile tehnice. Datele obținute în rezultatul studiului au completat lucrările din domeniul cardiologiei cu referință specială la acțiunea pleiotropă a nebivololului în tratamentul de durată.

Semnificația teoretică. S-au obținut date obiective noi în ceea ce privește dinamica markerilor stresului oxidativ, inflamației, disfuncției endoteliale în primele 24 ore după intervenția coronariană percutană și evoluția biomarkerilor pe parcursul a 12 luni, pe fondalul terapiei de durată cu nebivolol. În rezultatul studiului s-au documentat date veridice, care au demonstrat eficacitatea terapiei de durată cu nebivolol în supresia stresului oxidativ și răspunsului inflamator. S-a stabilit superioritatea nebivololului în sporirea biodisponibilității NO, ceea ce ar putea ameliora sau poate chiar inversa disfuncția endotelială indusă de procedură.

Valoarea aplicativă a lucrării. Grație acestui studiu clinic s-au obținut dovezi inedite despre implicarea stresului oxidativ în patogenia leziunilor coronariene severe și evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastia coronariană. S-a demonstrat oportunitatea și utilitatea aprecierii unor biomarkeri specifici ca: SOD, DAM, NO, PCRhs. Rezultatele studiului actual sugerează că administrarea nebivololului în doza medie de 5 mg/zi, ar atenua impactul SO, ce ar favoriza îmbunătățirea DE, reducând riscul evenimentelor cardiovasculare majore în perioada imediată și la distanță de 12 luni post PCI.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Pacienții cu cardiopatie ischemică înrolați în studiul actual au prezentat la etapa inițială un nivel crescut al stresului oxidativ, reflectat prin creșterea valorilor medii ale markerului prooxidant - DAM în ambele branșe cercetate: de 2,4 ori în grupul I și de 2,8 ori în grupul II comparativ cu paternul de referință; postintervențional acest increment a sporit în medie de 3,1 ori. Concomitent s-a atestat un nivel inițial redus al apărării antioxidante, exprimat prin compromiterea valorilor medii ale SOD cu 10,9% în grupul I și cu 18,2% în grupul II, față de paternul de referință.
2. Markerii disfuncției endoteliale (NO) și a statusului inflamator (PCRhs) au corelat direct cu intensitatea stresului oxidativ, preprocedural fiind validate valorile medii ale NO micșorate cu 29,2% în grupul I și cu 21,5% în grupul II comparativ cu grupul de control; denudarea endoteliului vascular în cadrul intervenției coronariene percutane a accentuat acest decalaj, postprocedural înregistrându-se deprecierea markerului în grupul I cu 32,4%, iar în grupul II modificările au fost neînsemnate. Preprocedural valoarea medie a PCRhs a fost elevată, constituind în grupul I -5,54 mg/l și în grupul II -5,95 mg/l, pe parcursul perioadei postprocedurale concentrația serică a markerului s-a majorat cu 40,8% în grupul I și cu 18,8% în grupul II vs nivelul inițial.

3. Pe fondalul regimurilor farmacoterapeutice administrate la distanța de 12 luni de la PCI s-a remarcat activitatea antoxidantă a nebivololului, care s-a manifestat prin majorarea concentrației serice a SOD cu 11,2 % (grupul I) vs grupul de control, tangențial în grupul subiecților care au administrat bisoprolol nivelul markerului s-a devalorizat cu 25,13 % vs paternul de referință. Analizând la finalul cercetării nivelul seric al DAM s-a depistat micșorarea cu 28,7% în I grup și elevarea cu 8,1% în grupul II vs nivelul inițial.

4. La intervalul de 12 luni pe fondalul tratamentului cu nebivolol s-a majorat semnificativ nivelul NO cu 24%, iar în grupul subiecților care au administrat bisoprolol s-a depreciat cu 27,3% vs paternul de referință. Nivelul PCRhs la finele perioadei de cercetare a înregistrat o regresie în ambele grupuri comparativ cu nivelul post PCI: cu 57,7% în grupul I comparativ cu 39,04% în grupul II.

5. Suma evenimentelor cardiovasculare majore până la etapa de 12 luni a constituit în grupul pacienților care au administrat nebivolol – 7%, iar în grupul subiecților care au inițiat tratamentul cu bisoprolol – 9,66%. Din gama ECVm evaluate s-au identificat șapte cazuri de restenoză în grupul pacienților care au administrat nebivolol fiind efectuată revascularizarea repetată a vasului țintă.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost aprobate ca valoare științifică și implementate în activitatea curativă curentă a IMSP Institutul de Cardiologie, IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” și în procesul didactic la USMF ”Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele de esență ale studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de nivel național și internațional: Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției internaționale specializate „MoldMedizin&MoldDent”, Chișinău, 2014, 2015. Al 53, 54, 55-lea Congres Național de Cardiologie, România, Sinaia, 2014, 2015, 2016. Conferința Societății Cardiologilor din RM cu tema: „Actualități în tratamentul patologiilor cardiovasculare cu Beta blocante de ultima generație”, Chișinău, 2016. Al 4-lea Congres al Societății Române de Hipertensiune, România, București, 2016. The 2-nd World Congress of Acute Heart Failure, Spain, Seville, 2015. Congress of European Society of Cardiology, UK, London, 2015. Congress of European Society of Cardiology, Italy, Rome, 2016. The 77th National Congress of the Italian Society of Cardiology, Italy, Rome, 2016.

Materialele tezei au fost aprobate la ședința laboratorului „Cardiologie Intervențională” (proces verbal nr.1 din 13.01.2017) și la ședința Seminarului Științific de Profil specialitatea

„Cardiologie și cardiochirurgie” (Cardiologie 321.03.) din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (proces verbal nr. 2 din 25.01.2017).

Publicații la tema tezei. Materialele studiului au fost reflectate în 15 publicații științifice, inclusiv 3 lucrări fără coautori, 6 articole în reviste recenzate, 9 abstracte la foruri științifice internaționale.

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 140 pagini text de bază și este constituită din următoarele compartimente: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 213 surse și 2 anexe. Materialul iconografic conține 51 tabele și 23 figuri.

Cuvinte-cheie: stres oxidativ, nebivolol, intervenție coronariană percutană, disfuncție endotelială, evenimente cardiovasculare majore.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ASPECTELE STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII DUPĂ INTERVENȚIA CORONARIANĂ PERCUTANĂ. ACȚIUNEA ANTIOXIDANTĂ A NEBIVOLOLULUI

În acest capitol este expusă sinteza evidențelor din literatura de specialitate, care elucidează rolul stresului oxidativ, inflamației, disfuncției endoteliale în evoluția afecțiunilor cardiovasculare, cu predelecție în cadrul intervenției coronariene percutane [12]. Este detalizată semnificația fiziopatologică a biomarkerilor sistemului antioxidant superoxid dismutaza (SOD), sistemului prooxidant (DAM), a statusului inflamator proteina C reactivă înalt sensibilă (PCRhs) și a disfuncției endoteliale (NO). Sunt desemnate mecanismele efectelor pleiotrope ale nebivololului, în special cele antioxidante, reflectate prin prisma studiilor clinice și experimentale [13, 14, 15].

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Materialul și design-ul cercetării

Cercetarea s-a desfășurat în perioada anilor 2013-2015, în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki – WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Studiul a fost inițiat după semnarea acordului informat de către toți participanții, care au luat cunoștință de metodele aplicate de tratament și consecințele cercetării, la momentul inițierii și pe parcursul studiului s-au respectat criteriile de confidențialitate și etice.

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării a fost proiectat un studiu clinic controlat cu selectarea randomizată a pacienților. Pentru a determina numărul necesar de pacienți pentru cercetare a fost utilizată următoarea formulă (2.1):

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.275 \times 0.725}{(0.40 - 0.15)^2} = 55 \quad (2.1.)$$

Conform formulei expuse s-a stabilit că lotul de cercetare L_1 va include nu mai puțin de 55 de pacienți, care vor iniția tratamentul cu nebivolol și lotul de control L_0 va încadra nu mai puțin de 55 de pacienți, care vor administra bisoprolol.

În studiu au fost înrolați aleatoriu 162 de pacienți cu angină pectorală stabilă, care au fost supuși intervenției coronariene percutane cu implant de stent. Lotul general de pacienți a fost divizat în două grupuri: I grup -100 pacienți care au inițiat tratamentul cu nebivolol-5 mg/zi și grupul II format din 62 pacienți care au administrat bisoprolol-10 mg/zi; grupurile fiind comparabile. Au abandonat studiul din diverse motive 16 (9,9%) pacienți.

Tratamentul cu nebivolol a fost inițiat reieșind din recomandările ghidului Societății Europene de Cardiologie de management al bolii coronariene stabile, care stipulează că, cele mai folosite betablocante în Europa sunt acelea cu activitate predominant beta1-blocante, cum ar fi metoprololul, bisoprololul, atenololul sau nebivolol. Toate acestea reduc rata de evenimente cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă. În sumar, există dovezi în sprijinul beneficiilor prognostice în cazul folosirii betablocantelor la pacienții post-infarct miocardic sau în insuficiența cardiacă. Extrapolarea acestor date sugerează că beta blocantele pot fi terapia antianginoasă de prima linie la pacienții cu boală coronariană stabilă fără contraindicații.

Tangențial grupul pacienților care au administrat nebivolol a fost analizat în dependență de următoarele criterii: 1- în dependență de regimurile farmacoterapeutice asociate administrate; 2- în dependență de prezența diabetului zaharat, 3 – după tipul stentului; 4 – după criterii tehnice: 4a- în dependență de presiunea de expandare a stentului, 4b – în dependență de lungimea stentului.

În funcție de regimurile farmacoterapeutice asociate administrate au fost identificate următoarele subgrupuri: I subgrup – 13 pacienți medicația cărora a inclus nebivolol administrat în monoterapie, II subgrup – 57 pacienți care au inițiat tratamentul cu nebivolol în asociere cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC), III subgrup - 19 pacienți care au administrat nebivolol combinat cu IEC și cu Ca- blocante. Un număr minor de pacienți - 6 au administrat nebivolol asociat cu un antagonist al receptorilor angiotensinei II (ARA II) și 5 pacienți au primit nebivolol combinat cu Ca-blocante.

În funcție de prezența diabetului zaharat au fost identificate două subgrupe: I subgrup care a inclus 63 pacienți fără diabet zaharat și subgrupul II format din 37 pacienți cu diabet zaharat.

Pentru a elucida impactul angioplastiei coronariene asupra markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, statusului inflamator și evoluția lor sub tratamentul cu nebivolol în funcție de tipul stentului implantat pacienții au fost împărțiți în două subgrupuri: I subgrup- 36 pacienți la care s-au aplicat stenturi metalice (BMS) și II subgrup - 64 pacienți la care s-au implantat stenturi active farmacologic (DES). Totodată au fost evaluați parametrii stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, statusului inflamator în dependență de criteriile tehnice stabilite. Conform presiunii de expandare a stentului au fost identificate două subgrupuri: I subgrup (27 pacienți) - presiunea de expandare a stentului <14 atmosfere (atm.) și subgrupul II (73 pacienți) - presiunea de expandare a stentului ≥ 14 atm. În funcție de lungimea stentului s-au determinat trei subgrupuri: subgrupul I (14 pacienți) - lungimea stentului ≤ 15 mm, subgrupul II (57 pacienți) - lungimea stentului =15-30 mm și subgrupul III (29 pacienți) - lungimea stentului ≥ 30 mm.

Criterii de includere: pacienți cu angină pectorală stabilă supuși intervenției coronariene percutane cu implant de stent.

Criterii de excludere:

- Sindrom coronarian acut, infarct miocardic acut (IMA),
- bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular gr.II-III fără protecție prin cardiostimulare,
- bradicardie, hipotensiune,
- boala vasculară periferică severă,
- astm bronșic sever,
- maladii hepatice active,
- maladii renale severe,
- insuficiența cardiacă avansată (clasa IV NYHA),
- hipersensibilitate la nebivolol, bisoprolol.

Pacienții au fost internați în IMSP Institutul de Cardiologie pe perioada anilor 2013-2015, ulterior fiind monitorizați pe parcursul a 12 luni. Evaluarea pacienților s-a efectuat în câteva etape: etapa I – pre-PCI, etapa II – post-PCI (primele 24 ore), etapa III – la interval de 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.

La fiecare etapă pacienții au fost intervievați, examinați clinic cu determinarea indicilor hemodinamici. La subiecții înrolați în studiu au fost colectate probe de sânge din vena cubitală, fiind apreciat nivelul seric al biomarkerilor stresului oxidativ- superoxid-dismutaza (SOD) și dialdehida malonică (DAM); disfuncției endoteliale - oxidul nitric (NO) și statusului inflamator - proteina C reactivă înalt sensibilă (PCRhs). Acești biomarkeri au fost evaluați preprocedural, postprocedural (după 24 ore) și la un interval de o lună, 3, 6, 12 luni după angioplastia coronariană, fiind comparați cu nivelul acelorași biomarkeri determinați la paternul de referință

constituit din persoane sănătoase (vârsta medie $59,72 \pm 0,59$ ani). Concomitent s-au efectuat investigațiile instrumentale selectate pentru fiecare etapă.

2.2. Metode de evaluare statistică

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, descriptivă, corelațională și dispersională. Dependența statistică dintre parametrii calitativi a fost prezentată prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „ χ^2 ” (X^2). Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T-criteriu de selecții coerente. Testarea egalității a trei și mai multe medii s-a efectuat prin analiza dispersională (procedura Anova). Studiul interacțiunii dintre parametrii cantitativi s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pirson (r). Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive în două grupe s-a utilizat criteriul U-Fisher.

2.3. Metodele de investigație aplicate în studiu

Toți pacienții au fost examinați conform unui protocol de studiu predefinit, care a inclus: anchetarea pacienților, examenul clinic obiectiv, explorări instrumentale (ECG, testul de efort, ECOCG) și biochimice, inclusiv (biomarkerii serici ai SO, inflamației, DE), coronarografia și angioplastia coronariană.

2.4. Caracteristica generală a lotului studiat

În studiul actual au fost incluși 162 pacienți, vârsta medie constituind $59,72 \pm 0,59$, bărbați fiind 127(78,4%) și 35(21,6%) femei (Tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristica lotului general de studiu

Indice	Valoare/nr	%
Vârsta medie, ani (Mm)	$59,72 \pm 0,59$	
Bărbați, nr., %	127	78,4
Femei, nr., %	35	21,6
DZ , nr., %	53	32,7
Alterarea toleranței la glucoză nr., %	17	10,5
Glicemia „a jeun” modificată nr., %	22	13,7
Fumători curenți, nr., %	13	8,0
IMC, kg/m ² (M $\pm$ m)	$27,17 \pm 0,24$	
Anamneza eredocolaterală agravată nr., %	112	69,1
Patologie cardiacă prematură nr., %	56	34,6

Notă: DZ – diabet zaharat, IMC- indicele masei corporale.

Cu diabet zaharat au fost înregistrați 53(32,7%) pacienți, 17(10,5%) erau cu alterarea toleranței la glucoză și 22(13,7%) au constituit pacienții cu glicemia „a jeun” modificată. Fumătorii curenți au fost 13(8%) pacienți. IMC a înregistrat o valoare de $27,17 \pm 0,24$ kg/m². Anamneza eredocolaterală agravată au prezentat 112(69,1%) pacienți, iar la 56(34,6%) pacienți s-a determinat istoric familial de patologie cardiacă prematură. În cercetarea curentă au fost înregistrați 16(9,9%) pacienți fără hipertensiune arterială (HTA). Au predominat pacienții cu hipertensiune arterială gradul III - 83(51,2%) și gradul II-59(36,4%). La un număr minor de pacienți – 4(2,5%) s-a determinat hipertensiune arterială gr.I. La toți pacienții înrolați în studiu s-a stabilit diagnosticul de angină pectorală stabilă, cu prevalarea CF III și CF II respectiv – 115(71%) și 41(25,3%) pacienți, iar CF IV a fost apreciată doar la 6(3,7%) subiecți. Au prezentat IM în anamneză 101(62,3%) pacienți, dintre care 60(37%) au suportat IM cu unda Q și 41(25,3%) IM non Q. Anterior, 22,2%(36) pacienți au fost supuși angioplastiei coronariene, iar 1,9%(3) subiecți by-passului aortocoronarian. La 2,5%(4) pacienți a fost diagnosticată patologia vasculară periferică.

2.5. Aspecte ale evoluției parametrilor biochimici în lotul general de studiu

Evaluarea spectrului lipidic la pacienții încadrați în studiu a scos în evidență faptul, că la etapa inițială doar 4,3% (7) pacienți prezentau o valoare a LDL-C $\leq 1,8$ mmol/l. Datorită administrării tratamentului hipolipemiant cu ajustarea dozei corespunzătoare pe durata monitorizării, la intervalul de 12 luni s-a reușit atingerea nivelului țintă a LDL-C la 39,2% (40) subiecți, valoarea fiind statistic semnificativă ($p < 0,001$). Nivelul seric al colesterolului $\leq 4,5$ mmol/l s-a constatat la etapa inițială la 46,9%(76), iar la intervalul de 12 luni pe fondalul medicației cu statine s-a majorat rata pacienților până la 60,8% (62); $p < 0,05$. În mod similar a crescut și ponderea pacienților la care s-a cuantificat nivelul trigliceridelor $< 1,7$ mmol/l: de la 56,2% (91) până la 69,6% (71)); $p < 0,05$.

În acelaș timp concentrația serică a HDL-C > 1 mmol/l la bărbați sau $> 1,2$ mmol/l la femei s-a înregistrat la debut studiului în 72,2%(117) cazuri, acest vector menținându-se până la etapa de 12 luni - 73,5%(75); $p < 0,05$.

2.6. Particularitățile evoluției unor parametri instrumentali în lotul general de studiu

La etapa inițială (pre PCI) la 91,1%(51) pacienți s-a constatat testul de efort pozitiv și doar 8,9%(5) pacienți au avut testul de efort negativ. În dinamică, la 12 luni s-a înregistrat testul negativ la 85,9%(67) pacienți ($p < 0,001$), respectiv micșorându-se numărul pacienților cu test neconcludent 4(5,1%) și pozitiv 7(9%).

2.7. Tratamentul administrat în lotul general de studiu

Anterior internării în staționar au administrat terapia β -blocantă 89,5% pacienți. La momentul internării s-a inițiat medicația β -blocantă la toți pacienți înrolați în studiu. La intervalul de o lună post PCI au continuat să primească preparate β -blocante 98,7% subiecți. În dinamică ponderea pacienților care au administrat β -blocante s-a micșorat, la etapa de 3 luni constituind 98,3%, la 6 luni-95,5% și la 12 luni - 94,1%. Tangențial post PCI la toți pacienții s-a indicat dubla terapie antiagregantă (aspirină 75 mg, clopidogrel 75 mg) și alte grupe de preparate (inhibitorii enzimei de conversie, antagoniști ai receptorilor angiotenzinei II, blocantele canalelor de calciu, nitrați, diuretice, anticoagulante).

3. EFECTELE NEBIVOLOLULUI VS BISOPROLOL ASUPRA BIOMARKERILOR STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII SUPUȘI INTERVENȚIEI CORONARIENE PERCUTANE

3.1. Dinamica indicilor hemodinamici pe fondal de tratament cu nebivolol vs bisoprolol

Efectul terapeutic al nebivololului și al bisoprololului s-a manifestat în mod similar prin reducerea și menținerea stabilă a valorilor TAS, TAD, dar și a frecvenței contracțiilor cardiace.

3.2. Evaluarea unor parametri biochimici

Pacienții incluși în studiu au prezentat la etapa inițială un nivel crescut al acidului uric, gama-glutamyltranspeptidazei și fosfatazei alcaline. Pe fondal de tratament, la final de studiu, valorile medii ale acidului uric s-au redus cu 34,4% în grupul I și cu 26% în grupul II; deasemenea s-a depreciat nivelul γ -GT cu 66,4 % și respectiv cu 61,2%; iar rata incrementului fosfatazei alcaline a constituit 40,2% și 34% comparativ cu nivelul inițial.

3.3. Evaluarea indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS)

Nebivololul, spre deosebire de bisoprolol, a indus modificarea parametrilor geometriei ventriculare stângi. Pe fondalul medicației cu nebivolol s-a documentat regresia proceselor de remodelare cardiacă, confirmate la finalul studiului prin micșorarea vădită, statistic veridică în grupul I a IMMVS cu 7% versus etapa inițială. Descreșterea IMMVS în grupul pacienților care au administrat nebivolol s-a produs datorită reducerii grosimii pereților ventriculari (Tabelul 2).

Tabelul 2. Dinamica indicelui masei miocardului ventriculului stâng în grupul Nebivolol vs grupul Bisoprolol (gr/m^2)

Etape PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi	Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi	$P_{I,II}$
	$M \pm m$	$M \pm m$	
Pre PCI	123,5 $\pm$ 3,7	123,6 $\pm$ 5,21	$p > 0,05$
6 luni post PCI	116,9 $\pm$ 4,14	144,76 $\pm$ 7,84	$p < 0,01$
12 luni post PCI	114,5 $\pm$ 3,44	128,7 $\pm$ 6,42	$p < 0,05$
p_{d6l}	$p > 0,05$	$p < 0,01$	
p_{d12l}	$p < 0,001$	$p > 0,05$	

Notă: $P_{I,II}$ - semnificația statistică a parametrului între grupurile cercetate; p_{d6l} , p_{d12l} - semnificația statistică a parametrului la etapa respectivă față de nivelul preprocedural

3.4. Evoluția biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației

Evaluarea preprocedurală a nivelului seric al SOD a demască activitatea diminuată a sistemului antioxidant în ambele grupuri (mai exprimată fiind la pacienții care au administrat bisoprolol) versus paternul de referință: I grup - 957,83 $\pm$ 66,93 u/c ($p > 0,05$); II grup - 874,04 $\pm$ 41,74 ($p < 0,001$) vs 1075,28 $\pm$ 16,49 u/c (paternul de referință). Grupul de control N =44; M =1075,28 u/c; m = 16,49. În dinamică, la etapa de 1 lună după intervenție s-a atestat o redresare a valorilor SOD în ambele eșantioane: 1027,59 $\pm$ 42,49 (grupul I) vs 948,35 $\pm$ 35,85 u/c (grupul II), ($p > 0,05$); (Figura 1).

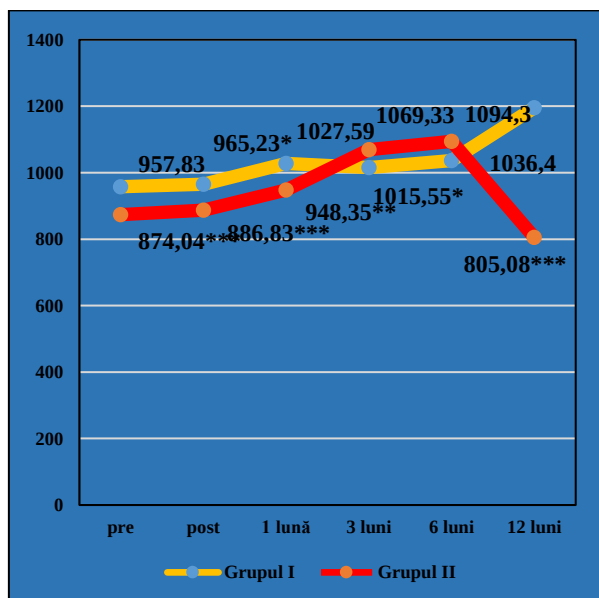


Fig. 1. Valorile superoxiddismutazei și dinamica lor la toate etapele de studiu

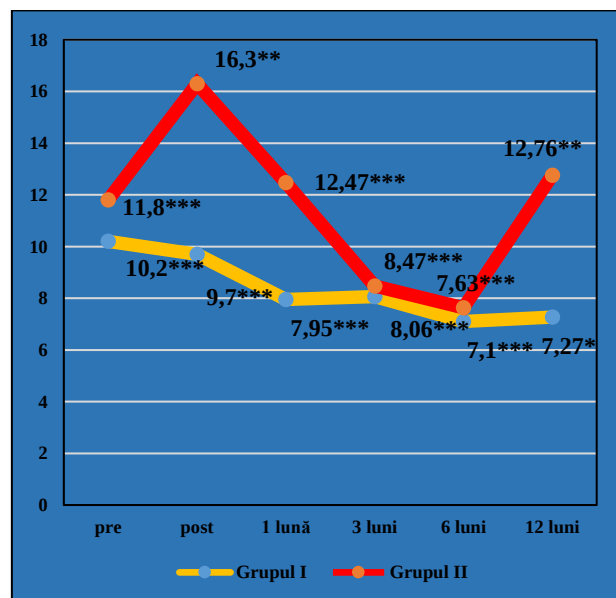


Fig. 2. Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a parametrului comparativ cu valorile grupului de control.

La distanța de 3 luni activitatea parametrului a înregistrat o stagnare în grupul I - $1015,55 \pm 21,95$ u/c, iar în grupul II a persistat tendința de elevare a valorilor SOD- $1069,33 \pm 80$ u/c, ($p < 0,01$). În continuare, la următoarea etapă de 3 și 6 luni, nivelul biomarkerului sistemului antioxidant s-a majorat în ambele eșantioane evaluate. Către etapa de monitorizare de 12 luni s-a documentat o ascensiune importantă a activității SOD în grupul pacienților care au administrat nebivolol, care a dominat cu 11,2% nivelul paternului de referință și a atins o cotă valorică statistic semnificativă și față de grupul pacienților care au primit bisoprolol (în cadrul căruia parametrul s-a redus notabil): $1195,39 \pm 60,39$ vs $805,08 \pm 55,82$ u/c, ($p < 0,001$); (Figura 1). Analiza corelativă în cadrul studiului curent, a pus în evidență interrelația invers proporțională dintre activitatea SOD și nivelul DAM la pacienții monitorizați. Anterior angioplastiei coronariene nivelul seric al DAM a fost elevat în ambele grupuri: $10,2 \pm 0,96$ vs $11,8 \pm 0,99$ $\mu\text{M/L}$, aceste valori fiind statistic semnificative și depășind de 2,4 ori ($p < 0,001$) și respectiv de 2,8 ori ($p < 0,001$) nivelul grupului de control- $4,26 \pm 0,20$ $\mu\text{M/L}$. Grupul de control N = 37; M = $4,26$ $\mu\text{M/L}$; m = 0,20. În primele 24 ore după intervenție s-a determinat o depreciere neînsemnată a nivelului seric al DAM în grupul I- $9,7 \pm 1,11$ $\mu\text{M/L}$ și elevarea markerului în grupul II- $16,3 \pm 3,5$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$). Către perioada de 1 lună post PCI s-a remarcat deprecierea statistic semnificativă a nivelului DAM în grupul I- $7,95 \pm 0,67$ $\mu\text{M/L}$ față de grupul II- $12,47 \pm 1,67$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,05$). În continuare, la interval de 3 luni de la intervenție s-a obiectivizat tendința de scădere a nivelului seric al biomarkerului în ambele eșantioane: $8,06 \pm 0,62$ vs $8,47 \pm 0,86$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$), acest declin al parametrului studiat a continuat și la etapa de 6 luni constituind: $7,1 \pm 0,74$ $\mu\text{M/L}$ vs $7,63 \pm 0,87$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$). Către finele perioadei de supraveghere s-a menținut nivelul redus al DAM în grupul pacienților care au administrat nebivolol: $7,27 \pm 1,4$ $\mu\text{M/L}$, iar în grupul subiecților care au inițiat tratament cu bisoprolol s-a depistat ascensiunea pronunțată a DAM: $12,76 \pm 2,49$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$) (Figura 2).

Cuantificarea concentrației serice a NO la etapa preprocedurală a divulgat nivelul compromis al markerului în ambele grupuri cercetate față de paternul de referință: I grup- $55,73 \pm 2,12$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,001$), II grup - $61,72 \pm 3,25$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,01$) vs $78,67 \pm 2,72$ $\mu\text{M/L}$ (paternul de referință). Grupul de control N = 12 M = $78,67$ $\mu\text{M/L}$ m = 2,72. Postintervențional nivelul seric al markerului s-a devalorizat în primul grup comparativ cu grupul II: $53,19 \pm 1,71$ vs $64,26 \pm 4,61$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,05$). La perioada de 1 lună de la procedură s-a determinat creșterea biodisponibilității NO în grupul I - $61,85 \pm 2,62$ $\mu\text{M/L}$, în același timp nivelul biomarkerului în grupul II a fost în stagnare - $61,33 \pm 3,01$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$). Dinamica concentrației serice a NO la intervalul de 3 luni a evoluat evidențiindu-se printr-o ascensiune în ambele eșantioane studiate,

mai exprimată fiind în grupul I față de grupul II: $93,44 \pm 1,51$ vs $78,5 \pm 7,0$ $\mu\text{M/L}$, ($p < 0,05$). Această evidență s-a perpetuat și la perioada de 6 luni, nivelul biomarkerului înregistrând o majorare progresivă, statistic semnificativă în I grup comparativ cu grupul II: $100,5 \pm 1,55$ vs $87,27 \pm 4,3$ $\mu\text{M/L}$; ($p < 0,01$). La finele perioadei de monitorizare concentrația serică a parametrului a înregistrat o descreștere neînsemnată în I grup - $97,54 \pm 1,62$ $\mu\text{M/L}$, remarcabilă fiind deprecierea concentrației NO în grupul II - $57,17 \pm 3,79$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,001$); (Figura 3).

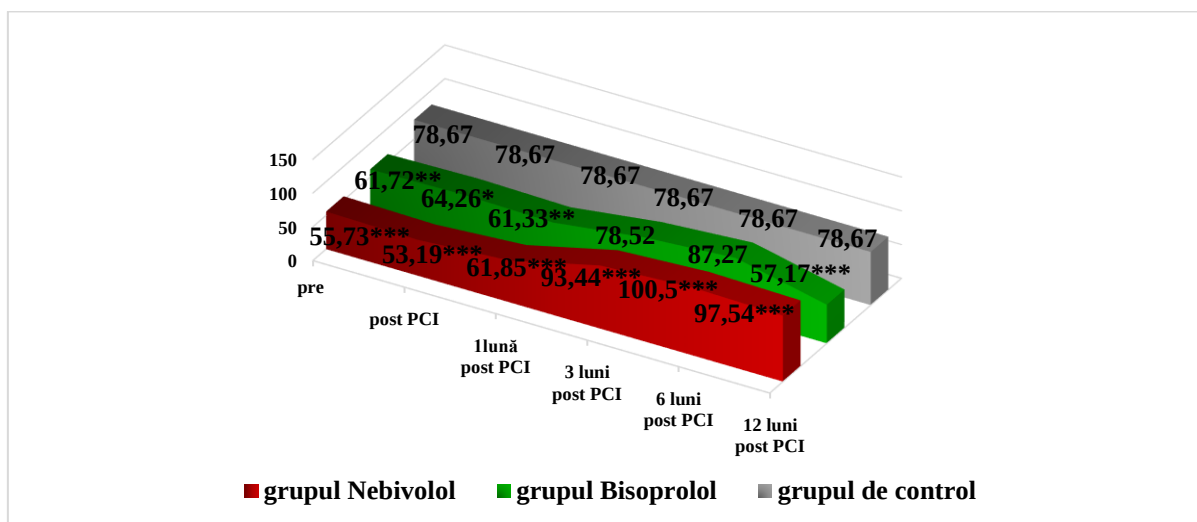


Fig. 3. Indicii oxidului nitric și dinamica lor la etapele de studiu

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a parametrului comparativ cu valorile grupului de control.

Evaluarea activității serice a PCRhs s-a reflectat printr-un nivel crescut al markerului în ambele grupuri cercetate la etapa preprocedurală: I grup - $5,54 \pm 0,58$ mg/l vs grupul II - $5,95 \pm 1,17$ mg/l ($p > 0,05$); (Figura 4).

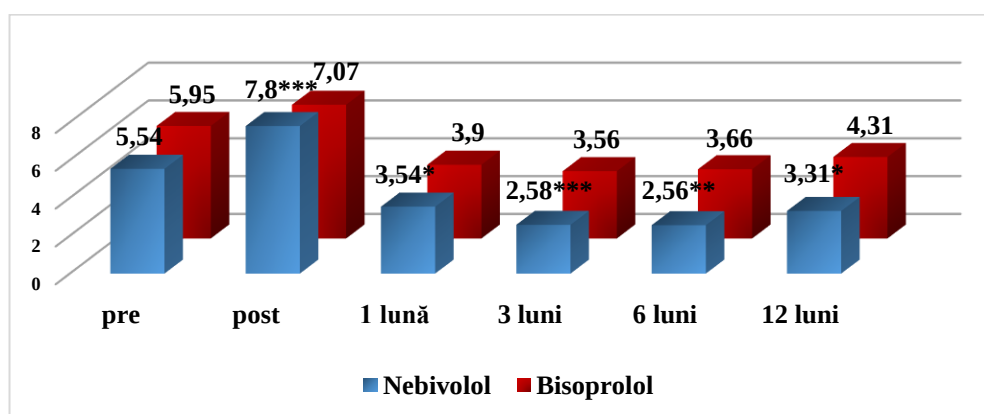


Fig. 4. Indicii proteinei C reactive înalt sensitive la toate etapele de studiu

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a parametrului la etapa respectivă comparativ cu nivelul inițial

Studierea comparativă pe parcursul perioadei postprocedurale a relevat creșterea nivelului seric al biomarkerului în ambele eșantioane: $7,80 \pm 0,77$ vs $7,07 \pm 0,96$ mg/l; ($p > 0,05$), iar

monitorizarea în continuare a concentrației serice a PCRhs la intervalul de 1, 3, 6 luni postprocedural s-a reflectat prin deprecierea similară a biomarkerului în eșantioanele studiate ($p>0,05$). Către finele perioadei de cercetare acest vector al declinului activității serice a PCRhs s-a menținut în ambele grupuri: $3,31\pm 0,3$ vs $4,31\pm 0,58$ mg/l, dar fără constatarea unei diferențe statistic autentice între eșantioane la toate etapele de examinare (Figura 4).

3.5. Rata evenimentelor cardiovasculare majore în grupul nebivolol versus grupul bisoprolol

Suma evenimentelor cardiovasculare majore până la etapa de 12 luni a constituit în grupul pacienților care au inițiat tratamentul cu nebivolol – 7%, iar în grupul subiecților care au administrat bisoprolol – 9,66%, fără a se atesta o diferență statistic autentică între grupurile cercetate ($p>0,05$). Din gama ECVM evaluate s-au identificat șapte cazuri de restenoză intra-stent în grupul pacienților care au administrat nebivolol, fiind efectuată revascularizarea repetată a vasului țintă. ECVM înregistrate în grupul II au inclus: infarct miocardic nonfatal depistat la 2 pacienți (3,22%), AVC a fost diagnosticat un caz (1,61%) și revascularizarea repetată a vasului țintă a fost efectuată la 3 subiecți (4,83%) diagnosticați cu restenoză intra-stent. Infarct miocardic fatal nu s-a înregistrat nici la un pacient.

3.6. Aprecierea biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în grupul nebivolol vs grupul bisoprolol în dependență de tipul stentului implantat

Indiferent de tipul stentului implantat și spre deosebire de medicația cu bisoprolol, tratamentul cu nebivolol a sporit activitatea SOD cu 11% și a majorat biodisponibilitatea NO cu 24%, tangențial micșorând nivelul DAM cu 28%. Atât nebivololul cât și bisoprololul au redus nivelul PCRhs cu 40% și respectiv 27%.

4. DINAMICA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV SUB TRATAMENTUL CU NEBIVOLOL LA PACIENȚII SUPUȘI ANGIOPLASTIEI CORONARIENE

4.1. Estimarea parametrilor hemodinamici, instrumentali și a biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației în dependență de asocierile medicamentoase administrate

Conform regimurilor farmacoterapeutice administrate au fost identificate următoarele subgrupuri: I subgrup – 13 pacienți care au administrat nebivolol în monoterapie, II subgrup – 57 pacienți care au primit nebivolol în asocierie cu IEC, III subgrup - 19 pacienți care au efectuat tratament cu nebivolol combinat cu IEC și cu Ca- blocante.

Evaluarea indicilor hemodinamici. Efectul terapeutic caracterizat prin micșorarea TA<140/90 mmHg și menținerea constantă a FCC a fost similar atât în cazul monoterapiei cu

nebivolol, dar și la asocierea dintre nebivolol și un inhibitor al enzimei de conversie sau nebivolol, un inhibitor al enzimei de conversie și un blocant al canalelor de calciu.

Aprecierea indicelui masei miocardului ventriculului stâng. La inițierea studiului s-a documentat un spectru oscilatoriu al valorilor parametrului, care a constituit: $113,45 \pm 11,41$ (subgrupul I) vs $129,15 \pm 4,9$ (subgrupul II) vs $115,2 \pm 7,9$ gr/m² (subgrupul III); $p > 0,05$ (Figura 5).

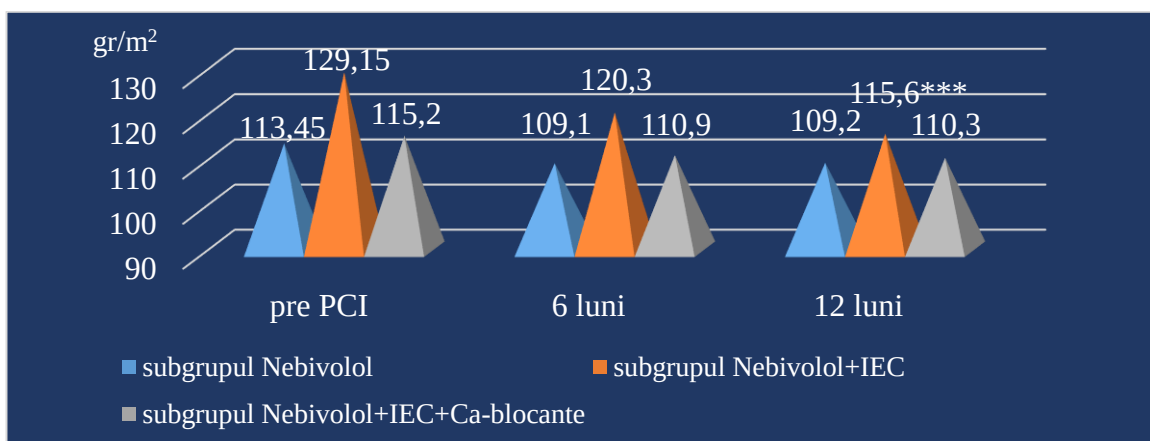


Fig. 5. Estimarea indicelui masei miocardului ventriculului stâng în subgrupurile studiate

Notă:*** $p < 0,001$ - semnificația statistică a indicelui masei miocardului ventriculului stâng la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale

La intervalul de 12 luni deprecierea parametrului a continuat în subgrupul II, iar în subgrupul I și III au persistat valorile precedente: $109,2 \pm 8,6$ vs $115,6 \pm 4,5$ vs $110,3 \pm 7$ gr/m²; $p > 0,05$; cea mai evidentă reducere statistic veridică a cotei valorice a IMMVS comparativ cu etapa inițială s-a înregistrat în subgrupul pacienților care au primit nebivolol combinat cu un IEC ($p < 0,001$) (Figura 5).

Evaluarea biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației. Terapie combinată, în special asocierea nebivololului cu IEC s-a remarcat prin potențierea activității sistemului antioxidant, confirmată la finalul studiului prin creșterea activității SOD cu 41,1% față de nivelul inițial (Figura 6). Restabilirea activității SOD a contribuit la inactivarea SRO, în special a anionului superoxid, ce a favorizat recuplarea eNOS și creșterea biodisponibilității NO cu 90,1% în grupul pacienților care au inițiat tratamentul cu nebivolol combinat cu IEC (Figura 7). Atât nebivololul administrat în monoterapie cât și nebivololul asociat cu IEC au neutralizat eficient SRO, ca consecință nivelul circulant al DAM a fost în declin cu 46,4%(subgrupul I) și respectiv cu 20,3%(subgrupul II) (Figura 8). La etapa de 12 luni efectul antiinflamator s-a evidențiat în subgrupul I și II comparativ cu subgrupul III, reflectat prin

depreciere nivelului circulant a PCRhs față de etapa inițială cu 47,8% și 40,4% vs 26,4% (Figura 9).

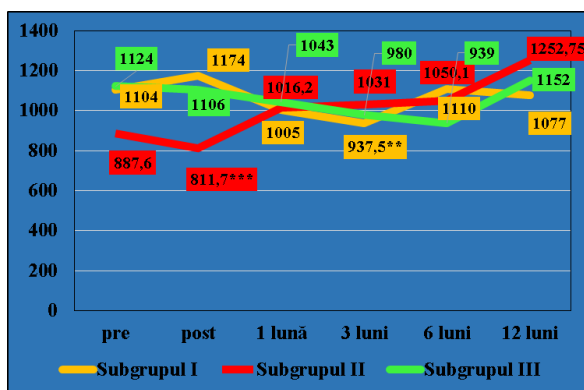


Fig. 6. Valorile superoxidismutazei și dinamica lor la toate etapele de studiu

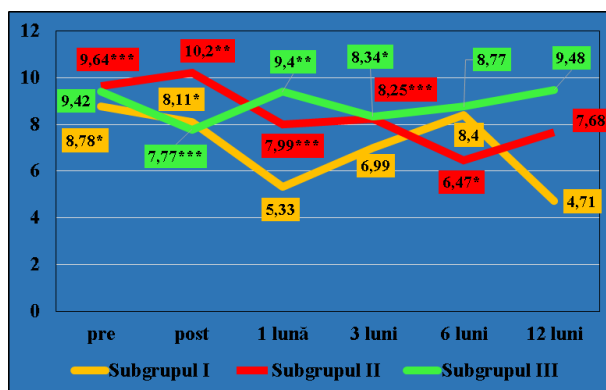


Fig. 8. Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu

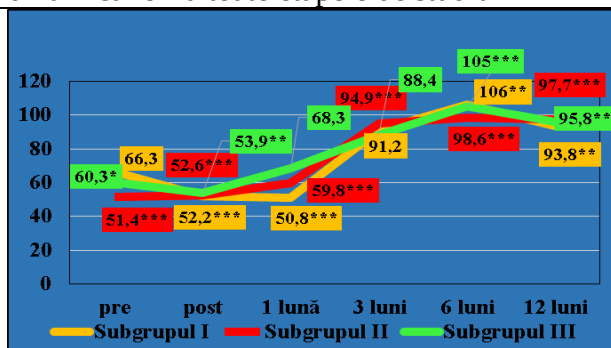


Fig. 7. Indicii oxidului nitric și dinamica lor la toate etapele de studiu

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a parametrului comparativ cu valorile grupului de control.

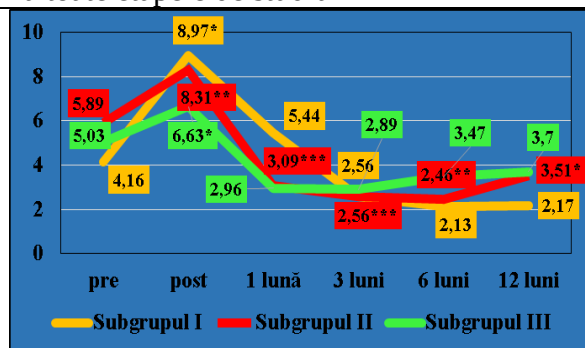


Fig. 9. Indicii proteinei Creativă înalt senzitivă la toate etapele de studiu

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a parametrului la etapa respectivă comparativ cu nivelul inițial

4.2. Aspecte ale dinamicii biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, statusului inflamator la pacienții cu diabet zaharat

Activitatea SOD la etapa preintervențională era compromisă cu 14,2% în subgrupul pacienților care nu prezentau diabet zaharat și cu 4,3% în subgrupul pacienților diagnosticați cu DZ, față de grupul de control. Pe fondal de tratament cu nebivolol s-a restabilit nivelul enzimei în eșantionul I cu 10,9% și eșantionul II cu 12,02%, fără a se înregistra discrepante statistice autentice între grupuri. Concomitent nivelul dialdehidei malonice la etapa pre PCI era elevat de 2 ori în ambele subgrupuri vs paternul de referință, la finalul studiului s-a micșorat mai accentuat în eșantionul subiecților fără DZ cu 30,9%, iar în eșantionul cu DZ s-a redus cu 20,2% vs grupul de control, fără a se semnaliza veridicitate statistică între eșantioane. Concentrația serică a NO la etapa pre PCI era redusă cu 29% în ambele subgrupuri, terapia cu nebivolol a favorizat restabilirea biodisponibilității NO în mod echivalent în ambele branșe cu 24% comparativ cu grupul de control, veridicitate statistică între branșe nu s-a obiectivizat. PCRhs la etapa

preintervențională depășea valoarea de 5 mg/l în ambele branșe, la intervalul de 12 luni de la inițierea tratamentului cu nebivolol s-a redus nivelul markerului cu 37,3% în I subgrup, iar în subgrupul II cu 43,8%, comparativ cu nivelul inițial, valorile fiind statistic nesemnificative între subgrupuri.

4.3. Evoluția indicilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației în dependență de tipul stentului

În perioada timpurie după intervenție, indiferent de tipul stentului implantat s-a cuantificat accentuarea epuizării activității sistemului antioxidant care a corelat cu exacerbară răspunsului prooxidant. Comparativ cu debutul studiului la perioada de 12 luni de la inițierea tratamentului cu nebivolol nivelul SOD a sporit cu 29,5% (în subgrupul pacienților cărora s-au implantat DES) și cu 17,5% (în subgrupul subiecților cărora s-au aplicat BMS), această creștere fiind însoțită de deprecierea DAM cu 21,5% pentru subgrupul DES și respectiv cu 33,4% pentru subgrupul BMS. La inițierea cercetării biodisponibilitatea NO a fost redusă în ambele eșantioane, postprocedural s-au evidențiat discrepanțe vădite ale markerului induse de intervenție, iar tratamentul de durată cu nebivolol a stimulat la intervalul de 12 luni, producția NO cu 60,8 % (subgrupul BMS) și cu 90,2% (subgrupul DES) vs nivelul inițial. Procesul inflamator a fost în concordanță directă cu activitatea sistemului prooxidant, manifestându-se prin nivelul ridicat al PCRhs în special în primele 24 ore după PCI. Pe fondal de medicație cu nebivolol cascada proinflamatorie a fost blocată, ce s-a reflectat prin deprecierea biomarkerului cu 41% (subgrupul BMS) și cu 40% (subgrupul DES) comparativ cu nivelul inițial.

4.4. Influența tratamentului cu nebivolol asupra indicilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației în dependență de criteriile tehnice

Datele obținute ne sugerează că presiune de expandare a stentului ≥ 14 atmosfere s-a asociat cu exacerbară stresului oxidativ, accentuarea disfuncției endoteliale și promovarea inflamației. Inițierea terapiei cu nebivolol cu durată de 1 lună a decelat o intensificare eficientă a reacțiilor antioxidante obiectivizate prin creșterea biodisponibilității NO și reducerea atât a nivelurilor circulante ale produșilor finali ai peroxidării lipidice cât și devalorizarea nivelului circulant al PCRhs.

Lungimea stentului =15-30 mm sau ≥ 30 mm demască prezența unui proces aterosclerotic avansat și extins, substratul căruia îl constituie disfuncția endotelială și alterarea activității antioxidante însoțite de amplificarea răspunsului prooxidant și a statusului inflamator. Procedura de implantare a stentului a indus accentuarea valorilor DAM și PCRhs, iar medicația cu

nebivolol s-a manifestat prin neutralizarea SRO, confirmată prin elevarea nivelurilor SOD, NO și deprecierea DAM și a PCRhs.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Evidențele obținute în cadrul studiului actual au confirmat particularitățile pacienților cu angină pectorală stabilă, supuși PCI, la care se atestă prezența unui substrat patologic complex cu implicarea stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației. La pacienții înrolați în studiu postprocedural s-au determinat valori compromise ale biomarkerilor SOD și NO însoțite de niveluri înalte ale DAM și PCRhs. Pe fondalul tratamentului cu nebivolol de durată (12 luni) s-a obiectivizat creșterea activității SOD, sporirea biodisponibilității NO, deprecierea nivelului seric al DAM și PCRhs. Concomitent s-a evaluat influența medicației cu nebivolol asupra unor parametri clinico-hemodinamici și instrumentali. Proprietățile nebivololului au fost evaluate prin confruntare directă cu un alt preparat β 1-blocant bisoprololul, datele obținute fiind analizate în raport cu conceptele problemei relatate în literatură.

Cercetarea efectuată a furnizat argumente documentate privind abilitatea comună a nebivololului și a bisoprololului de a reduce efectiv valorile TA și FCC. Atât nebivololul cât și bisoprololul au influențat pozitiv indicii capacității fizice evaluați în cadrul testului de efort. Spre deosebire de bisoprolol, nebivololul a acționat mai calitativ asupra parametrilor geometriei ventriculare, prin reducerea indicelui masei miocardului ventriculului stâng [16]. Toate obiectivele trasate în această cercetare au fost realizate, punctul forte al studiului fiind obținerea în premieră a evidențelor bazate pe dovezi, care au confirmat proprietățile antioxidante, antiinflamatorii ale nebivololului, tangențial cercetarea actuală a obiectivizat superioritatea nebivololului în producerea vasodilatației mediată prin sistemul NO, la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși intervenției coronariene percutane cu implant de stent [17].

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

1. Datele obținute în studiul nostru corelează cu datele din literatura internațională [144], confirmând prezența stresului oxidativ amplificat la pacienții cu angină pectorală stabilă, aceste rezultatele au fost expuse în lucrarea proprie publicată [206]. La etapa preintervențională s-a depistat un sistem antioxidant compromis, activitatea SOD fiind micșorată în grupul nebivolol cu 10,9% și cu 18,7% în grupul bisoprolol versus grupul de control (constituit din persoane sănătoase). Tangențial s-a determinat elevarea statistic semnificativă a concentrației markerului

sistemului prooxidant DAM în ambele branșe: în grupul nebivolol de 2,4 ori și respectiv de 2,8 ori în grupul bisoprolol vs nivelul paternului de referință.

2. Pe fondalul tratamentului cu nebivolol, la etapa de 12 luni activitatea SOD s-a restabilit, depășind cu 11,2% nivelul paternului de referință, această valoare fiind statistic semnificativă față de grupul bisoprolol, în cadrul căruia la finalul studiului s-a constatat un nivel al biomarkerului mai mic cu 25,13% comparativ cu nivelul grupului de control. În același timp, în grupul nebivolol nivelul DAM s-a depreciat cu 28,7%, iar în grupul bisoprolol nivelul parametrului a înregistrat o creștere cu 8,1% vs nivelul inițial.

3. Nivelul seric al NO a fost redus preprocedural în grupul nebivolol cu 29,2% și cu 21,5% în grupul bisoprolol, vs paternul de referință, înregistrându-se valori statistic autentice în ambele grupuri. La intervalul de 12 luni nivelul NO a înregistrat o creștere importantă în grupul nebivolol, depășind cu 24% nivelul paternului de referință și cota valorică fiind statistic autentică vs grupul bisoprolol. În grupul bisoprolol parametrul s-a depreciat cu 27,3% față de grupul de control. Aceste date se regăsesc în literatură [139, 140] și în lucrările proprii publicate [196, 197].

4. La debutul studiului răspunsul inflamator s-a manifestat prin nivelul PCRhs elevat în ambele grupuri, la distanța de 12 luni de la inițierea cercetării statusul inflamator a înregistrat un regres, nivelul PCRhs fiind sub 5 mg/l în ambele branșe. Concentrația PCRhs s-a redus cu 40,3% în grupul nebivolol și cu 27,6% în grupul bisoprolol vs nivelul preprocedural, constatându-se absența unei discrepanțe statistic veridice între grupuri.

5. Ambele regimuri farmacoterapeutice au favorizat ameliorarea indicilor testului de efort (volumul total de lucru, durata testului, indicele utilizării energiei), fără a se înregistra o diferență statistic veridică între grupurile studiate, doar la evaluarea indicelui - dublu produs, s-a constatat micșorarea valorii medii a parametrului în grupul nebivolol vs grupul bisoprolol, această discrepanță fiind statistic autentică. Spre deosebire de bisoprolol, nebivololul a indus modificarea parametrilor geometriei ventriculare stângi, confirmată prin micșorarea vădită, statistic veridică cu 7% a indicelui masei miocardului ventriculului stâng comparativ cu nivelul preprocedural, aceste evidențe au fost redate în lucrarea proprie publicată [210] și corespund cu datele cercetărilor descrise în literatură [212, 213].

6. Pacienții incluși în studiu au prezentat la etapa inițială un nivel crescut al acidului uric, gama-glutamyltranspeptidazei și fosfatazei alcaline, evidențe similare fiind menționate în literatură [148]. La finalul studiului valorile medii ale parametrilor biochimici s-au redus în mod

similar, diferențe statistic veridice nu s-au determinat între branșele studiate, însă nivelul parametrilor s-a depreciat statistic semnificativ comparativ cu nivelul inițial: acidul uric s-a redus cu 34,4% în grupul nebivolol și cu 26% în grupul bisoprolol; de asemenea s-a depreciat nivelul γ -GT cu 66,4 % și respectiv cu 61,2%; iar rata incrementului fosfatazei alcaline a constituit 40,2% vs 34%.

7. Rezultatele studiului nostru prospectiv evidențiază faptul că rata evenimentelor cardiovasculare majore pe perioada studiului (12 luni), nu au înregistrat un decalaj statistic semnificativ între grupurile studiate, constituind în grupul nebivolol – 7%, iar în grupul bisoprolol – 9,66%. În grupul nebivolol la 7% subiecți s-a efectuat revascularizarea vasului țintă, iar în grupul bisoprolol la 4,83% pacienți. Spre deosebire de grupul nebivolol în cadrul grupului bisoprolol s-au identificat cazuri de AVC și IM nonfatal (confirmate prin prezența modificărilor markerilor alterării miocardice).

8. Administrarea unei scheme terapeutice compusă din nebivolol asociat cu un IEC s-a remarcat printr-un beneficiu clinic superior, confirmat prin ameliorarea parametrilor instrumentali, în special reducerea statistic veridică a valorii IMMVS cu 10,5% comparativ cu valoarea preprocedurală. Tangențial s-a remarcat creșterea activității SOD cu 41,1% și NO cu 90,1%; asociindu-se deprecierea DAM cu 20,3% și PCRhs cu 40,4% vs nivelul inițial, aceste rezultatele fiind reflectate în lucrările proprii [206, 211].

9. În perioada timpurie după intervenție, indiferent de tipul stentului implantat s-a cuantificat accentuarea disfuncției endoteliale și amplificarea răspunsului inflamator. La intervalul de 12 luni, nivelul seric al NO s-a majorat cu 60,8 % în subgrupul BMS și cu 90,2% în subgrupul DES, iar valoarea PCRhs s-a depreciat cu 41% în subgrupul BMS și cu 40% în subgrupul DES comparativ cu nivelul inițial, aceste valori nu au fost statistic semnificative între subgrupurile evaluate, datele obținute fiind menționate în lucrarea proprie publicată [208] .

10. Problema științifică soluționată în teză constă în stabilirea eficienței tratamentului de durată (12 luni) cu nebivolol vs bisoprolol asupra markerilor stresului oxidativ la pacienții supuși angioplastiei coronariene, ceea ce a permis elaborarea unei strategii terapeutice în funcție de prezența diabetului zaharat, tipul stentului și criteriile tehnice. Datele obținute în rezultatul studiului au completat lucrările din domeniul cardiologiei cu referință specială la acțiunea pleiotropă a nebivololului în tratamentul de durată.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Inițierea preprocedurală a tratamentului cu Nebivolol la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși angioplastiei coronariene cu implant de stent, ar putea ameliora sau poate chiar inversa disfuncția endotelială indusă de procedură, datorită profilului farmacologic complex al Nebivololului, confirmat în studiul actual prin efectele calitative antioxidante, antiinflamatorii și în special vasodilatatorii, care s-au menținut pe parcursul a 12 luni.
2. Terapia de durată a demonstrat că Nebivololul influențează benefic indicii capacității fizice, controlează eficient valorile tensionale, astfel poate fi pe larg utilizat ca remediu antiischemic și antihipertensiv.
3. Nebivololul poate fi inclus în schemele terapeutice la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă de geneză hipertensivă, deoarece posedă capacitate antihipertrofică, posibil mediată pe calea sistemului NO, validată prin dinamica pozitivă a parametrilor geometriei ventriculare.
4. Aplicarea unei strategii terapeutice asociate, care ar include nebivololul și un IEC, ar putea oferi un beneficiu clinic superior, prin ameliorarea indicelui masei miocardului ventriculului stâng și a biomarkerilor stresului oxidativ (SOD și DAM), inflamației (PCRhs) și disfuncției endoteliale (NO).

BIBLIOGRAFIE

1. 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.
2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. A treia definiție universală a infarctului miocardic. În: Revista Română de Cardiologie, 2012, vol.22, supliment C, p.7-11.
3. Vanhoutte P.M. Regeneration of the endothelium in vascular injury. In: Cardiovascular Drugs And Therapy, 2010, vol.24, nr.4, p.299-303.
4. Ma L. et al. Nebivolol improves diastolic dysfunction and myocardial remodeling through reductions in oxidative stress in the transgenic (mRen2) rat. In: Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2012, vol.302, p.2341-2351.
5. Gao Y., Vanhoutte P.M. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β 1-adrenoceptor blocker. In: J. Cardiovasc. Pharmacol., 2012, p.59, nr.1, p.16-21.
6. Vanhoutte P. M. Endothelial Dysfunction-The First Step Toward Coronary Arteriosclerosis. In: Circ. J., 2009, vol.73, p.595-601.
7. Michels R., Krasznai K., Mäkel W. NEbivolol inhibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percutaneous coronary artery intervention. Results of the NESICIO Study, a randomized, double blind trial. In: Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci., 2011, vol.15, nr.11, p.1264.

8. Mercanoglu G. et al. Nitric oxide mediated effects of nebivolol in myocardial infarction: the source of nitric oxide. In: Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2015, vol.19, nr.24, p.4872-4889.
9. Seo G.W. et al. Impact of Carvedilol versus β 1-selective β blockers (bisoprolol, metoprolol, and nebivolol) in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. In: Am. J. Cardiol., 2015, vol.116, nr.10, p.1502-1508.
10. Kamp O. et al. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release. In: Drugs, 2010, vol.70, nr.1, p.41-56.
11. Pyka-Fosciak G. et al. Effect of nebivolol treatment on atherosclerotic plaque components in apoe-knockout mice. In: Journal of physiology and pharmacology, 2013, vol.64, nr.6, p.745-750.
12. Elkahlout A. ș.a. Revascularizarea percutană a unei ocluzii cronice totale a arterei descendente anterioare. În: Revista Română de Cardiologie, 2012, vol.22, supliment A, p.77.
13. Ciobanu L. Evaluarea markerilor stresului oxidativ în perioada timpurie după angioplastie coronariană. În: Revista Română de Cardiologie. 2013, vol.23, supliment B, p.178-179.
14. Dursun S. et al. The antioxidant and anti-inflammatory effects of pravastatin and nebivolol in rat aorta. In: Anadolu Kardiyol. Derg., 2014, vol.14, nr.3, p.229-233. (7)
15. Revenco V., Ochișor V. Influența β -adrenoblocantului selectiv nebivolol asupra metabolismului lipidic la pacienții cu sindrom metabolic. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, 2011, vol. 12, nr.3, p.13-17.
16. Simionov L. ș.a. Dinamica biomarkerilor în funcție de terapia pacienților supuși angioplastiei coronariene. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, vol. 51, nr.2, p.116-122.
17. Simionov L. Corelația dintre disfuncția endotelială și tratamentul cu nebivolol vs bisoprolol la pacienții supuși angioplastiei coronariene. În: Revista Română de Cardiologie, 2015, vol.25, p.274-275.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Articole în diferite reviste științifice

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

1. **Simionov L.** Impactul tratamentului cu nebivolol asupra markerilor stresului oxidativ și statutului antioxidant la pacienții supuși intervenției coronariene percutane cu implant de stent. În: Buletinul academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale, 2014, nr. 4, vol. 45, p.40-44 (Categorie B).

2. **Simionov L.** Evaluarea efectelor tratamentului cu nebivolol asupra parametrilor disfuncției endoteliale și a stresului oxidativ în perioada precoce și tardivă după angioplastia coronariană. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. 2016, nr. 5, vol. 69, p. 25-30 (Categorie B).
3. **Simionov L.**, Ivanov V., Popovici M., Ciobanu L., Cobeț V., Popovici I., Surev A., Ciobanu N., Dumanschi C., Ochișor V., Bezer G. Dinamica biomarkerilor în funcție de terapia pacienților supuși angioplastiei coronariene. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2016, nr.2, vol. 51, p.116-122 (Categorie B).
4. Dumanschi C., **Simionov L.** Efectul statinelor asupra oxidului nitric în perioada precoce și tardivă după angioplastia coronariană. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2014, nr. 4, vol. 45, p.44-49 (Categorie B).
5. Bezer G., Vudu L., Dumanschi C., **Simionov L.** Tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul, inclusiv cu statine a hipotiroidiei primare. În: Curierul medical 2015, nr.2 vol.58, p.40-45 (Categorie B).
6. Dumanschi C., Ivanov V., **Simionov L.**, Ivanov V., Fuior S., Melnic T. Rata evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții expuși angioplastiei coronariene. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2016, nr.2, vol. 51, p.112-116 (Categorie B).

2. Materiale/ teze la forurile științifice

2.1. Conferințe internaționale (peste hotare):

7. **Simionov L.** Ivanov V., Dumanschi C., Ciobanu L., Popovici I., Jucovschi C. The effects of nebivolol versus bisoprolol treatment on endothelial dysfunction in patients undergoing coronary angioplasty with stent implantation. In: European Heart Journal 2016, nr.37, p.1309-1310.
8. **Simionov L.**, Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I., Cobeț V., Popovici M., Surev A., Ciobanu N., Bezer G. Efectele tratamentului cu Nebivolol vs Nebivolol asociat cu Ramipril la pacienții cu angină pectorală stabilă și hipertensiune arterială, supuși angioplastiei coronariene. În: Revista Română de Cardiologie, 2016, Supplement p.240.
9. **Simionov L.**, Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I., Cobeț V., Popovici M., Dumanschi C., Ciobanu N., Bezer G. Evoluția biomarkerului disfuncției endoteliale sub tratamentul cu nebivolol la pacienții supuși angioplastiei coronariene în dependență de tipul stentului implantat. În: Revista Română de Cardiologie, 2016, Supplement p. 41.
10. **Simionov L.**, Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I., Cobeț V., Popovici M. The impact of the treatment with nebivolol vs bisoprolol in patients with arterial hypertension and angina pectoris stable. In: Journal of Hypertension Research, 2016, vol.2, Supplement 1, p.76.

11. **Simionov L.** Corelația dintre disfuncția endotelială și tratamentul cu nebivolol vs bisoprolol la pacienții supuși angioplastiei coronariene. În: Revista Română de Cardiologie, 2015, Vol.25, p.274-275.
12. Cobeț V., Panfile E., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Dumanschi C., **Simionov L.**, Lazu M., Popovici M.. The TNF-alpha and ET-1 inhibition mitigates ischemia-reperfusion impact in diabetes induced heart failure. In: Heart Failure 2015/2nd World Congress on Acute Heart Failure 2015, nr.17, p.238.
13. Ciobanu L., Popovici M., Costin S., Cobeț V., Popovici I., Ivanov V., Dumanschi C., Lazu M., **Simionov L.** Morphological and circulatory markers of the in-stent restenosis: matching and relevance. In: European Heart Journal 2015, nr.36, p.1167.
14. Grosul I., **Simionov L.**, Dumanschi C., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I.. Dozele mici de statină în prevenția secundară la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate. În: Revista Română de Cardiologie. 2014, Supliment, p.242-243.

2.2. Conferințe internaționale în republică:

15. Grosul I., **Simionov L.** Effect of low dose statins in secondary prevention in patients undergoing percutaneous coronary intervention. In: Abstract book. MedEspera 2014 5-th International Medical Congress For Students and Young Doctors May 14-17, 2014, p.67-68.

ADNOTARE

Simionov Lilia, „Efectele nebivololului asupra stresului oxidativ la pacienții supuși intervenției coronariene percutane”. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2017.

Teza constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 213 titluri. Lucrarea este expusă pe 140 de pagini text de bază. Materialul ilustrativ include 51 de tabele și 23 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 15 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: stres oxidativ, nebivolol, intervenție coronariană percutană, disfuncție endotelială, evenimente cardiovasculare majore.

Domeniul de studiu: cardiologie.

Scopul: Evaluarea efectelor nebivololului asupra dinamicii de durată a markerilor stresului oxidativ, inflamației, disfuncției endoteliale la pacienții supuși angioplastiei coronariene.

Obiectivele lucrării: Estimarea efectelor tratamentului cu nebivolol versus bisoprolol asupra biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și statusului inflamator. Stabilirea corelației dintre tratamentul cu nebivolol și stresul oxidativ în dependență de terapia asociată administrată și tipul stentului implantat. Identificarea evenimentelor cardiovasculare majore în perioada imediată și tardivă de la intervenția coronariană percutană.

Noutatea și originalitatea științifică: Cercetare actuală furnizează dovezi suplimentare privind implicarea stresului oxidativ în patogenia alterărilor coronariene post PCI. În premieră în țara noastră s-a evaluat evoluția biomarkerilor stresului oxidativ pe fondul tratamentului cu nebivolol la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși PCI.

Problema științifică soluționată în teză constă în stabilirea eficienței tratamentului de durată (12 luni) cu nebivolol vs bisoprolol asupra markerilor stresului oxidativ la pacienții supuși angioplastiei coronariene.

Semnificația teoretică: S-au obținut date obiective noi în ceea ce privește dinamica markerilor stresului oxidativ, inflamației, disfuncției endoteliale în primele 24 ore după intervenția coronariană percutană și evoluția biomarkerilor pe parcursul a 12 luni, pe fondul terapiei de durată cu nebivolol.

Valoarea aplicativă a lucrării: Nebivololul administrat în doza medie de 5 mg/zi a indus efecte pronunțate antioxidante, însoțite de creșterea biodisponibilității NO și reducerea statusului inflamator.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului au fost aprobate ca valoare științifică și implementate în activitatea curativă curentă a IMSP Institutul de Cardiologie, IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” și în procesul didactic la USMF ”Nicolae Testemițanu”.

РЕЗЮМЕ

Симионов Лилия, "Влияние небиволола на оксидативный стресс у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство" Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинев, 2017.

Диссертация состоит из введения, 4 разделов, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 213 источников. Работа написана на 140 страниц основного текста и включает 51 таблиц, 23 рисунка. Результаты исследования опубликованы в 15 научных работах.

Ключевые слова: оксидативный стресс, небиволол, чрескожное коронарное вмешательство, дисфункция эндотелия, рестеноз, основные сердечно-сосудистые события.

Область исследования: кардиология.

Цель: Оценка влияния небиволола на динамику маркеров оксидативного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции у больных, перенесших коронарную ангиопластику.

Задачи исследования: Оценка влияние небиволола по сравнению с бисопрололом на биомаркеры оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления. Установление взаимосвязи между лечением небивололом и оксидативным стрессом в зависимости от назначенной комбинированной терапии и типа имплантированного стента. Определение основных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдаленном периоде после чрескожное коронарное вмешательство.

Новизна и оригинальность исследования: Настоящее исследование предоставляет доказательства участия оксидативного стресса в патогенезе коронарных изменений которые развиваются после коронарной ангиопластики. Впервые в нашей стране была оценена эволюция биомаркеров оксидативного стресса после коронарной ангиопластики на фоне лечения небивололом .

Разрешенная научная проблема: Состоит в установление эффективности продолжительности лечения (12 месяцев) с небиволола против бисопролола на маркеры окислительного стресса у больных, перенесших коронарную ангиопластику.

Теоретическая значимость: Исследование предоставило объективные данные о динамике маркеров окислительного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции в течение 24 часов после чрескожного коронарного вмешательства и развитие биомаркеров в течение 12 месяцев, на фоне терапии небивололом.

Практическая значимость работы: Средняя доза небиволола 5 мг/сут определяет выраженный антиоксидантный эффект, сопровождающийся повышением биодоступности NO и уменьшения воспалительного состояния.

Результаты внедрения: Результаты исследования были оценены как научно значимые и внедрены в текущую деятельность Института Кардиологии, Муниципальной клинической больницы „Sfânta Treime” и включены в программу обучения студентов Государственного Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану».

SUMMARY

Simionov Lilia, "The effects of nebivolol on oxidative stress in patients undergoing percutaneous coronary intervention." PhD thesis in medical sciences. Chisinau, 2017.

This thesis consists of introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations, bibliography with 213 sources. The paper is exposed on 140 pages of basic text. Illustrative material include 51 tables and 23 figures. The obtained results are published in 15 scientific works.

Key words: oxidative stress, nebivolol, percutaneous coronary intervention, endothelial dysfunction, restenosis, major cardiovascular events.

Domain of research: cardiology.

Goal: Evaluation of the effects of nebivolol on the long-term dynamics of oxidative stress, inflammatory, endothelial dysfunction markers in patients undergoing coronary angioplasty.

Objectives of research: Estimating the effects of treatment with nebivolol vs bisoprolol on the biomarkers of oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammatory status. Assessment of the correlation between the treatment with nebivolol and oxidative stress, depending on the associated therapy and the type of stent implanted. Identification of major cardiovascular events in the immediate and late period since the percutaneous coronary intervention.

Novelty and originality of research: The current research provides supplementary evidence regarding the involvement of oxidative stress in the pathogenesis of coronary alterations after PCI. For the first time in our country was evaluated the evolution of the oxidative stress biomarkers on the background of the treatment with nebivolol in patients with stable angina pectoris undergoing PCI.

Scientific problem solved in the thesis consists of establishing the effectiveness of long term treatment (12 months) with nebivolol vs bisoprolol on the markers of oxidative stress in patients undergoing coronary angioplasty.

Theoretical value: New objective data has been obtained regarding the markers dynamics of oxidative stress, of inflammation, and of endothelial dysfunction within 24 hours after the percutaneous coronary intervention and the biomarkers evolution during 12 months, on the background of long term nebivolol therapy lasting.

Applied value: Nebivolol administered in the average dose of 5 mg/day induced antioxidant pronounced effects, accompanied by the rising of NO bioavailability and the reducing of inflammatory stress.

Practical implementation: The study's results were estimated as scientific valuable and have been implemented in current curative activity at the Institute of the Cardiology, Municipal Hospital „Sfânta Treime” and employed in academic at the State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemitanu".

SIMIONOV LILIA

**EFECTELE NEBIVOLOLULUI ASUPRA STRESULUI
OXIDATIV LA PACIENȚII SUPUȘI INTERVENȚIEI
CORONARIENE PERCUTANE**

321.03. - CARDIOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

Aprobat spre tipar: 10.04.2017

Hârtie offset. Tipar offset.

Coli de autor 1,8

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Tirajul 50 ex.

Comanda Nr. 00909

Tipografia “ArtPligraf” Puskin 8.