

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

Teză de doctor în științe medicale

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

CHIȘINĂU, 2017

© Simionov Lilia, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	6
LISTA ABREVIERILOR.....	9
INTRODUCERE	11
1. ASPECTELE STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII DUPĂ INTERVENȚIA CORONARIANĂ PERCUTANĂ. ACȚIUNEA ANTIOXIDANTĂ A NEBIVOLOLULUI	19
1.1. Corelația dintre stresul oxidativ, disfuncția endotelială, statusul inflamator și procesul aterosclerotic.....	19
1.2. Evoluția stresului oxidativ după intervenția coronariană percutană.....	27
1.3. Proprietățile heterogene ale nebivololului.....	33
1.4. Concluzii la capitolul 1	42
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	44
2.1. Materialul și design-ul cercetării	44
2.2. Metode de evaluare statistică	47
2.3. Metodele de investigație aplicate în studiu.....	50
2.3.1. Metode de laborator	51
2.3.2. Metode instrumentale.....	53
2.4. Caracteristica generală a lotului studiat	56
2.5. Aspecte ale evoluției parametrilor biochimici în lotul general de studiu	61
2.6. Particularitățile evoluției unor parametri instrumentali în lotul general de studiu	62
2.7. Tratamentul administrat în lotul general de studiu	66
2.8. Concluzii la capitolul 2.....	67

3. EFECTELE NEBIVOLOLULUI VS BISOPROLOL ASUPRA BIOMARKERILOR STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII SUPUȘI INTERVENȚIEI CORONARIENE PERCUTANE	69
3.1. Dinamica indicilor hemodinamici pe fondal de tratament cu nebivolol vs bisoprolol..	69
3.2. Evaluarea unor parametri biochimici	71
3.3. Estimarea particularităților unor indici instrumentali.....	74
3.3.1. Aspecte ale evoluției indicilor ecocardiografici	74
3.3.2. Aprecierea unor indicatori ai testului de efort fizic dozat	77
3.4. Evoluția biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației.....	80
3.5. Rata evenimentelor cardiovasculare majore în grupul nebivolol versus grupul bisoprolol	85
3.6. Aprecierea biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în grupul nebivolol vs grupul bisoprolol în dependență de tipul stentului implantat	86
3.7. Concluzii la capitolul 3.....	98
4. DINAMICA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV SUB TRATAMENTUL CU NEBIVOLOL LA PACIENȚII SUPUȘI ANGIOPLASTIEI CORONARIENE	102
4.1. Estimarea parametrilor hemodinamici, instrumentali și a biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației în dependență de asocierile medicamentoase administrate	102
4.1.1. Caracteristica subgrupurilor de studiu	102
4.1.2. Evaluarea indicilor hemodinamici	103
4.1.3. Aprecierea indicelui masei miocardului ventriculului stâng	105
4.1.4. Evaluarea biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației..	106
4.1.5. Incidența evenimentelor cardiovasculare majore în funcție de terapia asociată administrată	110
4.2. Aspecte ale dinamicii biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, statusului inflamator la pacienții cu diabet zaharat.....	111

4.3. Evoluția indicilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației în dependență de tipul stentului	115
4.3.1. Caracteristica subgrupurilor de studiu	115
4.3.2. Determinarea markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației în dependență de tipul stentului.....	117
4.3.3. Incidența evenimentelor cardiovasculare majore în dependență de tipul stentului implantat.....	122
4.4. Influența tratamentului cu nebivolol asupra indicilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației în dependență de criteriile tehnice	123
4.4.1. Particularitățile parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în dependență de presiunea de expandare a stentului	123
4.4.2. Dinamica markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în dependență de lungimea stentului	125
4.5. Concluzii la capitolul 4	128
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	138
BIBLIOGRAFIE	141
ANEXA 1. CHESTIONARUL MEDICAL AL PACIENTULUI.....	158
ANEXA 2. ACTE DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR CERCETĂRILOR ȘTIINȚIFICO- PRACTICE.....	197
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	200
CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI	201

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

LISTA ABREVIERILOR

AD	- atriu drept
AHA	- American Heart Association
ALT	- alaninaminotransferaza
ARA II	- antagonist al receptorilor de angiotensină II
AS	- atriu stâng
AST	- aspartataminotransferaza
AVC	- accident vascular cerebral
BH4	- tetrahidrobiopterină 4
BMS	- stent metalic
CF	- clasă funcțională
CFK-MB	- creatinkinaza fracția MB
CMN	- celule musculare netede
CPE	- celule progenitoare endoteliale
CT	- colesterolul total
DAM	- dialdehida malonică
DES	- stent farmacologic activ
DP	- dublu produs
DT	- durata testului
DTD VS	- diametrul telediastolic al ventriculului stâng
DTS VS	- diametrul telesistolic al ventriculului stâng
ECG	- electrocardiograma
ECO CG	- ecocardiografie
ECVM	- evenimente cardiovasculare majore
eNOS	- NO sintaza endotelială
ET-1	- endotelina 1
FAD	- flavin adenin dinucleotid
FCC	- frecvența contracțiilor cardiace
FE	- fracție de ejecție
FMN	- flavin mononucleotid
HDL	- lipoproteine cu densitate înaltă
HDL-C	- colesterolul asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă
HTA	- hipertensiune arterială

IC	- insuficiență cardiacă
ICAM-1	- molecula de adeziune intercelulară-1
IEC	- inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II
IMC	- indicele masei corporale
IMMVS	- indicele masei miocardului ventriculului stâng
IUE	- indicele utilizării energiei
LDL-C	- colesterolul asociat lipoproteinelor cu densitate mică
L-NAME- Nω	- nitro-L-arginină metil ester
LSN	- limita superioară normală
MAO	- monoaminoxidaza
METs	- echivalent metabolic
MMP	- metaloproteinaze matriciale
NADPH	- nicotinamid adenin dinucleotid fosfat
NBT	- tetrazolium nitroblue
NF-κB	- factorul nuclear kappa B
NO	- oxid nitric
PCI	- intervenție coronariană percutană
PCRhs	- proteina C reactivă înalt senzitivă
PPVS	- peretele posterior al ventriculului stâng
SIV	- sept interventricular
SOD	- superoxid dismutaza
SRO	- specii reactive ale oxigenului
TA	- tensiune arterială
TAD	- tensiunea arterială diastolică
TAS	- tensiunea arterială sistolică
TG	- trigliceride
TNF-α	- factorul de necroză tumoral- α
VCAM-1	- molecula de adeziune celulară vasculară-1
VD	- ventriculul drept
VS	- ventriculul stâng
VTL	- volumul total de lucru
W	- Watt

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Ateroscleroza coronariană rămâne una din cauzele majore de morbiditate și mortalitate în toată lumea. În Europa bolile cardiovasculare sunt responsabile de peste 4 milioane de evenimente anual. Dintre acestea, 1,48 milioane apar înaintea vârstei de 75 de ani, cu un procent mai mare pentru femei-51%, față de bărbați-42%. Boala cardiacă coronariană cauzează aproape 1,8 milioane de decese anual, sau 20% din totalul deceselor în Europa [1]. Studii bibliografice au furnizat dovezi privind depistarea unui nivel crescut al stresului oxidativ la pacienții cu boală coronariană aterosclerotică, iar nivelul markerilor stresului oxidativ corelează cu incidența evenimentelor cardiovasculare majore [2, 3]. Stresul oxidativ reprezintă puntea care stabilește conexiunea dintre factorii majori de risc cardiovascular și inițierea procesului aterosclerotic, de la apariția primelor striuri lipidice până la fazele de placă ateromatoasă complicată [4]. Factorii majori de risc cardiovascular induc producerea sporită de specii reactive ale oxigenului (SRO), generate de nicotinamid adenin dinucleotid fosfat oxidaza (NADPH), xantin oxidaza (XO), sintaza endotelială a NO disfuncțională (eNOS), monoaminoxidazele (MAO) și disfuncția lanțului respirator mitocondrial al transportului de electroni [5]. În cazul în care capacitatea sistemelor de apărare antioxidantă cum ar fi: superoxid dismutază (SOD), catalaza (CAT), glutation peroxidaza, hem oxigenază este depășită, se instalează stresul oxidativ, care se manifestă prin acumularea în exces de specii reactive ale oxigenului, ce induc leziuni oxidative la nivel celular și molecular [6]. SRO provoacă reducerea biodisponibilității oxidului nitric (NO) prin captarea directă a NO și prin oxidarea/inactivarea tetrahidrobiopterinei (BH4), condiționând decuplarea eNOS și producerea anionilor superoxizi [7]. Două familii majore ale proteinei G: sistemul Gi și sistemul Gq sunt cuplate la eNOS, iar activarea eNOS necesită prezența cofactorilor: BH4, flavin adenin dinucleotid (FAD), flavin mononucleotid (FMN), calmodulina, hemul și a două co-substrate: NADPH și oxigenul molecular. eNOS activată induce conversia L-argininei în NO și L-citrulină, NO fiind cel mai puternic element vasodilatator la nivel endotelial, iar carența sa se manifestă prin instalarea disfuncției endoteliale [8, 9].

Un alt aspect al generării în exces a SRO se referă la activarea factorului de transcripție nuclear kappaB cu rol pro-inflamator (NF-kappaB), care deține rolul cheie de geneză a plăcii aterosclerotice, prin majorarea expresiei citokinelor inflamatorii. Proteina C reactivă înalt senzitivă (PCRhs) este un marker specific al statusului inflamator, utilizat în diagnosticul complex al pacientului cardiovascular și evaluarea ulterioară prognostică [10, 11, 12].

Reperкусиunile patologice ale stresului oxidativ se reflectă prin peroxidarea lipidică, urmată de creșterea concentrației plasmatice de compuși lipidici oxidați (utilizați clinic ca biomarkeri de stres oxidativ, cum ar fi dialdehida malonică (DAM)) [13, 14]. Lipoperoxidarea și oxidarea LDL pot contribui la ateroscleroza accelerată, fapt sugerat de rezultatele unor studii observaționale care au descris asocierea diferitor indicatori biochimici de stres oxidativ cu indicatori ai aterosclerozei (grosimea intimă-medie carotidiană, boala coronariană obstructivă confirmată coronarografic), calcificări vasculare, evenimente trombo-embolice aterosclerotice și mortalitate cardiovasculară [15, 16, 17].

În ultimele trei decenii, aplicarea intervențiilor coronariene percutane (PCI) au contribuit la scăderea mortalității și a morbidității pacienților cu boală coronariană ischemică [18]. Revascularizarea percutană are un impact benefic asupra supraviețuirii, calității vieții, ischemiei și funcției ventriculare stângi, dar cu toate că progresul făcut prin tehnicile de revascularizare coronariană este enorm, 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 SRO [19]. Generarea abundentă a SRO cauzează micșorarea biodisponibilității NO, totodată în endoteliul regenerativ imatur activează doar calea sistemului proteinei Gq, care este mai lentă, calea sistemului proteinei Gi fiind suspendată. Astfel stresul oxidativ contribuie la progresia disfuncției endoteliale și promovarea inflamației vasculare post PCI, aceste elemente formează un cerc vicios, 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. Apariția unor reacții adverse majore cum ar fi: fenomenul de restenoză și tromboză post-angioplastie limitează substanțial beneficiile pe termen lung ale procedurilor de revascularizare coronariană [20]. Evidențele unui studiu realizat pe un lot de pacienți expuși angioplastiei coronariene cu implant de stent au relatat despre elevarea nivelului DAM și micșorarea concentrației serice a SOD în primele 60 de minute postprocedural, iar la intervalul de 24 ore valorile medii ale DAM s-au depreciat, fiind însoțite de redresare ușoară a nivelului SOD [21].

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 acelaș 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 și modularea eNOS decuplării prin administrarea orală de preparate antioxidante și eNOS modulatori, care ar putea deveni un instrument atractiv pentru a preveni, sau chiar inversa, disfuncția endotelială PCI-indusă, fiind micșorată rata EVCM.

Nebivolol este o combinație racemică dintre 2 enantiomeri: D-nebivolol (+SRRR nebivolol) și L-nebivolol (-RSSS nebivolol), care farmacologic și terapeutic se divizează, dar în combinație acționează sinergic. D-izomerul posedă selectivitate pentru β_1 receptori, L-izomerul determină stimularea sintezei endoteliale a NO, prin cuplarea la receptori β_3 -adrenergici, crescând astfel biodisponibilitatea NO la nivelul endoteliului și producând o vasodilatație susținută [22]. Această acțiune a nebivololului de a spori biodisponibilitatea NO se manifestă și în condiții de stres oxidativ prin neutralizarea directă a SRO, fiind stopată decuplarea eNOS [23]. Un experiment efectuat pe animale, într-un model de stres oxidativ indus de angiotensina II, a furnizat dovezi că nebivololul, dar nu metoprololul, normalizează funcția endotelială, reduce formarea de superoxid, crește biodisponibilitatea NO, și inhibă activitatea și expresia vasculară a NADPH oxidazei, prevenind eNOS decuplarea [24]. Ulterior Akçay A. și colab. (2010) au specificat efectele benefice ale tratamentului cu nebivolol asupra parametrilor stresului oxidativ la pacienții cu fluxul coronarian lent, prin prisma elevării valorilor markerilor apărării antioxidante: SOD, CAT asociată cu sporirea biodisponibilității NO și diminuarea nivelului markerului sistemului prooxidant-DAM [25]. Studiul inițiat de Simova I.I. și colab. privind evaluarea efectelor nebivololului vs bisoprolol asupra funcției endoteliale la pacienții hipertensivi nou diagnosticați, a demonstrat că tratamentul cu nebivolol la distanța de opt săptămâni de la inițiere a condus la ameliorarea funcției endoteliale, confirmată prin majorarea statistic semnificativă a vasodilatației mediate de flux (FMD). Concomitent s-a constatat că terapia cu bisoprolol nu a modificat semnificativ valorile parametrului evaluat [26].

Trialul NESICIO (NEbivolol inhibition of coronary artery Smooth muscle cell proliferation after percutaneous Coronary artery interventIOn) direcționat spre compararea eficacității nebivololului vs metoprolol în reducerea frecvenței restenozei intra-stent după o intervenție coronariană percutană, a relatat despre capacitatea nebivololului privind inhibarea post PCI a proliferării celulelor musculare netede ale arterelor coronare. Această abilitate a nebivololului a oferit un beneficiu clinic prin reducerea semnificativă a frecvenței restenozei intra-stent comparativ cu metoprololul [27].

Cercetările descrise oferă dovezi privind capacitatea antioxidantă relevantă a nebivololului, adițional preparatul posedă o gamă vastă de proprietăți heterogene, ceea ce ne-a determinat să selectăm nebivololul pentru a iniția studiul curent.

În contextul celor expuse a fost consemnat **scopul studiului**: Evaluarea efectelor nebivololului asupra dinamicii de durată a markerilor stresului oxidativ, inflamației, disfuncției endoteliale la pacienții supuși angioplastiei coronariene.

Reieșind din scopul studiului au fost identificate următoarele **obiective**:

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.

Noutatea științifică. În premieră în țara noastră s-a evaluat impactul tratamentului de durată cu nebivolol vs bisoprolol asupra biomarkerilor stresului oxidativ (SOD și DAM), disfuncției endoteliale (NO) și statusului inflamator (PCRhs) pe perioada a 12 luni, la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși PCI. S-au acumulat dovezi privind implicarea stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în patogenia alterărilor coronariene post PCI. Tangențial s-a evaluat influența tratamentului cu nebivolol vs bisoprolol asupra unor indici clinico-hemodinamici și instrumentali.

Un alt aspect elucidat în studiu s-a referit la determinarea tangenței dintre terapia asociată tratamentului cu nebivolol și dinamica parametrilor sistemului antioxidant și prooxidant, a disfuncției endoteliale și statusului inflamator. Totodată au fost monitorizate oscilațiile valorilor markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și statusului inflamator în dependență de prezența diabetului zaharat, în funcție de tipul stentului și componentele tehnice aplicate în cadrul procedurii de revascularizare miocardică prin PCI, precum și evoluția ulterioară a parametrilor evaluați pe fundalul medicației cu nebivolol.

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: superoxiddismutaza, dialdehida malonică, oxidul nitric, proteina C reactivă înalt senzitivă; care ar deține un rol de predictor în identificarea riscului evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu angină pectorală stabilă expuși angioplastiei coronariene. A fost elucidat mecanismul antioxidant al nebivololului și corelația cu disfuncția endotelială și statusul inflamator. Rezultatele studiului actual sugerează că administrarea nebivololului în doza medie de 5 mg/zi, ar atenua impactul stresului oxidativ, ce ar favoriza îmbunătățirea disfuncției endoteliale, reducând riscul evenimentelor cardiovasculare majore în perioada imediată și la distanță de 12 luni post PCI.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- 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 (subiecții care au inițiat tratamentul cu nebivolol 5mg/zi) și de 2,8 ori în grupul II (pacienții care au administrat bisoprolol 10 mg/zi) 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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 revascularizare a vasului țintă în grupul pacienților care au administrat nebivolol. Totodată rata revascularizării vasului țintă a fost mai mică la pacienții din subgrupul DES, constituind 3,1% comparativ cu 13,9% apreciată în subgrupul pacienților la care s-au aplicat BMS.

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, Sevilla, 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. Teza este constituită din următoarele compartimente: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 213 surse și 2 anexe. Lucrarea este expusă pe 140 de pagini text de bază și include 51 tabele și 23 figuri.

În compartimentul **Introducere** se argumentează actualitatea și importanța problemei cercetate, sunt trasate scopul și obiectivele studiului, este redată noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a cercetării, este expusă aprobarea rezultatelor studiului.

În Capitolul 1 „Aspectele stresului oxidativ la pacienții după intervenția coronariană percutană. Acțiunea antioxidantă a nebivololului” sunt sintetizate evidențe din literatură privind implicarea stresului oxidativ în geneza și progresia leziunilor aterosclerotice. Totodată sunt prezentate rezultatele studiilor care au dezvăluit mecanismul amplificării stresului oxidativ în cadrul intervenției coronariene percutane cu implant de stent, fiind stabilită corelația dintre substratul fiziopatologic și riscul apariției evenimentelor cardiovasculare majore în perioada imediată și tardivă de la intervenția coronariană percutană. Tangențial au fost descifrate mecanismele acțiunii pleiotrope ale nebivololului, fiind devalizate proprietățile antioxidante în baza dovezilor furnizate de studiile clinice efectuate la nivel mondial.

În Capitolul 2 „Materiale și metode de cercetare” se descrie metodologia, designul cercetării și caracteristica lotului general constituit din 162 pacienți, care au fost supuși angioplastiei

coronariene cu implant de stent în Clinica Institutului de Cardiologie. Sunt expuse aranjamentele protocolului experimental, fiind prezentate criteriile de selectare a pacienților și principiile conform cărora au fost monitorizați pe parcursul a 12 luni. Sunt nominalizați parametrii studiați și metodele de investigare prin intermediul cărora au fost determinați. Sunt anunțate metodele de procesare statistică a rezultatelor obținute.

În **Capitolul 3 „Efectele nebivololului vs bisoprolol asupra biomarkerilor stresului oxidativ la pacienții supuși intervenției coronariene percutane”** sunt prezentate rezultatele ce se referă la modificările pre- și post-PCI ale nivelurilor biomarkerilor stresului oxidativ (SOD și DAM), disfuncției endoteliale (NO) și inflamației (PCRhs), precum și evoluția markerilor sub influența terapiei cu nebivolol comparativ cu bisoprolol. Deasemenea sunt reflectate particularitățile unor indici hemodinamici, biochimici și instrumentali la pacienții supuși angioplastiei coronariene și impactul tratamentului cu nebivolol vs bisoprolol asupra parametrilor cercetați. S-a evaluat ponderea ECVm în dependență de regimurile farmacoterapeutice administrate.

În **Capitolul 4 „Dinamica markerilor stresului oxidativ sub tratamentul cu nebivolol la pacienții supuși angioplastiei coronariene”** sunt analizate rezultatele evoluției parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației și a unor indici hemodinamici și instrumentali, în dependență de terapia asociată la tratamentul cu nebivolol. Este studiat impactul tratamentului cu nebivolol asupra nivelurilor circulante ale biomarkerilor cercetați, în dependență de prezența diabetului zaharat, tipul stentului și criteriile tehnice aplicate: presiunea de expandare și lungimea stentului. S-a determinat corelația dintre tipul stentului și rata ECVm. În capitolul de **Sinteză** rezultatele proprii sunt confruntate cu evidențele și opiniile expuse în literatura de specialitate cu referire la domeniul abordat. Teza este finisată prin **Concluzii** și **Recomandări practice**.

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

1.1. Corelația dintre stresul oxidativ, disfuncția endotelială, statusul inflamator și procesul aterosclerotic

Afectarea ischemică a miocardului reprezintă patologia cu cel mai mare impact asupra stării de sănătate a populației adulte și vârstnice, iar apariția aterosclerozei la nivel coronarian se datorează prezenței unui substrat fiziopatologic complex, care reprezintă o constelație dintre factorii majori de risc cardiovascular, stresul oxidativ, disfuncția endotelială și statusul inflamator. Stresul oxidativ deține rolul declanșator în inițierea disfuncției endoteliale. Procesele de eliberare excesivă a SRO se activează în caz de hipoxie, sub influența factorilor de risc cardiovascular, dar și în cadrul fenomenului de reperfuzie (figura 1.1) [28, 44].

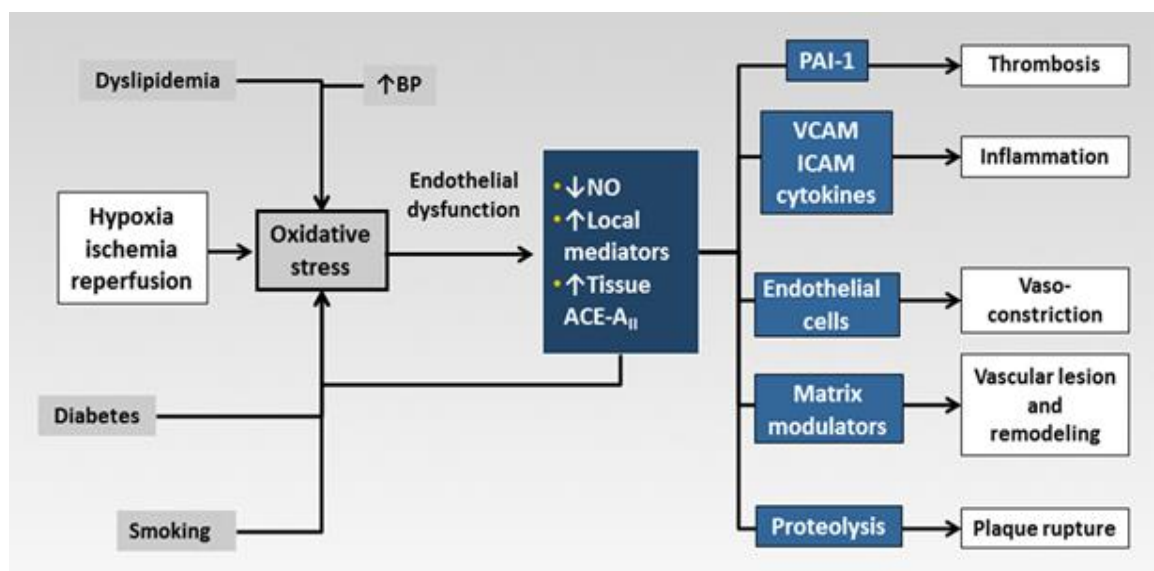


Fig. 1.1. Rolul stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, statusului inflamator în patologia cardiovasculară.

Sursa: [44]

Notă: ACE- enzima de conversie a angiotensinei; AII-angiotensina II; ICAM - molecula de adeziune intercelulară; VCAM – molecula de adeziune celulară vasculară; PAI-1 – inhibitorul 1 al activatorului de plasminogen.

Factorii majori de risc cardiovascular-dislipidemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul prin intermediul mediatorilor ce apar ca răspuns la acești factori de risc-produși de glicare avansată, angiotensina II, factorul de necroză tumoral- α (TNFa), oxLDL - stimulează la nivelul endoteliului vascular sistemele răspunzătoare de generarea speciilor reactive ale oxigenului (SRO), care sunt produse în exces și induc epuizarea activității sistemelor endogene de apărare

antioxidantă [29]. Dezechilibru dintre excesul speciilor reactive ale oxigenului și istovirea sistemelor de apărare antioxidantă denotă prezența stresului oxidativ [30]. SRO își manifestă acțiunea oxidativă, extrem de agresivă asupra tuturor tipurilor de biomolecule-ADN, proteine, carbohidrați, lipide și asupra metabolismului celular [31].

Consecințele stresului oxidativ includ: peroxidarea lipidelor, oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL), reducerea biodisponibilității NO, formarea produselor finale ale glicării avansate și accentuarea expresiei citokinelor proinflamatorii [32]. Studiul realizat de către Terentis și colab. a confirmat rolul oxLDL în geneza precoce a leziunilor aterosclerotice [33]. Lipoproteina - colesterol cu densitate joasă (LDL-C) reprezintă factorul de risc principal pentru aterogeneză. LDL-C circulante, care pătrund în peretele vasului sangvin sunt principala sursă de colesterol, care se acumulează în interiorul plăcilor aterosclerotice. Macrofagele acumulează colesterolul prin absorbția mediată de receptorul scavenger al LDL modificate [34].

Supraproducția și depozitarea oxLDL contribuie la disfuncția celulelor endoteliale, favorizând dezvoltarea și progresia aterosclerozei. În particular, oxLDL induce apoptoza celulelor endoteliale, prin generarea în surplus a SRO, ca consecință a majorării expresiei receptorului scavenger lectin-like al oxLDL (LOX-1). Vincenzo Mollace și colab. au inițiat o cercetare emițând ipoteza că LOX-1 în celulele endoteliale reprezintă un eveniment crucial, care atenuează răspunsul protector autofag, sporind apoptoza programată a celulelor endoteliale. Rezultatele studiului au demonstrat că oxLDL afectează generarea NO însoțită de elevarea pronunțată a dialdehidei malonice și sporirea apoptozei celulelor endoteliale. Acest efect se datorează supraexpresiei LOX-1 și atenuării ulterioare a răspunsului autofag protector, prin aceasta contribuind la fiziopatologia disfuncției endoteliale induse de oxLDL, care caracterizează stadiile timpurii ale procesului aterosclerotic [35].

Conform cercetării realizate de Wang Y. și colab. stresul oxidativ mitocondrial în macrofagele lezate corelează cu progresia aterosclerozei prin promovarea activării traseului proinflamator al factorului nuclear kappaB (NF-kB) [36]. SRO activează calea factorului NF-kB prin leziunea directă a centrului inhibitor nuclear al factorului NF-kB citozolic cu translocarea acestuia în nucleu și dinamizarea genelor proinflamatorii, cu sinteza ulterioară a citokinelor și moleculelor de adeziune endotelială a leucocitelor: VCAM- 1, ICAM-1 și P-selectina. Factorul de necroza tumoral- α reprezintă un citokin pro-inflamator major în dezvoltarea aterosclerozei, care promovează generarea SRO, cum ar fi H₂O₂ [37]. Citokinele proinflamatorii circulante dețin rolul cheie de inițiere a genezei plăcii aterosclerotice, prin inițierea disfuncției endoteliale și producerea factorului procoagulant tisular, care declanșează cascada coagulării [38].

Tangențial speciile reactive ale oxigenului, în special anionul superoxid captează oxidul nitric, antagonizând rolurile NO ca agent vasodilatator principal, antiplachetar și mediator antiinflamator, facilitând eliberarea abundentă a substanțelor vasoconstrictoare, care alterează funcția endotelială normală. Disfuncția endotelială instalată favorizează eliberarea în continuare a citokinelor, care promovează desfășurarea cascadei inflamatorii, acest fenomen fiind întreținut de stresul oxidativ [39]. Totodată într-un mediu pro-oxidant, celulele musculare netede vasculare suferă modificări fenotipice, care pot duce la apariția disfuncției vasculare, cum ar fi inflamația vasculară și calcifierea [40].

Interconexiunea dintre stresul oxidativ, disfuncția endotelială și statusul inflamator constituie veriga fiziopatologică ce stabilește legătura dintre factorii de risc și generarea leziunilor aterosclerotice, de la apariția lor până la etapa finală de ruptură a plăcii cu formare de tromb, ischemie și infarct [41, 42, 43].

Sistemele enzimatice responsabile de eliberarea SRO. Aceste sisteme sunt reprezentate de sintaza endotelială a NO disfuncțională (decuplată), NADPH oxidaza și xantin oxidaza, dar mecanismul major al disfuncției endoteliale se consideră producția crescută de SRO la nivelul mitocondrial [45, 46, 47]. Recent au fost identificate monoaminoxidazele (MAO) - enzime localizate la nivelul membranei mitocondriale externe reprezentate prin două izoforme A și B, ca surse potențiale de SRO în patologia cardiovasculară. Cercetarea realizată de Sturza A. și colab. dezvăluie faptul că MAO sunt responsabile de dezaminarea oxidativă a aminelor vasoactive, fiind implicate în producerea de leziuni la nivel cardiac. Aceste enzime mitocondriale contribuie prin generarea peroxidului de hidrogen (H_2O_2) la limitarea formării oxidului nitric [48].

Totuși sursa principală de SRO se consideră disfuncția lanțului respirator de la nivelul membranei mitocondriale interne [49]. Mitocondria furnizează energie (adenozintrifosfat, ATP) la celulă prin fosforilarea oxidativă. Fosforilarea oxidativă este procesul prin care ATP-ul este format datorită transportului de electroni de la NADH sau $FADH_2$ la oxigenul molecular prin lanțul respirator de la nivelul membranei mitocondriale interne. În condiții patologice, transportul de electroni către complexul III al lanțului respirator este inhibat. Transportul de electroni este decuplat de fosforilarea oxidativă, rezultând generarea insuficientă de ATP și formarea superoxidului și altor radicali liberi [50, 51, 52, 53].

Evidențele din literatură sugerează că autooxidarea ubisemiquinonei la site-ul exterior al ubiquinonei complexului III este o cale pentru formarea anionului superoxid și eliberarea ulterioară în spațiu intermembranar. NADH dehidrogenază, este considerată precursorul H_2O_2 mitocondrial. Complexul III și glicerol mitocondrial 3-fosfat dehidrogenază generează superoxid la partea exterioară a membranei mitocondriale interioare precum și în matrice, alte site-uri generează

superoxid și/sau peroxid de hidrogen exclusiv în matrice [54]. Alte enzime mitocondriale, cum ar fi complexul I, complexul II, glicerol-1-fosfat dehidrogenază și dehidrogenaza dihidroorotat sunt de asemenea implicate în producerea de SRO. Deficiența complexului I al lanțului respirator poate implica o producție mult mai ridicată a anionului superoxid, dar mitocondriile cu un nivel ridicat al MnSOD sunt capabile de a converti anionul superoxid la peroxid de hidrogen, care ulterior este redus de către catalază sau glutathion peroxidază [55, 56, 57].

Deficiențele care induc scăderea transferului de electroni prin lanțul respirator, ca și multe stări patologice, sunt obligatorii pentru a crește producția de SRO. SRO mitocondriale sunt asociate în mod clar cu dezvoltarea leziunilor aterosclerotice timpurii și dovezi emergente indică faptul că disfuncția mitocondrială constituie temelia multor patologii cardiovasculare [58].

Xantin oxidaza (XO). XO reprezintă o altă sursă responsabilă de producerea SRO, care activată în condiții de ischemie prin conversia xantin dehidrogenazei, produce O_2^- , H_2O_2 și acid uric în exces [59]. Nivelului crescut al acidului uric îi sunt atribuite efecte prooxidante, proinflamatorii; scăderea sintezei de oxid nitric la nivel vascular, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, afectarea microvasculară renală (arterioloscleroza) - datorată capacității acidului uric de stimulare a proliferării celulelor netede musculare vasculare și activarea răspunsului proinflamator prin stimularea sintezei factorului alfa de necroză tumoral.

O altă nuanță a impactului negativ al acțiunii acidului uric se reflectă prin stimularea oxidării lipoproteinelor cu densitate joasă, dar și activării adeziunii plachetare [60]. În concordanță cu aceste aspecte datele unui studiu clinic au confirmat asocierea dintre nivelul elevat al acidului uric și markerii stresului oxidativ (DAM) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Inhibiția XO cu doze mari de allopurinol a corelat cu micșorarea nivelului acidului uric și a markerilor prooxidanți (DAM) la subiecții examinați [61].

Speciile reactive ale oxigenului. În condiții fiziologice SRO sunt produse de neutrofile și macrofage în scopul de a elimina antigenele, de asemenea, SRO transmit semnale către genele care codifică semnalizarea celulară, expresia factorilor transcripționali, stimulează adeziunea celulă-celulă, sunt implicate în vasoreglarea și proliferarea fibroblaștelor, sunt responsabile de majorarea expresiei enzimelor antioxidante [62, 63, 64]. SRO includ radicali liberi ai oxigenului: superoxid($O_2^{\cdot-}$), hidroxil($OH^{\cdot}$), peroxil, alcoxil, hidroxiperoxid, dar și non-radicali derivați din oxigen: peroxid de hidrogen, acidul hipocloros, peroxinitritul. Un radical liber conține unul sau mai mulți electroni nepereche ce le conferă un grad variabil de reactivitate dependent de structura chimică [65]. Totuși supra- și/sau producerea necontrolată a SRO este dăunătoare. În condiții patologice SRO eliberate în exces transmit semnale extracelulare care modulează expresia genelor

implicate în bolile cardiovasculare, cum sunt cele ale moleculelor de adeziune, gene proliferative, citokine, metaloproteinaze [66].

Dovezile din studiul realizat de Hingtgen S. și colab. au demonstrat că SRO, în special anionul superoxid, stimulează creșterea masei miocardului, majorează expresia factorului de inducere a hipertrofiei miocardului, molecula de semnalizare Akt, în acest proces fiind implicat și factorul nuclear kappa-B activat. Administrarea în mușchiul cardiac a CuZnSOD a preîntâmpinat hipertrofia miocardului supus acțiunii excesului de calciu și efortului prin rezistență [67]. Angiotensina II este unul din factorii principali, care determină sinteza SRO la nivelul miocardului, expresia crescută a SRO cauzează activarea traseului factorul nuclear kB, care reglează un număr mare de factori de creștere și transcripție [68].

Generarea sporită a speciilor reactive ale oxigenului determină extenuarea capacităților sistemului de apărare antioxidantă care însumează mai multe componente. Sistemele endogene de apărare antioxidantă enzimatică sunt reprezentate de către următoarele enzime: superoxid dismutaze (SOD), catalaze, glutatión peroxidaze [50].

Superoxiddismutaza. SOD reprezintă enzima cheie a sistemului antioxidant, care manifestă roluri importante de protecție împotriva deteriorării celulare și histologice produse de SRO. Superoxiddismutaza este factorul antioxidant, care catalizează dismutarea anionului superoxid în peroxid de hidrogen și oxigen molecular, și previne formarea peroxinitritului și radicalului hidroxil, care pot deteriora componentele tisulare [69, 70, 71, 72]. Degradarea ulterioară a H₂O₂ până la oxigen molecular și apă este mediată de către enzima catalaza [73].

Deoarece miocardul produce cele mai mari cantități de radicali liberi de oxigen, cordul este cel mai bogat organ în SOD. Au fost identificate trei izoforme diferite ale SOD: SOD intracelulară sau citosolică cu conținut cupru/zinc (CuZnSOD, SOD1), SOD mitocondrială conținând mangan (MnSOD, SOD2) și SOD extracelulară (CuZnSOD, SOD3) [74]. Prezența SOD-2 mitocondriale, care consumă anionul superoxid și îl convertește la H₂O₂, și alte enzime similare, protejează mitocondria în sine de efectele nocive ale SRO [75].

Conform relatărilor studiului realizat de C. H. Kim expresia scăzută a SOD extracelulare în celulele epiteliale ale pacientului diabetic, dezvăluie producerea sporită a SRO, care induce stresul oxidativ și activează genele oxidative responsabile de leziunile celulare [76]. Deprecierea cantitativă a SOD comparativ cu paternul de referință destăinuie epuizarea sistemului antioxidant și amplificarea stresului oxidativ, confirmată prin ascensiunea nivelului dialdehidei malonice (DAM), biomarker specific al sistemului prooxidant, care reprezintă produsul peroxidării lipidelor [77].

Dialdehida malonică. Lipidele sunt raportate ca fiind una dintre țintele primare ale SRO, acest proces se soldează cu formarea hidroperoxizilor. Hidroperoxizi au efecte toxice asupra celulelor, dar de asemenea pot să reacționeze cu metale de tranziție, cum ar fi fierul sau cuprul, pentru a forma aldehide stabile cu reactivitate înaltă, în special DAM, care lezează membranele celulare [78]. Dialdehida malonică se formează în celule, în spațiul intercelular, dar a fost identificată și în trombocite. Această aldehydă modifică lipoproteinele cu densitate joasă, formându-se complexul DAM-LDL, care este un marker al inițierii și accelerării aterosclerozei. Conform relațiilor studiului realizat de Tsuyoshi I. și colab. nivelul semnificativ înalt al DAM-LDL este un predictor al evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu angină pectorală stabilă, care administrează tratament hipolipemiant după PCI cu implant de stent DES [79].

Ramesh și colab. au raportat că peroxidarea lipidelor în diabetul zaharat induce multiple complicații cronice secundare, inclusiv ateroscleroza și tulburări neuronale [80]. Yang Z. și colab. au constatat la șoarecii cu hiperglicemie exacerbarea peroxidării lipidelor serice reflectată prin niveluri înalte ale DAM, care au corelat cu apariția injuriei miocardice datorată activării NADPH oxidazei [81]. Creșterea nivelului circulant al DAM față de valoarea de referință semnifică exacerbarea stresului oxidativ, declinul mecanismelor de apărare antioxidantă și micșorarea biodisponibilității NO, ce se reflectă prin progresia disfuncției endoteliale [82].

Disfuncția endotelială și oxidul nitric. NO este sintetizat de către celulele endoteliale, care adițional sunt responsabile de sintetiza unei varietăți importante de factori vasoreglatori: endotelina, prostaglandine. La subiecții sănătoși, celulele endoteliale au o durată lungă de viață și un turn-over scăzut [83].

Disfuncția endotelială joacă un rol cheie în patogenia complicațiilor la pacienții cu diabet zaharat. Celula endotelială se transformă fenotipic dintr-o celulă „inactivă”, într-o celulă activată cu capacitate biosintetică, proliferativă, proaterogenă, pro-adezivă, pro-inflamatorie [84].

Oxidul nitric se produce pe două căi principale: prin sistemul de semnalizare Gi și sistemul de semnalizare Gq, aceste două familii majore ale proteine G sunt conectate la eNOS, totodată aceste două sisteme diferite sunt permanent într-o legătură directă, iar în cazul în care un sistem se închide este funcțional celălalt. Sistemul de semnalizare Gi poate fi inhibat de toxina pertuzis, această toxina cauzează ADP-riboxilarea accentuată, la una din subunitățile proteinei Gi și inhibă evenimentele de semnalizare ulterioare în endoteliului, blocând sinteza NO [85].

Secreția endotelială de NO este catalizată de NO-sintaza izoforma endotelială (eNOS), aceasta transformă aminoacidul L-arginina în L-citrulină și NO în prezența a două co-substrate: NADPH și oxigenul molecular. Activitatea eNOS este strâns corelată cu cinci cofactori importanți:

tetrahidrobiopterina (BH₄), flavin adenin dinucleotid (FAD), flavin mononucleotid (FMN), calmodulina și hemul. Enzimele funcționale eNOS sunt complexe homodimere. Domeniul C-terminal al reductazei al unui monomer (care poartă NADPH, FMN și FAD) este legat de domeniul N-terminal al oxigenazei celui alt monomer. Acest domeniu al oxigenazei poartă un grup hem. Domeniul oxigenază se leagă, de asemenea de BH₄, oxigenul molecular și L-arginină [86]. Toate izoenzimele eNOS catalizează transferul de electroni flavin mediat de la C-terminal legat NADPH la site-ul hem al N-terminal. Calmodulina (CAM), care este activată de calciu, se cuplează la eNOS și crește atât transferul de electroni în domeniul reductază (de la NADPH la flavonozii), dar și transferul de electroni din domeniul reductazei la site-ul hem al domeniului oxigenazei [87]. La site-ul hem, electronii sunt utilizați pentru a reduce și a activa O₂, în scopul de a produce NO prin oxidarea în două etape a L-argininei. La prima etapă, eNOS hidroxilează L-arginina la N ω -hidroxi-L-arginină (care rămâne în mare parte legat la enzima). În a doua etapă, eNOS oxidează N-hidroxi-L-arginina în citrulină și NO. Procesul necesită legarea eNOS de tetrahidrobiopterină (BH₄), când BH₄ este legată de eNOS, enzima este considerată "cuplată" [88, 89].

NO sintetizat difuzează din endoteliul vascular în celulele musculaturii netede, manifestându-și efectele care sunt deosebit de complexe. Astfel NO determină relaxarea celulelor musculare netede, prin activarea guanilat ciclazei solubile, care la rândul său produce 3',5'-guanozin-monofosfatul ciclic (GMPc) intracelular, cu reducerea disponibilului de calciu în citozol și instalarea vasodilatației dependente de endoteliu. cGMP determină intracelular activarea proteinkinazelor cGMP-dependente (de ex., proteinkinaza G), fosforilarea unor proteine reglatoare și modularea funcției unor canale ionice. Un alt aspect important al acțiunii NO se referă la scăderea motilității celulelor netede vasculare (inhibarea proliferării și migrării celulelor musculare netede) [90, 91].

Difuzia luminală a oxidului nitric îi conferă un spectru larg de acțiuni, care se manifestă prin menținerea integrității vasculare: previne producerea endotelinei I, inhibă proprietățile fibrotice ale angiotensinei II și endotelinei I, suprimă factorul de transcripție nuclear cu rol pro-inflamator (NF- κ B). Adicional acțiunii antiinflamatorii, oxidul nitric (NO) are proprietăți antiaterosclerotice potente și funcționează în tandem cu prostaciclina-2 (PGI₂) inhibând agregarea trombocitelor, reducând expresia moleculelor de adeziune, adeziunea și penetrarea macrofagelor [8, 92]. Există dovezi că molecula de NO exercită un feedback negativ asupra formării oxLDL [93].

Micșorarea biodisponibilității NO poate fi cauzată de mai mulți factori: blocarea cofactorilor necesari sintezei de eNOS, scăderea producției de eNOS, degradarea sau inactivarea în exces a NO de către speciile reactive ale oxigenului, dar principala cauză a reducerii

biodisponibilității NO în bolile cardiovasculare se atribuie amplificării stresului oxidativ. Majorarea producției SRO poate declanșa o decuplare a eNOS, prin oxidarea BH₄ și creșterea NADH/NADPH [94, 95]. În rezultat electronii sunt redirecționați către O₂ (și nu către L-arginină), formându-se superoxidul (O₂⁻). La rândul său superoxidul consumă NO, formând peroxinitritul (ONOO⁻), care poate în continuare să oxideze BH₄, ceea ce cauzează decuplarea eNOS, cu perturbarea ulterioară a fluxului de electroni în interiorul enzimei. eNOS decuplată convertește O₂ în superoxid (O₂⁻), formându-se un cerc vicios. Anionul superoxid este principalul radical care anihilează NO, neutralizându-i capacitatea vasodilatatoare și antiagregantă plachetară (deoarece odată cu pierderea integrității endoteliale matricea subendotelială trombogenă este expusă plachetelor circulante și factorilor coagulării). În rezultatul reacției oxidative cantitatea de NO scade, iar peroxinitritul format are efecte toxice și poate deregla activitatea unor proteine cu rol crucial, a lipidelor (oxidarea lipoproteinelor cu densitate mică) și acidului dezoxiribonucleic prin reacții de nitrare și oxidare, totodată induce apoptoza celulară și chiar necroza la concentrații mari [96, 97].

Deficitul de NO bioactiv indus atât de scăderea sintezei NO cât și de inactivarea sa de către SRO este asociat cu amplificarea activității substanțelor vasoconstrictoare. Endotelinele (ET-1, ET-2 și ET-3) sunt polipeptide sintetizate de endoteliu, care induc vasoconstricție prelungită spre deosebire de factorii vasodilatatori care au acțiuni de scurtă durată. Aceste polipeptide mai posedă efect proliferativ asupra celulelor musculare netede și induc remodelarea vasculară prin intermediul unor receptori celulari specifici (ET-A și ET-B). Secreția lor este stimulată de trombină, adrenalină, angiotensina II, oxLDL și citokinele proinflamatorii [98].

Astfel disfuncția endotelială cauzată de SRO, caracterizată printr-o pierdere a bioactivității NO și creșterea activității elementelor vasoconstrictoare, apare de timpuriu în dezvoltarea aterosclerozei și determină complicații cardiovasculare ulterioare [47].

Statusul inflamator și PCR. Răspunsul inflamator reprezintă factorul strategic responsabil de inițierea, evoluția și progresia aterosclerozei. Astfel, s-au raportat interacțiuni directe între LDL-C și activarea inflamatorie. Modificarea oxidativă a LDL-C poate evoca un răspuns inflamator puternic, în timp ce activarea inflamatorie cauzează dereglarea redox și suprareglarea receptorului-1 lectin al lipoproteinelor cu densitate joasă oxidate (LOX-1) și promovează absorbția LDL-C în interiorul peretelui arterial [99, 100].

Evidențele din literatură confirmă faptul că biomarkerul specific al inflamației proteina C reactivă (PCR), care este un reactant de fază acută produs în ficat și fiind exprimat în celulele musculare netede ale arterelor afectate de ateroscleroză, este implicat în multe aspecte ale

aterogenezei [101]. PCR în rolul său ca marker inflamator, a evoluat, reprezentând un predictor relevant al evenimentelor cardiovasculare viitoare [102].

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

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

Un nivel al PCRhs >3 mg/L poate avea un rol predictiv la pacienții cu boală coronariană stabilă, iar în cazul sindromului coronarian acut predictivă poate fi valoarea markerului >10,0 mg/L [103].

Studii experimentale recente raportează despre acțiunea proaterogenă a PCR, exercitată în special la nivelul peretelui arterial și a celulelor inflamatorii [104]. Potrivit conceptului contemporan, proteina C reactivă atenuiază sinteza oxidului nitric, acționează protrombotic și potențiază acțiunea detrimentală a stresului oxidativ. Studiul efectuat de R. Bisioendial și colabor. a demonstrat, că administrarea proteinei C reactive la voluntari a provocat un răspuns inflamator notabil asociat cu o creștere vădită a markerilor disfuncției endoteliale. Administrarea antioxidantilor s-a manifestat prin inhibarea acestor procese [105].

Reieșind din evidențele bibliografice conchidem că stresul oxidativ în tandem cu răspunsul inflamator și disfuncția endotelială, reprezintă un proces polivalent cu impact notabil asupra evoluției aterosclerozei, iar markerii specifici dețin un rol predictor în plan diagnostic și de estimare a pronosticului.

1.2. Evoluția stresului oxidativ după intervenția coronariană percutană

Intervenția coronariană percutană reprezintă o abordare elegantă a aterosclerozei, dar injuria vasculară indusă de implantarea stentului este urmată de degradarea și micșorarea biodisponibilității oxidului nitric. Denudarea endoteliului vascular se asociază cu decuplarea eNOS, care ulterior devine o sursă de radicali liberi ai oxigenului [106]. Generarea sporită a SRO cauzează injuria biochimică și provoacă proliferarea celulelor musculare netede (CMN), oxidarea lipidelor, activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, care în ansamblu sporesc riscul dezvoltării restenozei postintervenționale și a neoaterosclerozei [107, 108].

Sub un alt aspect, endoteliul regenerativ imatur la pacienții după stentare suferă de o deficiență cantitativă de NO, deoarece funcționează doar calea sistemului proteinei Gq, care este mai lentă, calea sistemului proteinei Gi fiind anulată, endoteliul regenerativ disfuncțional fiind responsabil de modificările cantitative ale NO. Aceste modificări se datorează faptului că

turnoverul celulelor endoteliale este accelerat, cauzând senilitatea celulelor și alterări fenotipice, care includ modificări disfuncționale ale proteinei G_i (fiind suspendată cuplarea G_i -eNOS), activarea dereglată a ciclooxigenazei (COX), ca consecință sporește producerea prostaglandinelor vasoconstrictoare endoteliiu-dependente și a speciilor reactive ale oxigenului. Acumularea modificărilor oxidative a proteinelor mitocondriale amplifică stresul oxidativ celular cu activarea tangențială a factorului nuclear cu rol proinflamator κB , care induce transcripția unei game variate de gene inflamatorii și diminuează biodisponibilitatea NO, accentuând disfuncția endotelială (figura 1.2) [8, 20].

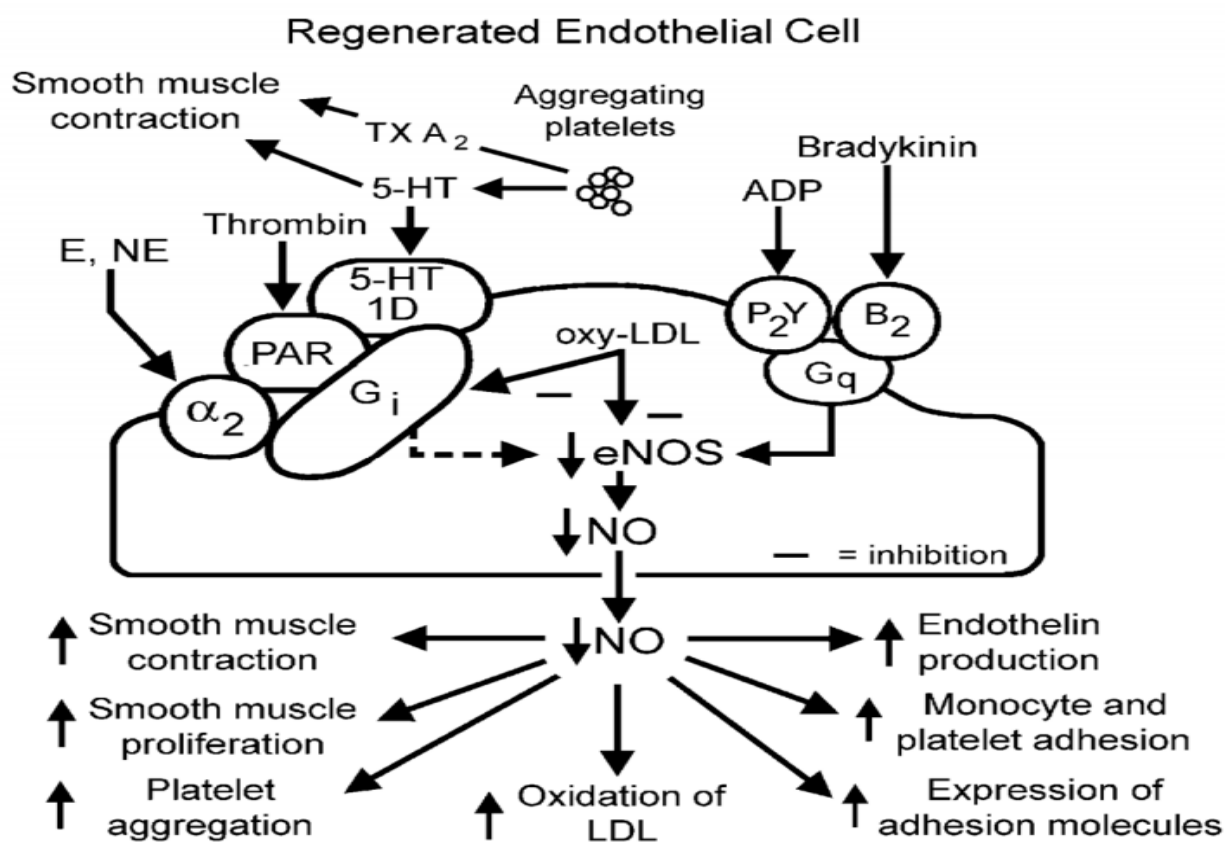


Fig. 1.2. Sinteza oxidului nitric în celulele endoteliale regenerative

Sursa: [20]

Regenerarea endotelială constituie un element crucial pentru diminuarea stenozei arteriale secundare injuriei post-angioplastie prin stentare. Deoarece abilitatea migratoare și proliferativă a celulelor endoteliale mature din jurul stentului implantat este redusă, consecutiv repararea endotelială este insuficientă, astfel sunt stimulate mecanisme alternative, datorită cărora regenerarea endotelială se realizează cu celule progenitoare endoteliale (CPE). Ca consecință a

injuriei arteriale, CPE se mobilizează, contribuind la regenerare și la restaurarea funcției endoteliale, ceea ce determină micșorarea hiperplaziei intinale. S-a stabilit că oxidul nitric deține un rol primordial în regenerarea vasculară deoarece determină mobilizarea CPE. Rezultatele unui studiu experimental au dezvăluit reducerea semnificativă a mobilizării CPE în cazul inactivării eNOS [109, 110].

Totodată unele substrate patofiziologice, în special, inflamația cronică și stresul oxidativ pot influența negativ celulele stem progenitoare, ghidându-le să urmeze căi pro-inflamatorii și pro-aterogenetice, cu diferențierea ulterioară spre celule imune, care se cantonează la nivelul endoteliului și se transformă în celule musculare netede cu potențial de generare a neointimei. Proteina C reactivă, markerul răspunsului inflamator, eliberată excesiv în sânge reduce capacitatea sistemului antioxidant, activează stresul oxidativ și alterează procesul de reendotelizare prin inducerea apoptozei celulelor endoteliale progenitoare [111, 112].

Studiul realizat de Xu Y.L. și colab. a stabilit conexiunea dintre biomarkerul inflamației PCRhs și progresia leziunilor coronariene non-țintă, de novo la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși angioplastiei coronariene cu implant de stent. Datele obținute au corespuns cu rezultatele studiilor anterioare, confirmând faptul, că nivelurile plasmatice înalte ale PCRhs reprezintă un predictor independent al progresiei rapide a leziunilor non-țintă, de novo, la pacienții cu angină pectorală stabilă după implantare de stent [113].

Rezultatele unui alt studiu indică faptul că, nivelul plasmatic al PCRhs poate prezice, în mod independent, restenoza intra-stent la pacienții cu boală coronariană stabilă după implantarea DES, ceea ce denotă posibilitatea implicării răspunsului inflamator sistemic cronic în patogeneza restenozei intra-stent [114]. Autorii unei cercetări au oferit dovezi privind rolul predictiv al PCRhs la distanța de 9 luni de la angioplastia coronariană, astfel nivelurile înalte a PCRhs s-au asociat cu o rată mai mare a restenozei intra-stent [115].

Totodată, carența NO, indusă de injuria vasculară asociată PCI, se soldează cu creșterea motilității celulelor musculare netede, expansiunea neointimei reprezentând principala cauză a restenozei [116]. Acest proces este determinat și de transformarea fenotipică a CMN în asociere cu răspunsul inflamator al peretelui vascular [117, 118]. CMN se transformă din celule contractile în celule fenotipic modificate, cu capacități migratorii, proliferative și secretorii, manifestate prin sinteza citokinelor proinflamatorii, proteazelor, factorilor de creștere și cu acțiune mitotică, activatori ai apoptozei; concomitent se atestă degradarea matricei extracelulare [119].

Unul din mecanismele care influențează expansiunea neointimei în continuare, ar fi endotelizarea insuficientă. Endoteliul regenerativ nu posedă abilități de sinteză a moleculelor inhibitoare a motilității CMN și a moleculelor cu capacități anticoagulante și fibrinolitice.

Scăderea biodisponibilității NO declanșează expresia metaloproteinazelor (MMP), care facilitează contactul dintre elementele sanguine și cele ale neointimei, cauzând infiltrarea masivă a macrofagelor și stimularea în continuare a transformării CMN în fenotipul proliferativ. În consecință se produce expansiunea neointimei, cu stenoza repetată a lumenului arterial și riscul apariției trombozei [120, 121]. Datele din literatură mărturisesc despre corelația directă dintre nivelurile circulante înalte ale MMP2, VCAM-1 și dezvoltarea restenozei intra-stent la pacienții supuși angioplastiei coronariene [122].

Studiul realizat de Van Beusekom H.M.M. și colab. a comunicat despre faptul că, endotelizarea în cazul implantării stenturilor metalice (BMS), se asociază cu creșterea hiperplaziei intimale, sporind riscul dezvoltării restenozei intra-stent [123]. Un grup de cercetători au evaluat particularitățile restenozei intra-stent în dependență de tipul stentului. La finalul studiului ei au constatat că restenoză după DES-implantare a fost mai frecvent focală comparativ cu cea după BMS. Țesut restenotic intra-DES și intra-BMS a fost compus în principal din celule musculare netede cu diferite fenotipuri și o rată proliferativă scăzută. Prezența CMN cu diferite fenotipuri, indică diversitatea mecanismelor implicate în procesul de restenoză, care corelează cu tipul stentului [124].

Înlocuirea stenturilor BMS cu stenturi DES a redus dramatic ponderea restenozei intra-stent, dar s-a majorat rata de tromboză intrastent foarte tardivă (>1 an post-implantare). La subiecții sănătoși celulele endoteliale constituie o barieră eficientă împotriva trombozelor, inflamației și absorbției lipoproteinelor cu densitate joasă, situația fiind diferită în cazul endoteliului care a regenerat după intervenția coronariană percutană, deoarece acest țesut regenerativ devine incompetent în ceea ce privește integritatea, fiind intersectat de sectoare cu celule imature, funcția cărora este dereglată, ce se reflectă prin reducerea expresiei moleculelor antitrombotice, și o scădere vădită a producției de oxid nitric. Reendotelizarea arterială întârziată și insuficientă, este cauza primară a trombozei tardive (1 lună-1 an post-implantare) și foarte tardive după implantarea stenturilor. Deprecierea vasorelaxării în segmentele nestentate proximale și distale ale arterelor coronare stentate este mai severă în cazul stenturilor DES decât stenturilor BMS, iar dereglările de circulație induse de stent amplifică stresul de foarfecă spațiotemporal complex, care poate contribui, la creșterea trombogenicității și inflamației. Endoteliul incompetent favorizează apariția trombozei intra-stent și dezvoltarea neoaterosclerozei intra-stent [125].

În corespundere cu propunerile experților trombozele intra-stent se clasifică în: precoce (0-30 zile), tardive (>30 zile), foarte tardive (>12 luni). Apariția trombozei precoce a stentului după PCI pentru pacienții care se prezintă cu sindrom coronarian acut (SCA), rămâne o problemă clinică în pofida progreselor înregistrate. Cercetarea derulată de Nakano M. și colab. a scos în

evidență faptul că tromboza precoce intra-stent se datorează, în unele cazuri, implantării suboptimale sau poziționării incomplete a stentului, sugerând că îmbunătățirea tehnicii de implantare și rafinamentul de proiectare a stentului poate îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții cu SCA [126].

Comparativ cu geneza procesului aterosclerotic a arterelor coronare native care se dezvoltă pe parcursul mai multor decade, neoateroscleroza poate evolua rapid, această perioadă fiind de câteva luni sau ani de la momentul implantării stentului. Un mecanism posibil ar fi eliberarea de către celulele musculare netede vasculare, fenotipic modificate, a proteoglicanilor, care facilitează sechestrarea lipoproteinelor, grație expresiei receptorilor specifici de captare, fapt ce contribuie la accentuarea aterogenității și formarea celulelor spumoase pe baza CMN, tangențial cu majorarea expresiei citokinelor proinflamatorii și progresia răspunsului inflamator. Histologic, neoateroscleroza se caracterizează prin acumularea în neointimă a macrofagelor spumoase încărcate cu lipide, cu sau fără formarea nucleului necrotic. Neoateroscleroza intra-stent reprezintă un factor determinant în patogeneza complicațiilor vasculare tardive, cum ar fi tromboza stentului și restenoza intra-stent foarte tarzie [127, 128]. Procesul de neoateroscleroză se dezvoltă mai rapid și mai frecvent după implantarea de stenturi DES decât stenturi BMS [129].

Studiul efectuat de Nakazawa G și colab. a dezvăluit unele particularități privind evoluția neoaterosclerozei după o perioadă mai mare de 30 zile post PCI. Astfel s-a constatat că rata leziunilor neoaterosclerotice a fost de 2 ori mai înaltă în cazul stenturilor DES comparativ cu BMS. De asemenea și perioada apariției leziunilor a fost mai scurtă pentru DES (în medie 420 zile) față de BMS (2.160 zile). Leziunile instabile obiectivate prin fibroateromă cu capișon subțire sau ruptura plăcii, au fost mai frecvente în cazul implantării BMS (7,4%) vs DES (3,1%); dar acestea s-au manifestat mai precoce: la un interval de 1,5 ani pentru DES și la o perioadă de 6,1 ani pentru BMS. Factorii determinanți independenți ai neoaterosclerozei au reprezentat vârstă mai tânără și plăci instabile subiacente [130].

Ținând cont de evoluția rapidă în cazul stenturilor DES, depistarea precoce a neoaterosclerozei poate fi benefică pentru îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung a pacienților cu implantarea DES [131]. Tomografia optică coerentă (OCT) este o metodă imagistică invazivă, care permite vizualizarea și evaluarea detaliată a caracteristicilor morfologice ale neointimei după implantarea stentului, inclusiv decelarea neoaterosclerozei [132].

Evidențele relatate dezvăluie faptul că, implantarea de stenturi DES nu s-a asociat cu un endpoint cardiovascular mai bun pe termen lung. Acest lucru fiind explicat prin disfuncția endotelială DES-indusă. Decuplarea eNOS poate fi considerată o cauză majoră a disfuncției endoteliale, deoarece este însoțită de creșterea generării intravasculare a SRO și micșorarea

biodisponibilității NO. Conform evidențelor unui studiu realizat de R.P. Juni și colab., s-a stabilit că în cazul implantării stenturilor DES decuplarea eNOS a fost mai pronunțată în faza subacută după DES implantare (prima săptămână post PCI) și s-a asociat cu o creștere semnificativă a generării de superoxid, aceste rezultate confirmând că decuplarea eNOS este parte a patogenezei disfuncției endoteliale DES-indusă [133].

Totodată unele surse din literatură elucidează anumite particularități privind stenturile DES, dezvăluind faptul că implantarea stenturilor de prima generație-DES (paclitaxel) s-a asociat cu o funcție vasomotorie coronariană anormală, comparativ cu stenturile metalice, sugerându-se că cauza ar fi expresia redusă în endoteliu imatur a eNOS. În cadrul acestui studiu experimental a fost evaluat indicele endotelizării, expresia eNOS și răspunsul vasomotor al endoteliului la medicamente dependente de endoteliul, după BMS și DES implantare. Coronarografia cantitativă s-a realizat după 28 zile pentru a evalua răspunsul vasomotor (după perfuzia intracoronariană de acetilcolină), prin măsurarea diametrului vasului distal de stentul implantat, ulterior fiind comparat cu statutul bazal. La finalul studiului s-a stabilit că implantarea DES s-a asociat cu pierderea endotelizării funcționale precum și cu o funcție vasomotorie coronariană anormală [134].

Autorii unui alt studiu au înaintat ipoteza că beneficiul stenturilor DES pentru a reduce restenoza este parțial compensat de vindecare endotelială întârziată din cauza resorbției polimerului. În cadrul acestui studiu au fost implantate stenturi metalice acoperite cu ciglitazonă (un agonist al receptorilor peroxizomilor gamma activat de proliferator) și stenturi DES (everolimus), fiind cuantificată proliferarea neointimei prin OCT. La perioada de 28 de zile acoperirea endotelială a fost completă în ambele grupuri de stenturi, iar la 90 de zile aria de proliferare intra- stent a fost semnificativ mai mică în cadrul stenturilor cu ciglitazonă comparativ cu stenturi DES (everolimus). Studiul dat a prezentat argumente, că stenturile cu ciglitazonă inhibă mai puternic proliferarea neointimei comparativ cu stenturile DES [135].

Analiza studiilor descrise sugerează că injuria vasculară indusă de implantarea stentului este urmată de degradarea și micșorarea biodisponibilității NO, prin aceasta contribuind la progresia disfuncției endoteliale, promovarea expresiei la nivelul vasului a citokinelor și moleculelor de adeziune. Întreținerea unui endoteliu funcțional competent este critică pentru reducerea ratei complicațiilor cardiovasculare majore după angioplastia coronariană cu implant de stent. În acest context se impune necesitatea identificării unor strategii terapeutice capabile să mențină echilibrul fiziologic vascular pe termen lung, prin neutralizarea elementelor cu impact negativ implicate în geneza repercusiunilor patologice postintervenționale.

1.3. Proprietățile heterogene ale nebivololului

Nebivololul (α , α' = -[iminodimethylene]bis[6-fluoro-2-chrommethanol]) este un β -blocant ultracardioselectiv de generația a treia, cu afinitate pentru receptorii β_1 adrenergici și neutralitate asupra receptorilor α , deasemenea este înzestrat cu proprietăți adiționale față de caracteristicile de blocare adrenergică. Efectele pleiotrope ale nebivololului sunt proiectate pe mai multe verigi patogenetice importante ale patologiei vasculare și cardiace, care în fond însumă:

- efectul antioxidant manifestat, în special, prin neutralizarea directă a SRO
- efectul vasodilatator modulat pe calea sistemului L arginină/oxid nitric
- efectul antiaterosclerotic
- acțiunea antifibrotică realizată prin inhibarea enzimelor ACE/ACE2 responsabile de sinteza angiotensinei II
- efectul antiproliferativ
- acțiunea antitrombotică
- efectul antiinflamator
- efectul metabolic neutru (nu influențează negativ metabolismul lipidic și glucidic)

Nebivololul posedă proprietăți antioxidante accentuate, care pot avea un impact profund pe fiziopatologia și progresia bolilor cardiovasculare [136]. Sinteza datelor din literatură confirmă capacitățile antioxidante ale nebivololului, care se manifestă prin inactivarea SRO, într-o manieră receptor-independentă, prin interacțiunea directă cu radicalii liberi. Prin neutralizarea SRO, nebivololul nu reduce doar stresul oxidativ, dar, de asemenea, sporește biodisponibilitate NO. Stimularea eNOS și inactivarea SRO îi permite nebivololului să asigure o protecție cardiovasculară adițional acțiunii β_1 - antagonistă [137].

Potrivit ipotezei lansate de Mollnau H. și colab., speciilor reactive ale oxigenului, în special anionului superoxid îi revine rolul cheie în degradarea și diminuarea biodisponibilității NO, astfel îmbunătățirea disfuncției endoteliale, poate fi secundară inhibării enzimelor producătoare de superoxid, cum ar fi nicotinamidifosfat (NADPH) oxidaza, sau recuplarea eNOS. Studiul inițiat de cercetători a oferit dovezi elocvente, că administrarea nebivololului îmbunătățește funcția endotelială, diminuează producția vasculară de superoxid și previne eNOS decuplarea, reduce infiltrarea vasculară a macrofagelor și inhibă producția superoxidului dependentă de NADPH oxidaza în neutrofilele izolate într-un model experimental de hiperlipidemie [138].

În acelaș context, efectele nebivololului asupra eliberării oxidului nitric endotelial, superoxidului și peroxinitritului au fost studiate de către Mason R.P. și colab., în celulele

endoteliale izolate din artera iliacă de la americani de aceeași vârstă, dar rase diferite. Rata eliberării de NO a fost de 5 ori mai lentă la subiecții de rasă negroidă decât la subiecții albi, în timp ce rata eliberării în cazul superoxidului a fost de 2 ori mai accelerată, iar pentru peroxinitrit de 4 ori mai rapidă la rasa negroidă. Pre-tratamentul cu nebivolol a restaurat biodisponibilitatea NO în celulele endoteliale ale donatorilor negroizi cu reducerea concomitentă a superoxidului și peroxinitritului, similar cu nivelurile din endoteliul subiecților albi, iar administrarea atenololului nu a influențat markerii evaluați [139].

Mason R.P. și colab. au continuat cercetările în acest domeniu efectuând un studiu experimental, care a demonstrat că nebivololul reduce disfuncția endotelială printr-un mecanism antioxidant puternic atribuit interacțiunii sale fizico-chimice cu membrana, independent de activitatea beta1-blocantă. Acest mecanism presupune inhibarea decuplării eNOS, ceea ce facilitează creșterea biodisponibilității NO și micșorarea ONOO. Efectele antioxidante ale nebivololului și enantiomerilor săi nu au fost reproduse de atenolol [140].

Belenkov Iu.N. și colab. (2011) au efectuat o cercetare scopul căreia a fost de a evalua efectele antioxidante ale nebivololului la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa I-III NYHA de geneză ischemică asociată sau nu cu diabet zaharat tip 2. La distanța de opt luni de la inițierea tratamentului s-a observat ameliorarea semnificativă a statusului clinic al pacienților în ambele grupuri, confirmat prin creșterea toleranței la efort fizic. Concomitent în ambele branșe s-a determinat creșterea plasmatică a rezistenței oxidative (confirmată prin reducerea peroxidării lipidelor) și sporirea protecției antioxidante manifestată prin elevarea SH-grupurilor. Aceste argumente au consolidat conceptul că nebivololul contribuie la inversarea evoluției modificărilor oxidative la pacienții cu insuficiență cardiacă de geneză ischemică [141].

Cercetarea realizată de Karabacak M. și colab. a prezentat dovezi similare privind activitatea antioxidantă a nebivololului echivalentă cu cea a carvedilolului la pacienții cu insuficiență cardiacă non-ischemică [142].

Autorii unui studiu experimental au demonstrat că terapia cu nebivolol, spre deosebire de metoprolol succinat, inhibă activarea NADPH oxidazei, îmbunătățește vasorelaxarea dependentă de endoteliu, stimulează creșterea celulelor progenitoare endoteliale și ameliorează disfuncția VS după 4 săptămâni de la infarctul miocardic(IM). Nebivololul a avut un efect inhibitor semnificativ mai pronunțat asupra hipertrofiei cardiomiocitelor după IM, comparativ cu metoprololul [143].

Determinarea biomarkerilor stresului oxidativ la pacienții cu sindrom cardiac-X a dezvăluit activitatea mieloperoxidazei (MPO) și nivelul DAM semnificativ înalte, dar activitatea SOD și nivelurile NOx (nitrați+nitriți) semnificativ mai mici comparativ cu paternul de referință.

Tratamentul cu nebivolol cu durata de 12 săptămâni, a determinat reducerea semnificativă a activității MPO și a nivelului DAM; iar activitatea SOD și nivelurile de NOx au crescut semnificativ, însă parametrii studiați nu au suportat modificări în grupul subiecților care au administrat metoprolol [144].

Sunt oportune evidențele unui studiu recent inițiat de Mercanoglu G. și colab. (2015), scopul căruia a fost de a evalua efectele administrării nebivololului într-un model experimental de infarct miocardic. Rezultatele obținute au dezvăluit, că administrarea nebivololului a indus reducerea stresului oxidativ, care s-a manifestat prin sporirea activității SOD, urmată de scăderea nivelului DAM și ONOO-. Concomitent s-a înregistrat îmbunătățirea parametrilor anatomici (volumul ventriculului stâng și masa cardiacă) în paralel cu ameliorarea funcției cardiace globale. Autorii au concluzionat că nebivololul favorizează remodelarea pozitivă a VS și reduce stresul oxidativ după infarctul miocardic acut, mecanism mediat pe calea sistemului NO [145].

Cercetarea realizată de Heeba G.H. și colab. a dezvăluit efectul neuroprotector al nebivololului împotriva injuriei cerebrale de tip ischemie/reperfuzie la șobolani. Această acțiune s-a manifestat prin creșterea expresiei eNOS și inhibarea injuriei induse de stresul oxidativ [146].

Sub un alt aspect M.T. Hekim și colab., au efectuat un studiu analizând efectele antioxidante ale nebivololului și carvedilolului în cazul inducerii nefropatiei de contrast într-un model experimental, reieșind din considerentele că utilizarea mai răspândită a cateterismului cardiac invaziv cu scop diagnostic și terapeutic a determinat majorarea ratei nefropatiei de contrast datorată administrării materialului de contrast. Mecanismele patogenetice posibile ar fi: leziunea de reperfuzie prin formarea radicalilor liberi și a stresului oxidativ, disfuncția endotelială reflectată prin creșterea nivelurilor endotelinei și micșorarea producerii oxidului nitric. Evidențele acumulate în cadrul studiului au obiectivat micșorarea nivelului DAM, iar activitatea SOD și AAT au crescut în mod similar în cazul ambelor regimuri farmacologice, fiind confirmate proprietățile antioxidante atât a nebivololului cât și a carvedilolului [147].

S-au observat tendințe similare și în cadrul unei cercetări, care a avut scopul de a compara eficacitatea utilizării pretratamentului cu nebivolol versus N-acetylcysteină, pentru prevenirea nefropatiei de contrast la pacienții supuși angiografiei coronariene. Cercetarea respectivă a furnizat argumente privind beneficiul echivalent al pretratamentului cu nebivolol vs N-acetylcysteină în reducerea nefropatiei de contrast indusă de coronarografie [148]. Studiile descrise sugerează că nebivololul reduce intensitatea stresului oxidativ print-un spectru vast de mecanisme:

- nebivololul este un scavenger direct al SRO, în special al anionului superoxid,
- inhibă activitatea NADPH oxidazei,

- previne eNOS decuplarea,
- stabilizează calea de semnalizare NO/cGMP/cGK.

Abilitatea nebivololului de a produce vasodilatație endotelială a fost studiată de Gao și colab., demonstrând că vasodilatația dependentă de doza nebivololului este abolită după îndepărtarea endoteliului sau inhibarea eNOS [149]. Aceste efecte se datorează structurii chimice a nebivololului, care prezintă o mixtură racemică alcătuită din 2 enantiomeri: D-nebivolol și L-nebivolol, fiind unicul betablocant care combină blocada beta 1 selectivă cu proprietățile vasodilatatorii mediate prin calea L - arginină/oxid nitric [150]. Mixtura în raport de 1:1 a celor doi enantiomeri este denumită D-L nebivolol și fiecare dintre cei 2 constituenți au o activitate farmacologică diferită. Astfel, D-nebivololul este responsabil de antagonizarea β_1 selectivă, oferind cea mai mare beta 1 selectivitate; iar L- nebivololul produce vasodilatația dependentă de endoteliu prin eliberare de NO, oferind o acțiune vasodilatatoare periferică unică și îmbunătățește în mod substanțial disfuncția endotelială. Nebivololul și/sau metaboliții săi posedă efecte stimulatorii directe asupra activității sintazei oxidului nitric izoforma endotelială (eNOS) [151].

Această structură complexă a nebivololului îi conferă un spectru vast de proprietăți heterogene comparativ cu alte preparate din clasa respectivă. Beta-1 selectivitatea nebivololului o depășește pe cea a bisoprololului și atenololului. Bisoprolol posedă beta-1 selectivitate mai mare decât atenolol, producând mai puțin vasoconstricția vaselor rezistente [152]. Nebivololul prin activarea traseului L-arginină/ NO produce vasodilatație și anulează rezistența vasculară [153].

Într-un studiu dublu-orb randomizat la pacienți hipertensivi, Tzemos și colab. a demonstrat că, efectele antihipertensive ale nebivololului au fost comparabile cu cele ale atenololului, totodată terapia cu nebivolol s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ înaltă a funcției endoteliale NO mediată [154].

Tendințe similare s-au conturat în studiul efectuat de Lekakis și colab., în care autorii au comparat efectul atenololului 50 mg cu al nebivololului 5 mg într-un regim de tratament de patru săptămâni, la final s-a constatat că atenololul nu a avut nici un efect asupra funcției endoteliale, în timp ce nebivololul a condus la o creștere statistic semnificativă a valorilor vasodilatației mediate de flux (FMD) [155].

Proprietățile antioxidante și vasodilatatorii ale nebivololului și carvedilolului au fost evaluate la pacienții hipertensivi, fiind demonstrat faptul că ambele beta-blocante posedă un efect antihipertensiv eficient. Cercetătorii au conchis că carvedilolul ar putea să medieze aceste efecte printr-o creștere a capacității antioxidante, iar nebivololul prin sporirea concentrației NO [156].

Cu toate că nebivololul nu posedă activitate simpatomimetică intrinsecă, acțiunea agonistă pe β_3 -receptorii, explică efectele sale endoteliotrope, exprimate prin stimularea sintezei și sporirea

biodisponibilității NO. Acest concept presupune cuplarea directă a nebivololului la β_3 -receptorii (care determină creșterea calciului intracelular, activând astfel eNOS) și/sau stimularea efluxului endotelial al adenosin trifosfatului (figura 1.3). Mecanismul posibil declanșat de activarea β_3 -receptorilor a fost confirmat de rezultatele unui studiu care a oferit dovezi privind capacitatea nebivololului de a induce vasodilatația patului coronarian microvascular, prin intermediul factorului hiperpolarizator endotelium-dependent și NO, acest efect fiind abolit în cazul inhibării eNOS sau blocării β_3 -receptorilor [157].

Ulterior Dessy C. și colab. au identificat în microarteriile coronare umane β_3 -adrenoreceptorii endoteliali, care mediază relaxarea endotelium- și NO-dependentă, și au emis ipoteza că nebivololul activează acești β_3 -adrenoreceptori. Aceste constatări i-a determinat pe autori să deruleze o cercetare experimentală, care a confirmat că nebivololul dilată microarteriile coronare printr-un efect agonist asupra β_3 -adrenoreceptorilor endoteliali, urmat de eliberarea NO și promovarea neoangiogenezei. Aceste proprietăți pot fi benefice în tratamentul bolilor ischemice și a insuficienței cardiace, prin conservarea rezervei coronariene [158].

În acest sens, evidențe similare s-au evidențiat într-un studiu efectuat pe celulele umane din vena ombilicală, rezultatele acestei cercetări au sugerat că activarea eNOS indusă de nebivolol se produce prin stimularea receptorilor β_3 –adrenergici și a receptorilor pentru estrogen [159]. Unele similarități în structura chimică a nebivololului cu hormonii estrogeni sugerează un mecanism de acțiune vasotropă a preparatului. Investigații comparative efectuate pe inele de aortă de șobolan au stabilit că estradiolul relaxează vasul cu endoteliul intact, care este în parte abolită prin acțiunea antagonistului specific al receptorului de estrogen, ICI 182780. Remarcabil că acest antagonist a diminuat și vasorelaxarea indusă de către nebivolol. Deci, se poate concluziona că acțiunea vasorelaxantă endotelium-dependentă a blocantului beta 1-adrenergic este mediată și prin receptorii pentru estradiol cantonați pe endoteliu [160].

S-a demonstrat că nebivololul micșorează nivelul extracelular al adenosin trifosfatului (ATP) și majorează nivelurile endoteliale ale calciului prin intermediul P2Y- purinoreceptorilor și determină activarea dependentă de calciu a eNOS. Cuplarea eNOS asigură sinteza NO din aminoacidul L-arginină, iar sporirea biodisponibilității NO favorizează vasodilatația endotelium-dependentă (figura 1.3) [161, 136].

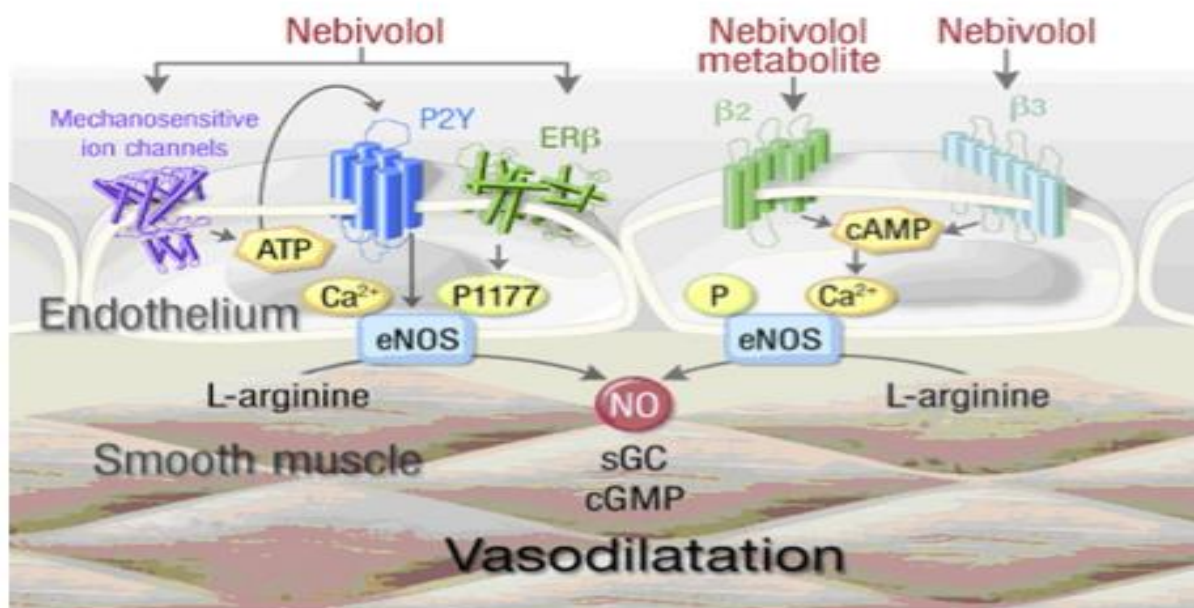


Fig. 1.3. Mecanismele generării oxidului nitric subiacente administrării nebivololului

Sursa [136]

De asemenea studiul realizat de Rozec B și colab. a demonstrat că nebivololul are capacitatea de a activa β_3 -receptorii dispuși la nivelul ventriculului uman. Efectul inotrop negativ dependent de NO al nebivololului asociat cu proprietățile sale vasodilatatoare, descrise anterior în arterele microcoronare umane, ar putea îmbunătăți echilibrul energetic al cordului. Aceste efecte descrise în studiile clinice existente, oferă explicații privind îmbunătățirea parametrilor hemodinamici la pacienții cu insuficiență cardiacă, după administrarea nebivololului [162].

Sub aspectul beneficiilor determinate de efectele pleiotrope, impactul administrării nebivololului a fost evaluat în studiu derulat de Wolf S.C. și colab., care a evidențiat faptul că tangențial selectivității cardiace și efectelor vasodilatatorii mediate de NO, nebivololul are capacități anti-inflamatorii, care s-au obiectivizat prin reducerea expresiei genelor proinflamatorii în celulele endoteliale și celulele musculare netede vasculare în vitro. In vivo, nebivololul a inhibat formarea de neointimă post PCI, prin reducerea proliferării celulelor musculare netede și acumulării de macrofage [163].

Conform relatărilor unei cercetări experimentale s-a determinat prin efectuarea analizei imunohistochimice că, administrarea nebivololului preîntâmpină proliferarea CMN în caz de injurie vasculară [164]. Tangențe similare s-au înregistrat într-o altă cercetare prin inhibarea formării de neointimă pe fondal de tratament cu nebivolol, într-un model murin de leziune

vasculară [165]. Unii autori raportează date elocvente privitor la faptul că administrarea nebivololului micșorează rata restenozei până la 28% comparativ cu 44,7% înregistrate în cadrul grupului de control la pacienții supuși angioplastiei [166].

Un alt studiu realizat Brehm B.R. și colab. a demonstrat că beta-blocantele, cum ar fi propranololul, metoprololul și bisoprololul nu au avut nici un efect asupra proliferării celulare, dar nebivololul a oferit o reducere de până la 80% a proliferării celulelor endoteliale și celulelor musculare netede, tangențial s-a constatat că a inhibat accelerarea proliferării în prezența factorilor de creștere [167].

Pentru a stabili corelația dintre tratamentul cu nebivolol și procesul aterosclerotic, autorii unei cercetări experimentale au demonstrat necesitatea prezenței eNOS în endoteliu, pentru ca nebivololul să exercite potențialul său antiaterogenic. Mecanismele acțiunii antiaterogenice ale nebivololului includ creșterea eliberării vasculare de oxid nitric, îmbunătățirea funcției endoteliale și suprimarea infiltrației și activării inflamatorii a celulelor din placă. Referitor la efectul nebivololului asupra componenței plăcii aterosclerotice in situ unii autori raportează diminuarea numărului de macrofage și celule musculare netede [168].

Sunt oportune evidențele experimentale relatate de Pyka-Fosciak G. și colab., care au demonstrat că nebivololul suprimă progresia plăcii aterosclerotice prin reducerea semnificativă a dimensiunilor plăcilor aterosclerotice, micșorarea miezului necrotic, a conținutului de colagen, a macrofagelor și a densității celulelor T, a activității metaloproteinazelor matriciale. În schimb, medicamentul a îmbunătățit stabilitatea plăcii aterosclerotice, prin creșterea conținutului celulelor musculare netede în capșonul fibros al plăcii [169].

Un studiu realizat de Garbin U. și colab. a comunicat rezultate importante privind mecanismul antiaterogen al nebivololului, care s-a manifestat prin reducerea ICAM, P- și E-selectinei, deasemenea a diminuat în mod semnificativ stresul oxidativ indus de citokinele proinflamatorii TNF-alfa, IL-6, și a ET-1. Nebivololul a micșorat semnificativ expresia înaltă a genelor factorului tisular, unul din stimulii trombogenici principali, și expresia PAI-1 indusă de oxLDL [170].

O cercetare orientată spre investigarea efectelor pravastatinei și nebivololului asupra genezei la nivelul aortei de șobolan a procesului aterosclerotic, incluzând stresul oxidativ și inflamația, a evidențiat faptul, că atât nebivololul cât și pravastatina dispun de proprietăți antioxidante, exprimate prin diminuare stresului oxidativ indus de N ω -nitro-L-arginină metil ester (L-NAME) [171].

Analiza activității antitrombotice a nebivololului de către Kozlovski V.I. și colab. a furnizat date elocvente privind capacitatea nebivololului și a carvedilolului, de a induce efecte

anti-trombotice in vivo prin activarea căii COX-2/GI2, acest mecanism fiind independent de activitatea lor la nivelul receptorilor adrenergici [172].

Lixin Ma și colab. au derulat o cercetare experimentală, bazându-se pe evidențele bibliografice, care sugerează că angiotensina II contribuie la remodelarea țesutului miocardic și fibroza interstițială prin intermediul NADPH oxidazei, care mediază generarea stresului oxidativ responsabil de progresia insuficienței cardiace. Tratamentul cu nebivolol a restaurat funcția diastolică și a redus fibroza interstițială prin creșterea fosforilării 5'-AMP activat protein kinaza, și sinteza endotelială a NO, în asociere cu reducerea stresului oxidativ. Aceste rezultate confirmă că majorarea biodisponibilității NO prin tratamentul cu nebivolol ameliorează disfuncția diastolică prin reducerea stresul oxidativ miocardic, datorită creșterii 5'-AMP activat protein kinaza [173].

Autorii unui studiu experimental similar au constatat că administrarea nebivololului a diminuat stresul oxidativ cardiac, tangențial reducând fibroza cardiacă asociată. Scăderea stresului oxidativ a fost însoțită de reducerea angiotensinei II cardiace, care reflectă efectul potențial al nebivololului asupra ACE/ACE2, enzimele cheie implicate în formarea și metabolismul angiotensinei II, care contribuie la geneza hipertrofiei și fibrozei cardiace [174].

Evaluarea efectelor antiischemice a demonstrat, că administrarea nebivololului comparativ cu atenololul, mai eficient îmbunătățește toleranța la efort și timpul pînă la debutul anginei în timpul testului de efort la voluntarii sănătoși. Spre deosebire de atenolol, nebivololul nu scade capacitatea maximă și rezistența la efort, nu majorează în mod semnificativ efortul perceput [175].

Sub un alt aspect, studiu efectuat de Velasco A. și colab. a scos în evidență faptul, că metoprololul și nebivololul în mod echivalent au indus o reducere a tensiunii arteriale și a ritmului cardiac, dar metoprololul a atenuat în mod semnificativ creșterea volumului sanguin microvascular în timpul efortului la pacienții hipertensivi, acest fenomen fiind evitat pe fondalul tratamentului cu nebivolol [176].

Efectul hipotensor al nebivololului se realizează de către D-enantiomerul fiind potențiat de L- nebivolol, L-enantiomerul produce o scădere similară a tensiunii arteriale la doze mult mai mari, în combinație, acești 2 stereoizomeri ai nebivololului cooperează în determinarea impactului hemodinamic al medicamentului. Concomitent L-nebivololul reduce efectele inotrop negative ale D-nebivololului [177, 155].

Nebivolol posedă o lipofilitate înaltă și se absoarbe rapid, fiind metabolizat în ficat prin intermediul citocromului P450 2D6 (CYP2D6). Ca urmare a polimorfismelor genetice, activitatea CYP2D6 este variabilă, care se manifestă prin metaboliți intensi și slabi ale nebivololului. Timpul până la atingerea concentrației maxime este de 0,5 până la 2 ore, iar timpul de înjumătățire este de

11 ore la metaboliții intensi; iar pentru metaboliții slabi această perioadă este depășită cu 3 ore [178].

Studiul efectuat de Vinereanu D. și colab. pe un lot de pacienții cu hipertensiune arterială ușoară și moderată, a demonstrat la perioada de 6 luni beneficiile tratamentului antihipertensiv asupra funcției diastolice longitudinale a ventriculului stâng; rezultatele fiind semnificative pe fondal de tratament cu nebivolol comparativ cu metoprolol [179].

Diehl K.J. și colab. a raportat, în baza argumentelor acumulate pe parcursul unui studiu clinic, că nebivololul, dar nu și metoprololul, a redus tonusul vasoconstrictor mediat de endotelina-1 la pacienții hipertensivi [180]. Evidențele unei cercetări dezvăluie subtilitățile mecanismelor vasodilatatoare ale nebivololului, care presupune antagonizarea NG-monomethyl-L-arginină (LNMMA) [181].

Studii clinice randomizate mari și metaanalize au demonstrat că administrarea β -blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă diminuează mortalitatea și morbiditatea la 5 ani cu aproximativ 30%, prin reducerea paternului adrenergic, modularea echilibrului simpatovagal și ameliorarea performanței cardiace [182, 183].

Studiul SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), randomizat, dublu-orb, controlat placebo, a evaluat efectele nebivololului asupra mortalității și morbidității la pacienții vârstnici ≥ 70 ani, cu antecedente de insuficiență cardiacă. În brațul tratat cu nebivolol, acesta a fost administrat inițial în doza de 1,25 mg/zi, titrată în decurs de 16 săptămâni la o doză țintă de 10 mg/zi. Rezultatele obținute au demonstrat superioritatea nebivololului comparativ cu placebo în reducerea mortalității și spitalizării la bolnavii vârstnici cu insuficiență cardiacă. Aceste rezultate indică faptul că nebivololul are beneficii comparabile cu cele ale altor beta-blocante studiate în insuficiența cardiacă. Beneficiile tratamentului au apărut după 6 luni, iar reducerea riscului a crescut în cazul în care s-a continuat tratamentul. Beneficiile beta-blocadei au fost independente de fracția de ejeție inițială și s-au observat chiar și la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă sau funcția ventriculară conservată. Dovezile documentate în studiu au confirmat că nebivololul are efecte benefice asupra hemodinamicii și prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică, el antagonizează stimularea adrenergică excesivă la pacienții cu insuficiență cardiacă și poate încetini progresia bolii, inclusiv îmbunătățește fracția de ejeție a ventriculului stâng și capacitatea la efort. Rezultatele au sugerat, că nebivololul este un agent eficient și bine tolerat, cu beneficii suplimentare în afara celor tradiționale caracteristice beta-blocadei, care se datorează efectelor sale asupra eliberării de NO [184].

Seo G.W. și colab. au studiat impactul tratamentului cu carvedilol vs β blocantele β 1-selective (bisoprolol, metoprolol și nebivolol) pe un lot de 7,863 pacienții cu infarct miocardic acut supuși PCI. După o perioadă medie de urmărire de 243 zile s-a constatat că riscurile de orice cauză de deces și IM au fost similare între grupurile evaluate [185].

Astfel, în baza analizei situației în domeniu, s-a conturat necesitatea identificării conexiunii dintre tratamentul cu nebivolol și dinamica biomarkerilor specifici ai stresului oxidativ la pacienții cu angină pectorală stabilă expuși angioplastiei coronariene, ceea ce ne-a motivat să inițiem cercetarea actuală având drept **scop**: evaluarea efectelor 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.

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. Boala coronariană stabilă se asociază cu nivelurile crescute ale stresului oxidativ și capacitatea de apărare antioxidantă redusă. Factorii de risc cardiovascular sunt implicați în patogeneza procesului aterosclerotic prin inducerea generării excesive a speciilor reactive ale oxigenului.
2. Stresul oxidativ în tandem cu disfuncția endotelială și statusul inflamator constituie platforma fiziopatologică pentru declanșarea, evoluția și progresia procesului aterosclerotic. Intervenția

coronariană percutană se asociază cu amplificarea stresului oxidativ, reflectat prin sporirea cantitativă a SRO, care accentuează disfuncția endotelială și promovează procesul inflamator.

3. Nebivololul reprezintă o opțiune terapeutică atractivă pentru pacienții cu boală coronariană stabilă, datorită mecanismelor pleiotrope capabile să inhibe efectele negative ale componentelor substratului fiziopatologic.

4. Proprietățile antioxidante relevante ale nebivololului, manifestate în special prin abilitatea de neutralizare directă a SRO și inhibarea eNOS decuplării, conduc la ameliorarea sau posibil facilitează inversia disfuncției endoteliale indusă de intervenția coronariană percutană.

5. Capacitatea nebivololului de a induce supresia enzimelor prooxidante favorizează creșterea biodisponibilității NO și îmbunătățește disfuncția endotelială, reducând riscul producerii unor ECVM în perioada precoce și tardivă după angioplastia coronariană cu implant de stent.

6. Nebivololul inhibă proprietățile fibrotice ale angiotensinei II și endotelinei I, suprimă factorul de transcripție nuclear cu rol pro-inflamator. Adicional acțiunii antiinflamatorii, nebivololul are proprietăți antiaterosclerotice potente, mediate pe calea oxidului nitric și funcționează în tandem cu prostaciclina-2 pentru a inhiba agregarea trombocitelor și adeziunea leucocitelor la celulele endoteliale. O particularitate a nebivololului constituie abilitatea de a inhiba proliferarea celulelor musculare netede, diminuând formarea și hiperplazia intimei după intervenția coronariană percutană cu implant de stent.

7. Nebivololul este un agent farmacologic eficient și bine tolerat, cu beneficii mai mari decât cele ale beta-blocantelor tradiționale, datorită influenței sale asupra eliberării de oxid nitric, care îi conferă efecte hemodinamice singulare, activitate cardioprotectoare și un profil bun de tolerabilitate.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Materialul și design-ul cercetării

Pentru a iniția studiul curent a fost elaborat planul metodologic al cercetării, care a inclus determinarea scopului și obiectivelor. Ulterior a fost stabilită procedura de cercetare, care a presupus selectarea pacienților pentru a fi incluși în studiu, elaborarea și completarea chestionarelor, sinteza și evaluarea rezultatelor obținute, stabilirea concluziilor și implementarea rezultatelor în practică. 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):

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (2.1.)$$

unde:

P_0 = Conform datelor bibliografice [27, 166, 167], complicațiile prin aplicarea metodelor tradiționale de tratament, inclusiv cu bisoprolol constituie în mediu 40,0% ($P_0=0.40$).

P_1 = Lotul de cercetare, în care au fost înrolați pacienții ce vor fi tratați prin metoda modificată - ce presupune inițierea tratamentului cu nebivolol, care va micșora rata complicațiilor până la 15.0% ($P_1=0.15$). Conform formulei (2.2) se determină P:

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.275 \quad (2.2.)$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 80.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta}=0.84$

f = Proporția subiecților care se prognozează să abandoneze studiul din diferite motive: $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formula (2.1) am obținut:

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

Aşa dar, 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 aleatoriu 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 motive financiare 16 (9,9%) pacienți.

Pacienții au inițiat tratamentul cu nebivolol preprocedural, la momentul internării în Clinica Cardiologică; anterior spitalizării 83 subiecți au administrat metoprolol, iar 17 pacienți au fost nativi, care nu au primit preparate beta blocante. Pacienții din grupul bisoprolol (62 subiecți) au administrat anterior internării tratament cu bisoprolol, pe care l-au continuat pe toată durata studiului. 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. Carvedilolul, un beta-alfa1 blocant neselectiv, este deasemenea frecvent folosit. 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-IM sau în insuficiența cardiacă. Extrapolarea acestor date sugerează că betablocantele pot fi terapia antianginoasă de prima linie la pacienții cu boală coronariană stabilă fără contraindicații.

Conform recomandărilor protocoalelor clinice naționale, concomitent, toți pacienții au administrat dubla terapie antiagregantă (aspirină 75 mg și clopidogrel 75 mg); un preparat hipolipemiant- simvastatină 20 mg și alte clase de preparate: IEC sau ARA II, Ca-blocante, diuretice; fără a se înregistra diferențe statistic semnificative între clasele de preparate indicate grupurilor studiate.

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 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 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 BMS și II subgrup - 64 pacienți la care s-au implantat stenturi 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 (figura 2.1).

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

Criterii de excludere:

- SCA, 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. Tangențial 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 senzitivă (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). Pentru evaluarea comparativă a activității sistemului antioxidant, biomarkerul SOD a fost apreciat la grupul de control format din 44 persoane sănătoase. În acelaș context nivelul seric al DAM a fost determinat la paternul de referință constituit din 37 subiecți sănătoși, iar concentrația serică a NO a fost determinată la 12 persoane sănătoase. Concomitent s-au efectuat investigațiile instrumentale selectate pentru fiecare etapă (figura 2.2). Adițional a fost examinată documentația medicală (fișe de ambulator, fișe medicale de staționar, examinări anterioare), inițial informația acumulată fiind introdusă în chestionarele elaborate, ulterior în baza de date.

2.2. Metode de evaluare statistică

Analiza statistică a rezultatelor a fost efectuată în cadrul subdiviziunii: Asigurare Matematică a IMSP Institutul de Cardiologie. 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. Statistic semnificativă în cazul tuturor metodelor de analiză a fost considerată valoarea $p < 0,05$.

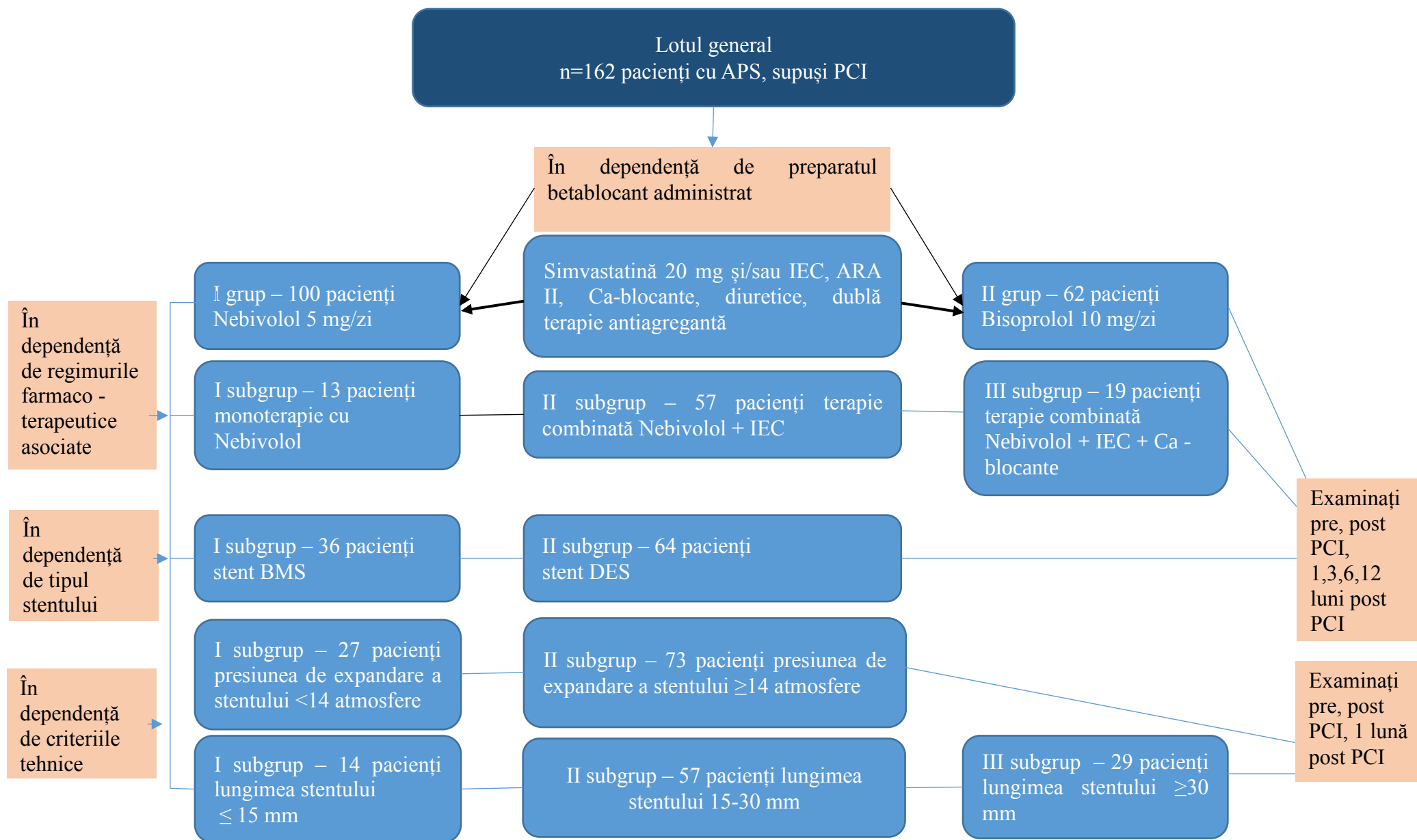


Fig. 2.1. Design-ul studiului (partea 1)
Sursa: Elaborat de autor

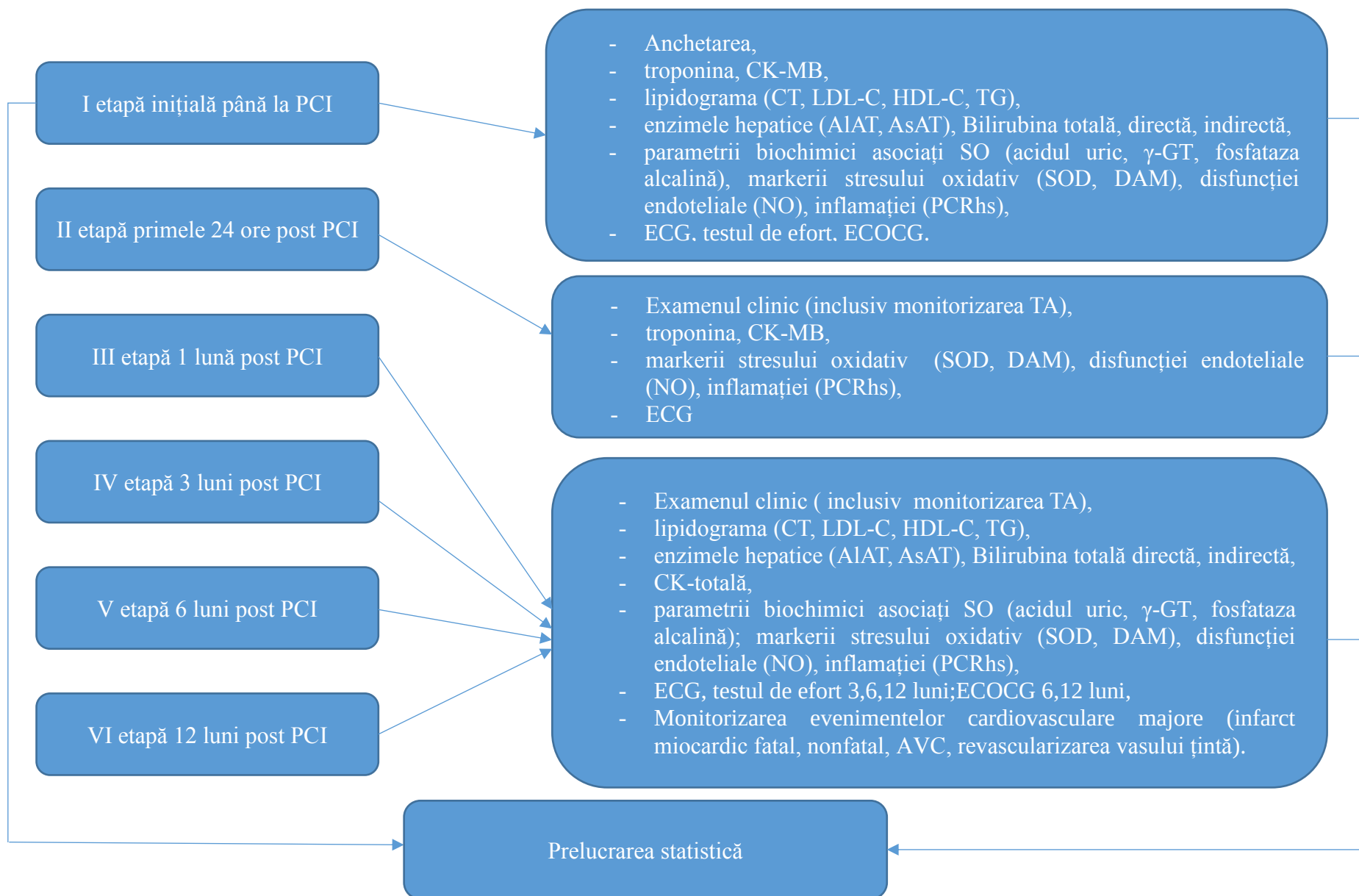


Fig. 2.2. Design-ul studiului (partea 2)

Sursa: Elaborat de autor

2.3. Metodele de investigație aplicate în studiu

Anchetarea. Intervievarea fiecărui pacient a fost efectuată la debutul studiului și a continuat la vizitele repetate. În anchetă au fost incluse întrebări privind datele generale despre pacient, datele demografice, antropometrice, a parametrilor hemodinamici centrali, 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 post PCI, precum și evoluția simptomelor clinice pe parcursul perioadei de monitorizare.

Anamneza a presupus interviuarea pacientului cu angină pectorală stabilă privind acuzele prezentate: durerea anginoasă și caracteristicile sale, care includ patru categorii: localizare, caracter, durată, relația cu efortul, factori care o declanșează și care o ameliorează; alte acuze cum ar fi palpitațiile, dispneea, fatigabilitatea, cefaleea, edemele. Totodată au fost identificați factorii majori de risc cardiovascular prezenți la pacient.

Examenul clinic

A inclus aprecierea particularităților sistemului cardiovascular, digestiv, endocrin și a altor sisteme de organe, determinarea datelor antropometrice și a indicilor hemodinamici centrali – TAS, TAD, FCC, inițial și la vizitele repetate.

Aprecierea datelor antropometrice. În conformitate cu recomandările OMS, prin determinarea indicelui Quetelet (IMC) a fost stabilit gradul de obezitate conform formulei (2.3):

$$\text{IMC (Indicele masei corporale)} = \text{kg/m}^2 \quad (2.3.)$$

unde: kg reprezintă masa corporală în kilograme și m^2 – pătratul înălțimii în metri.

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 datelor OMS, 2012).

S-a stabilit diagnosticul de angina pectorală stabilă când au fost depistate cele 3 caracteristici:

- Localizare retrosternală.
- Determinată de efort.
- Ameliorată la repaus sau administrarea de nitrați.

Clasificarea severității anginei s-a efectuat conform Societății Cardiovasculare Canadiene [186]:

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, mers uphill sau 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.

Diagnosticul de IM în antecedente a fost stabilit când a fost depistat oricare din următoarele criterii: prezența unui eveniment documentat sau a modificărilor electrocardiografice (unde Q patologice), sau dovada imagistică a existenței unei pierderi segmentare de miocard viabil, cu deficit de cinetică și scăderea grosimii acestuia, în absența unei cauze non-ischemice. Conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie specificate în ghidul pentru managementul infarctului miocardic acut, în cazul pacienților care au beneficiat de intervenție coronariană percutană, IM asociat procedurii este definit prin: creșterea valorilor troponinei cantitative $>5 \times 99$ -a percentilă la pacienții cu valoarea normală inițială sau creșterea valorii troponinei cantitative $> 20\%$ (dacă valoarea de bază este ridicată), sau creșterea valorii creatinkinazei fracția MB (CK-MB) ca o valoare peste a 99-a percentilă a limitei superioare normale (LRS), în cazul când dozarea troponinei cantitative nu este disponibilă.

Apresiasi indicilor hemodinamici. Măsurarea valorilor tensiunii arteriale a fost efectuată conform metodei Korotkoff, după o perioadă de 10 min repaus, atât în poziție clinostatică cât și în ortostatism, măsurările fiind efectuate de cel puțin 2 ori la ambele brațe, cu interval de 5 minute. Valorile tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice au fost determinate în corespundere cu prima și a cincea fază a tonurilor Korotkoff. Hipertensiunea arterială a fost stabilită în cazul când TAS >140 mmHg și/sau TAD >90 mmHg (Societatea Europeană de Cardiologie, 2013).

2.3.1. Metode de laborator

Analizele de laborator au fost efectuate în Laboratorul Clinic al IMSP Institutul de Cardiologie și în Laboratorul clinico-diagnostic al IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală.

La toți pacienții s-a determinat: glicemia bazală prin metoda de glucozooxidare; creatinina – metoda cinetică fără deproteinizare; ureea – metoda enzimatică, colorimetrică; ALT, AST – metoda enzimatică; troponina - metoda calitativă; CK-MB, CK-totală – metoda cinetică; evaluarea acidului uric, gama-glutamyltranspeptidazei și a fosfatazei alcaline s-a fost efectuat după metoda standart în cadrul laboratorului clinic al Institutului de Cardiologie.

Colesterolul și lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL-colesterolul) au fost determinate prin metoda enzimatică fotometrică. Nivelul trigliceridelor, a fost determinat cu ajutorul metodei colorimetrice enzimatică prin aplicarea glicerol 3-fosfatoxidazei. LDL-colesterolul a fost calculat după formula Friedewald (2.4):

$$\text{LDL-colesterol (mmol/l)} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{trigliceride} / 2,2 \quad (2.4.)$$

Biomarkerii stresului oxidativ (superoxiddismutaza, dialdehida malonică) și biomarkerul disfuncției endoteliale (oxidul nitric) au fost determinați în laboratorul central de biochimie al USMF „N. Testemițanu”.

Determinarea activității superoxiddismutazei (SOD) s-a realizat conform metodelor descrise de Дубинина Е. Е. и др. în modifi cația lui V. Gudumac ș.a. [187].

Principiul metodei este bazat pe inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT), sub acțiunea SOD, în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH. Ca consecință a reducerii NBT rezultă nitroformazan, de o colorație albastră, intensitatea căreia este direct proporțională cantității de NBT redus, iar gradul de inhibiție a procesului este dependent 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 KH₂PO₄, care ulterior se centrifughează. 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 determină absorbanta inițială - A₀ la 540 nm. Apoi se adăugă 0,025 ml sol. 0,8 mmol NADH₂, se incubează timp de 5 min la 37°C, se determină A₁ la 540 nm. La următoarea etapă se apreciază diferența dintre 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 2.5:

$$SOD_{un.conv.} = \left[100 - \frac{\Delta A_{\text{exp}} \times 100}{\Delta A_{\text{martor}}} \right] / 50, \text{ unde:} \quad (2.5.)$$

ΔA_{exp} – variația absorbanței probei de cercetat timp de 5 min;

ΔA_{martor} - variația absorbanței probei martor timp de 5 min.

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

Dozarea dialdehidei malonice s-a efectuat după procedura descrisă de Atasayar S. et.al. și modifi cată de V. Gudumac ș.a. [188].

Esența metodei se rezumă la aprecierea spectrofotometrică a complexului trimetinic rezultat din interacțiunea dialdehidei malonice cu acidul tiobarbituric.

Mediul de reacție este format din 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 $\Sigma=1,56 \cdot 10^5 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Dozarea oxidului nitric (NO) s-a efectuat conform metodei descrise de Метельская В. А., Гуманова Н. Г. în modifi cația lui V. Gudumac ș.a. [188].

Esența metodei constă în deproteinizarea materialului biologic, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea supernatantului obținut cu reactivul Griss. Ulterior se efectuează măsurarea densității optice a produsului reacției și se apreciază concentrației nitritului pe baza curbei de etalonare.

Inițial se prelucrează 0,10 ml material biologic (ser sanguin) cu 0,01 ml sol. 20% ZnSO_4 , 0,05 ml sol. 0,8% VCl_3 și 0,05 ml reagent Griss (sol. 2% sulfanilamidă și sol. 0,1% naftilendiamină în 2,5% acid ortofosforic, care se amestecă în raport 1:1), astfel se obține 0,05 ml supernatant, care reprezintă mediul de reacție. Se incubează 10 min. la temperatura camerei. Absorbanta probei de cercetat se măsoară la 540 nm față de proba blanc, care se realizează în mod similar ca și proba de cercetat, doar materialul biologic se substituie cu 0,05 ml H_2O distilată. Calculul s-a efectuat conform 52 curbei de calibrare, formată în baza diluțiilor consecutive ale soluției standard stock de nitrit de sodiu. Astfel se determină metaboliții stabili ai oxidului nitric, care figurează în materialul expus sub denumirea de oxid nitric (NO).

Determinarea PCRhs. Aprecierea concentrației proteinei C reactive high sensivity (PCRhs) s-a realizat cu analizatorul automat BN 100 al firmei „BEHRING” (Germania) aplicându-se metoda imunonefelometrică înalt sensibilă.

2.3.2. Metode instrumentale

ECG a fost înregistrată cu ajutorul electrocardiografului 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 s-a efectuat conform protocolului 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 a fost înregistrată continuu cu printare la intervale de timp stabilite. Măsurarea tensiunii arteriale s-a efectuat conform metodei standard. 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 ($\geq 1 \text{ mm}$ ($0,1 \text{ mV}$) la $\geq 60\text{-}80 \text{ msec}$ de la sfârșitul complexului QRS), în special când aceste modificări:

- sunt însoțite de dureri toracice sugestive de angină,
- apar la efort redus pe parcursul primelor stagii de efort
- persistă mai mult de 3 minute după finisarea testului.

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

3) Aritmii ventriculare în timpul efortului.

Aceste modificări reflectă prezența ischemiei miocardice severe și boala coronariană severă, totodată la evaluarea testului de efort, vor fi apreciate nu doar modificările ECG, dar și intensitatea efortului, creșterea alurii ventriculare și răspunsul TA, recuperarea alurii ventriculare după exercițiu și contextul clinic.

Criteriile de stopare a testului de efort (Societatea Europeană de Cardiologie, 2006):

- 1) Limitare dată de simptome, de exemplu, durere, oboseală, dispnee și claudicație.
- 2) Combinație de simptome cum ar fi durerea cu modificări de segment ST semnificative: subdenivelare sau supradenivelare de segment ST ≥ 1 mm, aritmie supraventriculară sau ventriculară semnificativă, 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 finisare 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 lipsa simptomelor sau a ischemiei ,
- capacitatea de efort este limitată de probleme ortopedice sau non-cardiace,
- modificările ECG sunt echivoce,
- un test normal la pacienții aflați pe medicație antiischemică nu exclude boala coronariană semnificativă.

Toleranța la efort a fost stabilită în modul următor:

- 1) Toleranță înaltă s-a determinat când intensitatea ultimei trepte de efort a fost >125 Wt în cazul cicloergometriei sau >8 METs în cazul treadmill testului;
- 2) Toleranță medie - >75 Wt sau >6 METs;
- 3) Toleranță joasă - <75 Wt sau <6 METs.

Valorilor exprimate în Wt au fost transformate în METs folosind următoarea formulă (din instrucția la sistemul Siemens Sicard 460 S):

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.),

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

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

METs % = $(\text{METs efectuat} / \text{METs calculat}) \times 100\%$ [189].

În baza cicloergometriei au fost calculați următorii parametri: durata testului (DT, min); volumul total de lucru (VTL, kgm), (formula 2.6); dublu – produs (DP), (formula 2.7); indicele utilizării energiei (IUE), (formula 2.8).

$$\text{VTL (kgm)} = W_{ts} \times 6 \times 5; \quad (2.6.)$$

$$\text{DP} = \text{TAS max} \times \text{FCC max} \times 0,01; \quad (2.7.)$$

$$\text{IUE} = \text{DP} \times 100 / \text{VTL}; \quad (2.8.)$$

Ecocardiografia a fost efectuată la aparatul Siemens Sonoline Versa Plus folosind regimul M-mode, ecocardiografia bidimensională și doppler color.

Prin efectuarea examenului ecocardiografic au fost determinați următorii indici:

- 1) Diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTD VS);
- 2) Diametrul telesistolic al ventriculului stâng (DTS VS);
- 3) Grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS);
- 4) Grosimea septului interventricular (SIV);
- 5) Frația de ejeție (FE), calculată după metoda Teilholz.
- 6) Dimensiuni de cavități:
 - atriul stâng (AS);
 - ventriculul stâng (VS);
 - atriul drept (AD);
 - ventriculul drept (VD);

Totodată a fost calculat indicele masei miocardului ventriculului stâng (IMM VS) inițial și după administrarea tratamentului, prin aplicarea formulei **Dubois** (2.9) [190]:

$$\text{IMM VS} = \text{MMVS} / \text{aria suprafeței corporale} \quad (2.9.)$$

unde: IMM reprezintă indicele masei musculare, MMVS – masa miocardului VS

Masa miocardului ventriculului stâng (MM VS) a fost calculată după formula (2.10) propusă de **R. Devereux și coaut.**, acceptată de Societatea Americană de Ecocardiografie [191]:

$$\text{MMVS} = 0,80 (1,04 ([\text{DDVS} + \text{SIV} + \text{PPVS}]^3 - [\text{DDVS}]^3)) + 0,6 \text{ g.} \quad (2.10.)$$

unde DDVS reprezintă diametrul diastolic al VS, SIV – septul interventricular, PPVS – peretele posterior al VS.

Coronarografia s-a realizat utilizându-se angiografele „Coroscop Plus” (SIEMENS, Germania) și „Innova 2100 IQ” (General Electric, SUA), care sunt înzestrate cu sistem digital de achiziționare și prelucrare a imaginii.

Anterior intervenției coronariene percutane cu implant de stent pacienții au fost pregătiți prin administrarea aspirinei 75-100 mg/zi și clopidogrelului 75 mg/zi cu minim 3 zile înaintea procedurii sau, la necesitate, s-a administrat tangențial procedurii doza de încărcare de aspirină 325 mg și clopidogrel 300-600 mg. Pe durata intervenției pacienților s-a administrat 5000-10000 UI heparină i.v.

Au fost implantate în timpul intervenției coronariene următoarele tipuri de endoproteze: stenturi metalice - Vision (Abbott, SUA), Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberte (Boston, SUA); Nexgen (Meril India); KANAME (Terumo); Gazelle (Biosensors); Satin- Flex (ClearStream) Prokinetic Energy (Biotronic); 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). Aceste tipuri de stenturi au fost certificate spre utilizare de ISO (Organizația Internațională de Standartizare) și FDA (Food and Drug Administration).

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 2.1). 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 HTA. Au predominat pacienții cu hipertensiune arterială gradul III - 83(51,2%) și gradul II-59(36,4%) (tabelul 2.2). 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.

Tabelul 2.1. Caracteristica lotului general de studiu

Indice	Valoare/nr	%
Vârsta medie, ani (Mm)	59,72±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±m)	27,17±0,24	
Anamneza eredocolaterală agravată nr., %	112	69,1
Patologie cardiacă prematură nr., %	56	34,6

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

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.

Tabelul 2.2. Caracteristica clinică a lotului general de studiu

Indice	Valoare/nr	%
HTA, nr. – 0, %	16	9,9
HTA gr. I	4	2,5
HTA gr. II	59	36,4
HTA gr. III	83	51,2
Tratament anterior HTA nr, %	129	79,6
Tratament sistematic HTA nr, %	54	33,4
Atingerea valorilor țintă nr, %	64	39,5
IC I-II NYHA nr, %	139	85,8
IC III NYHA nr, %	23	14,2
Angină pectorală stabilă nr, %:	162	100
CF II nr, %	41	25,3
CF III nr, %	115	71
CF IV nr, %	6	3,7
IM în anamneză	101	62,3
Cu unda Q nr, %	60	37
Non Q nr, %	41	25,3
PCI anterior nr, %	36	22,2
By-pass aortocoronarian anterior nr, %	3	1,9
Patologia vasculară periferică nr, %	4	2,5

Notă: HTA – hipertensiune arterială, IC – insuficiență cardiacă, CF – clasa funcțională, IM-infarct miocardic, PCI-intervenția coronariană percutană.

Caracteristica generală a grupului nebivolol vs grupul bisoprolol. Vârsta medie a pacienților din ambele grupuri nu s-a deosebit esențial, constituind $59,56 \pm 0,76$ ani în grupul I și $60 \pm 0,96$ în grupul II ($p > 0,05$). În ambele grupuri au predominat bărbații ($p > 0,05$).

Tabelul 2.3. Caracteristica generală a grupului nebivolol vs grupul bisoprolol

Indice	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi	Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi	P
Vârsta medie, ani ($M \pm m$)	$59,56 \pm 0,76$	$60 \pm 0,96$	$> 0,05$
Bărbați, % (nr.)	76(76)	82,3(51)	
Femei, % (nr.)	24(24)	17,7(11)	$> 0,05$
DZ, % (nr.)	37(37)	25,8(16)	$> 0,05$
Alterarea toleranței la glucoză, % (nr.)	9(9)	12,9(8)	$> 0,05$
Glcemia „a jeun” modificată, % (nr.)	14(14)	13,1(8)	$> 0,05$
Fumători curenți, % (nr.)	10(10)	4,8(3)	$> 0,05$
IMC kg/m^2 ($M \pm m$)	$26,98 \pm 0,32$	$27,5 \pm 0,33$	$> 0,05$
HTA, % (nr.)	90(90)	90,3(56)	$> 0,05$
gr. I	1(1)	4,8(3)	$> 0,05$
gr. II	37(37)	35,5(22)	$> 0,05$
gr. III	52(52)	50 (31)	$> 0,05$
IC I-II NYHA, % (nr.)	86(86)	85,5(53)	
IC III NYHA, % (nr.)	14(14)	14,5(9)	$> 0,05$
Angină pectorală stabilă, % (nr.):			
CF II, % (nr.)	35(35)	9,7(6)	$< 0,05$
CF III, % (nr.)	65(65)	80,6(50)	$> 0,05$
CF IV, % (nr.)		9,7(6)	$< 0,05$
Q infarct miocardic, % (nr.)	30(30)	48,4(30)	$> 0,05$
Non Q, % (nr.)	33(33)	12,9(8)	$< 0,01$
Anamneza eredocolaterală agravată, % (nr.)	$59,56 \pm 0,76$	$60 \pm 0,96$	$> 0,05$
CT, mmol/l ($M \pm m$)	$4,95 \pm 0,13$	$4,59 \pm 0,15$	$> 0,05$
TG, mmol/l ($M \pm m$)	$2,25 \pm 0,18$	$1,89 \pm 0,2$	$> 0,05$
HDL-C, mmol/l ($M \pm m$)	$1,22 \pm 0,08$	$1,14 \pm 0,03$	$> 0,05$
LDL-C, mmol/l ($M \pm m$)	$2,81 \pm 0,1$	$2,57 \pm 0,12$	$> 0,05$
Stenturi implantate BMS, % (nr.)	36(36)	19(30,6%)	$> 0,05$
Stenturi implantate DES, % (nr.)	64(64)	43(69,4%)	$> 0,05$

Notă: DZ – diabet zaharat, IMC- indicele masei corporale, HTA – hipertensiune arterială, IC – insuficiență cardiacă, CF – clasa funcțională, CT – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C - colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă, LDL-C - colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă, BMS- stent metalic, DES- stent farmacologic activ.

În urma determinării indicilor antropometrici nu s-au observat deosebiri certe ale IMC între grupurile cercetate ($26,98 \pm 0,32$ vs $27,5 \pm 0,33$ kg/m²; $p > 0,05$). La estimarea ponderii pacienților cu diabet zaharat nu s-au semnalat diferențe între grupurile analizate: în I grup fiind depistați 37%(37) pacienți și 25,8%(16) subiecți în grupul II, ($p > 0,05$). În ambele eșantioane rata pacienților diagnosticați cu HTA gr. II și III a fost similară ($p > 0,05$). Majoritatea subiecților din grupurile studiate s-au prezentat cu IC I-II NYHA ($p > 0,05$). Procentul persoanelor cu istoric de IM cu unda Q a fost asemănător în grupurile examinate ($p > 0,05$), totodată ponderea pacienților cu antecedente de IM non Q a fost mai înaltă în I grup – 33%(33) vs grupul II - 12,9%(8) ($p < 0,01$).

Analiza parametrilor lipidogramei a demonstrat valori similare între grupurile studiate. Nivelul seric al colesterolului total a constituit: $4,95 \pm 0,13$ în grupul I vs $4,59 \pm 0,15$ mmol/l în grupul II, ($p > 0,05$); nivelul trigliceridelor: $2,25 \pm 0,18$ vs $1,89 \pm 0,2$ mmol/l ($p > 0,05$), nivelul HDL-C: $1,22 \pm 0,08$ vs $1,14 \pm 0,03$ mmol/l ($p > 0,05$), nivelul LDL-C: $2,81 \pm 0,1$ vs $2,57 \pm 0,12$ mmol/l ($p > 0,05$). La pacienții din grupul nebivolol au fost implantate 36 stenturi BMS, iar subiecților din grupul bisoprolol s-au aplicat 19 stenturi BMS, ($p > 0,05$). Stenturi DES au fost implantate în grupul nebivolol la 64 pacienți, iar în grupul bisoprolol la 43 subiecți ($p > 0,05$); (tabelul 2.3).

Aprecierea particularităților sistemului respirator, digestiv, endocrin și a altor sisteme de organe a reflectat prezența patologiilor concomitente în remisie : patologia pulmonară - 18,5%(30), patologia glandei tiroide 4,3%(7), patologia ficatului - 4,9%(8), patologia gastrointestinală - 11,7%(19), patologia sistemului urinar - 17,3%(28), AVC în anamneză - 2,5%(4) pacienți (tabelul 2.4). Pe parcursul perioadei de 12 luni pacienții au fost monitorizați, la fiecare etapa efectuându-se investigații clinice și paraclinice, fără a se atesta acutizări ale patologiilor concomitente.

Tabelul 2.4. Ponderea patologiilor concomitente în lotul general de studiu

Patologia pulmonară % (nr.)	18,5(30)
Patologia gl. tiroide % (nr.)	4,3(7)
Patologia ficatului % (nr.)	4,9(8)
Patologia gastrointestinală % (nr.)	11,7(19)
Patologia sistemului urinar % (nr.)	17,3(28)
AVC anamneză % (nr.)	2,5(4)

Notă: AVC – accident cerebrovascular.

La internare 98,8%(160) pacienți au prezentat sindrom algic anginos, intensitatea durerilor variind: ușor-mediu – 92%(149) și gravă – 6,8%(11). Dispnee aveau 54,3%(88) pacienți, iar 42%(68) au prezentat acuze la palpitații. Fatigabilitatea, cefaleea și vertijurile au fost caracteristice

pentru majoritatea subiecților. Acufene au prezentat 35,8%(58) pacienți, iar fosfene s-au înregistrat în 35,2%(57) cazuri (tabelul 2.5).

Tabelul 2.5. Acuzele la internare a pacienților din lotul general de studiu

Prezența anginei pectorale % (nr.)	98,8(160)
Intensitatea durerilor:	
ușor-mediu % (nr.)	92(149)
gravă % (nr.)	6,8(11)
Dispnee % (nr.)	54,3(88)
Palpitații % (nr.)	42(68)
Fatigabilitate % (nr.)	68,5(111)
Vertij % (nr.)	51,2(83)
Cefalee % (nr.)	51,9(84)
Acufene % (nr.)	35,8(58)
Fosfene % (nr.)	35,2(57)
Pierdere de conștiință % (nr.)	1(1,6)
Edeme % (nr.)	4,9(8)

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați angiografic, efectuându-se coronarografia. A fost depistată prezența leziunii triconariene la majoritatea pacienților-72,8%(118). Spectrul afectării arterii coronariene drepte > 75% a fost următorul: RCA I a prezentat leziuni la 11,1%(18), RCA II la 27,8%(45) și RCA III la 18,5%(30) pacienți. Doar la un pacient (0,6%) s-a determinat afectarea trunchiului comun al arterei coronariene stângi. Ponderea > 75 % a leziunii aterosclerotice localizate la nivelul LAD a constituit: LAD I- 17,9%(29), LAD II- 34%(55) și LAD III – 8%(13). Plăci aterosclerotice >75% din lumenul aCx proximal au fost diagnosticate la 7,4%(12) pacienți și la nivelul aCx distal la 11,7%(19) subiecți, (tabelul 2.6). Ulterior la toți pacienții s-a efectuat revascularizarea miocardică prin PCI cu implantare de endoproteze. La pacienții înrolați în studiu au fost implantate două tipuri de stenturi: BMS- stent metalic simplu, DES-stent medicamentos, iar indicațiile pentru angioplastia coronariană au corespuns recomandărilor ghidului Societății Europene de Cardiologie de management al anginei pectorale stabile 2013.

Tabelul 2.6. Caracteristica angiografică a pacienților din lotul general de studiu

Leziune monovasculară % (nr.)	10,5(17)
Leziune bicoronariană % (nr.)	16,7(27)
Leziune tricononariană % (nr.)	72,8(118)
RCA I < 50 %	85,2(138)
50-75 %	3,7(6)
> 75 %	11,1(18)
RCA II < 50 %	67,9(110)
50-75 %	4,3(7)
> 75 %	27,8(45)
RCA III < 50 %	79(128)
50-75 %	2,5(4)
> 75 %	18,5(30)
LM 50-75 %	0,6(1)
LAD I < 50 %	75,9(123)
50-75 %	6,2(10)
> 75 %	17,9(29)
LAD II < 50 %	54,3(88)
50-75 %	11,7(19)
> 75 %	34(55)
LAD III < 50 %	87(141)
50-75 %	5(8)
> 75 %	8(13)
aCx proximal < 50 %	91,4(148)
50-75 %	1,2(2)
> 75 %	7,4(12)
aCx distal < 50 %	84,6(137)
50-75 %	3,7(6)
> 75 %	11,7(19)

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

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

Conform recomandărilor ghidului Societății Europene de Cardiologie de management al dislipidemiilor, obiectivele tratamentului cu statină sunt LDL-C sub 1,8 mmol/L (<70 mg/dL) sau o reducere a LDL-C >50% când nivelul țintă nu poate fi atins. Până în prezent în studiile clinice nu s-au determinat ținte specifice pentru HDL – C sau TG, dar 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 markeri de risc cardiovascular majorat. 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 ≤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 același 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); $p < 0,05$ (tabelul 2.7).

Tabelul 2.7. Devierile indicilor spectrului lipidic la etapa inițială (pre PCI) și la perioada de 12 luni în comparație cu normele recomandate

Indice		Pre PCI %(nr)	12 luni post PCI %(nr)	P
CT, mmol/l	$\leq 4,5$ mmol/l	46,9(76)	60,8(62)	$< 0,05$
	$> 4,5$ mmol/l	53,1(86)	39,2(40)	
TG, mmol/l	$< 1,7$ mmol/l	56,2(91)	69,6(71)	$< 0,05$
	$\geq 1,7$ mmol/l	43,8(71)	30,4(31)	
HDL-C, mmol/l	≤ 1 mmol/l la bărbați sau $\leq 1,2$ mmol/l la femei	27,8(45)	26,5 (27)	$> 0,05$
	> 1 mmol/l la bărbați sau $> 1,2$ mmol/l la femei	72,2(117)	73,5(75)	$> 0,05$
LDL-C, mmol/l	$\leq 1,8$ mmol/l	4,3(7)	39,2(40)	$< 0,001$
	1,8 – 2,5 mmol/l	77,8(126)	51(52)	
	$> 2,5$ mmol/l	17,9(29)	9,8(10)	

Notă: CT-colesterolul total, TG-trigliceride; HDL-C-colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă, LDL-C - colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; P- semnificația statistică a parametrului la etapa de 12 luni vs nivelul inițial.

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

Caracteristica indicilor electrocardiografici. La toți pacienții s-a înregistrat traseul electrocardiografic (ECG) în 12 derivații, la internare și în dinamică, la fiecare etapă. Inițial a fost prezent ritmul sinusal la 97% pacienți, postintervențional la 98,1% subiecți, la interval de 1 lună post PCI-96,7% , la perioade de 3 luni - 95,9%, în dinamică la 6 luni- 95,5% și la etapa de 12 luni- 95,1% ($p > 0,05$). Subdenivelarea segmentului ST ≥ 1 mm s-a depistat pre PCI la un pacient (0,6%), post PCI și la următoarele etape modificări ale segmentului ST nu s-au înregistrat. Unde T negative, bifazice la internare au fost depistate la 26%(42) pacienți pe parcursul tratamentului

ponderea lor micșorându-se la perioada de 12 luni până la 11,8% depistate la 12 subiecți ($p<0,01$). Cu bloc de ram stâng a fascicului Hiss au fost diagnosticați 8(4,9%) pacienți, la interval de 12 luni post PCI numărul lor a scăzut până la 4(3,9%), ($>0,05$). Dacă pre PCI s-au înregistrat extrasistolii supraventriculare și ventriculare la 9,9%(16) pacienți, pe fondal de tratament s-a observat o reducere semnificativă până la 1,97% la etapa de 12 luni ($p<0,001$) (tabelul 2.8).

Tabelul 2.8. Evaluarea indicilor electrocardiografici

ECG	Pre PCI	Post PCI	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni	P
Ritm sinusal %, n	97 (157)	98,1 (159)	96,7 (147)	95,9 (116)	95,5 (105)	95,1 (97)	$>0,05$
Subdenivelare segm. ST ≥ 1 mm %,n	0	0,6(1)	0	0	0	0	
Unde T negative, bifazice %, n	26(42)	14,8(24)	13,2(20)	13,2(16)	11,8(13)	11,8 (12)	$<0,01$
BRSFH %, n	4,9(8)	4,3(7)	3,9(6)	4,1 (5)	4,5(5)	3,9 (4)	$>0,05$
Extrasistolie %, n	9,9(16)	1,2(2)	2,6(4)	3,3(4)	1,8(2)	1,97 (2)	$<0,001$

Notă: ECG – electrocardiogramă, BRSFH – bloc de ram stâng a fascicului Hiss

Dinamica parametrilor ecocardiografici. În scopul aprecierii parametrilor cordului a fost efectuat examenul ECO cardiografic, pe parcursul monitorizării pacienților evidențiindu-se unele particularități ale evoluției indicilor ecocardiografici (tabelul 2.9). Au fost neînsemnate modificările dimensiunilor AS, inițial valoarea medie a constituit $42,3 \pm 0,4$ mm, iar la perioada de 12 luni s-a înregistrat valoarea medie $42,8 \pm 0,49$ mm ($p>0,05$). În același timp și DTDVS nu a suportat schimbări semnificative, menținându-se valorile constante: inițial- $53,3 \pm 0,52$ mm, la 6 luni- $53,5 \pm 0,7$ mm și la 12 luni- $53 \pm 0,65$ mm, ($p>0,05$). Dimensiunile SIV s-au micșorat nesemnificativ la perioada de 12 luni înregistrându-se valoarea medie- $11,23 \pm 1,1$ mm vs $11,53 \pm 0,14$ mm la 6 luni și $11,49 \pm 0,14$ mm (preprocedural), ($p>0,05$). S-a semnalat reducerea semnificativă a grosimii PPVS, valoarea medie oscilând de la $11,3 \pm 0,74$ mm (prePCI) până la $10,2 \pm 0,13$ mm- la etapa de 12 luni ($p<0,01$). De asemenea s-a evidențiat tendința de creștere a fracției de ejeției, care la etapa inițială a înregistrat o valoare medie de $53,1 \pm 0,63\%$, iar la intervalul de 12 luni s-a majorat până la $54,45 \pm 0,78\%$, fiind statistic semnificativă ($p<0,05$). Valoarea medie a dimensiunilor VD a crescut la etapa de 12 luni constituind: $27,8 \pm 0,41$ mm comparativ cu media determinată inițial $27,3 \pm 0,22$ mm ($p<0,05$). Totodată dimensiunile AD s-au menținut pe parcursul monitorizării: inițial fiind $41,7 \pm 0,34$ mm, la interval de 6 luni - $41,5 \pm 0,37$ mm și la 12 luni - $41,7 \pm 0,44$ mm. Tangențial s-a remarcat tendința de ameliorare a cineticii regionale a ventriculului stâng, manifestată prin creșterea semnificativă a cazurilor de

normokinezie la etapa de 6 luni - 55,5%(61) și la 12 luni - 56,9%(58) comparativ cu perioada preprocedurală - 45,7%(74) ($p < 0,05$). Rata cazurilor diagnosticate cu hipokinezie s-a micșorat de la 37%(60) până la 33,6%(37) la etapa de 6 luni și 20,6%(21) la 12 luni ($p > 0,05$); (tabelul 2.9).

Tabelul 2.9. Aspecte ale evoluției parametrilor ecocardiografici

ECOCCG	Pre PCI		6 luni		P	12 luni		p
	M	m	M	m		M	m	
AS, mm	42,3	0,4	42,7	0,42	<0,01	42,8	0,49	>0,05
DTDVS, mm	53,3	0,52	53,5	0,7	>0,05	53,2	0,65	>0,05
SIV, mm	11,49	1,1	11,53	0,14	>0,05	11,23	0,14	>0,05
PPVS, mm	11,3	0,74	10,7	0,14	>0,05	10,2	0,13	<0,01
FE VS %	53,1	0,63	53,6	0,88	>0,05	54,45	0,78	<0,05
VD, mm	27,3	0,22	27	0,25	>0,05	27,8	0,41	<0,05
AD, mm	41,7	0,34	41,5	0,37	>0,05	41,7	0,44	>0,05
Normokinezie %,n	45,7(74)		55,5(61)	<0,05		56,9(58)		<0,05
Hipokinezie %, n	37(60)		33,6(37)	>0,05		20,6(21)		>0,05
Akinezie %, n	23,5(38)		21,8(24)	>0,05		18,6(19)		>0,05
Diskinezie %, n	3,1(5)		1,8(2)	>0,05		1,96(2)		>0,05
Anevrism VS %, n	3,7(6)		3,6(4)	>0,05		3,9(4)		>0,05
Afectarea relaxării %, n	51,9(84)		35,5(39)	>0,05		22,5(23)		<0,05

Notă: AS - atriul stâng, VS - ventriculul stâng, DTDVS - diametrul telediastolic a ventriculului stâng, SIV- septul interventricular, PPVS - peretele posterior ventriculului stâng, FE - fracția de ejeție a ventriculului stâng, VD - ventriculul drept, AD - atriul drept; p - semnificația statistică a parametrului specificat la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale.

Deasemenea s-a semnalat scăderea ponderii cazurilor diagnosticate cu akinezie: inițial- 23,5%(38), la 6 luni-21,8%(24) și la etapa de 12 luni post PCI - 18,6%(19) ($p > 0,05$). S-au redus semnificativ cazurile de afectare a relaxării VS la perioada de 12 luni: 22,5%(23) comparativ cu cazurile înregistrate preprocedural: 51,9%(84) ($< 0,05$); (tabelul 2.9).

Aspecte ale parametrilor testului de efort. După evaluarea clinică a simptomelor și examinarea clinică, inclusiv înregistrarea ECG de repaus și a ECOCCG, pacienții care n-au avut contraindicații, au fost investigați, efectuându-se testul de efort fizic (figura 2.3).

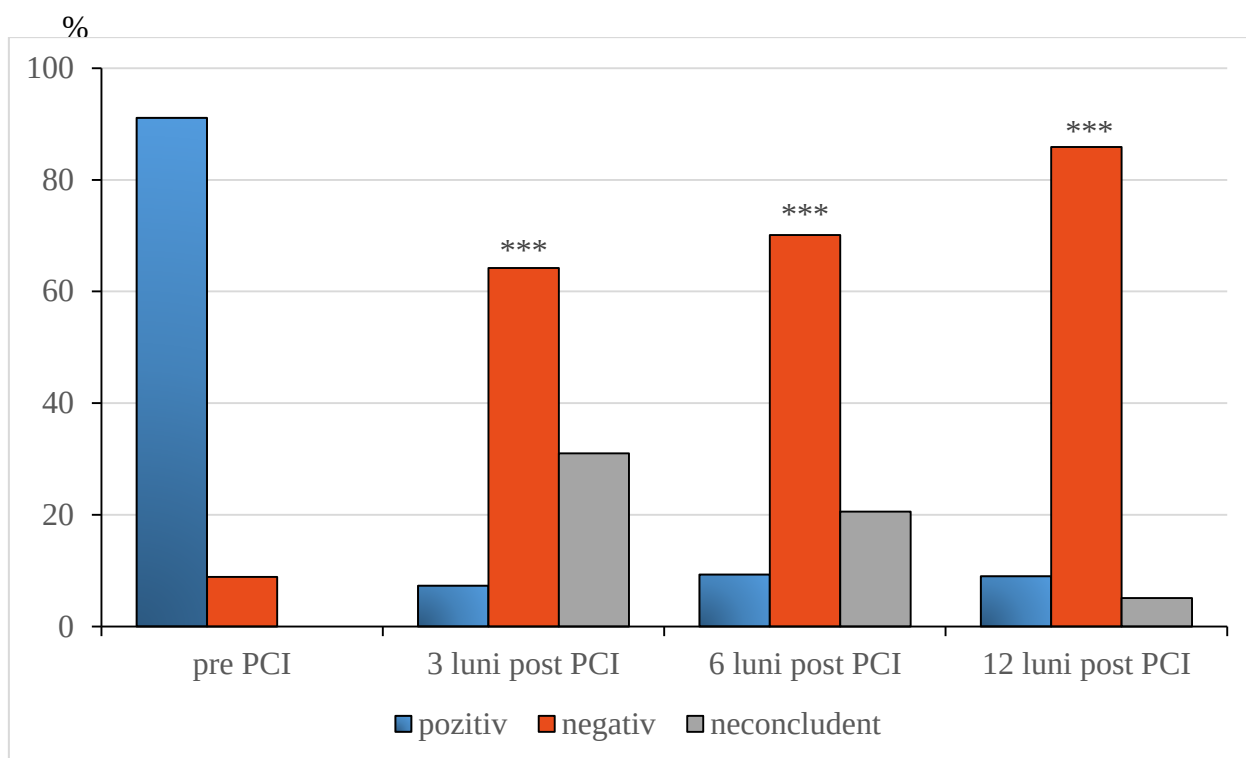


Fig. 2.3. Evaluarea testului de efort fizic la diferite etape ale studiului

Notă:- *** $p < 0,001$; - semnificația statistică față de nivelul preprocedural

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. Ulterior, la intervalul de 3 luni post PCI s-a semnalat micșorarea statistic semnificativă a ratei testului pozitiv până la 7,3%(8) pacienți, în favoarea creșterii numărului de cazuri cu testul de efort negativ 64,2%(70) și neconcludent 28,5%(31). Ponderea pacienților cu testul de efort negativ la următoarea etapă – 6 luni s-a remarcat printr-o majorare, constituind 70,1% ($p < 0,001$). 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%) (figura 2.3).

La etapa inițială toleranța joasă la efort fizic a fost apreciată la 28,6%(16) subiecți și la 71,4%(40) s-a remarcat toleranță medie. După revascularizarea miocardică a crescut toleranța la efort, la perioada de 3 luni determinându-se toleranță înaltă la 11%(12) pacienți, în dinamică la etapa de 6 și 12 luni ponderea pacienților s-a majorat, constituind 16,5%(16) și respectiv 28,2%(22); ($p < 0,001$). Totodată s-a estimat, că rata subiecților cu toleranță medie s-a redus semnificativ de la 71,4% la etapa inițială până la 39,7% la finalul studiului ($p < 0,001$). Ponderea pacienților cu toleranța joasă la efort a constituit 32,1% la etapa de 12 luni ($p > 0,05$) (figura 2.4)

Conform toleranței la efort, testul a fost interpretat în felul următor: <75 W / <6 METs-toleranța joasă, >75 W / >6 METs – toleranța medie, >125 W / >8 METs – toleranța înaltă.

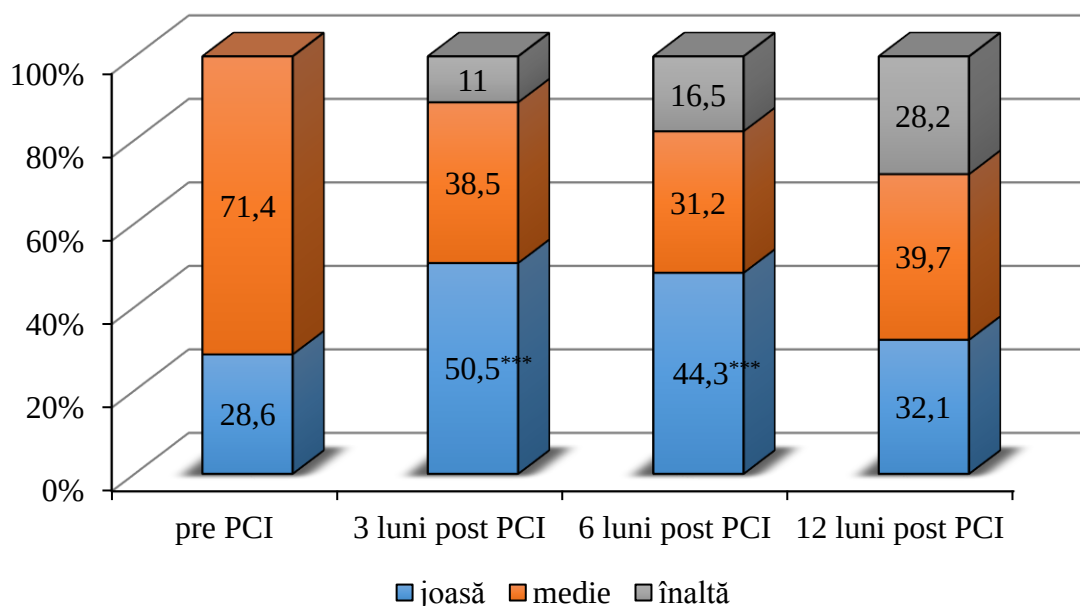


Fig. 2.4. Aprecierea toleranței pacienților la testului de efort fizic la diferite etape ale studiului

Notă:- *** $p < 0,001$; - semnificația statistică față de nivelul inițial (pre PCI)

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 pacienții 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), conform recomandărilor protoalelor clinice naționale. Pe parcursul monitorizării s-a observat scăderea complianței pacienților la tratamentul recomandat (tabelul 2.10). Lotul general a fost dispersat în două grupuri în dependență de preparatului β -blocant administrat, concomitent pacienților din ambele grupuri s-a indicat dubla terapie antiagregantă și tratamentul convențional, fără a se înregistra diferențe statistice semnificative între clasele de preparate indicate grupurilor studiate.

Tabelul 2.10. Tratamentul administrat la diferite etape de studiu

Denumirea medicamentului	Tratament anterior PCI	Tratament recomandat post PCI	Tratament la 1 lună post PCI	Tratament urmat la 3 luni post PCI	Tratament urmat la 6 luni post PCI	Tratament urmat la 12 luni post PCI
β -blocante %	89,5	100	98,7	98,3	95,5	94,1
IEC %	72,3	80,2	78,3	78,5	81,8	82,4
ARA II %	6,8	4,3	5,2	6,6	4,5	5,9
Nitrați de lungă durată %	31,5	14,2	15,1	14,9	10,9	11,8
Nitroglicerină %	11,7	4,3	3,9	1,7	3,6	1,96
Ca- blocante %	15,4	23,4	23,7	26,4	27,3	34,3
Aspirină %	89,5	100	99,3	99,1	97,3	93,1
Clopidogrel %	11,1	100	100	99,1	93,6	80,4
Statine %	77,2	100	98,7	99,2	85,5	93,1
Diuretice %	25,9	42,6	32,9	32,2	29,1	36,3
Anticoagulante %	3,1	1,9	3,3	4,1	4,5	2,9

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

2.8. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea actuală reprezintă un studiu prospectiv, pacienții au fost selectați în mod aleatoriu, respectându-se criteriile de includere și excludere bine definite. Lotul general a fost divizat în două grupuri, prin diferențierea conform preparatului β-blocant administrat. Respectând criteriile de includere și excludere, grupurile studiate au fost comparabile și omogene conform indicilor clinico-hemodinamici (vîrstă, durata maladiei, sex, TAS, TAD, FCC, IMC). Ulterior grupul I a fost dispersionat în subgrupuri, care au fost evaluate conform criteriilor stabilite. Grupurile, subgrupurile au fost comparabile, pacienții fiind monitorizați în mod similar, până la finele studiului.

2. Reieșind din scopul și obiectivele enunțate pacienții au fost monitorizați, la fiecare etapă fiind evaluați parametri clinici și paraclinici. Datele colectate au fost introduse în chestionarele elaborate și în baza de date, ulterior fiind sintetizate și analizate.

3. În conformitate cu criteriile de evaluare, parametrii cantitativi au fost calculați determinându-se media aritmetică și eroarea medie. Veridicitatea diferenței mediilor aritmetice s-a analizat utilizându-se criteriul t-Student.

4. Toți subiecții înrolați în studiu au fost diagnosticați cu angină pectorală stabilă, predominând pacienții cu CF III -71%. Tangențial 90,1% pacienți prezentau HTA, majoritatea fiind pacienți cu HTA gr.II -36,4% și gr. III- 51,2%, iar la 85,8% pacienți s-a stabilit IC I-II NYHA. Pacienții diagnosticați cu DZ au constituit 32,7%.

5. Anterior înscrierii în studiu medicație β -blocantă administrau 89,5% subiecți, postintervențional toți pacienții au inițiat tratamentul cu un preparat β -blocant tangențial dublei terapii antiagregante și tratamentului convențional. Pe durata monitorizării complianța subiecților la tratament s-a micșorat, astfel la etapa de 12 luni au fost aderenți la terapia β -blocantă 94,1% pacienți.

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

Studiul actual s-a axat pe evaluarea influenței tratamentului cu nebivolol comparativ cu bisoprolol asupra parametrilor stresului oxidativ. Astfel lotul general de studiu (162 pacienți) a fost divizat în două grupuri, în dependență de preparatul $\beta 1$ - blocant administrat: I grup – 100 pacienți, care au inițiat tratamentul cu nebivolol 5 mg/zi și II grup – 62 subiecți care au primit bisoprolol 10 mg/zi. Tangențial, conform recomandărilor protocoalelor clinice naționale, toți pacienții au administrat dubla terapie antiagregantă (aspirină 75 mg și clopidogrel 75 mg); un preparat hipolipemiant - simvastatină 20 mg și alte clase de preparate: IEC sau ARA II, Ca-blocante, nitrați de lungă durată, anticoagulante, diuretice; fără a se înregistra diferențe statistice semnificative între clasele de preparate indicate grupurilor evaluate.

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

În rezultatul analizei indicilor hemodinamici inițiali s-a stabilit că pacienții din grupul I prezentau valori elevate ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) $146,1 \pm 2,36$ mmHg comparativ cu valorile TAS determinate la subiecții din grupul II - $134,13 \pm 2,67$ mmHg ($p < 0,001$). La intervalul de 1 și 3 luni post PCI s-au remarcat deosebiri discrete, valorile TAS s-au micșorat atât la pacienții din grupul I, cât și la cei din grupul II ($p > 0,05$); (figura 3.1).

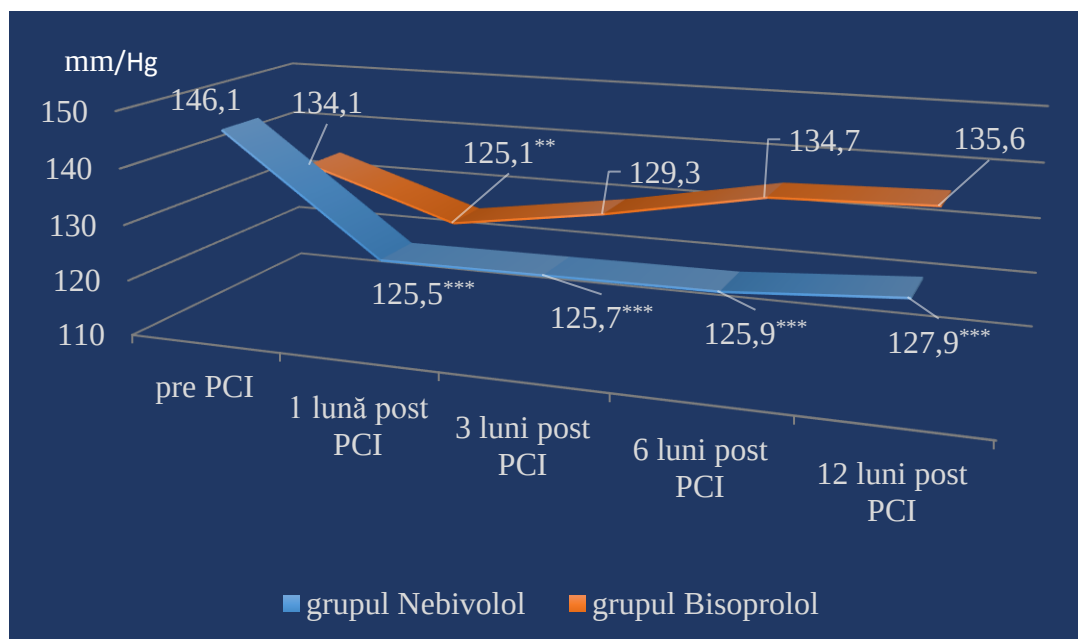


Fig. 3.1. Dinamica tensiunii arteriale sistolice în grupul Nebivolol vs grupul Bisoprolol
Notă:** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a TAS la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale.

La următoarea etapă de 6 luni s-au menținut valorile TAS - $125,92 \pm 1,28$ mmHg în grupul pacienților care au administrat nebivolol, iar în grupul subiecților care au primit bisoprolol s-a determinat ascensiunea TAS- $134,67 \pm 2,1$ mmHg ($p < 0,01$), modificările caracteristice acestei etape s-au menținut până la finele studiului în ambele grupuri: $127,9 \pm 1,48$ vs $135,6 \pm 2,01$ mmHg; $p < 0,01$ (figura 3.1).

Concomitent au fost evaluați indicii tensiunii arteriale diastolice (TAD). Valorile hemodinamice inițiale au constituit: în I grup - $89,85 \pm 1,15$ vs grupul II: $83,47 \pm 0,97$ mmHg; ($p < 0,001$). Pe fondal de tratament, la perioada de 1 lună s-a semnalat diminuarea semnificativă a valorilor TAD în ambele grupuri, mai accentuată fiind în grupul I - $81,26 \pm 0,37$ mmHg vs grupul II - $80 \pm 0,43$ mmHg; ($p < 0,05$). La etapa de 3 luni valorile TAD au fost similare în grupurile evaluate: $80,9 \pm 0,62$ vs $80,9 \pm 1,02$ mmHg; ($p > 0,05$). În dinamică, la etapa de 6 luni valorile parametrului s-au menținut în grupul I: $80,8 \pm 0,8$ mmHg, iar în grupul II cota valorică a parametrului a înregistrat o ușoară elevare: $83,1 \pm 0,9$ mmHg; $p > 0,05$. La perioada de 12 luni s-a constatat o ușoară ascensiune a TAD în grupul II vs grupul I: $84,19 \pm 0,9$ vs $80,77 \pm 0,7$ mmHg, însă nu s-a constatat o diferență statistic veridică între grupurile studiate ($p > 0,05$), (figura 3.2).

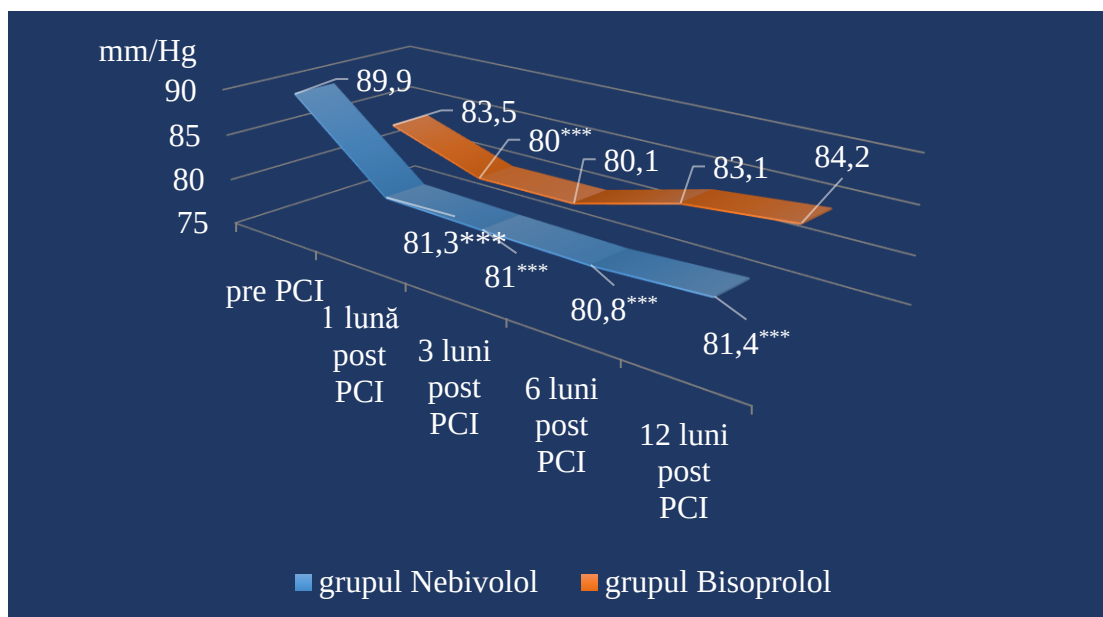


Fig. 3.2. Dinamica tensiunii arteriale diastolice în grupul Nebivolol vs grupul Bisoprolol

Notă:*** $p < 0,001$ - semnificația statistică a TAD la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale

Este important de menționat dinamica valorilor frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) în tratamentul de durată în fiecare grup al lotului studiat. Evidențele acumulate au permis de a

constata că la etapa preprocedurală valoarea medie a FCC a fost analogică în ambele eşantioane cercetate, constituind: $65,7 \pm 0,6$ b/min în grupul I și $66,1 \pm 1,33$ b/min în grupul II ($p > 0,05$); (figura 3.3).

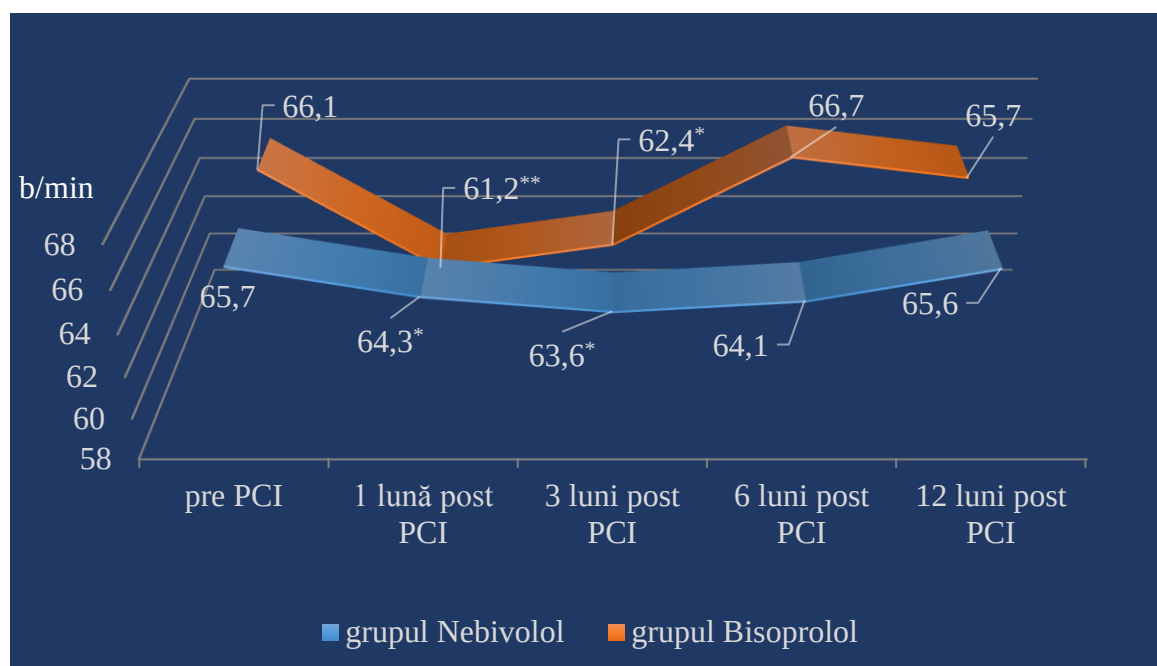


Fig. 3.3. Dinamica frecvenței contracțiilor cardiace în grupul Nebivolol vs grupul Bisoprolol

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - semnificația statistică a FCC la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale

La intervalul de 1 lună de la inițierea tratamentului cu bisoprolol în acest grup s-a determinat o depreciere esențială, statistic semnificativă a FCC - $61,18 \pm 0,62$ b/min comparativ cu cota valorică a parametrului - $64,31 \pm 0,61$ b/min stabilită în grupul pacienților care au administrat nebivolol ($p < 0,001$). În continuare pe durata tratamentului la etapa de 3, 6, 12 luni nu s-au semnalat diferențe vădite ale valorilor FCC între grupurile evaluate ($p > 0,05$); (figura 3.3). Astfel, studiul actual a furnizat date privind micșorarea mai accentuată a FCC pentru grupul pacienților care au administrat bisoprolol comparativ cu valorile determinate în grupul subiecților care au inițiat medicația cu nebivolol.

3.2. Evaluarea unor parametri biochimici

Luând în considerație faptul că în timpul efectuării unei PCI, se poate produce leziunea miocardică cu necroză ca urmare a unor evenimente periprocedurale recognoscibile, s-a efectuat dozarea pre- și postintervențională a biomarkerilor cardiaci: troponina și CK-MB, pentru a exclude afectarea miocardică.

Tabelul 3.1. Nivelul creatinkinazei fracția MB la etapa pre și post angioplastie

Etapă PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi			Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi			P _{I,II}
	N	M	m	N	M	M	
Pre	78	12,46	0,54	55	14,91	0,68	<0,01
Post	84	9,5	1,5	57	16,58	0,85	<0,01
p _d post	>0,05			<0,01			

Notă: P_{I,II} - semnificația statistică a CK-MB între grupurile cercetate, p.d.post - semnificația statistică față de nivelul inițial (pre PCI), PCI – intervenția coronariană percutană.

Valoarea medie a CK-MB în grupul I la ambele etape s-a încadrat în limitele normei, constituind pre PCI - 12,46±0,54 u/l , post PCI - 9,5±1,5 u/l (p>0,05), tangențial s-a determinat o valoare negativă a troponinei, astfel fiind exclusă afectarea miocardică periprocedurală. În grupul II media CK-MB pre PCI a constituit-14,91±0,68, post PCI-16,58±0,85 u/l (p<0,01). Totodată postprocedural în grupul II la un pacient (1,61%) s-a înregistrat troponina pozitivă și nivelul elevat al CK-MB - 127 u/l, astfel s-a stabilit diagnosticul de infarct miocardic periprocedural (tabelul 3.1).

Aprecierea unor parametri biochimici asociați stresului oxidativ. La înrolarea pacienților în cercetarea actuală s-a documentat elevarea nivelului acidului uric în ambele branșe studiate: 11,7±1,27 mg/dl (grupul I) vs 9,6±0,87 mg/dl (grupul II); p>0,05. Pe fondal de tratament, la etapa de 6 luni s-a înregistrat în ambele eșantioane micșorarea statistic semnificativă a nivelului acidului uric față de nivelul preprocedural: grupul I - 9,32±0,62 mg/dl vs grupul II - 8,24±0,52 mg/dl (p<0,05); dar fără obiectivizarea unei discrepanțe statistic autentice între grupuri (p>0,05). Concentrația serică a acestui parametru la finalul studiului a continuat să se deprecieze vs nivelul inițial, dar în pofida schimbărilor pozitive nu s-a constatat o diferență statistic semnificativă între grupurile cercetate la nici una din etapele cercetării: grupul I - 7,67±0,27 mg/dl vs grupul II - 7,11±0,41 mg/dl; p>0,05, ceea ce ne permite să conchidem că administrarea atât a nebivololului cât și a bisoprololului a redus în mod similar nivelul acidului uric (figura 3.4).

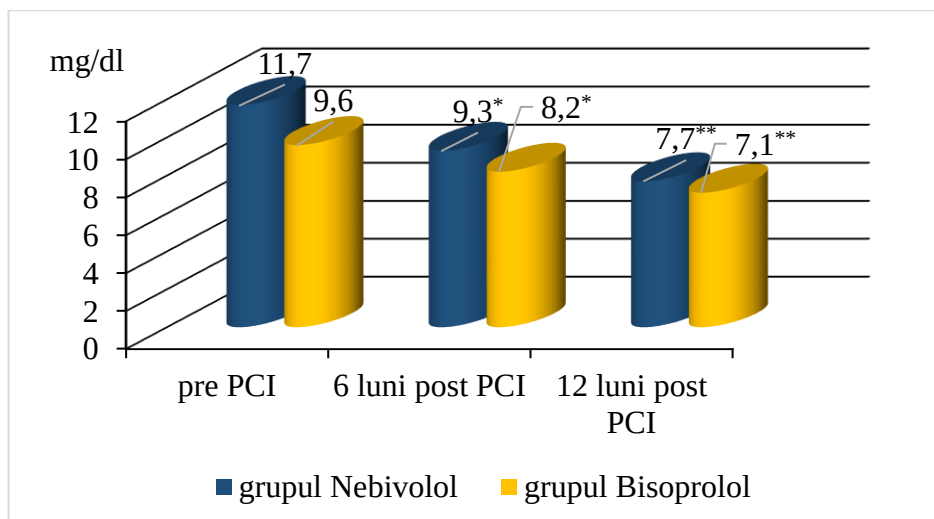


Fig. 3.4. Evaluarea nivelului acidului uric în grupurile studiate

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - semnificația statistică a nivelului acidului uric la etapa respectivă comparativ cu valorile preprocedurale în grupurile cercetate

Totodată a fost determinat nivelul seric al gama-glutamiltranspeptidazei (γ -GT), evoluția acestui parametru fiind în descreștere pe toată durata tratamentului în ambele grupuri cercetate. La etapa pre PCI s-a determinat valoarea medie în grupul I - $36,3 \pm 1,9$ u/l vs grupul II - $35,6 \pm 2,74$ u/l, $p > 0,05$; iar la perioada de 6 luni cota valorică a parametrului s-a devalorizat, atingând o cotă statistic veridică în ambele eșantioane studiate comparativ cu nivelul preprocedural: eșantionul I - $23,56 \pm 2,08$ u/l ($p < 0,001$) vs eșantionul II - $24,78 \pm 2,33$ u/l ($p < 0,01$). Rezultatele de la finele perioadei de evaluare au ilustrat aceeași direcție de depreciere a gama-glutamiltranspeptidazei comparativ cu nivelul documentat la debutul studiului: grupul I - $12,2 \pm 0,85$ u/l vs grupul II - $13,8 \pm 1,34$ u/l, dar variația parametrului între grupuri a fost statistic nesemnificativă pe toată durata cercetării ($p > 0,05$); (figura 3.5).

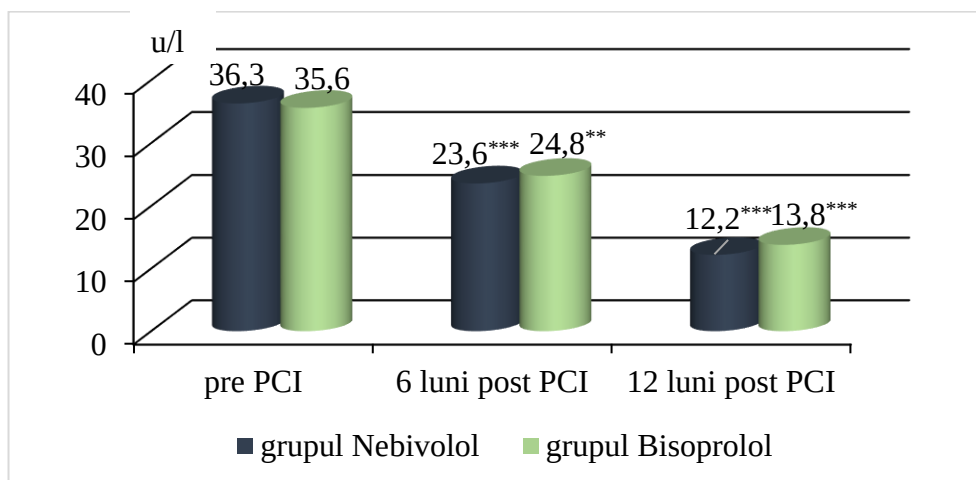


Fig. 3.5. Evaluarea nivelului gama-glutamiltranspeptidazei în grupurile studiate

Notă: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a nivelului γ -GT la etapa respectivă comparativ cu valorile preprocedurale în grupurile cercetate

În studiu curent a fost estimat nivelul fosfatazei alcaline, valoarea medie a parametrului la etapa preprocedurală a constituit în grupul I - $180,9 \pm 7,6$ u/l vs grupul II - $170,1 \pm 7,7$ u/l ($p > 0,05$). Randomizarea ulterioară a parametrului a dezvăluit influența pozitivă a ambelor regimuri farmacoterapeutice, atât nebivololul cât și bisoprololul au favorizat diminuarea nivelului fosfatazei alcaline față de nivelul preprocedural, obiectivizându-se la etapa de 6 luni următoarele valori: $134,4 \pm 7,1$ (grupul I) vs $139,3 \pm 4,44$ u/l (grupul II). Spre finalul cercetării s-a menținut declinul parametrului: $108,1 \pm 3,74$ (grupul I) vs $112,3 \pm 2,9$ u/l (grupul II), înregistrându-se valori statistice veridice vs nivelul inițial în ambele grupuri ($p < 0,001$), dar fără atingerea unor valori statistice autentice între eșantioanele studiate pe toată durata studiului ($p > 0,05$); (figura 3.6).

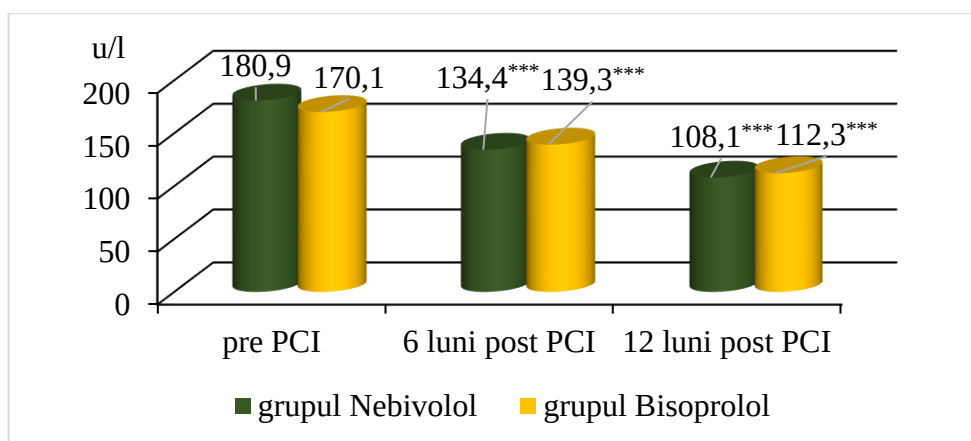


Fig. 3.6. Evaluarea nivelului fosfatazei alcaline în grupurile studiate

Notă: *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a nivelului fosfatazei alcaline la etapa respectivă comparativ cu valorile preprocedurale în grupurile cercetate

3.3. Estimarea particularităților unor indici instrumentali

3.3.1. Aspecte ale evoluției indicilor ecocardiografici

Evaluarea parametrilor ecocardiografici în grupurile cercetate a evidențiat unele particularități dependente de regimurile farmacoterapeutice administrate. Estimarea dimensiunilor AS la etapa preprocedurală s-a evidențiat prin absența unei discrepante între grupurile cercetate (I grup - $42,6 \pm 0,49$ vs II grup - $41,9 \pm 0,69$ mm; $p > 0,05$), la finalul studiului s-a remarcat tendința de sporire a dimensiunilor AS în grupul II vs grupul I ($43,5 \pm 0,72$ vs $42,3 \pm 0,65$ mm; $p > 0,05$). Deosebiri evidente nu s-au conturat la aprecierea DTSVS, la etapa preprocedurală s-a obiectivizat omogenitatea dimensiunilor parametrului între eșantioanele evaluate ($53,4 \pm 0,72$ vs $53,2 \pm 0,73$ mm; $p > 0,05$), la finele cercetării menținându-se aceste modificări ($53 \pm 0,74$ vs $53,5 \pm 1,21$ mm; $p > 0,05$). Preprocedural s-au observat diferențe discrete la determinarea grosimii septului interventricular ($11,42 \pm 0,2$ vs $11,7 \pm 0,23$ mm; $p > 0,05$), pe fondal de tratament la 12 luni s-a

semnalat reducerea dimensiunilor SIV în I grup vs grupul II ($11,1 \pm 1,14$ vs $11,6 \pm 0,19$ mm; $p > 0,05$); (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Caracteristica parametrilor ecocardiografici în grupurile studiate

ECOCCG	Grupul	Pre PCI		P	6 luni post PCI		P	12 luni post PCI		P
		M	m		M	m		M	m	
AS, mm	I	42,6	0,49	>0,05	42,4	0,51	>0,05	42,3	0,65	>0,05
	II	41,9	0,69		43,1	0,72		43,5	0,72	
DTDVS, mm	I	53,4	0,72	>0,05	52,7	0,85	>0,05	53	0,74	>0,05
	II	53,2	0,73		54,9	1,17		53,5	1,21	
SIV, mm	I	11,42	0,2	>0,05	11,4	0,2	>0,05	11,1	1,14	>0,05
	II	11,7	0,23		11,4	0,21		11,6	0,19	
PPVS, mm	I	11,1	1,14	>0,05	10,5	0,17	>0,05	9,84	0,17	<0,01
	II	10,7	0,19		11,4	0,23		10,9	0,23	
FE VS %	I	53,6	0,77	>0,05	52,9	1,17	>0,05	55,1	0,91	>0,05
	II	52,3	1,06		54,8	1,24		53,5	1,39	
VD, mm	I	27,3	0,28	>0,05	26,8	0,26	>0,05	26,9	0,32	<0,05
	II	27,4	0,36		27,5	0,51		29,2	0,86	
AD, mm	I	41,8	0,43	>0,05	41,1	0,42	>0,05	41,1	0,51	>0,05
	II	41,6	0,56		42,4	0,68		42,8	0,74	

Notă: AS-atriul stâng, DTDVS-diametrul telediastolic a ventriculului stâng, SIV-septul interventricular, PPVS-peretele posterior ventriculului stâng, FE-fracția de ejeție a ventriculului stâng, VD-ventriculul drept, AD-atriul drept, P-semnificația statistică a parametrului respectiv între grupuri.

Evidente deosebiri statistic veridice s-au determinat la evaluarea PPVS, dacă la etapa preprocedurală s-a documentat cota valorică a parametrului elevată în eșantionul I vs eșantionul II ($11,1 \pm 1,14$ vs $10,7 \pm 0,19$ mm; $p > 0,05$), la etapa de 12 luni s-a remarcat reducerea statistic autentică a grosimii PPVS în grupul I față de grupul II ($9,84 \pm 0,17$ vs $10,9 \pm 0,23$ mm; $p < 0,01$). La finele perioadei de monitorizare, fracția de ejeție a VS s-a îmbunătățit pe fondal de tratament, în special la pacienții din grupul nebivolol constituind: $55,1 \pm 0,91\%$ vs grupul bisoprolol - $53,5 \pm 1,39\%$; ($p > 0,05$). Determinarea dimensiunilor VD a demonstrat deosebiri neînsemnate între grupurile studiate la etapa preprocedurală, ulterior la etapa finală s-a evidențiat tendința de scădere a dimensiunilor VD în eșantionul I vs eșantionul II ($26,9 \pm 0,32$ vs $29,2 \pm 0,86$ mm; $p < 0,05$). Diferențe

discrete între grupurile studiate s-au observat și la determinarea dimensiunilor AD, care s-au menținut la același nivel pe toată durata studiului ($p>0,05$) (tabelul 3.2).

Evaluarea indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS). În studiul actual s-au conturat anumite particularități privind evoluția IMMVS între cele două grupuri studiate. La etapa preprocedurală nu s-au înregistrat deosebiri certe, valoarea IMMVS în grupul I a constituit $123,5 \pm 3,7$ vs $123,6 \pm 5,21$ gr/m² în grupul II; $p>0,05$ (tabelul 3.3); (figura 3.7).

Tabelul 3.3. Dinamica indicelui masei miocardului ventriculului stâng

Etapă 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

În dinamică, la intervalul de 6 luni s-a observat tendința de diminuare semnificativă a valorii medii a IMMVS în grupul I comparativ cu grupul II ($116,9 \pm 4,14$ vs $144,76 \pm 7,84$ gr/m²; $p<0,01$), în același timp în eșantionul II parametrul a înregistrat o ascensiune statistic veridică comparativ cu nivelul inițial ($p<0,01$).

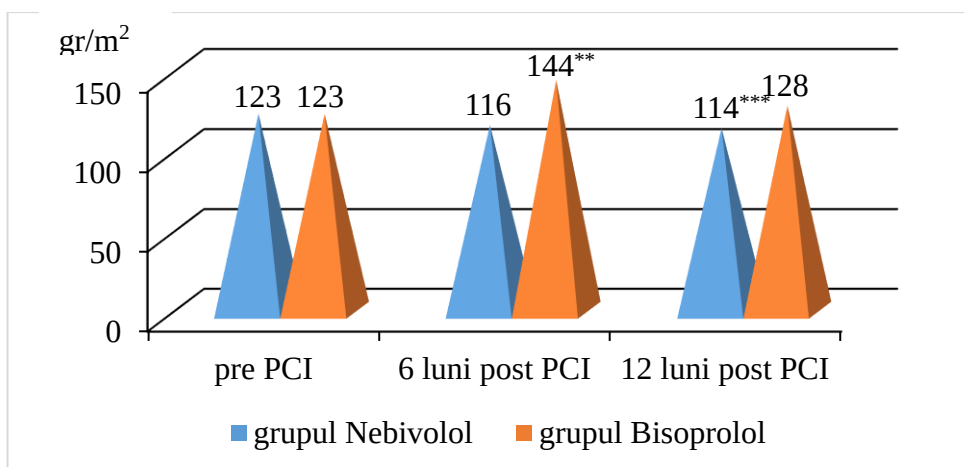


Fig. 3.7. Evoluția indicelui masei miocardului ventriculului stâng în grupul Nebivolol vs grupul Bisoprolol

Notă: ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ - semnificația statistică a IMMVS la etapa respectivă comparativ cu valorile preprocedurale în grupurile cercetate.

În grupul pacienților care au inițiat tratamentul cu nebivolol deprecierea IMMVS s-a menținut și la etapa de 12 luni vs grupul subiecților care au administrat bisoprolol: $114,5 \pm 3,44$ vs $128,7 \pm 6,42$ gr/m², dar fără a se înregistra o diferență statistic veridică între grupurile cercetate ($p > 0,05$); totodată în eșantionul I parametrul a semnalat o scădere statistic autentică față de nivelul preprocedural ($p < 0,001$); (tabelul 3.3),(figura 3.7).

Evoluția pozitivă a IMMVS în grupul I s-a produs grație reducerii cotei valorice a SIV și PPVS, care au determinat micșorarea masei ventriculului stâng (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Determinarea masei miocardului ventriculului stâng(gr)

Etapă PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi		Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi		P _{I,II}
	M	m	M	m	
Pre PCI	233,04	7,28	240,23	10,84	>0,05
6 luni post PCI	221,23	8,13	284,64	16,32	<0,001
12 luni post PCI	218,24	7,18	251,96	12,65	>0,05
P _{d6l}	>0,05		<0,01		
P _{d12l}	<0,001		>0,05		

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

Dacă la etapa preprocedurală valorile medii ale MMVS au fost $233,04 \pm 7,28$ (grupul I) vs $240,23 \pm 10,84$ gr (grupul II), $p > 0,05$; la distanța de 6 luni de la inițierea tratamentului s-a depistat creșterea semnificativă a parametrului în eșantionul II atât față de eșantionul I ($284,64 \pm 16,32$ vs $221,23 \pm 8,13$ gr, $p < 0,001$), dar și comparativ cu nivelul inițial ($284,64 \pm 16,32$ vs $240,23 \pm 10,84$ gr, $p < 0,01$). În grupul pacienților care au administrat nebivolol la etapa de 6 luni s-a depistat declinul MMVS, care a continuat să se deprecieze până la finele perioadei de evaluare, față de grupul II ($218,24 \pm 7,18$ vs $251,96 \pm 12,65$ gr; $p > 0,05$), dar a atins cote valorice statistic autentice comparativ cu nivelul preprocedural ($218,24 \pm 7,18$ vs $233,04 \pm 7,28$ gr; $p < 0,001$), (tabelul 3.4).

3.3.2. Aprecierea unor indicatori ai testului de efort fizic dozat

Pe parcursul perioadei de monitorizare s-a cuantificat capacitatea la efort fizic a pacienților înrolați în studiu, prin prisma următorilor indici: volumul total de lucru (VTL), durata testului (DT), indicele utilizării energiei (IUE), dublu produs (DP).

Rezultatele investigațiilor indicelui VTL a demonstrat deosebiri discrete între eșantioanele cercetate la etapa inițială: $1644,47 \pm 190,37$ vs $1523,26 \pm 324,33$ kgm, $p > 0,05$. Ulterior,

către luna a 3-a cota valorică a parametrului s-a majorat în ambele eșantioane: $2451,26 \pm 141,6$ vs $2517,18 \pm 261,74$ kgm, $p > 0,05$.

În continuare la etapa a 6-a s-a perindat o evoluție spectaculoasă a parametrului în ambele grupuri, manifestată prin elevarea vădită a valorilor parametrului: $2581,98 \pm 156,05$ față de $2893,81 \pm 275,62$ kgm, $p > 0,05$. Acest vector al modificărilor indicelui s-a menținut până la finele perioadei de supraveghere manifestându-se prin creșterea indicelui cu 67,6% (grupul I) și cu 128,3% (grupul II) față de nivelul inițial, dar fără a marca o diferență statistic veridică ($p > 0,05$) atât între grupurile cercetate cât și față de valorile inițiale (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Dinamica indicelui - volumul total de lucru (kgm) la toate etapele de studiu

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	$1644,47 \pm 190,37$	$1523,26 \pm 324,33$	$> 0,05$
3 luni post PCI	$2451,26 \pm 141,6$	$2517,18 \pm 261,74$	$> 0,05$
6 luni post PCI	$2581,98 \pm 156,05$	$2893,81 \pm 275,62$	$> 0,05$
12 luni post PCI	$2755,74 \pm 172,67$	$3477,27 \pm 363,33$	$> 0,05$
p_{d3l}	$> 0,05$	$> 0,05$	
p_{d6l}	$> 0,05$	$> 0,05$	
p_{d12l}	$> 0,05$	$> 0,05$	

Notă: $P_{I,II}$ - semnificația statistică a parametrului între grupurile cercetate; p_{d3l} , p_{d6l} , p_{d12l} - semnificația statistică a parametrului la etapa respectivă față de nivelul inițial

Concomitent a fost determinat indicele DP, inițial grupurile fiind comparabile conform valorilor parametrului: $224,24 \pm 19,98$ vs $194,46 \pm 26,37$ ($p > 0,05$). În dinamică, la etapa de 3 luni s-a atestat micșorarea valorii medii a parametrului în eșantionul I comparativ cu eșantionul II: $220,66 \pm 4,12$ vs $217,61 \pm 8,62$, dar nu s-a determinat un decalaj statistic veridic între grupurile cercetate ($p > 0,05$). La următoarea etapă - 6 luni post PCI s-a conturat aceeași tendință de micșorare a indicelui în grupul I însoțită de majorarea valorilor DP în grupul II: $218,74 \pm 4,41$ vs $221,27 \pm 9,06$ însă nu s-a validat o diferență statistic autentică a valorilor indicelui între eșantioanele monitorizate ($p > 0,05$). La finalul studiului s-a elucidat o discrepanță statistic semnificativă între eșantioanele studiate, marcată prin descreșterea parametrului în grupul I față de grupul II: $211,15 \pm 3,42$ vs $234,39 \pm 7,96$; $p < 0,05$. Evaluarea cotei valorice a parametrului în grupurile studiate la etapele nominalizate comparativ cu nivelul inițial a demască absența unei diferențe statistice veridice (tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Dinamica indicelui - dublu produs la toate etapele de studiu

Etape PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi	Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi	P _{I,II}
	M±m	M±m	
Pre PCI	224,24±19,98	194,46±26,37	>0,05
3 luni post PCI	220,66±4,12	217,61±8,62	>0,05
6 luni post PCI	218,74±4,41	221,27±9,06	>0,05
12 luni post PCI	211,15±3,42	234,39±7,96	<0,05
p _{d3l}	>0,05	>0,05	
p _{d6l}	>0,05	>0,05	
p _{d12l}	>0,05	>0,05	

Notă: P_{I,II} - semnificația statistică a parametrului între grupurile cercetate; p_{d3l}, p_{d6l}, p_{d12l} - semnificația statistică a parametrului la etapa respectivă față de nivelul inițial

Aprecierea la etapa inițială a IUE nu a atestat deosebiri vădite ale valorilor medii a indicelui între eșantioanele studiate, dar în dinamică la etapa de 3 luni s-a perpetuat reducerea valorilor parametrului în ambele grupuri: 14,39±2,39 (grupul I) vs 11,15±2,35 un (grupul II), p>0,05. Totodată la intervalul de 6 și 12 luni valorile parametrului au continuat să se deprecieze în mod similar în ambele branșe studiate (p>0,05), remarcându-se deprecierea statistic importantă a indicelui în grupul I față de nivelul inițial: p<0,05 (la 6 luni) și p<0,01 (la 12 luni); (tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Dinamica indicelui utilizării energiei (un) la toate etapele de studiu

Etape PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi	Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi	P _{I,II}
	M±m	M±m	
Pre PCI	14,36±1,92	20,01±8,52	>0,05
3 luni post PCI	14,39±2,39	11,15±1,39	>0,05
6 luni post PCI	10,73±0,71	12,38±2,08	>0,05
12 luni post PCI	9,94±0,88	8,5±1,01	>0,05
p _{d3l}	>0,05	>0,05	
p _{d6l}	<0,05	>0,05	
p _{d12l}	<0,01	>0,05	

Notă: P_{I,II} - semnificația statistică a parametrului între grupurile cercetate; p_{d3l}, p_{d6l}, p_{d12l} - semnificația statistică a parametrului la etapa respectivă față de nivelul inițial

Evaluarea indicelui DT s-a remarcat printr-o evoluție favorabilă, reflectată prin elevarea parametrului în ambele grupuri, această tendință fiind mai evidentă către luna a 6-a de tratament: $4,17 \pm 0,27$ (grupul I) vs $5,05 \pm 0,75$ min (grupul II), $p > 0,05$. Acest vector al modificărilor pozitive s-a menținut până la finele perioadei de supraveghere, dar fără a se obiectiviza o semnificație statistică veridică a valorilor parametrului față de nivelul inițial și între grupurile studiate (tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Dinamica indicelui - durata testului (min) la toate etapele de studiu

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	$3,69 \pm 0,8$	$2,83 \pm 0,79$	$> 0,05$
3 luni post PCI	$3,85 \pm 0,23$	$3,51 \pm 0,43$	$> 0,05$
6 luni post PCI	$5,05 \pm 0,75$	$4,96 \pm 0,64$	$> 0,05$
12 luni post PCI	$4,17 \pm 0,27$	$4,9 \pm 0,62$	$> 0,05$
P_{d3I}	$> 0,05$	$> 0,05$	
P_{d6I}	$> 0,05$	$> 0,05$	
P_{d12I}	$> 0,05$	$> 0,05$	

Notă: $P_{I,II}$ - semnificația statistică a parametrului între grupurile cercetate; P_{d3I} , P_{d6I} , P_{d12I} - semnificația statistică a parametrului la etapa respectivă față de nivelul inițial

3.4. Evoluția biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației

Superoxiddismutaza reprezintă enzima care ține sub control anionul superoxid (un radical liber foarte agresiv) prin faptul că catalizează dismutarea a doi radicali superoxid, ce se unesc și formează peroxidul de hidrogen (mult mai neofensiv). Această enzimă este recunoscută ca elementul cheie a sistemului antioxidant, iar scăderea cantitativă a SOD față de nivelul de referință mărturisește despre epuizarea rezervelor sistemului antioxidant și consemnează intensificarea SO. Evidențele din literatură dezvăluie faptul că, la pacienții cu cardiopatie ischemică sistemul antioxidant este compromis, iar în cazul efectuării angioplastiei coronariene eliberarea în cantități sporite a SRO se datorează episoadelor de ischemie tranzitorie asociate procedurii.

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 (grupul de control). Postprocedural activitatea SOD a continuat să se deprecieze față de paternul de referință, înregistrându-se următoarele valori:

grup I - $965,23 \pm 45,3$ u/c ($p < 0,05$) și grupul II - $886,83 \pm 40,23$ u/c ($p < 0,001$). 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), ($p > 0,05$). 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, ($p < 0,01$); (tabelul 3.9).

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

Etape PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi			Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	42	957,83	66,93	43	874,04***	41,74	>0,05
Post	67	965,23*	45,3	49	886,83***	40,23	>0,05
1 lună	70	1027,59	42,49	47	948,35**	35,85	>0,05
3 luni	56	1015,55*	21,95	14	1069,33	80	<0,01
6 luni	47	1036,4	32,81	19	1094,30	61,86	<0,01
12 luni	14	1195,39	60,4	19	805,08***	55,82	<0,001
d.post	39	-11,68	58,61	38	32,57	59,84	>0,05
d. 1 l.	40	-40,77	95,93	37	67,95	66,16	>0,05
d. 3 l.	32	85,77	79,6	9	222,83	122,03	>0,05
d. 6 l.	26	147,24	61,67	15	232,92	108,8	>0,05
d.12 l.	9	398,39	145,67	16	-62,8	68,64	<0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	>0,05			>0,05			
p _{d6l}	<0,05			>0,05			
p _{d12l}	<0,05			>0,05			

Notă: Grupul de control: N = 44; M = 1075,28 u/c; m = 16,49;

d.post – dinamica superoxid dismutazei la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica SOD la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica SOD la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica SOD la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica SOD la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a SOD la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a SOD între grupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică față de nivelul de referință.

În continuare, la următoarea etapă de 6 luni, nivelul biomarkerului sistemului antioxidant s-a majorat în ambele eșantioane evaluate: $1036,4 \pm 32,81$ vs $1094,3 \pm 61,86$ u/c ($p < 0,001$).

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, ($p < 0,001$); (tabelul 3.9).

Dialdehida malonică este un biomarker specific al sistemului prooxidant, care reprezintă unul din produsele finale ale peroxidării lipidelor, fiind precursorul hidroperoxidului tardiv (tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi			Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	42	10,2***	0,96	43	11,8***	0,99	>0,05
Post	67	9,7***	1,11	49	16,3**	3,5	>0,05
1 lună	70	7,95***	0,67	46	12,47***	1,67	<0,05
3 luni	56	8,06***	0,62	14	8,47***	0,86	>0,05
6 luni	47	7,1***	0,74	19	7,63***	0,87	>0,05
12 luni	14	7,27*	1,4	19	12,76**	2,49	>0,05
d.post	39	-1,52	0,96	38	2,61	3,38	>0,05
d. 1 l.	40	-2,26	1,33	37	1,7	2,11	>0,05
d. 3 l.	32	-0,56	1,24	9	-0,22	1,73	>0,05
d. 6 l.	26	-3,36	1,31	15	-6,91	2,12	>0,05
d.12 l.	9	-3,51	3,44	16	2,11	2,842	>0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	>0,05			>0,05			
p _{d6l}	<0,05			<0,01			
p _{d12l}	>0,05			>0,05			

Notă: Grupul de de control N = 37; M = $4,26 \mu\text{M/L}$; m = 0,20;

d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica DAM la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica DAM la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica DAM la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l. - dinamica DAM la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d12 l.- semnificația statistică a DAM la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a DAM între grupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică a DAM față de nivelul de referință.

Creșterea nivelului circulant al DAM față de valoarea de referință semnifică amplificarea stresului oxidativ și o tendință de cedare a mecanismelor de epurare a SRO. Evidențele din literatură, acumulate în cadrul studiilor clinice sugerează că, nivelul seric elevat al DAM la pacienții cu boală cardiacă coronariană s-a asociat cu subțierea capșonului fibroateromei, plăci aterosclerotice complexe și instabilitatea plăcilor aterosclerotice.

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- $4,26 \pm 0,20$ $\mu\text{M/L}$. 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: $12,76 \pm 2,49$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$) (tabelul 3.10).

Oxidul nitric posedă un spectru larg de acțiuni, cea mai notabilă fiind acțiunea vasodilatatoare manifestată la nivelul endoteliului vascular. Cuantificarea concentrației serice a biomarkerului la etapa preprocedurală a divulgat nivelul compromis al NO 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 $78,67 \pm 2,72$ $\mu\text{M/L}$ (grupul de control). 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 impresionantă 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 dramatică a concentrației NO în grupul II - $57,17 \pm 3,79 \mu\text{M/L}$ ($p < 0,001$); (tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Indicii oxidului nitric și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etapе PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi			Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	42	55,73***	2,12	43	61,72**	3,25	>0,05
Post	67	53,19***	1,71	49	64,26*	4,61	<0,05
1 lună	70	61,85***	2,62	47	61,33**	3,01	>0,05
3 luni	56	93,44***	1,51	14	78,52	7,0	<0,05
6 luni	47	100,5***	1,55	19	87,27	4,30	<0,01
12 luni	14	97,54***	1,62	19	57,17***	3,79	<0,001
d.post	39	-0,29	2,22	38	0,66	1,47	>0,05
d. 1 l.	40	5,3	3,67	37	-0,13	1,77	>0,05
d. 3 l.	32	37,98	3,56	9	-2,57	4,33	<0,001
d. 6 l.	26	46,69	2,65	15	2,76	3,38	<0,001
d.12 l.	9	34,18	3,33	16	-10,42	2,45	<0,001
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	<0,001			>0,05			
p _{d6l}	<0,001			>0,05			
p _{d12l}	<0,001			<0,001			

Notă: Grupul de control N = 12; M = $78,67 \mu\text{M/L}$; m = 2,72;

d.post – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica NO la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica NO la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica NO la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica NO la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a NO la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a NO între grupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică a NO față de nivelul de referință.

Proteina C reactivă, determinată prin metoda high sensitivity, nu reprezintă doar un marker al inflamației plăcii de aterom, dar și un mediator al progresiei bolii prin afectarea funcției endoteliale. PCRhs determină scăderea producției endoteliale de NO cu creșterea eliberării de substanțe vasoconstrictoare. La pacienții supuși angioplastiei coronariene dozarea PCRhs poate fi utilă ca marker independent de apreciere a evenimentelor recurente, cum ar fi restenoza după intervenția coronariană percutană.

Evaluarea activității serice a PCRhs s-a reflectat printr-un nivel crescut al markerului în ambele grupuri cercetate la etapa preprocedurală: I grup - $5,54 \pm 0,58 \text{ mg/l}$ vs grupul II - $5,95 \pm 1,17 \text{ mg/l}$ ($p > 0,05$). Studiarea 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 (tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Indicii proteinei C reactive înalt sensitive la toate etapele de studiu

Etape PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi			Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	57	5,54	0,58	44	5,95	1,17	$>0,05$
Post	77	7,80	0,77	54	7,07	0,96	$>0,05$
1 lună	65	3,34	0,46	52	3,9	0,42	$>0,05$
3 luni	47	2,58	0,26	41	3,56	0,49	$>0,05$
6 luni	37	2,56	0,2	40	3,66	0,61	$>0,05$
12 luni	23	3,31	0,3	34	4,31	0,58	$>0,05$
d.post	55	3,5	0,76	43	0,83	1,04	$<0,05$
d. 1 l.	48	-1,52	0,71	37	-2,01	1,03	$>0,05$
d. 3 l.	38	-2,82	0,59	28	-3,38	1,65	$>0,05$
d. 6 l.	30	-2,77	0,69	27	-0,5	1,35	$>0,05$
d.12 l.	20	-1,99	0,8	26	-1,78	1,85	$>0,05$
p _{d post}	$<0,001$			$>0,05$			
p _{d1l}	$<0,05$			$>0,05$			
p _{d3l}	$<0,001$			$>0,05$			
p _{d6l}	$<0,001$			$>0,05$			
p _{d12l}	$<0,05$			$>0,05$			

Notă: p d.post – dinamica PCRhs la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica PCRhs la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica PCRhs la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica PCRhs la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica PCRhs la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a PCRhs la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a PCRhs între grupuri.

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

În cadrul angioplastiei coronariene există riscul producerii infarctului miocardic periprocedural asociat manevrelor instrumentale utilizate în timpul procedurii, totodată chiar și după revascularizarea miocardică persistă probabilitatea dezvoltării unor complicații. Reieșind din aceste considerente studiul actual a fost orientat spre identificarea evenimentelor cardiovasculare

majore, care au inclus: IM fatal, IM nonfatal, AVC, revascularizarea vasului țintă atât în perioada timpurie cât și la distanță de la momentul intervenției coronariene. De asemenea direcția prioritară a constituit-o selectare strategiilor terapeutice care ar limita producerea unor asemenea complicații.

Astfel, pe parcursul studiului din spectrul complex al evenimentelor cardiovasculare majore au fost documentate în cadrul grupului I (pacienții care au administrat nebivolol) 7 (7%) cazuri de restenoză intra-stent fiind efectuată revascularizarea vasului țintă; iar în grupul II (subiecții care au administrat bisoprolol), procentajul ECVM a constituit 9,66%, fără a se atesta o diferență statistic autentică între grupurile cercetate ($p>0,05$). ECVM înregistrate în grupul II au inclus: IM nonfatal depistat la 2 pacienți (3,22%), AVC a fost diagnosticat un caz (1,61%) și revascularizarea 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 (figura 3.8).

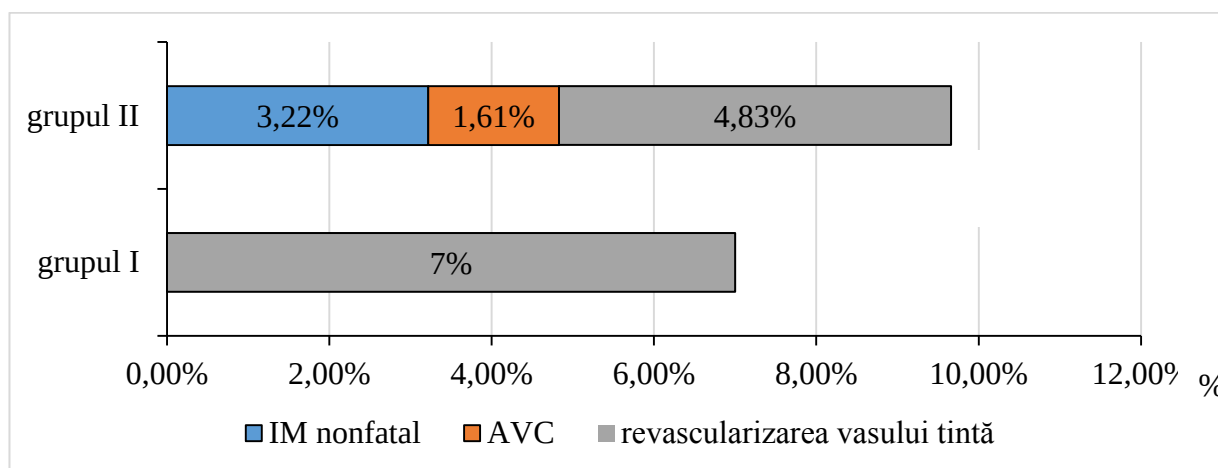


Fig. 3.8. Rata evenimentelor cardiovasculare majore până la etapa de 12 luni în grupul I vs grupul II .

Notă: IM nonfatal-infarct miocardic nonfatal, IM fatal-infarct miocardic fatal, AVC- accident vascular cerebral

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

În cercetarea actuală s-a evaluat dinamica biomarkerilor nominalizați pe fondal de tratament cu nebivolol vs bisoprolol la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși PCI în dependență de tipul stentului aplicat. În grupul nebivolol s-au implantat stenturi BMS la 36%(36) pacienți, iar în cadrul grupului de pacienți care au administrat bisoprolol stenturi BMS s-au aplicat la 30,6%(19) subiecți, $p>0,05$. Endoprotezarea cu stenturi DES s-a efectuat la 64%(64) pacienți din grupul nebivolol și la 69,4%(43) subiecți din grupul bisoprolol, $p>0,05$.

Datele obținute în rezultatul analizei angiografice a leziunilor aterosclerotice a reflectat prevalența în ambele grupuri a leziunilor triconariene: 81%(81) în grupul I vs 59,7%(37) în grupul II; (tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Caracteristica parametrilor angiografici ai grupurilor cercetate

Indice	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi	Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi	P
Numărul arterelor coronariene afectate, %(n)			
Leziuni monocoronariene	3(3)	22,6(14)	
Leziuni bicoronariene	6(6)	17,7(11)	
Leziuni triconariene	81(81)	59,7(37)	
Total	100(100)	100(62)	<0,001
Segmentul abordat % n			
RCA	26(26)	14,5(9)	>0,05
LM			
LAD	34(34)	62,9(39)	<0,01
aCx	20(20)	17,8(11)	>0,05
D I-II	5(5)	3,2(2)	>0,05
M I-III	15(15)	1(1,6)	>0,05
Predilatare cu balon, % n	60(60)	79(49)	<0,05
Lungimea stentului BMS, % n			
≤15 mm	19,4(7)	21,1(4)	
15-30 mm	75(27)	63,1(12)	
≥30 mm	5,6(2)	15,8(3)	
Total	100(36)	100(19)	>0,05
Lungimea stentului DES, % n			
≤15 mm	10,9 (7)	9,1(4)	
15-30 mm	46,9 (30)	77,3(33)	
≥30 mm	42,2(27)	13,6(6)	
Total	100(64)	100(43)	<0,01
Supraexpandare cu balon de tip BMS, % n	19,4(7)	42,1(8)	>0,05
Supraexpandare cu balon de tip DES, % n	41,3(26)	68,2(30)	<0,01

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.

Un număr mai mic de pacienți au fost diagnosticați cu leziuni bicoronariene: 16% (16) în eșantionul I și 17,7%(11) în eșantionul II. În grupul I s-a depistat un număr minor de subiecți 3%(3) cu leziuni monocoronariene.

Evaluând segmentele abordate în cadrul PCI s-a constatat că pe artera coronariană dreaptă au fost aplicate stenturi în grupul I - 26%(26) față de grupul II -14,5%(9) cazuri; ($p>0,05$). Artera

descendentă anterioară a fost stentată în proporție mai mare: eşantionul II - 62,9%(31) vs eşantionul I -34%(34) şi); ($p<0,01$). Artera circumflexă s-a abordat prin PCI în mod echivalent 20% (20) grupul I şi 17,8%(11) grupul II; ($p>0,05$).

Predilatare cu balon s-a practicat la 60%(60) pacienţi din eşantionul I şi la 79%(49) subiecţi din eşantionul II.

Analizând stenturile BMS implantate în dependenţă de lungimea endoprotezei ≤ 15 mm s-a documentat faptul că în grupul I au fost aplicate la 19,4%(7) pacienţi, iar în grupul II la 21,1%(4) subiecţi. În ambele eşantioane a prevalat rata stenturilor cu lungimea 15-30 mm: 75 %(27) şi respectiv 63,1%(12). Stenturi cu lungimea ≥ 30 mm s-au aplicat la un număr redus de pacienţi din grupul I-5,6% (2), iar în cazul grupului II au fost implantate la 15,8%(3) pacienţi.

În cazul stenturilor DES implantate de asemenea au predominat endoprotezele cu lungimea=15-30 mm: în grupul I au fost implantate la 46,9 %(30) subiecţi şi în grupul II au fost aplicate la 77,3%(33) pacienţi. Rata endoprotezelor implantate cu lungimea ≤ 15 mm a constituit: 10,9%(7) în bransa I şi 9,1%(4) în bransa II. S-a obiectivizat un număr redus de pacienţi cărora s-au aplicat stenturi cu lungimea ≥ 30 mm: în grupul I- 42,2%(27) şi în grupul II-13,6%(6). Supraexpandarea cu balon BMS s-a efectuat la 19,4%(7) subiecţi din grupul I şi la 42,1%(8) pacienţi din grupul II, iar cu balon DES s-a practicat în 41,3%(26) şi respectiv 68,2%(30) cazuri (tabelul 3.13).

Tabelul 3.14. Tipurile de stenturi aplicate pacienţilor din grupurile studiate

Tipurile de stenturi	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi	Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi
	100	62
Stenturi BMS	36	19
„Vision”(Abbott)	7	2
„Liberte”(Boston,SUA)	5	1
„Driver/Integrity”(Medtronic)	5	2
„KANAME”(Terumo)	2	2
„Nexgen,, (Meril India)	10	7
„Gazelle,, (Biosensors)	2	3
Satin- Flex (ClearStream)	3	1
Prokinetic Energy (Biotronic)	2	1
Stent DES	64	43
Everolimus (XIENCE, PROMUS)	7	2
Sirolimus (CYPHER)	12	7
Zotarolimus (RESOLUTE INTEGRITY)	41	29
Biolimus (NOBORI)	3	4
Bioabsorbabil (ABSORB)	1	1

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

Tipurile endoprotezelor implantate au inclus: stenturi metalice - Vision (Abbott, SUA), Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberté (Boston, SUA), KANAME (Terumo), I; 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) (tabelul 3.14).

Dinamica parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației la pacienții cărora s-au implantat stenturi BMS

Determinarea activității SOD la etapa preintervențională a scos în evidență nivelurile compromise ale markerului în ambele grupuri comparativ cu nivelul paternelui de referință: $1055,91 \pm 113,4$ (grupul I) vs $802,13 \pm 66,59$ (grupul II) vs $1075,28 \pm 16,49$ u/c (grupul de control); $p > 0,05$. Postprocedural activitatea biomarkerului a continuat să se deprecieze în grupul I constituind: $1010,13 \pm 71,1$ u/c, iar în grupul II nivelul parametrului a înregistrat o ușoară elevare: $901,1 \pm 35,7$ u/c; dar nu s-a documentat o diferență statistic veridică între grupurile studiate, $p > 0,05$ (figura 3.9).

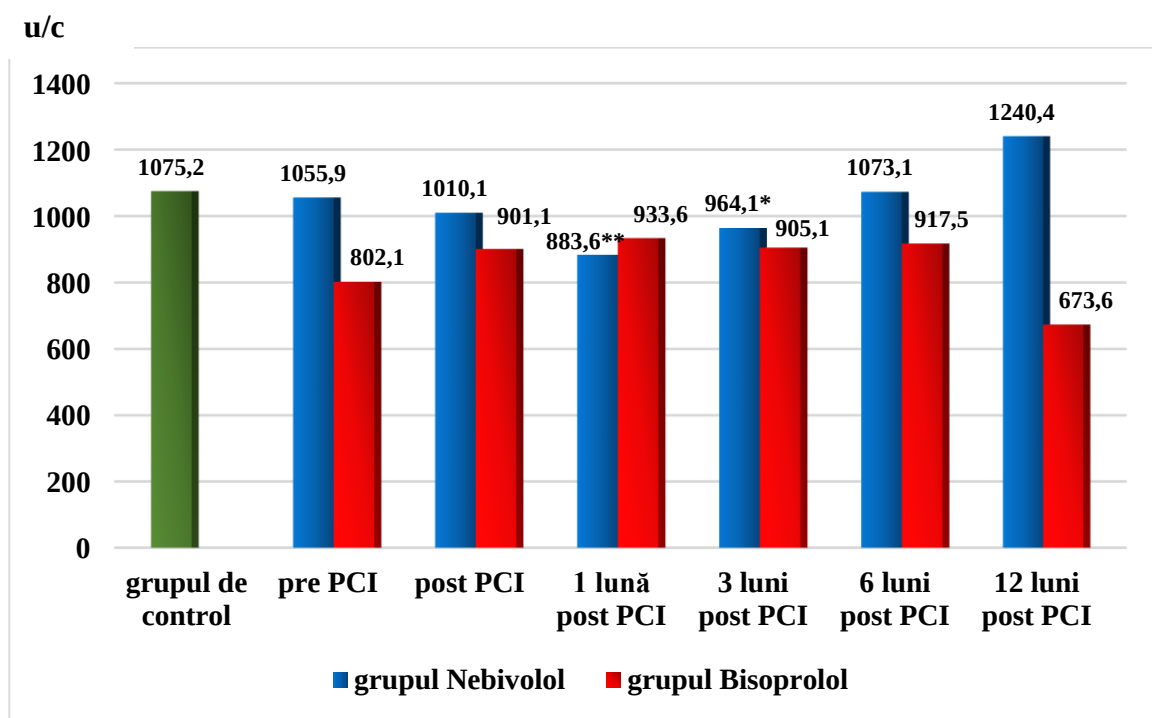


Fig. 3.9. Valorile superoxiddismutazei și dinamica lor comparativ cu paternelui de referință în grupul Nebivolol vs Bisoprolol

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - semnificația statistică a parametrului față de nivelul de referință.

La intervalul de o lună de la angioplastia coronariană valoarea medie a SOD a continuat să se micșoreze în grupul I- $883,62 \pm 67,1$ vs grupul II- $933,6 \pm 43,4$ u/c, $p > 0,05$. La distanța de 3 luni

post PCI tratamentul cu nebivolol a favorizat creșterea activității markerului în grupul I: $964,1 \pm 39,94$ vs $905,1 \pm 131,24$ u/c (grupul II), $p > 0,05$. În dinamică, la etapa de 6 luni nivelul biomarkerului a sporit în grupul I vs grupul II, înregistrând o valoare statistic autentică vs grupul II: $1073,1 \pm 56,1$ vs $917,53 \pm 45,92$ u/c, $p < 0,05$. Această tendință s-a menținut până la finele perioadei de cercetare, valoarea medie a parametrului atingând apogeul în grupul I, în același timp activitatea SOD s-a depreciat notabil în grupul II: $1240,4 \pm 102,72$ vs $673,63 \pm 126,69$ u/c, $p < 0,05$. Cota valorică a parametrului a înregistrat o discrepanță statistic autentică comparativ cu nivelul inițial doar în grupul I la perioada de 6 luni post PCI, $p < 0,05$; (figura 3.9).

Testarea nivelului inițial al biomarkerului sistemului prooxidant DAM s-a remarcat prin cote valorice înalte în ambele branșe: $9,9 \pm 1,23$ (grupul I) și $14,4 \pm 2,21$ (grupul II) comparativ cu nivelul paternului de referință: $4,26 \pm 0,20$ $\mu\text{M/L}$; ($p < 0,001$); (figura 3.10).

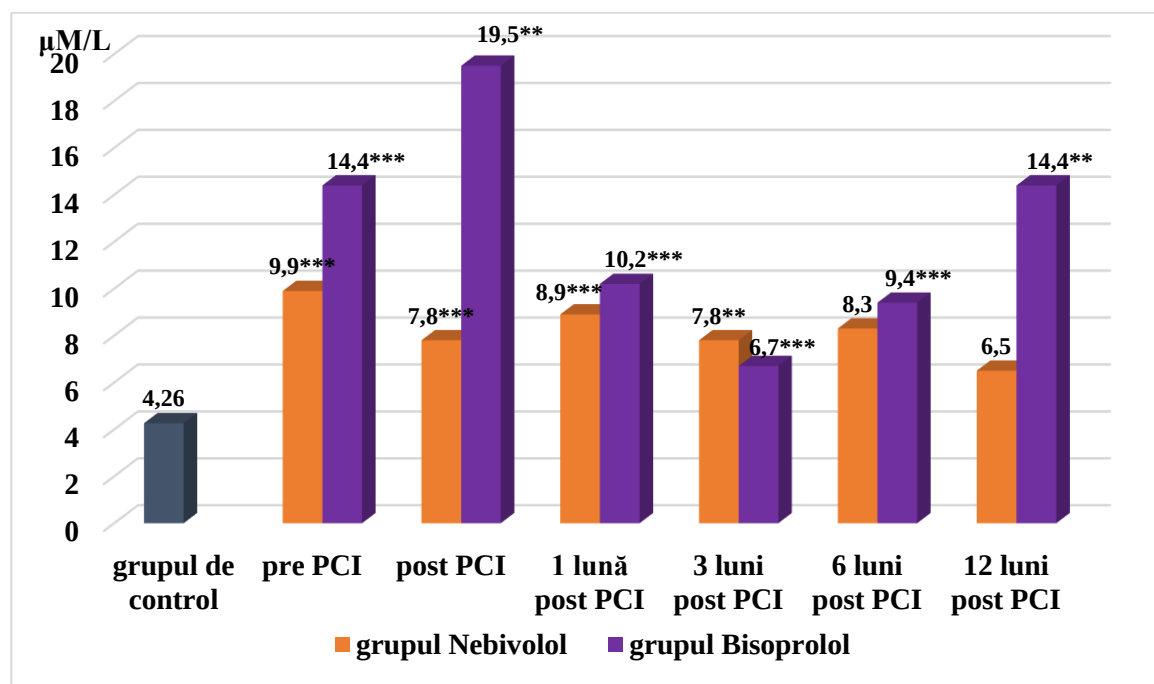


Fig. 3.10. Indicii dialhidei malonice și dinamica lor comparativ cu paternul de referință în grupul Nebivolol vs Bisoprolol

Notă: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a parametrului față de nivelul de referință.

Concentrația serică a DAM s-a micșorat în primele 24 ore post PCI în grupul I, iar în grupul II s-a majorat: $7,86 \pm 0,76$ vs $19,5 \pm 8,25$ $\mu\text{M/L}$; $p > 0,05$. Evaluarea dinamicii markerului la distanța de o lună post PCI a obiectivizat menținerea concentrației DAM la nivelul precedent în grupul I, iar în grupul II nivelul DAM s-a devalorizat: $8,98 \pm 1,14$ vs $10,26 \pm 1,13$ $\mu\text{M/L}$, $p < 0,05$. Monitorizarea parametrului la etapa de 3 luni a furnizat date privind persistența valorilor medii ale

DAM comparativ cu etapele anterioare, iar în grupul II nivelul DAM a continuat să se micșoreze: $7,88 \pm 1,13$ vs $6,76 \pm 1,67$ $\mu\text{M/L}$, fără a se decela o diferență statistic autentică între eșantioanele cercetate $p > 0,05$, dar nivelul parametrului în grupul II a înregistrat o discrepanță statistic veridică față de nivelul inițial, $p < 0,01$. La etapa de 6 luni în grupul I s-a menținut vectorul modificărilor DAM caracteristice perioadelor precedente, însă în grupul II nivelul DAM s-a majorat: $8,35 \pm 1,44$ față de $9,49 \pm 2,56$ $\mu\text{M/L}$, $p > 0,05$. Dinamica biomarkerului la etapa de 12 luni s-a evidențiat prin diminuarea concentrației DAM în grupul I, tangențial în grupul II nivelul parametrului s-a majorat remarcabil: $6,59 \pm 1,68$ comparativ cu $14,4 \pm 8,25$ $\mu\text{M/L}$, $p > 0,05$ (figura 3.10).

Estimarea la debutul cercetării a nivelului NO a demascat valori micșorate ale markerului pentru ambele branșe studiate: $59,41 \pm 3,4$ vs $55,23 \pm 6,17$ $\mu\text{M/L}$, $p > 0,05$, comparativ cu grupul de control $78,67 \pm 2,72$. Manevrelle instrumentale aplicate în cadrul angioplastiei coronariene au indus diminuarea bioactivității NO în grupul I față de grupul II, în cadrul căruia nivelul parametrului a crescut: $53,23 \pm 2,89$ vs $59,46 \pm 4,91$ $\mu\text{M/L}$; $p > 0,05$. Datele obținute la perioada de o lună post PCI au relevat sporirea statistic veridică a biodisponibilității NO în grupul I comparativ cu grupul II: $67,48 \pm 4,91$ vs $53,95 \pm 3,47$ $\mu\text{M/L}$; $p < 0,05$ (figura 3.11).

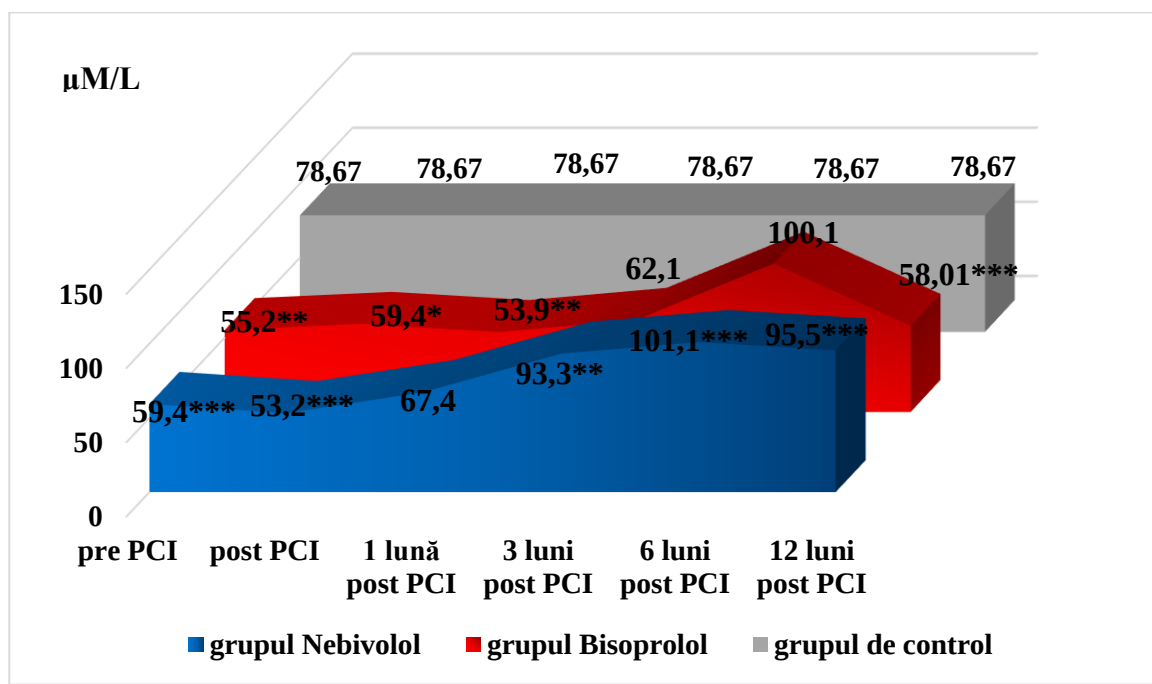


Fig. 3.11. Indicii oxidului nitric și dinamica lor comparativ cu paternul de referință în grupul Nebivolol vs Bisoprolol

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a parametrului față de nivelul de referință.

Analiza comparativă la etapa de 3 luni a reflectat sporirea remarcabilă, statistic autentică a nivelului NO în grupul I față de nivelul inițial: $93,37 \pm 2,97$ vs $59,41 \pm 3,4$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,01$); dar și comparativ cu grupul II: $93,37 \pm 2,97$ vs $62,1 \pm 9,74$ $\mu\text{M/L}$, $p > 0,05$; (figura 3.11).

Către perioada de 6 luni post PCI nivelul markerului a înregistrat valori maxime în ambele grupuri comparativ cu nivelul inițial: $101,1 \pm 2,3$ (grupul I), $p < 0,001$ vs $100,13 \pm 9,4$ $\mu\text{M/L}$ (grupul II) $p < 0,01$; fără a se documenta o diferență statistic autentică între branșele evaluate, $p > 0,05$. Evaluarea rezultatelor obținute la etapa de 12 luni a dezvăluit niveluri înalte ale NO în grupul I vs nivelul inițial ($p < 0,01$), dar și comparativ cu grupul II, în cadrul căruia nivelul markerului s-a depreciat vădit: $95,52 \pm 1,53$ vs $58,01 \pm 7,54$ $\mu\text{M/L}$; $p < 0,05$, (figura 3.11).

Datele obținute la etapa preprocedurală au obiectivat nivelul circulant al PCR-hs înalt în ambele eșantioane cercetate: $5,88 \pm 1,02$ vs $6,02 \pm 1,16$ mg/l; $p > 0,05$. Postprocedural s-a atestat elevarea accentuantă a biomarkerului: $8,67 \pm 1,37$ (grupul I) vs $9,47 \pm 1,81$ mg/l (grupul II); $p > 0,05$ (figura 3.12).

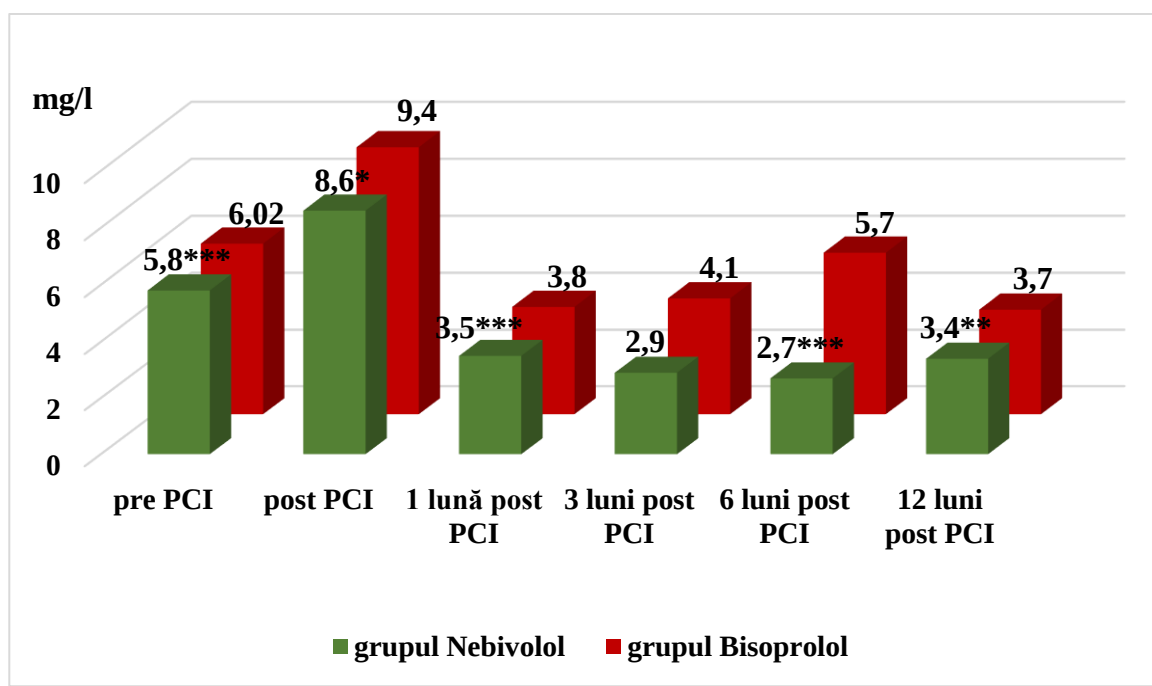


Fig. 3.12. Indicii proteinei C reactive înalt sensitive și dinamica lor comparativ cu nivelul inițial în grupul Nebivolol vs Bisoprolol

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a parametrului față de nivelul inițial

Ulterior, la distanța de 1 lună pe fondalul tratamentului administrat, nivelul seric al PCRhs s-a depreciat în ambele branșe: $3,59 \pm 0,68$ vs $3,8 \pm 0,6$ mg/l; $p > 0,05$. La etapa de 3 luni modificările parametrului au fost analogice etapei precedente: $2,97 \pm 0,62$ vs $4,11 \pm 0,82$ mg/l; $p > 0,05$. Această tendință s-a perindat și la etapa de 6 luni, declinul markerului fiind mai evident în grupul I vs grupul

II: $2,76 \pm 0,27$ vs $5,75 \pm 1,65$ mg/l; $p > 0,05$. La finalul studiului s-au documentat valori similare ale biomarkerului în ambele eşantioane: $3,47 \pm 0,23$ vs $3,78 \pm 1,01$ mg/l, fără a se atesta valori statistice autentice între grupurile cercetate $p > 0,05$ (figura 3.12).

Dinamica parametrilor stresului oxidativ, disfuncţiei endoteliale şi inflamaţiei la pacienţii cărora s-au implantat stenturi DES

Evaluarea SOD - biomarkerul principal al sistemului antioxidant (tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Valorile superoxiddismutazei şi dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi			Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	23	876,82*	76,81	32	898,8***	51,02	$>0,05$
Post	45	943,28*	58,1	33	879,91***	57,5	$>0,05$
1 lună	45	1107,57	51,32	31	955,9**	49,9	$>0,05$
3 luni	39	1037,99	25,79	11	1114,13	93,3	$>0,05$
6 luni	31	1017,47	40,69	14	1157,4	76,1	$>0,05$
12 luni	6	1135,39	34,21	16	829,7***	61,5	$>0,05$
d.post	22	-39,72	87,12	28	17,6	75,6	$>0,05$
d. 1 l.	21	144,55	124,28	26	54,3	88,6	$>0,05$
d. 3 l.	19	175,43	80,81	7	137,2	115,4	$>0,05$
d. 6 l.	14	139,2	99,23	11	238,7	137,3	$>0,05$
d.12 l.	3	243,23	175,36	13	-78,9	82,01	$>0,05$
p _{d post}	$>0,05$			$>0,05$			
p _{d1l}	$>0,05$			$>0,05$			
p _{d3l}	$<0,05$			$>0,05$			
p _{d6l}	$>0,05$			$>0,05$			
p _{d12l}	$>0,05$			$>0,05$			

Notă: Grupul de control N =44; M =1075,28 u/c; m = 16,49;

d.post – dinamica superoxid dismutazei la etapa post PCI versus etapa iniţială; d.1 l. - dinamica SOD la etapa 1 lună versus etapa iniţială; d 3 l. - dinamica SOD la etapa 3 luni versus etapa iniţială; d 6 l. - dinamica SOD la etapa 6 luni versus etapa iniţială; d 12 l - dinamica SOD la etapa 12 luni versus etapa iniţială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificaţia statistică a SOD la etapa respectivă comparativ cu valorile iniţiale; p - semnificaţia statistică a SOD între subgrupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificaţia statistică a SOD faţă de nivelul de referinţă.

Estimarea la debutul studiului a activității sistemului antioxidant prin evaluarea enzimei SOD a decelat nivelurile serice ale parametrului micșorate în ambele grupuri cercetate: $876,82 \pm 76,81$ și $898,8 \pm 51,02$ vs nivelul paternului de referință $-1075,28 \pm 16,49$ u/c, Post PCI s-a constatat o ușoară ascensiune a concentrației serice a enzimei sistemului antioxidant în grupul I față de grupul II: $943,28 \pm 58,1$ vs $879,91 \pm 57,5$ u/c ($p > 0,05$). Monitorizarea în dinamică la etapa de o lună post PCI a reflectat tendința de majorare a nivelului markerului în ambele branșe: $1107,57 \pm 51,32$ (grupul I) vs $955,9 \pm 49,9$ (grupul II) u/c, $p > 0,05$. La perioada de 3 luni post PCI s-a atestat deprecierea neînsemnată a concentrației serice a parametrului studiat în I grup, iar în grupul II ascensiunea markerului: $1037,99 \pm 25,79$ vs $1114,13 \pm 93,3$ u/c; $p > 0,05$. Acest vector al modificărilor biomarkerului s-a perpetuat și la perioada de 6 luni: $1017,47 \pm 40,69$ (grupul I) vs $1157,4 \pm 76,1$ u/c (grupul II); $p > 0,05$. La distanță de 12 luni de la demararea studiului nivelul markerului în grupul I a depășit atât nivelul paternului de referință: $1135,39 \pm 34,21$ vs $1075,28 \pm 16,49$ u/c ($p > 0,05$), cât și nivelul grupului II, în cadrul căruia s-a constatat devalorizarea markerului: $1135,39 \pm 34,21$ vs $829,7 \pm 61,5$ u/c, $p > 0,05$ (tabelul 3.15).

În cadrul cercetării a fost evaluată activitatea sistemului prooxidant la pacienții cu boală coronariană stabilă prin determinarea DAM, care este produsul final generat prin peroxidarea acidului arahidonic și a acizilor grași polinesaturați.

Analiza la etapa preintervențională a nivelului seric al biomarkerului sistemului prooxidant DAM s-a remarcat prin valori compromise a parametrului în grupurile monitorizate față de nivelul grupului de control. Concentrația serică a markerului a fost majorată de 2,5 ori (grupul I) și de 2,6 ori (grupul II) vs paternul de referință - $4,26 \pm 0,20$ $\mu\text{M/L}$; ($p < 0,001$). În primele 24 ore după angioplastia coronariană s-a constatat sporirea concentrației parametrului în ambele eșantioane: $10,54 \pm 1,61$ vs $14,76 \pm 3,4$ $\mu\text{M/L}$, $p > 0,05$. Pe fondalul tratamentului cu nebivolol, la etapa de o lună post PCI nivelul markerului s-a micșorat în grupul I, înregistrând o valoare statistic autentică comparativ cu grupul II: $7,37 \pm 0,82$ față de $13,54 \pm 2,4$ $\mu\text{M/L}$, $p < 0,01$. Evaluarea ulterioară la etapa de 3 luni, a dezvăluit elevare neînsemnată a nivelului markerului în grupul I și diminuarea concentrației parametrului în grupul II: $8,14 \pm 0,75$ față de $8,94 \pm 0,98$ $\mu\text{M/L}$, $p > 0,05$. Către perioada de 6 luni concentrația serică a biomarkerului s-a micșorat în mod similar în ambele eșantioane: $6,46 \pm 0,83$ vs $6,97 \pm 0,77$ $\mu\text{M/L}$, $p > 0,05$. La finalul cercetării s-a documentat un nivel al parametrului elevat în ambele grupuri, această ascensiune fiind mai pronunțată în grupul II: $8,18 \pm 2,51$ față de $12,4 \pm 2,66$ $\mu\text{M/L}$, însă fără a se înregistra o discrepanță statistic autentică între branșele studiate, $p > 0,05$ (tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etapă PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi			Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	23	10,45***	1,46	32	10,9***	1,07	>0,05
Post	45	10,54***	1,61	33	14,76**	3,4	>0,05
1 lună	45	7,37***	0,82	31	13,54***	2,4	<0,01
3 luni	39	8,14***	0,75	11	8,9***	0,98	>0,05
6 luni	31	6,46*	0,83	14	6,97*	0,77	>0,05
12luni	6	8,18	2,51	16	12,4**	2,66	>0,05
d.post	22	-0,8	1,41	28	5,16	4,43	>0,05
d. 1 l.	21	-1,91	2,19	26	3,81	2,82	<0,01
d. 3 l.	19	9,31	2,35	7	1,56	1,6	>0,05
d. 6 l.	14	1,31	2,88	11	-4,71	2,15	>0,05
d.12 l.	3	10,2	9,63	13	3,01	2,78	>0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	<0,01			>0,05			
p _{d6l}	>0,05			<0,05			
p _{d12l}	>0,05			>0,05			

Notă: Grupul de control N = 37; M = 4,26 μM/L; m = 0,20;

d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica DAM la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica DAM la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica DAM la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica DAM la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d12 l.- semnificația statistică a DAM la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a DAM între subgrupuri; * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 - semnificația statistică a DAM față de nivelul de referință.

Estimarea la debutul studiului a nivelului inițial al NO s-a obiectivizat prin valori statistic semnificative compromise, pentru ambele grupuri: 52,69±2,57 vs 63,95±3,79 μM/L comparativ cu grupul de control 78,67±2,72 μM/L; (tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Indicii oxidului nitric și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi			Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	23	52,69****	2,57	32	63,95**	3,79	<0,05
Post	45	53,17***	2,15	33	66,59*	6,43	>0,05
1 lună	45	58,72****	2,96	31	65,13**	4,06	>0,05
3 luni	39	93,48****	1,77	11	83	8,16	>0,05
6 luni	31	100,2****	2,06	14	82,68	4,35	<0,01
12luni	6	100,23****	3,01	16	57,02****	4,37	<0,001
d.post	22	1,27	3,43	28	0,91	6,04	>0,05
d. 1 l.	21	1,92	3,19	26	-2,68	3,04	>0,05
d. 3 l.	19	42,37	3,39	7	12,37	10,88	<0,05
d. 6 l.	14	47,32	2,86	11	13,1	8,61	<0,01
d.12 l.	3	41,79	2,33	13	-29,16	6,39	<0,001
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	<0,001			>0,05			
p _{d6l}	<0,001			>0,05			
p _{d12l}	<0,01			<0,01			

Notă: Grupul de control N = 12 M = 78,67 μ M/L m = 2,72;

d.post – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica NO la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica NO la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica NO la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica NO la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a NO la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a NO între subgrupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică a NO față de nivelul de referință.

În evoluția postprocedurală concentrația serică a biomarkerului s-a majorat atât în grupul I cât și în grupul II: $53,17 \pm 2,15$ față de $66,59 \pm 6,43$ μ M/L; $p > 0,05$. Estimarea în dinamică la etapa de 1 lună a biodisponibilității NO a decelat menținerea ascensiunii markerului, mai evidentă în grupul I vs grupul II: $58,72 \pm 2,96$ comparativ cu $65,13 \pm 4,06$ μ M/L; fără a se atesta o discrepanță statistic autentică între grupurile cercetate ($p > 0,05$). Testarea la perioada de 3 luni a nivelului seric

al markerului a demonstrat sporirea statistic veridică a biodisponibilității NO în grupul I față de cu nivelul inițial: $93,48 \pm 1,77$ vs $52,69 \pm 2,57$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,001$), însă comparativ cu grupul II această valoare nu a fost statistic semnificativă: $93,48 \pm 1,77$ vs $83 \pm 8,16$ $\mu\text{M/L}$ ($> 0,05$). Analiza comparativă la intervalul de 6 luni de la inițierea studiului a scos în evidență ascensiunea vădită a markerului în grupul I față de grupul II: $100,2 \pm 2,06$ vs $82,68 \pm 4,35$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,01$), dar și comparativ cu nivelul inițial $100,2 \pm 2,06$ vs $52,69 \pm 2,57$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,001$). Evaluarea la finalul perioadei de cercetare a bioactivității NO a dezvăluit menținerea valorilor înalte statistic semnificative ale parametrului în grupul I vs grupul II, în cadrul căruia markerul s-a depreciat notabil: $100,23 \pm 3,01$ față de $57,02 \pm 4,37$ $\mu\text{M/L}$, $p < 0,001$ (tabelul 3.17)

Aprecierea nivelului seric al biomarkerului statusului inflamator – PCRhs (tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. Indicii proteinei C reactive înalt sensitive la toate etapele de studiu

Etape PCI	Grupul I Nebivolol 5 mg/zi			Grupul II Bisoprolol 10 mg/zi			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	35	5,32	0,71	31	5,93	1,6	$> 0,05$
Post	51	7,36	0,93	36	5,86	1,09	$> 0,05$
1 lună	43	3,21	0,6	33	3,97	0,57	$> 0,05$
3 luni	32	2,39	0,26	26	3,24	0,61	$> 0,05$
6 luni	24	2,45	0,27	29	2,87	0,52	$> 0,05$
12 luni	13	3,19	0,52	25	4,5	0,71	$> 0,05$
d.post	34	3,23	0,98	30	-0,22	1,37	$< 0,05$
d. 1 l.	30	-1,37	1,07	24	-2,15	1,46	$> 0,05$
d. 3 l.	25	-2,63	0,65	19	-3,94	2,32	$> 0,05$
d. 6 l.	19	-2,9	0,85	21	-1,18	1,61	$> 0,05$
d.12 l.	11	-2,17	1,17	19	-2,19	2,49	$> 0,05$
p _{d post}	$< 0,01$			$> 0,05$			
p _{d1l}	$> 0,05$			$> 0,05$			
p _{d3l}	$< 0,001$			$< 0,001$			
p _{d6l}	$< 0,01$			$< 0,01$			
p _{d12l}	$> 0,05$			$> 0,05$			

Notă: p d.post – dinamica PCRhs la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica PCRhs la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica PCR-hs la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica PCRhs la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica PCRhs la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a PCRhs la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a PCRhs între subgrupuri.

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 secretată în circulația sistemică. Creșterea PCR este un factor de risc pentru restenoză la pacienții supuși angioplastiei coronariene.

Analiza comparativă la etapa preprocedurală a nivelului circulant al PCR-hs s-a evidențiat prin valori înalte ale markerului în ambele grupuri: $5,32 \pm 0,71$ vs $5,88 \pm 1,02$ mg/l; $p > 0,05$. La etapa post PCI s-a documentat ascensiunea nivelului biomarkerului în grupul I față de grupul II: $7,36 \pm 0,93$ vs $5,86 \pm 1,09$ mg/l; $p > 0,05$. Monitorizarea în continuare la perioada de o lună a nivelului seric al PCRhs s-a obiectivizat prin reducerea concentrației parametrului sub influența ambelor regimuri farmacoterapeutice: $3,21 \pm 0,6$ vs $3,97 \pm 0,57$ mg/l; $p > 0,05$. Datele obținute la etapa de 3 luni au reflectat diminuarea concentrației serice a biomarkerului în ambele branșe: $2,39 \pm 0,26$ vs $3,24 \pm 0,61$ mg/l; $p > 0,05$. Acest vector al modificărilor pozitive a nivelului biomarkerului s-a perpetuat și la etapa de 6 luni: $2,45 \pm 0,27$ vs $2,87 \pm 0,52$ mg/l; $p > 0,05$. În continuare, la finele perioadei de cercetare s-a constatat elevarea concentrației parametrului, mai exprimată în grupul II: $3,19 \pm 0,52$ vs $4,5 \pm 0,71$ mg/l; $p > 0,05$ (tabelul 3.18).

3.7. Concluzii la capitolul 3

1. 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, datorită blocării receptoriilor β adrenergici, dar nebivololul tangențial și-a confirmat acțiunea vasodilatatoare mediată prin intermediul sistemului NO, care-i potențiază efectul antihipertensiv. Particularitatea nebivololului constă în acțiunea sa antihipertensivă treptată, care a atins un efect maxim după o lună de tratament și s-a menținut pe toată durata medicației.
2. 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. Rezultatele studiului ne dezvăluie faptul că ambele scheme terapeutice au redus nivelul seric al parametrilor menționați în mod similar, fără a înregistra o diferență statistic autentică între grupurile cercetate la nici una din etapele de evaluate, ($p > 0,05$).
3. Unele rezultate ale studiului pledează în favoarea administrării nebivololului, care spre deosebire de bisoprolol, a indus modificarea parametrilor geometriei ventriculare stângi, ce s-a reflectat prin 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, ceea ce posibil se datorează proprietăților antihipertrofice ale preparatului, realizate prin intermediul sistemului oxidului nitric.

4. Studiul actual a demonstrat ca ambele regimuri farmacoterapeutice administrate au determinat în mod similar ameliorarea indicilor capacității fizice. Aceste evidențe denotă faptul că nebivololul la fel ca și bisoprololul poate fi utilizat în calitate de remediu antiischemic.

5. Datele obținute în cadrul studiului actual au decelat faptul că, la pacienții cu angină pectorală stabilă incluși în cercetare s-a depistat la etapa inițială un sistem antioxidant compromis, activitatea enzimei SOD fiind micșorată în grupul I cu 10,9% și cu 18,7% în grupul II față de grupul de control. Suprimarea mai accentuată a sistemului antioxidant s-a înregistrat în perioada timpurie după intervenție, datorită atât producerii în cantități sporite a SRO, dar și tendinței de cedare a mecanismelor de epurare a SRO. Datele obținute reflectă o intensificare eficientă a reacțiilor antioxidante în rezultatul tratamentului cu nebivolol, astfel la etapa de 12 luni activitatea SOD s-a restabilit, depășind cu 11,2% nivelul grupului de control; spre deosebire de grupul subiecților care au primit bisoprolol în cadrul căruia s-a evidențiat deprecierea impunătoare a biomarkerului cu 25,13% comparativ cu nivelul paternului de referință.

6. Conexiunea dintre sistemul antioxidant și prooxidant s-a caracterizat printr-o interrelație invers proporțională, reflectată prin epuizarea activității sistemului antioxidant însoțită de elevarea concentrației markerului sistemului prooxidant - DAM în ambele grupuri studiate la etapa inițială: de 2,4 ori (grupul I) și respectiv de 2,8 ori (grupul II) vs nivelul paternului de referință. Medicația cu nebivolol pe parcursul a 12 luni a indus inactivarea SRO și deprecierea nivelului DAM cu 28,7% vs nivelul inițial, iar la pacienții care au administrat bisoprolol nivelul parametrului a înregistrat o creștere cu 8,1%.

7. Analiza rezultatelor obținute în ceretarea actuală au relevat că, concentrațiile serice ale biomarkerului disfuncției endoteliale au fost reduse preprocedural la pacienții care au inițiat tratamentul cu nebivolol cu 29,2% și la subiecții care au administrat bisoprolol cu 21,5% vs paternul de referință, denudarea endoteliului vascular a accentuat acest decalaj postprocedural. La intervalul de 12 luni de la debutul studiului nivelul biomarkerului a înregistrat o creștere importantă pe fondalul tratamentului cu nebivolol, depășind cu 24 % nivelul paternului de referință, totodată la pacienții care au administrat bisoprolol parametrul s-a depreciat cu 27,3% față de grupul de control. Rezultatele studiului ne mărturisesc despre superioritatea nebivololului în stimulare producerii NO comparativ cu bisoprololul, confirmată prin creșterea biodisponibilității markerului pe toată durată tratamentului, iar inițierea tratamentului cu nebivolol

la pacienții supuși angioplastiei coronariene, ar putea ameliorată sau poate chiar inversa disfuncția endotelială indusă de procedură.

8. Rezultatele studiului actual ne sugerează că, efectul antiinflamator al nebivololului este realizat prin intermediul NO, care difuzează luminal și suprimă factorului de transcripție nuclear kappaB cu rol pro-inflamator. Astfel în perioada timpurie după implantarea stentului, datorită înjuriei vasculare induse de procedură, în grupurile studiate s-a evidențiat similaritatea valorilor medii ale PCRhs, reflectate prin nivelul mai înalt al markerului față de etapa inițială: grupul I ($p < 0,001$), grupul II ($p > 0,05$). Pe fondal de tratament, la etapa de 12 luni în ambele grupuri s-a constatat regresia procesului inflamator, mai pronunțată fiind în grupul I comparativ cu grupul II, confirmată prin micșorarea nivelului seric al PCRhs vs nivelul inițial: cu 40,3% în grupul I comparativ cu 27,6% în grupul II.

9. Suma evenimentelor cardiovasculare majore până la etapa de 12 luni a constituit în grupul I – 7%, iar în grupul II – 9,66%. În grupul I la 7% subiecți s-a efectuat revascularizarea vasului țintă, iar în grupul II la 4,83%, ($p > 0,05$). Spre deosebire de grupul pacienților care au administrat nebivolol în cadrul grupului subiecților tratați cu bisoprolol s-au identificat cazuri de AVC și IM nonfatal (confirmate prin prezența modificărilor markerilor alterării miocardice).

10. Datele obținute au relevat faptul, că la debutul studiului activitatea antioxidantă a fost compromisă în ambele grupuri, indiferent de tipul stentului implantat. Pe fondalul tratamentului, la finalul perioadei de monitorizare la pacienții cărora s-au implantat stenturi BMS, s-a atestat în grupul nebivolol creșterea activității SOD cu 15,4 %, în timp ce în grupul bisoprolol nivelul enzimei s-a depreciat cu 37,4%. În cazul pacienților cărora s-au aplicat stenturi DES concentrația parametrului a sporit cu 5,6% în grupul I și s-a micșorat cu 22,8% în grupul II.

11. Analiza rezultatelor obținute la evaluarea nivelului DAM au arătat prezența preprocedurală a concentrației serice mărite a markerului în ambele grupuri vs paternul de referință: de 2,3 ori (grupul I) și de 3,4 ori (grupul II), la pacienții cărora s-a efectuat endoprotezarea cu stenturi BMS. Către finele cercetării în grupul nebivolol concentrația markerului s-a depreciat cu 33,4%, iar în grupul bisoprolol parametrul a înregistrat un nivel înalt, echivalent cu nivelul inițial. În cazul pacienților cărora s-au aplicat stenturi DES la etapa inițială markerul era majorat de 2,5 ori și 2,6 ori vs grupul de control, la distanța de 12 luni de la angioplastia coronariană, nivelul parametrului s-a micșorat cu 21,7% în grupul I, iar în grupul II s-a elevat cu 13,7%.

12. Biodisponibilitatea oxidului nitric a fost diminuată la demararea cercetării în cazul ambelor tipuri de stenturi implantate în grupurile evaluate. La distanța de 12 luni, medicația cu nebivolol a sporit nivelul markerului în cazul aplicării stenturilor BMS cu 21,4%, în cazul stenturilor DES cu 27,4%, iar pe fondalul tratamentului cu bisoprolol s-a înregistrat declinul parametrului cu 26,3%

în cazul implantării stenturilor BMS și cu 27,52% pentru stenturile DES.

13. Estimarea statusului inflamator la inițierea studiului s-a reflectat prin niveluri înalte ale PCRhs echivalente în cazul ambelor tipuri de stenturi aplicate pacienților din eşantioanele monitorizate. La finalul cercetării, la pacienții cărora s-au aplicat stenturi BMS concentrația serică a markerului s-a depreciat cu 40,9% (grupul I) și cu 37,2% (grupul II), iar în cazul stenturilor DES s-a micșorat cu 40% și respectiv cu 24,1%.

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

Grupul pacienților care au administrat nebivolol a fost subdivizat și evaluat conform următoarelor criterii: 1- în dependență de regimurile farmacoterapeutice asociate administrate; 2- în dependență de prezența DZ, 3 – după tipul stentului, 4 – după criterii tehnice: 4a - în dependență de presiunea de expandare a stentului, 4b – în dependență de lungimea stentului.

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 asociere cu IEC, III subgrup - 19 pacienți care au efectuat tratament cu nebivolol combinat cu IEC și cu Ca- blocante. Un număr minor de pacienți - 6 au administrat nebivolol asociat cu IRA și 5 pacienți au primit nebivolol combinat cu Ca-blocante. Tangențial toți pacienții au administrat: simvastatină 20 mg, dubla terapie antiagregantă și/sau un preparat diuretic.

4.1.1. Caracteristica subgrupurilor de studiu

Subgrupurile cercetate nu s-au deosebit după vârstă, media constituind $54,8 \pm 2,02$ vs $60 \pm 0,92$ vs $60 \pm 1,73$ ($p > 0,05$). Conform repartiției pe sex au predominat bărbații în toate eșantioanele cercetate: 12(92,3%) vs 46(80,7%) vs 12(63,2%) ($p > 0,05$). Cu istoric de infarct miocardic au fost înregistrați 77% pacienți în subgrupul I, 68,4% în subgrupul II și 47,4% în subgrupul III (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Caracteristica generală a subgrupurilor de studiu

Indice	Subgrupul I	Subgrupul II	Subgrupul III	P
Vârsta medie, ani ($M \pm m$)	$54,8 \pm 2,02$	$60 \pm 0,92$	$60 \pm 1,73$	$>0,05$
Bărbați, nr., %	12(92,3)	46(80,7)	12(63,2)	$>0,05$
Femei, nr., %	1(7,7)	11(19,3)	7(36,8)	
DZ, nr., %	2(15,4)	29(50,9)	5(26,3)	$<0,05$
Fumători curenți, nr., %	4(30,8)	5(8,8)	1(5,3)	$>0,05$
Istoric de infarct miocardic, nr., %	10(77)	39(68,4)	9(47,4)	$>0,05$

Notă: DZ – diabet zaharat.

4.1.2. Evaluarea indicilor hemodinamici

Estimarea nivelului tensiunii arteriale și FCC a fost efectuată conform recomandărilor ghidului Societății Europene de Cardiologie pentru managementul hipertensiunii arteriale. Monitorizarea TAS la etapa inițială a semnalat valori elevate statistic semnificative în subgrupul II- $146,3 \pm 3,1$ și subgrupul III- $156,3 \pm 4,91$ vs subgrupul I- $123,5 \pm 3,22$ mm Hg ($p < 0,01$). Efecte hemodinamice favorabile s-au observat după administrarea terapiei timp de o lună și s-au manifestat prin reducerea valorilor TAS în toate subgrupurile: $121,2 \pm 2,2$ vs $125,6 \pm 0,81$ vs $126,5 \pm 1,27$ mm Hg; $p > 0,05$. Aceste valori ale TAS au persistat și la etapele următoare, iar la intervalul de 12 luni media valorilor TAS a crescut ușor în subgrupul I și subgrupul III vs subgrupul II (129 ± 6 și $133,2 \pm 4,2$ vs $125,4 \pm 1,4$ mm Hg, $p > 0,05$); (figura 4.1). Ascensiunea valorilor tensionale în subgrupurile menționate la finalul studiului ne mărturisește indirect despre aderența incompletă a pacienților la medicația recomandată.

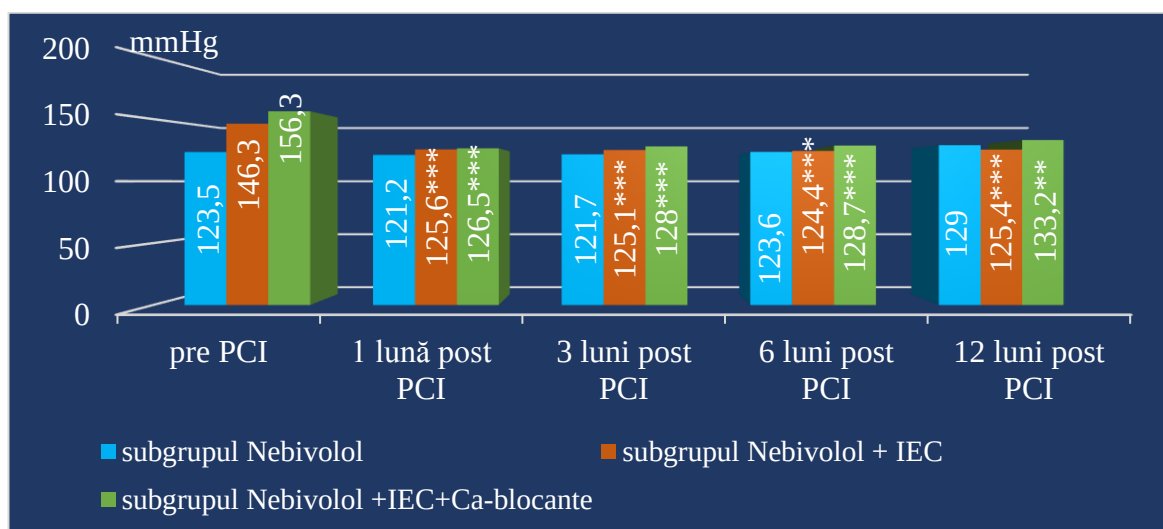


Fig. 4.1. Evoluția tensiunii arteriale sistolice în subgrupurile cercetate

Notă: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - semnificația statistică a TAS la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale.

Totodată evaluarea TAD a scos în evidență la debutul studiului diferențe vădite în subgrupul II și III vs subgrupul I ($90,7 \pm 1,53$; $93,7 \pm 2,16$ vs $78,8 \pm 1,62$ mm Hg; $p < 0,001$). Monitorizarea nivelului TAD la intervalul de o lună de la inițierea tratamentului a demonstrat modificări benefice manifestate prin reducerea valorilor la subiecții din subgrupul II și III vs subgrupul I ($81,8 \pm 0,44$; $81,5 \pm 1,03$ vs $78,1 \pm 0,9$ mm Hg; $p < 0,01$). Tratamentul cu durată de 3, 6, 12 luni la pacienții subgrupurilor studiate a relevat menținerea valorilor TAD până la finalul cercetării ($80 \pm 3,16$ vs $80,9 \pm 0,68$ vs $81,8 \pm 1,69$ mm Hg; $p > 0,05$). Datele prezentate au permis de a constata că scăderea valorilor TAD a fost mai evidentă la pacienții care au inițiat tratamentul cu

nebivolol în asociere cu un IEC ($p<0,001$). Dinamica TAD pe parcursul terapiei de durată este reprezentată grafic în figura 4.2.

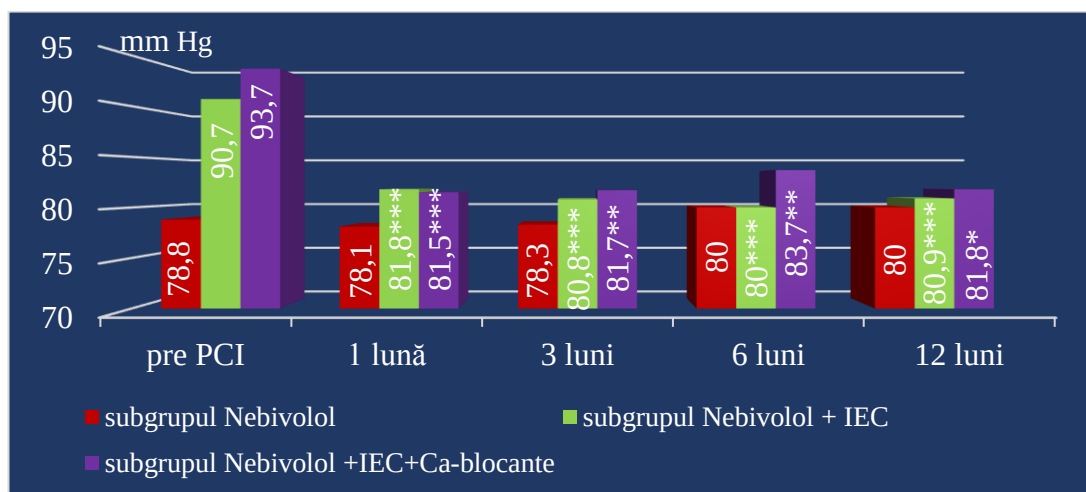


Fig. 4.2. Evoluția tensiunii arteriale diastolice în subgrupurile cercetate

Notă: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ - semnificația statistică a TAD la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale.

Concomitent a fost evaluată FCC, nivelul inițial al căreia în subgrupurile II și III a fost elevat comparativ cu subgrupul I ($66,1\pm0,77$ vs $65,6\pm1,69$ vs $62,3\pm1,19$ b/min; $p<0,05$); (figura 4.3).

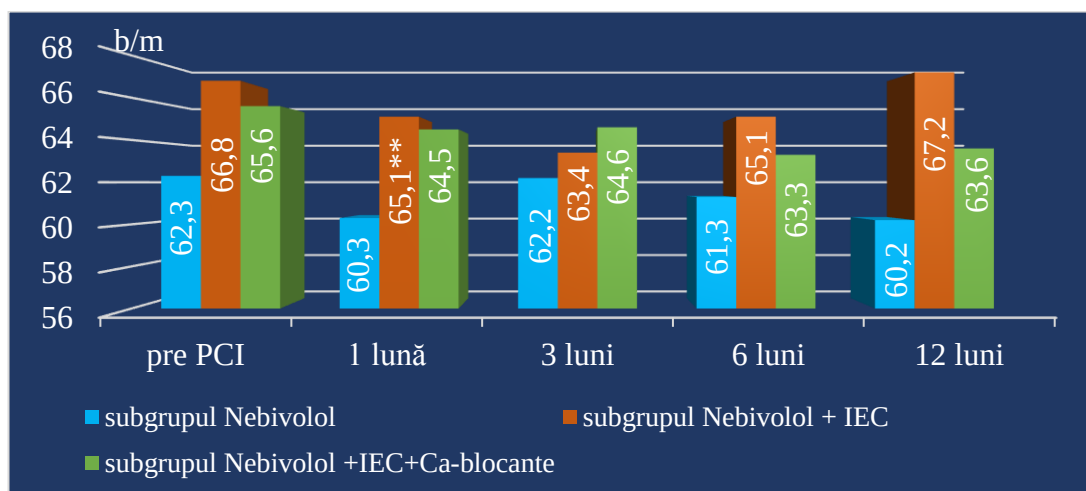


Fig. 4.3. Evoluția frecvenței contracțiilor cardiace în subgrupurile cercetate

Notă: ** $p<0,01$ - semnificația statistică a FCC la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale.

Administrarea medicației cu durata de 1 lună s-a asociat cu deprecierea FCC în toate subgrupurile cercetate comparativ cu indicii inițiali ($60,3\pm1,41$ vs $65,1\pm0,78$ vs $64,5\pm1,63$ b/min; $>0,05$), dar veridicitate statistică comparativ cu nivelul inițial s-a înregistrat doar în eșantionul II ($p<0,01$). Analiza efectuată în continuare a dezvăluit faptul că aceste valori ale parametrului au persistat pe parcursul studiului, terapia de durată fiind obiectivizată prin modificări benefice ale

FCC la fiecare etapă de tratament în comparație cu valorile inițiale. Spre finalul cercetării s-a atestat aceeași tendință în evoluția cotelor valorice ale parametrului: $60,2 \pm 4,59$ vs $67,2 \pm 1,08$ vs $63,6 \pm 1,79$ b/min, iar analiza comparativă a demonstrat absența unei diferențe statistice autentice între subgrupuri la fiecare etapă de evaluare ($p > 0,05$); (figura 4.3).

4.1.3. Aprecierea indicelui masei miocardului ventriculului stâng

Tangențial în subgrupurile cercetate a fost evaluat indicele masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS).

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); $p > 0,05$. În dinamică, la etapa de 6 luni s-a constatat o evoluție pozitivă, reflectată prin micșorarea mediei IMMVS în toate subgrupurile cercetate: $109,1 \pm 7,8$ vs $120,3 \pm 5,9$ vs $110,9 \pm 7,9$ gr/m², dar valorile parametrului nu au înregistrat diferențe statistice autentice atât față de nivelul inițial cât și între subgrupurile cercetate, $p > 0,05$.

Tratamentul de durată a menținut acest vector, 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; $p > 0,05$; dar fără obiectivizarea unei diferențe statistice autentice între subgrupuri la toate etapele cercetării, concomitent 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 $p < 0,001$; (tabelul 4.2), (figura 4.4).

Tabelul 4.2. Dinamica indicelui masei miocardului ventriculului stâng în subgrupurile cercetate (gr/m²)

Etapă PCI	Subgrupul I	Subgrupul II	Subgrupul III	P
	M±m	M±m	M±m	
Pre PCI	$113,45 \pm 11,41$	$129,15 \pm 4,9$	$115,2 \pm 7,9$	$p > 0,05$
6 luni post PCI	$109,1 \pm 7,8$	$120,3 \pm 5,9$	$110,9 \pm 7,9$	$p > 0,05$
12 luni post PCI	$109,2 \pm 8,6$	$115,6 \pm 4,5$	$110,3 \pm 7$	$p > 0,05$
p _{d6l}	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
p _{d12l}	$p > 0,05$	$< 0,001$	$p > 0,05$	

Notă: P - semnificația statistică a parametrului între subgrupurile cercetate; p_{d6l}, p_{d12l} - semnificația statistică a parametrului la etapa respectivă față de nivelul inițial.

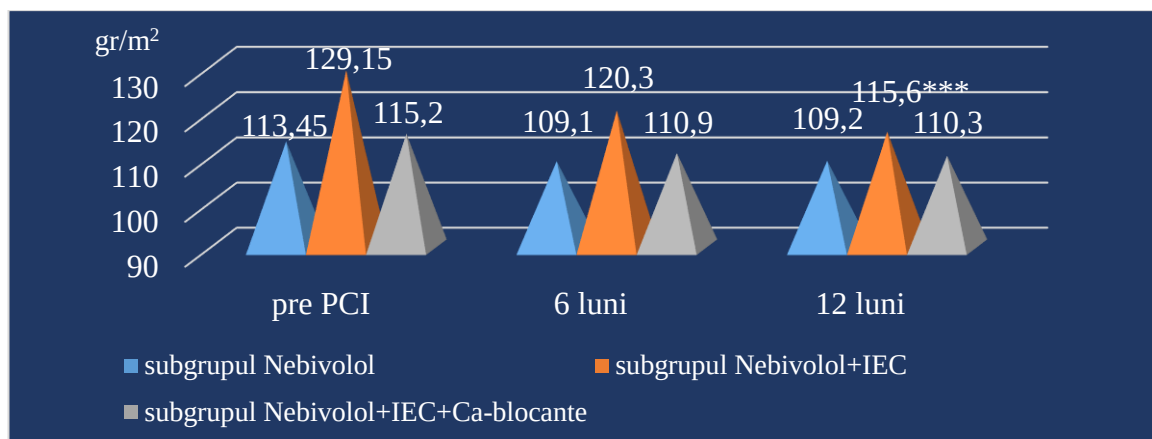


Fig. 4.4. Estimarea indicelui masei miocardului ventriculului stâng în subgrupurile studiate

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

4.1.4. Evaluarea biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației

Starea sistemului antioxidant, capabil să contracareze efectele nocive ale SO și să inhibe reacțiile agresivității SRO, a fost evaluat prin determinarea activității SOD (tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Indicii superoxiddismutazei și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etapă PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	5	1104	98,7	26	887,6	93,5	7	1124	142,1	>0,05	>0,05	>0,05
Post	10	1174	89,6	37	811,7 ***	54,9	12	1106	89,9	<0,01	>0,05	<0,05
1 lună	10	1005	125	41	1016,24	59,4	12	1043	76,6	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	8	937,5 **	39,7	36	1031	26,7	8	980	77,3	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	1110	79	31	1050,1	38,9	8	939	103,6	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	1077	43,4	7	1252,75	115	3	1152	56,3	>0,05	>0,05	>0,05
d.post	4	33,24	64,6	24	-38,2	85,7	7	-47,2	98,2	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	5	-385	143,6	25	61,8	137	7	-65,6	170,3	<0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	4	-243	169,4	22	147,3	103,1	4	-12	101,2	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	3	155	56,6	19	204,3	75,5	4	-129	106,9	>0,05	>0,05	<0,05
d.12 l.	2	89,24	142,2	5	578,72	220,6	2	256,7	245,2	>0,05	>0,05	>0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			>0,05					
p _{d1l}	>0,05			>0,05			>0,05					
p _{d3l}	>0,05			>0,05			>0,05					
p _{d6l}	>0,05			<0,05			>0,05					
p _{d12l}	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: Grupul de control N =44; M =1075,28 u/c; m =16,49;

d.post – dinamica superoxid dismutazei la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica SOD la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica SOD la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica SOD la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica SOD la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a SOD la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a SOD între subgrupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică a SOD față de nivelul de referință.

SOD este principalul „scavenger„ al anionului superoxid. Această enzimă este considerată modulatorul esențial al bioactivității NO și poate avea efecte terapeutice potențiale în prevenirea sau inversarea injuriei cardiovasculare. Astfel pre PCI valoarea medie a SOD în subgrupul II a fost micșorată comparativ cu subgrupul I și III, dar și față de paternul de referință ($887,6 \pm 93,5$ vs $1104 \pm 98,7$ vs $1124 \pm 142,1$ comparativ cu grupul de control - $1075,28 \pm 16,49$ u/c; $p > 0,05$). În perioada timpurie după angioplastia coronariană nivelul markerului în subgrupul II a continuat să se deprecieze, obiectivându-se valori statistice semnificative față de paternul de referință ($p < 0,001$), dar și vs subgrupul I ($p < 0,01$) și subgrupul III ($p < 0,05$). În dinamică la etapa de 1, 3, 6 luni s-a conturat o evoluție oscilatorie a biomarkerului în subgrupul I, iar în subgrupul III nivelul SOD s-a micșorat și doar în subgrupul II s-a semnalat creșterea constantă a parametrului care a înregistrat o cotă valorică statistic semnificativă la distanța de 6 luni de la inițierea tratamentului față de nivelul inițial, dar fără constatarea unei diferențe statistice autentice între eșantioanele studiate ($p > 0,05$). Spre finalul studiului nivelul SOD a atins apogeul activității serice în subgrupul II, însoțită de elevarea concentrației markerului și în subgrupul III, dar cu declinul parametrului în subgrupul I ($1044 \pm 95,87$ vs $960 \pm 46,9$ vs $897 \pm 36,17$ u/c, $p > 0,05$). Efectul optim privind stimularea activității SOD s-a obținut la administrarea nebivololului în asociere cu IEC, care s-a manifestat pe toată durata medicației (tabelul 4.3).

Rolul dialdehidei malonice este complex și 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. Dialdehida malonică este produsul oxidării lipidelor, fiind recunoscut drept marker fidel al intensității SO. DAM posedă stabilitate chimică mai înaltă comparativ cu speciile reactive ale oxigenului.

La estimarea preprocedurală nivelul seric al biomarkerului a fost elevat în toate subgrupurile cercetate: de 2,1 ori (subgrupul I); de 2,3 ori (subgrupul II) și respectiv de 2,2 ori (subgrupul III) față de paternul de referință. În primele 24 ore după intervenție s-a remarcat activitatea sporită a sistemului prooxidant în subgrupul II- $10,2 \pm 1,8$ $\mu\text{M/L}$, iar în subgrupul I și III markerul nu a suportat modificări vădite: $8,11 \pm 1,45$ și respectiv $7,77 \pm 0,89$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$). În continuare pe parcursul studiului, vectorul modificării parametrului s-a manifestat prin reducerea concentrației serice a dialdehidei malonice în toate eșantioanele cercetate, iar la finalul studiului decalajul cantitativ al markerului a fost mai exprimat în subgrupul I și II față de subgrupul III: $4,71 \pm 0,86$ vs $7,68 \pm 1,73$ vs $9,48 \pm 5,56$ $\mu\text{M/L}$, fără a se înregistra o discrepanță statistic autentică între subgrupuri, ($p > 0,05$); (tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etapă PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	5	8,78*	1,95	26	9,64***	0,92	7	9,42	3,15	>0,05	>0,05	>0,05
Post	10	8,11*	1,45	37	10,2**	1,8	12	7,77***	0,89	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	10	5,33	1,04	41	7,99***	0,91	12	9,4**	1,73	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	8	6,99	1,81	36	8,25***	0,75	8	8,34*	1,8	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	8,4	2,4	31	6,47*	0,81	8	8,77	2,42	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	4,71	0,86	7	7,68	1,73	3	9,48	5,56	>0,05	>0,05	>0,05
d.post	4	-1,59	2,05	24	-1,66	1,25	7	-0,5	2,88	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	5	-2,15	0,53	25	-2,48	1,45	7	0,1	4,21	>0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	4	0,41	2,12	22	-2,09	1,22	4	-1,7	6,95	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	3	1,89	2,72	19	-4,99	1,43	4	0,45	3,85	<0,05	>0,05	>0,05
d.12 l.	2	-8,15	4,16	5	-0,44	2,25	2	-6,5	17,4	>0,05	>0,05	>0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			>0,05					
p _{d1l}	<0,05			>0,05			>0,05					
p _{d3l}	>0,05			>0,05			>0,05					
p _{d6l}	>0,05			<0,01			>0,05					
p _{d12l}	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: Grupul de control N = 37; M = 4,26 μM/L; m = 0,20;

d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica DAM la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica DAM la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica DAM la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica DAM la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d12 l.- semnificația statistică a DAM la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a DAM între subgrupuri; * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 - semnificația statistică a DAM față de nivelul de referință.

Nivelurile circulante preprocedurale ale NO au fost în concordanță directă cu valorile indicatorului enzimatic al sistemului defensiv antioxidant. Preprocedural cota valorică a markerului a fost micșorată la toți subiecții incluși în studiu comparativ cu grupul de control: 66,3±6,03 vs 51,4±2,1 vs 60,3±5,6 comparativ cu 78,67±2,72 μM/L. Postprocedural s-a observat compromiterea nivelului parametrului în toate subgrupurile cercetate: 52,2±3,32 vs 52,6±2,22 vs 53,9±4,5 μM/L (p>0,05). Către perioada de 3 luni markerul a suportat un grad vădit de redresare în toate eșantioanele studiate, depășind nivelul paternului de referință, această schimbare pozitivă

s-a menținut și la următoarele etape, iar la perioada de 12 luni a atins următoarele cotații: $93,8 \pm 2,24$ vs $97,7 \pm 1,54$ vs $95,8 \pm 2,98$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$). Cu toate că creșterea biodisponibilității NO s-a remarcat în mod similar în subgrupurile cercetate, la pacienții care au inițiat tratamentul cu nebivolol combinat cu un IEC markerul a înregistrat o majorare consistentă, statistic veridică față de nivelul inițial ($p < 0,01$) și comparativ cu paternul de referință ($p < 0,001$); (tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Indicii oxidului nitric și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etapă PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	5	66,3	6,03	26	51,4****	2,1	7	60,3 *	5,6	<0,05	>0,05	>0,05
Post	10	52,2****	3,32	37	52,6****	2,22	12	53,9 ***	4,5	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	10	50,8****	4,63	41	59,8****	3,05	12	68,3	7,25	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	8	91,2	5,08	36	94,9****	1,84	8	88,4	3,81	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	106**	6,38	31	98,6****	1,79	8	105 ***	3,04	>0,05	>0,05	>0,05
12luni	3	93,8**	2,24	7	97,7****	1,54	3	95,8 **	2,98	>0,05	>0,05	>0,05
d.post	4	-8,12	8,29	24	2,14	3,01	7	-1,8	4,4	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	5	-18,7	6,16	25	6,59	4,37	7	12	6,89	<0,01	<0,01	>0,05
d. 3 l.	4	23,3	16,49	22	41,1	3,91	4	31,6	8,15	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	3	39,7	10,47	19	49,7	2,51	4	37,7	9,65	>0,05	>0,05	>0,05
d.12 l.	2	25,8	2,22	5	38,2	4,85	2	32,6	6,92	>0,05	>0,05	>0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			>0,05					
p _{d1l}	<0,05			>0,05			>0,05					
p _{d3l}	>0,05			<0,001			<0,05					
p _{d6l}	>0,05			<0,001			<0,05					
p _{d12l}	>0,05			<0,01			>0,05					

Notă: Grupul de control N = 12; M = $78,67 \mu\text{M/L}$; m = 2,72;

d.post – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica NO la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica NO la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica NO la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica NO la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a NO la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a NO între subgrupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică a NO față de nivelul de referință.

Totodată aprecierea PCRhs a desemnat un trend tangent cu activitatea sistemului prooxidant. Astfel, inițial spectrul variațiilor valorile PCRhs a fost similar în toate subgrupurile ($4,16 \pm 1,26$ vs $5,89 \pm 0,84$ vs $5,03 \pm 1,05$ mg/l; $p > 0,05$). Postprocedural s-a depistat sporirea nivelului markerului la toți subiecții ($8,97 \pm 2,31$ vs $8,31 \pm 1,1$ vs $6,63 \pm 1,33$ mg/l; $p > 0,05$); (tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Indicii proteinei C reactive înalt sensitive la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	8	4,16	1,26	36	5,89	0,84	8	5,03	1,05	>0,05	>0,05	>0,05
Post	11	8,97	2,31	45	8,31	1,1	13	6,63	1,33	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	11	5,44	2,18	40	3,09	0,41	9	2,96	0,42	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	7	2,56	0,55	31	2,56	0,37	7	2,89	0,35	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	2,13	0,52	24	2,46	0,18	6	3,47	0,82	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	2,17	1,12	15	3,51	0,32	4	3,7	0,99	>0,05	>0,05	>0,05
d.post	7	7,07	2,82	35	3,14	0,97	8	3,86	1,38	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	7	2,79	3,93	32	-2,19	0,54	6	-2,5	1,39	>0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	5	-0,88	1,46	27	-3,24	0,71	5	-3,1	1,7	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	5	-3,5	1,87	21	-2,5	0,81	4	-3,28	2,34	>0,05	>0,05	>0,05
d.12 l.	2	-1,5	3,3	15	-2,17	0,99	3	-1,43	1,37	>0,05	>0,05	>0,05
p _{d post}	<0,05			<0,01			<0,05					
p _{d1l}	>0,05			<0,001			>0,05					
p _{d3l}	>0,05			<0,001			>0,05					
p _{d6l}	>0,05			<0,01			>0,05					
p _{d12l}	>0,05			<0,05			>0,05					

Notă: p d.post – dinamica PCRhs la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica PCRhs la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica PCRhs la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica PCRhs la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica PCRhs la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a PCRhs la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a PCRhs între subgrupuri.

În dinamică valorile parametrului s-au depreciat în mod echivalent în toate subgrupurile cercetate, la etapa de 12 luni constituind: $2,17 \pm 1,12$ vs $3,51 \pm 0,32$ vs $3,7 \pm 0,99$ mg/l; $p > 0,05$ (tabelul 4.6). Aceste rezultate ne permit să concluzionăm, că toate asocierile medicamentoase administrate au manifestat un efect antiinflamator similar.

4.1.5. Incidența evenimentelor cardiovasculare majore în funcție de terapia asociată administrată

În cadrul evaluării evenimentelor cardiovasculare majore (IM fatal, IM nonfatal, AVC, revascularizarea vasului țintă) până la etapa de 12 luni s-au înregistrat în cadrul subgrupului II trei

cazuri de restenoză intra-stent fiind efectuată revascularizarea vasului țintă și în subgrupul III s-a efectuat revascularizarea repetată la 4 pacienți ($p > 0,05$), diagnosticați cu restenoză intra-stent. În subgrupul pacienților care au inițiat monoterapia cu nebivolol nu s-au constatat ECVM.

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

Grupul pacienților care au administrat nebivolol a fost subdivizat în două subgrupuri în dependență de prezența diabetului zaharat (DZ): I subgrup a inclus 63 pacienți fără diabet zaharat și subgrupul II a fost format din 37 pacienți diagnosticați cu diabet zaharat.

Tabelul 4.7. Indicii superoxid dismutazei și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I absența DZ			Subgrupul II prezența DZ			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	28	922,42	74,9	14	1028,7	136,09	$>0,05$
Post	46	990,9*	54,44	21	909,06	82,31	$>0,05$
1 lună	47	1014,8	49,89	23	1053,72	80,91	$>0,05$
3 luni	36	1011,8*	27,18	20	1022,31*	38,1	$>0,05$
6 luni	29	1034,64	46,44	18	1039,23	43,36	$>0,05$
12 luni	11	1192,9	68,72	3	1204,62	154,9	$>0,05$
d.post	28	18,94	62,81	11	-89,61	135,37	$>0,05$
d. 1 l.	27	-46,35	96,11	13	-29,16	224,61	$>0,05$
d. 3 l.	22	118,44	85,5	10	13,91	177,18	$>0,05$
d. 6 l.	16	130,17	89,92	10	174,56	75,94	$>0,05$
d.12 l.	8	431,79	160,8	1	131,22		
p _{d post}	$>0,05$			$>0,05$			
p _{d1l}	$>0,05$			$>0,05$			
p _{d3l}	$>0,05$			$>0,05$			
p _{d6l}	$>0,05$			$<0,05$			
p _{d12l}	$<0,05$						

Notă: Grupul de control: N = 44; M = 1075,28 u/c; m = 16,49;

d.post – dinamica superoxid dismutazei la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica SOD la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica SOD la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica SOD la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica SOD la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a SOD la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a SOD între grupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică față de nivelul de referință.

Estimarea activității SOD la etapa preprocedurală a denotat o activitate redusă a enzimei în ambele subgrupuri: $922,42 \pm 74,9$ și $1028,7 \pm 136,09$ u/c; ($p > 0,05$) vs nivelul grupului de control: $1075,28 \pm 16,49$ u/c. La etapa postprocedurală s-a determinat ascensiunea ușoară a biomarkerului în sugrupul I - $990,9 \pm 54,44$, iar în subgrupul II activitatea enzimei s-a depreciat - $909,06 \pm 82,31$ u/c; ($p > 0,05$). La etapele următoare: 1, 3, 6 luni activitatea enzimei s-a restabilit în ambele subgrupuri, atingând valori maxime la perioada de 12 luni: $1192,9 \pm 68,72$ vs $1204,62 \pm 154,9$ u/c, însă nu s-a constatat veridicitate statistică a valorilor markerului între subgrupurile studiate ($p > 0,05$) (tabelul 4.7).

Tabelul 4.8. Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I absența DZ			Subrupul II prezența DZ			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	28	10,11***	1,14	14	10,39***	1,84	>0,05
Post	46	9,7***	1,46	21	9,6***	1,52	>0,05
1 lună	47	8,23***	0,83	23	7,36***	1,15	>0,05
3 luni	36	7,88***	0,81	20	8,4***	0,96	>0,05
6 luni	29	7,69***	1,03	18	6,16*	0,96	>0,05
12luni	11	6,99*	1,53	3	8,3***	3,96	>0,05
d.post	28	-1,59	1,28	11	-1,36	1,11	>0,05
d. 1 l.	27	0,29	1,65	13	-0,2	3,24	>0,05
d. 3 l.	22	8,14	2,6	10	7,87	1,73	>0,05
d. 6 l.	16	4,6	2,9	10	0,64	1,8	>0,05
d.12 l.	8	2,19	5,22	1	20,47		
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	<0,01			<0,01			
p _{d6l}	>0,05			>0,05			
p _{d12l}	>0,05			>0,05			

Notă: Grupul de de control N = 37; M = 4,26 μM/L; m = 0,20;

d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica DAM la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica DAM la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica DAM la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l. - dinamica DAM la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d12 l.- semnificația statistică a DAM la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a DAM între grupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică a DAM față de nivelul de referință.

DAM este o aldehydă endogenă, produsul final al descompunerii enzimatice sau neenzimatice a acizilor grași polinesaturați. Producția excesivă de DAM este asociată cu diferite

stări patologice. DAM enzimatică este bine cunoscută, dar funcțiile sale biologice nu au fost elucidate, cu toate că DAM este mult mai stabilă chimic și cu permeabilitate membrană mai înaltă decât SRO. Referitor la DAM neenzimatică se presupune 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.

Preprocedural nivelul seric al DAM a fost elevat de 2,4 ori (subgrupul I) și de 2,44 ori (subgrupul II) vs paternul de referință - $4,26 \pm 0,20 \mu\text{M/L}$; valorile fiind statistic nesemnificative între subgrupuri ($p > 0,05$). Pe fundalul tratamentului cu nebivolol s-a micșorat concentrația serică a parametrului în ambele subgrupuri analizate pe toată durata studiului, iar la etapa de 12 luni nivelul DAM s-a depreciat vs nivelul inițial cu 30,9% ($6,99 \pm 1,53 \mu\text{M/L}$) în subgrupul I și cu 20,2% ($8,3 \pm 3,96 \mu\text{M/L}$) în subgrupul II ($p > 0,05$), (tabelul 4.8).

Aprecierea oxidului nitric care este factor care mediază statutul vasodilatator (tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. Indicii oxidului nitric și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I absența DZ			Subrupul II prezența DZ			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	28	55,8***	2,4	14	55,67***	4,44	>0,05
Post	46	52,01***	1,7	21	55,77***	4,11	>0,05
1 lună	47	64,11***	3,28	23	57,23***	4,3	>0,05
3 luni	36	93,1***	2,15	20	94,1***	1,8	>0,05
6 luni	29	101,61***	2,07	18	98,73***	2,3	>0,05
12 luni	11	97,6***	2,08	3	97,4***	0,3	>0,05
d.post	28	-2,91	1,9	11	6,4	5,93	>0,05
d. 1 l.	27	6,77	4,5	13	2,26	6,6	>0,05
d. 3 l.	22	36,5	4,44	10	41,24	6,1	>0,05
d. 6 l.	16	44,6	3,84	10	50,04	3,1	>0,05
d.12 l.	8	36	3,2	1	19,9		
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	<0,001			<0,001			
p _{d6l}	<0,001			<0,001			
p _{d12l}	<0,001						

Notă: Grupul de control N = 12; M = $78,67 \mu\text{M/L}$; m = 2,72;

d.post – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica NO la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica NO la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica NO la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica NO la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a NO la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a NO între grupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică a NO față de nivelul de referință.

Reducerea sintezei sau biodisponibilității NO sugerează dezvoltarea disfuncției endoteliale și prin urmare, incapacitatea endoteliului de a iniția răspunsul vasodilatator.

Estimarea nivelului preprocedural al NO s-a remarcat prin valori compromise pentru ambele branșe studiate ($55,8 \pm 2,4$ vs $55,67 \pm 4,44$ $\mu\text{M/L}$, $p > 0,05$) comparativ cu grupul de control $78,67 \pm 2,72$ $\mu\text{M/L}$; ($p < 0,001$). Postprocedural concentrația serică a biomarkerului s-a devalorizat mai accentuat în subgrupul I față de subgrupul II: ($52,01 \pm 1,7$ vs $55,77 \pm 4,11$ $\mu\text{M/L}$; $p > 0,05$). În evoluția ulterioară la etapa de 1 lună biodisponibilitatea NO s-a restabilit în ambele subgrupuri: $64,11 \pm 3,28$ vs $57,23 \pm 4,3$ $\mu\text{M/L}$; $p > 0,05$, iar tratamentul de durată cu nebivolol a condiționat creșterea echivalentă a nivelului markerului în ambele eșantioane, fiind înregistrate valori statistice semnificative la etapa de 3 luni și 6 luni vs nivelul inițial. Analiza comparativă a nivelului seric al biomarkerului, a dezvăluit la finalul studiului menținerea valorilor înalte statistice semnificative ale parametrului: subgrupul I – $97,6 \pm 2,08$ și subgrupul II- $97,4 \pm 0,3$ $\mu\text{M/L}$ vs grupul de control ($p < 0,001$) și față de nivelul inițial ($p < 0,01$), dar între subgrupuri nu s-a determinat autenticitate statistică ($p > 0,05$); (tabelul 4.9).

Tabelul 4.10. Indicii proteinei C reactive înalt sensitive la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I absența DZ			Subrupul II prezența DZ			P
	N	M	m	N	M	m	
Pre	38	5,17	0,63	19	6,26	1,22	>0,05
Post	50	7,34	0,85	27	8,66	1,53	>0,05
1 lună	42	3,29	0,61	23	3,41	0,7	>0,05
3 luni	31	2,11	0,2	16	3,49	0,62	>0,05
6 luni	23	2,57	0,29	14	2,56	0,3	>0,05
12 luni	17	3,24	0,34	6	3,52	0,71	>0,05
d.post	37	3,04	0,7	18	4,46	1,83	>0,05
d. 1 l.	32	-1,06	0,97	16	-2,44	0,91	>0,05
d. 3 l.	24	-2,3	0,64	14	-3,71	1,15	>0,05
d. 6 l.	19	-2,95	0,79	11	-2,46	1,35	>0,05
d.12 l.	15	-1,5	0,8	5	-3,56	2,15	>0,05
p _{d post}	<0,001			<0,05			
p _{d1l}	>0,05			<0,05			
p _{d3l}	<0,01			<0,01			
p _{d6l}	<0,01			>0,05			
p _{d12l}	>0,05			>0,05			

Notă: p d.post – dinamica PCRhs la etapa post PCI versus etapa inițială; p d. 1 l. - dinamica PCRhs la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica PCRhs la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica PCRhs la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica PCRhs la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a PCRhs la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a PCRhs între grupuri.

PCRhs este implicată în patogenia disfuncției endoteliale deoarece atenuiază sinteza NO și contribuie direct la inițierea și progresia aterosclerozei, iar nivelurile crescute ale markerului sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut. Totodată nivelurile înalte ale PCRhs sunt un predictor al ischemiei recurente și decesului la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși PCI.

La etapa pre PCI nivelul circulant al PCRhs a constituit în I subgrup $5,17 \pm 0,63$ vs $6,26 \pm 1,22$ mg/l subgrupul II; $p > 0,05$. La etapa post PCI (primele 24 ore) s-a constatat elevarea biomarkerului în ambele subgrupuri: $7,34 \pm 0,85$ vs $8,66 \pm 1,53$ mg/l; $p > 0,05$. La distanța de 1 lună de la inițierea tratamentului cu nebivolol nivelul seric al PCRhs s-a redus în ambele loturi: $3,29 \pm 0,61$ vs $3,41 \pm 0,7$ mg/l; $p > 0,05$, această tendință s-a menținut până la etapa 12 luni: $3,24 \pm 0,34$ vs $3,52 \pm 0,71$ mg/l; $p > 0,05$ (tabelul 4.10).

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

4.3.1. Caracteristica subgrupurilor de studiu

Pentru a realiza acest studiu pacienții care au inițiat medicația cu nebivolol 5 mg/zi au fost divizați în două subgrupuri în funcție de tipul endoprotezei implantate: I subgrup - 36 pacienți la care s-au aplicat stenturi metalice simple (BMS) și II subgrup - 64 pacienți cărora li s-au implantat stenturi medicamentose (DES). La studierea comparativă a eșantioanelor cercetate s-a observat că în ambele subgrupuri bărbații au predominat față de femei: 72,2%(26) și 78,1%(50); ($p > 0,05$). Procentul pacienților cu istoric de infarct miocardic a constituit: 75%(27) în subgrupul I și 56,2%(36) în subgrupul II. Nivelele plasmatice ale LDL-C au fost majorate în ambele eșantioane: ($2,73 \pm 0,18$ vs $2,89 \pm 0,13$ mmol/l, $p > 0,05$) (tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Caracteristica generală a subgrupurilor de studiu

Indice	Subgrupul I BMS	Subgrupul II DES	P
Vârsta medie, ani (M±m)	$59,75 \pm 1,27$	$59,45 \pm 0,94$	$> 0,05$
Bărbați, % (nr.)	72,2(26)	78,1(50)	$> 0,05$
Femei, % (nr.)	27,8(10)	21,9(14)	$> 0,05$
DZ, % (nr.)	36,1(13)	37,5(24)	$> 0,05$
Infarct miocardic % (nr.)	75(27)	56,2(36)	$> 0,05$
Fumători curenți, % (nr.)	11,1(4)	9,4(6)	$> 0,05$
CT, mmol/l (M±m)	$5,04 \pm 0,23$	$4,9 \pm 0,15$	$> 0,05$
TG, mmol/l (M±m)	$2,7 \pm 0,39$	$1,99 \pm 0,16$	$> 0,05$
HDL-C, mmol/l (M±m)	$1,48 \pm 0,23$	$1,13 \pm 0,03$	$> 0,05$
LDL-C, mmol/l (M±m)	$2,73 \pm 0,18$	$2,89 \pm 0,13$	$> 0,05$

Notă: DZ – diabet zaharat, CT – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C - colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate înaltă, LDL-C - colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă, BMS- stent metalic simplu, DES- stent medicamentos.

Tabelul 4.12. Caracteristica parametrilor angiografici ai subgrupurilor cercetate

Indice	Subgrupul I BMS	Subgrupul II DES	P
Numărul arterelor coronariene afectate, %(n)			
Leziuni monocoronariene	8,3 (3)		>0,05
Leziuni bicoronariene	16,7 (6)	15,6(10)	>0,05
Leziuni tricornariene	75 (27)	84,4(54)	>0,05
Segmentul abordat % n			
RCA	41,7 (15)	17,2 (11)	<0,01
LM	0	0	
LAD	8,3 (3)	48,4 (31)	<0,001
aCx	33,3 (12)	12,5 (8)	<0,05
D I-II	0	7,8 (5)	>0,05
M I-III	16,7 (6)	14,1 (9)	>0,05
Predilatare cu balon, % n	50(18)	65,6(42)	>0,05
Lungimea stentului, % n			
≤15 mm	19,4 (7)	10,9 (7)	>0,05
15-30 mm	75 (27)	46,9 (30)	<0,01
≥30 mm	5,6 (2)	42,2(27)	<0,001
Supraexpandare cu balon, % n	19,4(7)	40,6(26)	<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.

Evaluarea angiografică a leziunilor aterosclerotice a elucidat prevalența leziunilor tricornariene în ambele subgrupuri: 75%(27) în subgrupul I și 84,4%(54) în subgrupul II ($p>0,05$). Ponderea pacienților cu leziuni bicoronariene a fost mai mică: 16,7% (6) în eșantionul I și 15,6%(10) în eșantionul II ($p>0,05$). În subgrupul I s-a depistat un număr minor de subiecți 3(8,3%) cu leziuni monocoronariene.

Analizând segmentele abordate în cadrul PCI s-a stabilit că pe artera coronariană dreaptă s-au implantate stenturi BMS-41,7%(15) față de DES-17,2%(11); ($p<0,01$). Artera descendentă anterioară a fost stentată în mai mare parte prin DES - 48,4 (31) față de BMS - 8,3 (3); ($p<0,001$). Artera circumflexă s-a abordat prin PCI cu aplicarea predominantă a stenturilor BMS - 33,3% (12) față de DES - 12,5% (8); ($p<0,01$). Evaluând stenturile implantate în dependență de lungimea endoprotezei ≤15 mm s-a stabilit că în subgrupul BMS au fost aplicate la 19,4%(7) pacienți, iar în subgrupul DES la 10,9%(7) subiecți. În ambele eșantioane a prevalat rata stenturilor cu

lungimea 15-30 mm: 75 % (27) și respectiv 46,9 % (30). Stenturi cu lungimea ≥ 30 mm s-au aplicat la un număr redus de pacienți din subgrupul BMS-5,6% (2), iar în cazul subgrupului DES au fost implantate la 42,2%(27) pacienți. Predilatare cu balon s-a practicat la 50%(18) în eșantionul BMS și 65,6% (42) în eșantionul DES (tabelul 4.12).

Tabelul 4.13. Tipurile de stenturi aplicate pacienților din subgrupurile studiate

Tipuri de stenturi	N	%
	100	100
Stenturi BMS	36	36
„Vision”(Abbott)	7	19,4
„Liberte” (Boston,SUA)	5	13,9
„Driver/Integrity” (Medtronic)	5	13,9
„KANAME” (Terumo)	2	5,6
„Nexgen,, (Meril India)	10	27,7
„Gazelle,, (Biosensors)	2	5,6
Satin- Flex (ClearStream)	3	8,3
Prokinetic Energy (Biotronic)	2	5,6
Stent DES	64	64
Everolimus (XIENCE, PROMUS)	7	10,9
Sirolimus (CYPHER)	12	18,7
Zotarolimus (RESOLUTE INTEGRITY)	41	64,1
Biolimus (NOBORI)	3	4,7
Bioabsorbabil (ABSORB)	1	1,6

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

Tipurile endoprotezelor implantate au inclus: stenturi metalice - Vision (Abbott, SUA), Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberte (Boston, SUA), KANAME (Terumo), I; 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) (tabelul 4.13).

4.3.2. Determinarea markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației în dependență de tipul stentului

Prima linie de apărare a organismului împotriva speciilor reactive ale oxigenului 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, deoarece ea reglementează nivelurile speciilor reactive ale oxigenului. Aprecierea activității SOD în eșantioanele cercetate la debutul studiului a demascat valori compromise în subgrupul I cu 1,8% ($1055,91 \pm 113,36$) și subgrupul II cu 18,5% ($876,82 \pm 76,81$) față de nivelul paternului de referință - $1075,28 \pm 16,49$ u/c (tabelul 4.14).

Tabelul 4.14. Valorile superoxiddismutazei și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I - BMS			Subgrupul II - DES			p
	N	M	m	N	M	m	
Pre	19	1055,91	113,4	23	876,82*	76,81	>0,05
Post	22	1010,13	71,1	45	943,28*	58,1	>0,05
1 lună	25	883,62***	67,1	45	1107,57	51,32	<0,05
3 luni	17	964,1*	39,94	39	1037,99	25,79	>0,05
6 luni	16	1073,1	56,1	31	1017,47	40,69	>0,05
12 luni	8	1240,4	102,72	6	1135,39	34,21	>0,05
d.post	17	24,61	75,38	22	-39,72	87,12	>0,05
d. 1 l.	19	-245,59	136,29	21	144,55	124,28	<0,05
d. 3 l.	13	-45,27	153,36	19	175,43	80,81	>0,05
d. 6 l.	12	156,63	71,65	14	139,2	99,23	>0,05
d.12 l.	6	475,98	202,89	3	243,23	175,36	>0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	>0,05			<0,05			
p _{d6l}	>0,05			>0,05			
p _{d12l}	>0,05			>0,05			

Notă: Grupul de control N =44; M =1075,28 u/c; m = 16,49;

d.post – dinamica superoxid dismutazei la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica SOD la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica SOD la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica SOD la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica SOD la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a SOD la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a SOD între subgrupuri; * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 - semnificația statistică a SOD față de nivelul de referință.

În primele 24 ore după intervenție s-a depistat reducerea activității enzimei sistemului antioxidant în subgrupul I cu 4,3% (1010,13±71,1 u/c), iar în subgrupul II nu s-au semnalat modificări semnificative, nivelul circulant al SOD fiind ușor elevat-943,28±58,1 u/c față de nivelul inițial (p>0,05). Monitorizarea în dinamică la intervalul de o lună a demonstrat restabilirea activității biomarkerului în subgrupul pacienților cărora li s-au implantat stenturi DES, nivelul enzimei atingând valori statistic semnificative comparativ cu subgrupul subiecților cărora s-au

aplicat stenturi BMS: $1107,57 \pm 51,32$ vs $883,62 \pm 67,1$ u/c, dar și față de nivelul inițial ($p < 0,05$). În continuare la etapa de 3 luni s-a constatat ascensiunea concentrației serice a parametrului studiat în I subgrup și menținerea la același nivel în subgrupul II: $964,1 \pm 39,94$ vs $1037,99 \pm 25,8$ u/c; $p > 0,05$. La finalul studiului nivelul enzimei a sporit în ambele eșantioane constituind $1240,39 \pm 102,72$ vs $1135,39 \pm 34,21$ u/c ($p > 0,05$) și a devansat cu 15,4% și respectiv cu 5,6% nivelul paternului de referință, însă aceste valori nu au fost statistic autentice între subgrupurile studiate (tabelul 4.14).

Monitorizarea și evaluarea biomarkerului sistemului prooxidant-DAM (tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I - BMS			Subgrupul II - DES			p
	N	M	m	N	M	m	
Pre	19	9,9***	1,23	23	10,45***	1,46	>0,05
Post	22	7,86***	0,76	45	10,54***	1,61	>0,05
1 lună	25	8,98***	1,14	45	7,37***	0,82	>0,05
3 luni	17	7,88**	1,13	39	8,14***	0,75	>0,05
6 luni	16	8,35	1,44	31	6,46*	0,83	>0,05
12luni	8	6,59	1,68	6	8,18	2,51	>0,05
d.post	17	-2,47	1,25	22	-0,8	1,41	>0,05
d. 1 l.	19	2,38	1,99	21	-1,91	2,19	>0,05
d. 3 l.	13	6,22	2,97	19	9,31	2,35	>0,05
d. 6 l.	12	5,13	2,42	14	1,31	2,88	>0,05
d.12 l.	6	1,23	6,08	3	10,2	9,63	>0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	>0,05			<0,01			
p _{d6l}	>0,05			>0,05			
p _{d12l}	>0,05			>0,05			

Notă: d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica DAM la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica DAM la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica DAM la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica DAM la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d12 l.- semnificația statistică a DAM la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a DAM între subgrupuri; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - semnificația statistică a DAM față de nivelul de referință.

Nivelul biomarkerului a fost majorat de 2,3 ori (subgrupul I) și de 2,5 ori (subgrupul II) vs paternul de referință – $4,26 \pm 0,20 \mu\text{M/L}$; ($p < 0,001$). Grupul de control $N = 37$; $M = 4,26 \mu\text{M/L}$; $m = 0,20$. Manipulațiile instrumentale din timpul procedurii s-au asociat cu creșterea mai accentuată post PCI a nivelului biomarkerului în subgrupul II comparativ cu subgrupul I ($10,54 \pm 1,61$ vs $7,86 \pm 0,76 \mu\text{M/L}$; $p > 0,05$). Analiza în dinamică, la intervalul de o lună de la intervenția coronariană percutană cu implantare de stent a nivelului seric al biomarkerului, a dezvăluit diminuarea valorilor medii în subgrupul II: $7,37 \pm 0,82 \mu\text{M/L}$, iar în subgrupul I concentrația serică a markerului a înregistrat o ușoară elevare: $8,98 \pm 1,14 \mu\text{M/L}$; vs nivelul postprocedural.

Tratamentul cu nebivolol în doza de 5 mg/zi s-a reflectat prin micșorarea concentrației serice a parametrului în ambele subgrupuri analizate, la momentul finisării cercetării nivelul DAM s-a depreciat vs nivelul inițial cu 33,4% ($6,59 \pm 1,68 \mu\text{M/L}$) în subgrupul I și cu 21,5% ($8,18 \pm 2,51 \mu\text{M/L}$) în subgrupul II ($p > 0,05$), dar fără a se documenta o diferență statistic autentică între subgrupurile studiate ($p > 0,05$), (tabelul 4.15).

Oxidul nitric deține un rol major în reglarea tonusului vascular, opunându-se acțiunii vasoconstrictoare a unor factori ca endotelina-1. În condițiile intensificării stresului oxidativ, speciile reactive ale oxigenului captează oxidul nitric, diminuându-i biodisponibilitatea, astfel starea pro-vasoconstrictoare devine dominantă, conducând la modificări fiziopatologice progresive.

Testarea nivelului inițial al NO s-a remarcat prin valori compromise pentru ambele eșantioane studiate ($59,41 \pm 3,4$ vs $52,69 \pm 2,57 \mu\text{M/L}$, $p > 0,05$) comparativ cu grupul de control $78,67 \pm 2,72 \mu\text{M/L}$; ($p < 0,001$). Postprocedural concentrația serică a biomarkerului s-a devalorizat vădit în subgrupul I față de subgrupul II, stabilindu-se la același nivel: $53,23 \pm 2,89$ vs $53,17 \pm 2,15 \mu\text{M/L}$; $p > 0,05$. În evoluția ulterioară la etapa de 1 lună biodisponibilitatea NO s-a restabilit în ambele subgrupuri, mai accentuată fiind în grupul BMS: $67,48 \pm 4,91$ vs $58,72 \pm 2,96 \mu\text{M/L}$; $p > 0,05$. Tratamentul de durată cu nebivolol a condiționat creșterea echivalentă a nivelului markerului în ambele eșantioane la etapa de 3 luni: $93,37 \pm 2,97$ vs $93,48 \pm 1,77 \mu\text{M/L}$, $p > 0,05$; aceste valori fiind statistic semnificative comparativ cu nivelul inițial: $p < 0,01$ și $p < 0,001$.

Această tendință s-a perpetuat și la etapa de 6 luni: $101,1 \pm 2,3$ vs $100,2 \pm 2,06 \mu\text{M/L}$; $p < 0,001$ și $p < 0,001$ vs nivelul inițial. Analiza comparativă la finalul studiului a dezvăluit menținerea valorilor înalte statistic semnificative ale parametrului: subgrupul I – $95,52 \pm 1,53$ și subgrupul II- $100,23 \pm 3,01 \mu\text{M/L}$ vs grupul de control ($p < 0,001$) și față de nivelul inițial ($p < 0,01$) (tabelul 4.16).

Tabelul 4.16. Indicii oxidului nitric și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I - BMS			Subgrupul II - DES			p
	N	M	m	N	M	m	
Pre	19	59,41***	3,4	23	52,69***	2,57	>0,05
Post	22	53,23***	2,89	45	53,17***	2,15	>0,05
1 lună	25	67,48	4,91	45	58,72***	2,96	>0,05
3 luni	17	93,37**	2,97	39	93,48***	1,77	>0,05
6 luni	16	101,1***	2,3	31	100,2***	2,06	>0,05
12 luni	8	95,52***	1,53	6	100,23***	3,01	>0,05
d.post	17	-2,31	2,52	22	1,27	3,43	>0,05
d. 1 l.	19	9,05	6,88	21	1,92	3,19	>0,05
d. 3 l.	13	31,57	7,05	19	42,37	3,39	>0,05
d. 6 l.	12	45,95	4,82	14	47,32	2,86	>0,05
d.12 l.	6	30,38	4,11	3	41,79	2,33	<0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			
p _{d1l}	>0,05			>0,05			
p _{d3l}	<0,01			<0,001			
p _{d6l}	<0,001			<0,001			
p _{d12l}	<0,01			<0,01			

Notă: Grupul de control N = 12 M = 78,67 μ M/L m = 2,72;

d.post – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica NO la etapa 1 lună versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica NO la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica NO la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica NO la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a NO la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a NO între subgrupuri; * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 - semnificația statistică a NO față de nivelul de referință.

Inițial nivelul circulant al PCR-hs a fost analogic în ambele eșantioane: 5,88 $\pm$ 1,02 vs 5,32 $\pm$ 0,71 mg/l; p>0,05. Comprimarea mecanică produsă de umflarea balonului și implantarea stentului s-a soldat cu eliberarea unei cantități sporite a biomarkerului din placa de aterom la etapa post PCI: 8,67 $\pm$ 1,37 vs 7,36 $\pm$ 0,93 mg/l; p>0,05. La distanța de 1 lună de la inițierea tratamentului

cu nebivolol nivelul seric al PCRhs s-a redus în ambele loturi: $3,59 \pm 0,68$ vs $3,21 \pm 0,6$ mg/l; $p > 0,05$, această schimbare s-a păstrat până la finalul studiului: $3,47 \pm 0,23$ vs $3,19 \pm 0,52$ mg/l; $p > 0,05$ (tabelul 4.17).

Tabelul 4.17. Indicii proteinei C reactive înalt sensitive la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I - BMS			Subgrupul II - DES			p
	N	M	m	N	M	m	
Pre	22	5,88	1,02	35	5,32	0,71	>0,05
Post	26	8,67	1,37	51	7,36	0,93	>0,05
1 lună	22	3,59	0,68	43	3,21	0,6	>0,05
3 luni	15	2,97	0,62	32	2,39	0,26	>0,05
6 luni	13	2,76	0,27	24	2,45	0,27	>0,05
12 luni	10	3,47	0,23	13	3,19	0,52	>0,05
d.post	21	3,95	1,21	34	3,23	0,98	>0,05
d. 1 l.	18	-1,77	0,7	30	-1,37	1,07	>0,05
d. 3 l.	13	-3,19	1,2	25	-2,63	0,65	>0,05
d. 6 l.	11	-2,38	1,24	19	-2,9	0,85	>0,05
d.12 l.	9	-1,78	1,12	11	-2,17	1,17	>0,05
p _{d post}	<0,01			<0,01			
p _{d1l}	<0,05			>0,05			
p _{d3l}	<0,05			<0,001			
p _{d6l}	>0,05			<0,01			
p _{d12l}	<0,05			>0,05			

Notă: p d.post – dinamica PCRhs la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica PCRhs la etapa 1 lună versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica PCR-hs la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica PCRhs la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica PCRhs la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a PCRhs la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a PCRhs între subgrupuri.

4.3.3. Incidența evenimentelor cardiovasculare majore în dependență de tipul stentului implantat

Pe parcursul studiului a fost evaluată rata ECVm, care au inclus: infarctul miocardic nonfatal, infarctul miocardic fatal, AVC, revascularizarea vasului țintă. Astfel au fost diagnosticate 7 cazuri de restenoză intra-stent fiind efectuată revascularizarea vasului țintă: 5 subiecți din

subgrupul I (la care inițial au fost implantate BMS) și 2 pacienți din subgrupul II (cărora la angioplastia primară s-au aplicat stenturi DES), ($p>0,05$).

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

În studiul curent ne-am propus să cercetăm evoluția markerului antioxidant (SOD), prooxidan (DAM), disfuncției endoteliale (NO) și statusului inflamator (PCRhs) în dependență de componentele tehnice aplicate în cadrul angioplastiei coronariene. Pentru a realiza acest studiu au fost selectate următoarele criterii tehnice: presiunea de expandare și lungimea stentului. Biomarkerii specificați au fost determinați înainte de intervenție, în perioada timpurie (primele 24 ore) post PCI, dar și în dinamică la perioada de 1 lună pe fondal de tratament cu nebivolol.

4.4.1. Particularitățile parametrilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în dependență de presiunea de expandare a stentului

Conform criteriului menționat grupul pacienților care au administrat nebivolol a fost repartizați în două subgrupuri: subgrupul I – 27 pacienți la care presiunea de expandare a stentului a fost < 14 atmosfere și subgrupul II - 73 subiecți la care s-a aplicat presiunea de expandare ≥ 14 atmosfere.

În perioada timpurie după implantarea stentului, impactul procedurii s-a reflectat în subgrupul pacienților la care s-a aplicat o presiune de expandare mai mare, prin reducerea activității SOD comparativ cu etapa inițială: $946,86 \pm 48,81$ vs $948,15 \pm 89,8$ u/c; $p>0,05$, totodată în subgrupul pacienților la care presiune de expandare a stentului a fost <14 atmosfere, către perioada de 24 ore markerul a suportat un grad neînsemnat de redresare vs nivelul inițial $1050,73 \pm 100,99$ vs $988 \pm 78,84$ u/c; $p>0,05$. În rezultatul terapiei cu nebivolol 5 mg/zi, cu durata de 1 lună, dinamica biomarkerului a fost distinctă, semnalându-se majorarea concentrației serice a SOD în ambele subgrupuri comparativ cu nivelul inițial: cu 11,03% ($1097,51 \pm 70,14$ vs $988 \pm 78,84$ u/c, $p>0,05$) în subgrupul I și cu 6,3% ($1008,65 \pm 52,5$ vs $948,15 \pm 89,8$ u/c, $p>0,05$) în subgrupul II, însă fără diferențe statistic veridice între eșantioanele cercetate la toate etapele de examinare ($p>0,05$). Tangențial s-a evaluat nivelul seric al markerului prooxidant - DAM, care post PCI a înregistrat în subgrupul I valori medii elevate comparativ cu nivelul inițial ($10,83 \pm 3,57$ vs $9,45 \pm 2,07$ $\mu\text{M/L}$, $p>0,05$), iar în subgrupul II s-a semnalat o depreciere semnificativă a parametrului: $9,06 \pm 0,8$ vs $10,5 \pm 1,13$ $\mu\text{M/L}$, $p<0,05$. Pe fondal de tratament cu nebivolol, la intervalul de 1 lună după intervenție nivelul seric al biomarkerului s-a micșorat în ambele eșantioane studiate vs nivelul inițial: cu 27,9% ($6,81 \pm 1,1$ vs $9,45 \pm 2,07$ $\mu\text{M/L}$; $p>0,05$) în subgrupul I și cu 20,9% ($8,37 \pm 1,1$ vs $10,5 \pm 1,13$ $\mu\text{M/L}$; $p>0,05$) în subgrupul II (tabelul 4.18).

Tabelul 4.18. Dinamica superoxiddismutazei și dialdehidei malonice în dependență de presiunea de expandare a stentului

Etape PCI	Superoxiddismutaza			Dialdehida malonică		
	N	M	m	N	M	m
Subgrupul I (<14atm.) pre PCI	11	988	78,84	11	9,45	2,07
Subgrupul II ($\geq$ 14atm.) pre PCI	30	948,15	89,9	30	10,5	1,13
P I, II	p>0,05			p>0,05		
Subgrupul I (<14atm.) post PCI	18	1050,73	100,99	18	10,83	3,57
Subgrupul II ($\geq$ 14atm.) post PCI	48	946,86	48,81	48	9,06	0,8
P I, II	p>0,05			p>0,05		
Subgrupul I (<14atm.) 1 lună post PCI	18	1097,51	70,14	18	6,81	1,1
Subgrupul II ($\geq$ 14atm.) 1 lună post PCI	51	1008,65	52,47	51	8,37	0,83
P I, II	p>0,05			p>0,05		
P d. Post subgrupul I	p>0,05			p>0,05		
P d. Post subgrupul II	p>0,05			p<0,05		
P d. Post 1 lună subgrupul I	p>0,05			p>0,05		
P d. Post 1 lună subgrupul II	p>0,05			p>0,05		

Notă: P I,II - semnificația statistică între subgrupuri a biomarkerului respectiv. P d. Post, P d. Post 1 lună – semnificația statistică a biomarkerului respectiv la etapa specificată versus etapa pre PCI

Intervenția coronariană percutană prin intermediul manevrelor instrumentale aplicate în cadrul procedurii accentuează disfuncția endotelială, fapt confirmat de micșorarea biodisponibilității NO post PCI comparativ cu nivelul inițial în ambele eșantioane studiate: $52,77 \pm 3,14$ vs $59,23 \pm 5,22$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$) - subgrupul I și $53,46 \pm 2,1$ vs $54,57 \pm 2,29$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$) - subgrupul II. Medicația cu nebivolol pe parcursul primei luni după intervenție s-a manifestat prin sporirea similară a concentrației serice a biomarkerului față de nivelul inițial, cu 7,1% ($p > 0,05$) în subgrupul I și în subgrupul II cu 12,9% ($p < 0,05$).

În primele 24 ore post PCI s-a determinat exacerbarea procesului inflamator, care s-a manifestat prin elevarea serică semnificativă a PCRhs în ambele subgrupuri vs nivelul inițial: $6,96 \pm 1,32$ vs $5,01 \pm 0,83$ mg/l ($p < 0,05$) pentru subgrupul I și subgrupul II: $8,04 \pm 0,95$ vs $5,88 \pm 0,78$ mg/l ($p < 0,01$). Monitorizarea la distanța de 1 lună a nivelului circulant al biomarkerului s-a

remarcat în ambele eșantioane cercetate prin declinul PCRhs cu 11,6% ($p>0,05$) și respectiv cu 50% ($p<0,01$), comparativ cu nivelul inițial (tabelul 4.19).

Tabelul 4.19. Dinamica oxidului nitric și a proteinei C reactive înalt sensitive în dependență de presiunea de expandare a stentului

Etape PCI	Oxidul nitric			proteina C reactivă înalt sensibilă		
	N	M	m	N	M	m
Subgrupul I (<14atm.) pre PCI	11	59,23	5,22	18	5,01	0,83
Subgrupul II (≥ 14 atm.) pre PCI	30	54,57	2,29	38	5,88	0,78
P I, II	$p>0,05$			$p>0,05$		
Subgrupul I (<14atm.) post PCI	18	52,77	3,14	21	6,96	1,32
Subgrupul II (≥ 14 atm.) post PCI	48	53,46	2,1	55	8,04	0,95
P I, II	$p>0,05$			$p>0,05$		
Subgrupul I (<14atm.) 1 lună post PCI	18	63,44	5,62	18	4,43	1,34
Subgrupul II (≥ 14 atm.) 1 lună post PCI	51	61,63	3,01	46	2,94	0,38
P I, II	$p>0,05$			$p>0,05$		
P d. Post subgrupul I	$p>0,05$			$p<0,05$		
P d. Post subgrupul II	$p>0,05$			$p<0,01$		
P d. Post 1 lună subgrupul I	$p>0,05$			$p>0,05$		
P d. Post 1 lună subgrupul II	$p<0,05$			$p<0,01$		

Notă: P I,II - semnificația statistică între subgrupuri a biomarkerului respectiv. P d. Post, P d. Post 1 lună – semnificația statistică a biomarkerului respectiv la etapa specificată versus etapa pre PCI

4.4.2. Dinamica markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în dependență de lungimea stentului

Studiul actual a fost direcționat spre stabilirea corelației dintre lungimea stentului și nivelul biomarkerilor stresului oxidativ (SOD și DAM), disfuncției endoteliale (NO) și inflamației (PCRhs) în perioada timpurie după angioplastia coronariană (primele 24 ore), dar și evoluția acestor parametri sub tratamentul cu nebivolol la distanța de 1 lună de la procedură. În dependență de lungimea stentului grupul pacienților care au inițiat medicația cu nebivolol a fost divizat în trei subgrupuri: I subgrup – 14 pacienți la care lungimea stentului implantat a fost ≤ 15 mm, II subgrup – 57 subiecți cu lungimea stentului implantat $=15-30$ mm și subgrupul III -29 cazuri, la care lungimea stentului a fost ≥ 30 mm.

Studierea comparativă a concentrației serice a enzimei antioxidante SOD la etapa pre PCI în subgrupul II și III, s-a remarcat prin cote valorice scăzute comparativ cu subgrupul I: $830,87 \pm 82,19$ și $1023,19 \pm 96,74$ vs $1288,63 \pm 262,38$ u/c; $p > 0,05$. În același timp valorile DAM au fost invers proporționale activității SOD, semnalând un nivel mai ridicat în subgrupul II și III vs subgrupul I ($11,02 \pm 1,48$ și $9,95 \pm 1,79$ vs $7,92 \pm 1,01$ $\mu\text{M/L}$; $p > 0,05$) (tabelul 4.20).

Tabelul 4.20. Indicii superoxid dismutazei și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I ≤ 15 mm			Subgrupul II 15-30 mm			Subgrupul III ≥ 30 mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	6	1073,9	218,65	22	692,39	68,49	13	852,66	80,61	>0,05	>0,05	>0,05
Post	9	853,26	70,79	33	835,31	53,47	24	766,28	67,77	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	10	866,79	103,85	35	826,2	49,35	24	906,06	60,7	>0,05	>0,05	>0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			<0,05					
p _{d11}	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: d.post – dinamica superoxid dismutazei la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica SOD la etapa 1 lună versus etapa inițială; p - semnificația statistică a SOD între subgrupuri.

Postprocedural s-a determinat deprecierea nivelurilor circulante ale SOD în toate subgrupurile ($1023,91 \pm 84,95$ vs $1002,37 \pm 64,16$ vs $919,53 \pm 81,33$ u/c; $p > 0,05$), în subgrupul II și III înregistrându-se valori statistic semnificative comparativ cu nivelul inițial ($p < 0,05$). La distanța de 1 lună post PCI, tratamentul cu nebivolol a condiționat redresarea activității SOD în eșantionul I și III, însă reducerea neînsemnată în eșantionul II: ($1040,15 \pm 124,6$ vs $1087,28 \pm 72,84$ vs $991,44 \pm 59,22$ u/c; $p > 0,05$), în paralel s-a constatat deprecierea DAM mai accentuată în subgrupul II și III față de subgrupul I: ($7,82 \pm 0,9$ vs $8,2 \pm 1,41$ vs $7,93 \pm 1,01$ $\mu\text{M/L}$; $p > 0,05$); (tabelul 4.21).

Tabelul 4.21. Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I ≤ 15 mm			Subgrupul II 15-30 mm			Subgrupul III ≥ 30 mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	6	7,92	1,01	22	11,02	1,48	13	9,95	1,79	>0,05	>0,05	>0,05
Post	9	6,84	0,7	33	10,01	1,08	24	9,92	2,71	<0,05	>0,05	>0,05
1 lună	10	7,93	1,01	35	7,82	0,9	24	8,2	1,41	>0,05	>0,05	>0,05
p _{d post}	>0,05			>0,05			>0,05					
p _{d11}	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica DAM la etapa 1 lună versus etapa inițială; p - semnificația statistică a DAM între subgrupuri.

Nivelul oxidului nitric la debutul studiului a fost mai scăzut în subgrupul III comparativ cu subgrupul II și I ($52,39 \pm 3,35$ vs $56,6 \pm 3,03$ vs $61,28 \pm 6,92$ $\mu\text{M/L}$; $p > 0,05$). Periprocedural

biodisponibilitatea markerului s-a redus substanțial în eșantionul I și II vs III ($52,35 \pm 1,66$ vs $53,74 \pm 2,77$ vs $52,98 \pm 2,91$ $\mu\text{M/L}$; $p > 0,05$). Deja la intervalul de 1 lună s-au resimțit efectele medicației cu nebivolol, reflectate prin sporirea concentrației serice a NO cu 6,02% în subgrupul I, cu 11,6% în subgrupul II și cu 13,3% în subgrupul III (tabelul 4.22).

Tabelul 4.22. Indicii oxidului nitric și dinamica lor la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I ≤ 15 mm			Subgrupul II 15-30 mm			Subgrupul III ≥ 30 mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	6	61,28	6,92	22	56,6	3,03	13	52,39	3,35	>0,05	>0,05	>0,05
Post	9	52,35	1,66	33	53,74	2,77	24	52,98	2,91	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	10	64,97	5,35	35	63,15	3,99	24	59,38	4,46	>0,05	>0,05	>0,05
Pd post	>0,05			>0,05			>0,05					
Pd11	>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 NO la etapa 1 luni versus etapa inițială; p - semnificația statistică a NO între subgrupuri.

Răspunsul inflamator s-a evidențiat în perioada timpurie după intervenția coronariană prin creșterea valorilor medii ale PCRhs în toate subgrupurile studiate vs nivelul inițial: ($11,55 \pm 2,42$ vs $7,53 \pm 1,09$ vs $6,62 \pm 1,16$ mg/l; $p > 0,05$). Inițierea tratamentului cu nebivolol a confirmat proprietățile antiinflamatorii ale preparatului prin deprecierea similară a nivelului seric al PCRhs în eșantioanele cercetate: $3,39 \pm 0,53$ vs $3,63 \pm 0,82$ vs $2,93 \pm 0,48$ mg/l; $p > 0,05$ (tabelul 4.23).

Tabelul 4.23. Indicii proteinei C reactive înalt senzitive la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I ≤ 15 mm			Subgrupul II 15-30 mm			Subgrupul III ≥ 30 mm			PI,II	PI,III	PII,III
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	8	6,24	1,21	29	5,79	0,99	19	5,04	0,72	>0,05	>0,05	>0,05
Post	10	11,55	2,42	39	7,53	1,09	27	6,62	1,16	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	8	3,39	0,53	34	3,63	0,82	22	2,93	0,48	>0,05	>0,05	>0,05
Pd post	<0,05			<0,01			>0,05					
Pd11	>0,05			>0,05			<0,01					

Notă: p d.post – dinamica PCR-hs la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica PCR-hs la etapa 1 lună versus etapa inițială; p - semnificația statistică a PCR-hs între subgrupuri.

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. Nebivololul administrat în monoterapie controlează valorile tensionale, iar eficacitatea sa se menține în timp, doza minimă efectivă fiind cea de 5 mg/zi. Efectul terapeutic caracterizat prin micșorarea TA<140/90 mmHg și menținerea constantă a FCC este 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.

2. Rezultatele studiului curent sugerează că terapia bazată pe asocierea nebivololului cu un IEC a oferit un beneficiu superior prin reducerea calitativă a valorilor IMMVS cu 10,5%. Combinarea nebivololului cu un IEC posibil induce un efect antihipertrofic și antifibrotic mai exprimat, posibil modulată pe calea sistemului NO, confirmat prin creșterea concentrației serice al NO cu 90,1 % vs nivelul inițial.

3. Terapia 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. Restabilirea activității SOD a contribuit la înactivarea 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. 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). 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%.

4. 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 semnala 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.

5. În perioada timpurie după intervenție, indiferent de tipul stentului implantat s-a cuantificat accentuarea epuizării activității sistemului antioxidant care a corelat cu exacerbarea 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.

6. Din gama ECVm evaluate s-au identificat șapte cazuri de revascularizare a vasului țintă, dintre care 5,3% s-au depistat în subgrupul pacienților care au administrat nebivolol în asociere cu IEC și 21,1% în subgrupul subiecților care au primit nebivolol combinat cu IEC și Ca-blocante. Totodată rata revascularizării vasului țintă a fost mai mică la pacienții cărora primar s-au implantat DES constituind 3,1% comparativ cu 13,9% apreciată în subgrupul pacienților cărora li s-au aplicat BMS.

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

8. 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

Actualmente angioplastia coronariană transluminală percutană este o metodă relativ nouă și eficientă de tratament a cardiopatiei ischemice, ameliorând pronosticul și calitatea vieții pacienților coronarieni, dar manevrele instrumentale aplicate în cadrul procedurii pot cauza denudarea endoteliului vascular și generarea intraluminală a SRO. Repercusiunile patologice ale acesteia pot influența notabil evoluția remodelării coronariene și riscul apariției unor complicații cardiovasculare majore, în special a restenozei și trombozei intra-stent, iar stresul oxidativ poate avea rol declanșator determinant. Producerea în exces a SRO cauzează decuplarea eNOS, care devine o sursă generatoare de SRO, accentuând degradarea NO și progresia disfuncției endoteliale. Luând în considerație particularitățile pacienților cu angină pectorală stabilă, supuși PCI, la care se atestă prezența unui substrat patologic complex cu implicarea primordială a stresului oxidativ s-a inițiat studiul actual, fiind stabilite următoarele obiective:

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.

Spre deosebire de alte preparate β 1-blocante, nebivololul este un β 1-blocant ultracardioselectiv de generația a treia, cu afinitate pentru receptorii β 1 adrenergici și neutralitate asupra receptorilor α , dar adițional este înzestrat cu o gamă de proprietăți pleiotrope, remarcabilă fiind acțiunea antioxidantă și vasodilatatoare. Nebivololul este constituit din 2 enantiomeri: D-izomerul care posedă selectivitate pentru β 1 receptorii și L-izomerul care determină stimularea eNOS. Potențialul antioxidant al nebivololului se manifestă prin capacitatea de a neutraliza SRO,

asfel fiind restaurată activitatea eNOS. Datele din literatură ne dezvăluie existența unor studii care au urmărit efectele antioxidante și vasodilatatorii ale nebivololului.

Despre interacțiunea directă și antioxidantă dintre nebivolol și SRO ne relatează datele unui studiu experimental, în cadrul căruia stresul oxidativ a fost indus, prin cuplare oxLDL la receptorii LOX-1. Conform rezultatelor cercetării s-a constatat că administrarea nebivololului a cauzat eliminarea directă a SRO prin degradarea lor, astfel reducând inactivarea oxidativă a NO [192]. Conform datelor altui studiului efectuat de Troost R. și colab. nebivololul reduce excreția în urină a 8- iso-prostaglandin F2a (un marker al stresului oxidativ sistemic) la voluntarii sănătoși [193]. Ulterior, studiului realizat de Fratta Pasini A. a furnizat dovezi privind capacitatea nebivololului de a reduce SRO, ceea ce favorizează recuplarea eNOS și sporește nivelul NO (prin micșorarea inactivării oxidative) la pacienții hipertensivi tratați cu nebivolol [194].

În studiul curent, lotul general (162 pacienți) a fost randomizat spre două regimuri farmacoterapeutice, fiind identificate aleatoriu două grupuri, în dependență de preparatul β_1 - blocant administrat: I grup – 100 pacienți, care au inițiat tratamentul cu nebivolol 5 mg/zi și II grup – 62 subiecți care au primit bisoprolol 10 mg/zi. Testarea inițială a markerilor stresului oxidativ a scos în evidență faptul că cardiopatia ischemică este o situație în care se determină o compromitere a sistemului de peroxidare lipidică prin creșterea activității parametrilor stresului oxidativ și micșorarea nivelelor indicilor de protecție antiperoxidică. Pacienții înrolați în studiu s-au prezentat inițial cu valori scăzute ale SOD – enzima cheie a sistemului antioxidant, în I grup activitatea biomarkerului fiind micșorată cu 10,9% și în grupul II cu 18,7% față de paternul de control, iar angioplastia coronariană a menținut acest decalaj. Deja la intervalul de 1 lună de la intervenție ambele regimuri farmacoterapeutice au favorizat redresarea activității SOD. Ulterior pe fondal de tratament concentrația serică a SOD a continuat să se majoreze în ambele grupuri, iar către finele studiului, la etapa de 12 luni, parametrul a atins apogeul înregistrând valori maxime, statistic semnificative în eșantionul pacienților care au administrat nebivolol depășind cu 11,2% nivelul grupului de control, iar în grupul pacienților care au inițiat medicația cu bisoprolol parametrul s-a depreciat brusc, situându-se cu 25,13% sub nivelul paternului de referință.

Concomitent markerul sistemului prooxidant – dialdehida malonică a manifestat la etapa inițială o activitate exacerbată, documentată prin nivelul seric majorat de 2,4 ori în grupul I și de 2,8 ori în grupul II, față de paternul de referință. În perioada timpurie după intervenție parametrul s-a depreciat ușor în grupul I, dar a înregistrat valori maxime în grupul II. În dinamică markerul s-a devalorizat chiar după prima lună de tratament, această tendință menținându-se pe durata studiului în ambele eșantioane. La sfârșitul perioadei de cercetare parametrul a înregistrat cea mai mică valoare pe fondal de medicație cu nebivolol, devalorizându-se cu 28,7%, pe când la pacienții

care au administrat bisoprolol s-a înregistrat o creștere cu 8,1% vs nivelul inițial. Aceste rezultate reflectă faptul că spre deosebire de administrarea bisoprololului, tratamentul cu nebivolol a influențat benefic markerul sistemului antioxidant, restabilind și menținând activitatea SOD pe toată durata medicației, ceea ce a favorizat micșorarea nivelului DAM. Totodată rezultatele obținute corespund relatărilor unui studiu efectuat de către Kavitha S. și colab., conform căruia procedura de PCI se asociază cu leziunea peretelui vascular, cauzând un prejudiciu oxidativ, care poate contribui la restenoză și reinfarctizare [195].

În studiul nostru tangențial parametrilor stresului oxidativ s-a apreciat evoluția disfuncției endoteliale prin determinarea oxidului nitric - biomarkerul vasodilatator principal sintetizat la nivel endotelial. Anterior angioplastiei coronariene s-a detectat nivelul seric scăzut al NO cu 29,2% în grupul I și cu 21,5% în grupul II vs paternul de referință, în primele 24 ore după procedură concentrația markerului a continuat să se deprecieze în special în grupul I. Pe parcursul tratamentului s-a înregistrat creșterea nivelului NO în ambele eșantioane începând cu prima lună după angioplastia coronariană. La etapa de 3 luni în grupul pacienților care au inițiat tratamentul cu nebivolol concentrația biomarkerului s-a remarcat prin valori statistic semnificative depășind atât nivelul grupului care au administrat bisoprolol cu 19%, dar și a paternului de referință cu 18,8%. Aceste modificări benefice în grupul I s-au perpetuat și la perioada de 6 luni prin sporirea biodisponibilității NO cu 27,7%, concomitent însoțite de creșterea nivelului parametrului în grupul II cu 10,9% vs grupul de control. La intervalul de 12 luni nivelul seric al NO în grupul I a fost cu 24% peste nivelul paternului de referință, pe când în cadrul grupului II markerul s-a depreciat cu 27,3%. În concluzie constatăm că comparativ cu bisoprololul, nebivololul posedă o superioritate vădită în producerea vasodilației datorită creșterii biosintezei NO [196, 197].

Conform datelor unui studiu orientat spre evaluarea modificărilor PCRhs în cadrul intervențiilor coronariene percutane la diverse grupe de pacienți cu angor pectoral stabil s-a determinat că postprocedural se atestă majorarea PCRhs [198]. În studiul nostru s-a atestat majorarea postprocedurală a markerului în ambele grupuri: cu 40,8% în eșantionul I și cu 18,8% în eșantionul II vs nivelul inițial. În dinamică ambele regimuri farmacoterapeutice au influențat pozitiv nivelul markerului pe toată durata monitorizării, la etapa de 12 luni concentrația serică a PCRhs fiind în descreștere cu 40,3% în grupul I și cu 38,5% în grupul II. Aceste date dezvăluie faptul că ambele scheme farmacoterapeutice sunt eficiente în întreruperea cascadei proinflamatorii. Totodată constatăm că evidențe similare celor stipulate în studiile descrise în literatură au fost obținute și în studiul nostru, fiind confirmate proprietățile antoxidante, vasodilatatorii și antiinflamatorii ale nebivololului.

Rezultatele unui studiu efectuat în grupul pacienților cu insuficiență cardiacă non-ischemică relatează despre nivelurile serice elevate ale acidului uric, γ -GT, dar și a fosfatazei alcaline tangențial majorării concentrației markerilor stresului oxidativ, care s-au redus în mod echivalent pe fondalul terapiei cu nebivolol vs carvedilol, această cercetare oferind argumente că ambele preparate beta blocante sunt la fel de eficiente în reducerea nivelurilor serice ale markerilor specifici ai stresului oxidativ și a unor parametri biochimici [148]. Aceste date au coincis cu rezultatele obținute în studiul nostru, în rezultatul evaluării acidului uric, γ -GT și a fosfatazei alcaline. Astfel estimarea inițială a concentrației serice a acidului uric, γ -GT și a fosfatazei alcaline s-a obiectivizat prin niveluri elevate față de limitele considerate normale. La etapa de 6 luni de la inițierea tratamentului nivelurile parametrilor studiați s-au redus în ambele eșantioane, iar la etapa de 12 luni acest vector al modificărilor s-a menținut, ponderea acidului uric micșorându-se cu 34,4% (grupul I) și cu 25,9% (grupul II); γ -GT s-a redus cu 66,4% sub influența nebivololului și cu 61,2% sub tratamentul cu bisoprolol; iar fosfataza alcalină s-a depreciat cu 40,2% și respectiv cu 34,2% vs nivelul inițial. Bazându-ne pe aceste date putem afirma că atât nebivololul cât și bisoprololul s-au dovedit la fel de efective în micșorarea nivelurilor acestor parametri, care corelează cu intensitatea stresului oxidativ. Sporirea nivelului acidului uric provoacă modificări oxidative. Gama- glutamyltranspeptidaza este absorbită parțial de LDL fiind încorporată în plăcile de aterom, inducând stresul oxidativ în interiorul ateromului. Enzima catalizează oxidarea LDL în prezența ionilor de fier [199].

Un alt subiect abordat în cercetarea actuală a fost orientat spre selectarea unor asocieri medicamentoase capabile să controleze efectiv nivelurile markerilor studiați. Unele surse bibliografice dezvăluie prezența unor studii în cadrul cărora au fost evaluate clase de medicamente care inactivează SRO și cresc biodisponibilitatea NO. Acestea includ: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC); inhibitorii receptorilor de angiotensină; unele Ca- blocante, cum ar fi lercanapidina; statinele; dar și unele β -blocante: nebivololul și carvedilolul.

IEC inhibă NADPH oxidaza, atât prin acumulare de bradikinină cât și prin efect direct antioxidant. Efectul pozitiv al IEC pe funcția endotelială la pacienții cu boală ischemică coronariană (BCI) a fost demonstrat pentru ramipril în studiul HOPE, pentru perindopril în studiul EUROPA, pentru quinapril în studiul BANFF [200, 201, 202, 203].

Există date care arată că administrarea inhibitorilor receptorilor de angiotensină blochează acțiunea angiotensinei 2 cu reducerea factorilor de stres oxidativ și activează receptorii T2, cu stimularea eliberării de NO via bradikinină, îmbunătățind semnificativ funcția endotelială la pacienții hipertensivi, dislipidemici sau cu BCI [204]. Din grupul preparatelor Ca-blocante doar lercanapidina a acumulat dovezi clinice care-i confirmă acțiunea antioxidantă [205]. Ghidându-ne

pe aceste evidențe în studiul actual am apreciat evoluția biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației pe fondalul administrării asocierilor medicamentoase dintre nebivolol și clasele de preparate specificate. Conform acestui principiu au fost identificate următoarele subgrupuri: I subgrup – 13 pacienți care au administrat nebivolol în monoterapie, II subgrup – 57 pacienți care au primit nebivolol în asociere cu IEC, III subgrup - 19 pacienți care au efectuat tratament cu nebivolol combinat cu IEC și cu Ca- blocante. Dacă la debutul studiului nivelurile markerilor studiați au fost similare între subgrupurile cercetate, atunci la finele perioadei de evaluare regimul farmacoterapeutic bazat pe asocierea dintre nebivolol și un IEC a manifestat un profil heterogen superior comparativ cu celelalte scheme farmacoterapeutice utilizate. Proprietățile complexe a medicației bazate pe combinarea nebivololului cu un IEC au fost validate prin sporirea nivelului SOD cu 41,1% față de nivelul inițial, creșterea biodisponibilității NO cu 90,1% și incrementul DAM cu 20,3% în tandem cu scăderea PCRhs cu 40,% [206].

Evaluarea nivelurilor biomarkerilor studiați la pacienții cu DZ nu a demonstrat diferențe statistic semnificative vs pacienții fără DZ în studiul actual. Studiile din literatură denotă corelația disfuncției endoteliale cu severitatea anginei de efort la pacienții cu DZ [84, 207].

Tangențial s-a estimat evoluția biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și statusului inflamator în dependență de tipul stentului, reeșind din faptul că probabilitatea apariției unor complicații, în special a restenozei intra-stent a fost redusă semnificativ prin implantarea stenturilor farmacologic active. Cu toate acestea, în corespundere cu rezultatele unui studiu implantarea de DES nu s-a asociat cu un endpoint cardiovascular mai bun pe termen lung, acest lucru fiind explicat prin disfuncția endotelială DES-indusă, decuplarea eNOS fiind considerată ca o cauză majoră a disfuncției endoteliale, deoarece este însoțită de o creștere semnificativă a generării de superoxid [139]. În studiul nostru am evaluat aceste particularități a angioplastiei coronariene prin determinarea biomarkerilor sistemului antioxidant (SOD) și prooxidant (DAM), a disfuncției endoteliale (NO) și a statusului inflamator (PCRhs) în dependență de tipul stentului implantat și evoluția acestor parametri pe fondalul terapiei cu nebivolol. Dacă la debutul studiului s-a constatat prezența unui dezechilibru caracterizat prin activitatea sistemului antioxidant și biodisponibilitatea NO compromise, tangențial exacerbarii răspunsului prooxidant și antiinflamator, la finele perioadei de evaluare pe fondal de tratament cu nebivolol s-a apreciat o evoluție mai accentuată a tuturor biomarkerilor în subgrupul pacienților cărora s-au implantat DES. La etapa de 12 luni activitatea SOD în subgrupul DES s-a majorat cu 29,5% vs 17,5% pentru subgrupul BMS, biosinteza NO a sporit cu 90,2% vs 60,8% ; iar DAM s-a depreciat cu 21,5% vs 33,4%, PCRhs s-a devalorizat cu 40% vs 41% [208].

Concomitent datele obținute ne sugerează că 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, iar presiunea de umflare a stentului ≥ 14 atmosfere accentuează aceste tendințe negative. Inițierea terapiei cu nebivolol cu durată de 1 lună a decelat o intensificare eficientă a reacțiilor antioxidante obiectivate prin creșterea biodisponibilității NO și reducerea atât a nivelurilor circulante ale produșilor finali ai peroxidării lipidice cât și devalorizarea nivelului circulant al PCRhs.

Din numărul total de pacienți înrolați în studiu 90,1 % au prezentat istoric de hipertensiune arterială, tensiunea arterială crescută fiind un factor de risc major pentru boala coronariană, hipertensiunea arterială și angina pectorală de efort contribuind sinergic la riscul cardiovascular înalt. Conform studiilor clinice există suficiente dovezi pentru a recomanda ca TA sistolică să fie scăzută < 140 mmHg și TA diastolică < 90 mmHg la această categorie de pacienți. Pornind de la aceste observații am considerat oportună evaluarea efectelor antihipertensive ale nebivololului comparativ cu bisoprololul. Acțiunea antihipertensivă a nebivololului se realizează prin antagonizarea receptorilor beta-1, adițional asociindu-se vasodilatația NO dependentă, responsabilă de scăderea rezistenței vasculare periferice. Efectele nebivololului și bisoprololului asupra tensiunii arteriale au fost investigate în studiul NEBIS (Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study). Nu a existat nici o diferență statistic semnificativă în gradul de control al TA realizat de fiecare regim la 273 de pacienți tratați timp de 12 săptămâni [209]. Aceste date sunt în concordanță cu rezultatele obținute în studiul nostru, care denotă eficiența clinică a ambelor scheme farmacoterapeutice prin stabilizarea calitativă a valorilor TAS, TAD și FCC [210].

În cazul tratamentului cu nebivolol acțiunea antihipertensivă s-a instalat treptat pe parcursul primei luni de tratament, doza minimă eficientă fiind de 5 mg/zi. Atât nebivololul administrat în monoterapie cât și asocierile medicamentoase dintre nebivolol și IEC sau nebivolol, IEC și Ca- blocante s-au dovedit eficiente în controlul adecvat al TA și FCC [211].

Datele din literatură dezvăluie existența unui studiu realizat de către S. Vatinian și colab. (a.2013) orientat spre evaluarea eficienței tratamentului cu nebivolol 5 mg/zi la pacienții cu angină pectorală stabilă și hipertensiune arterială, prin monitorizarea valorilor tensionale, evaluarea unor indici ai testului de efort fizic și IMMVS. În rezultatul efectuării examenului ecocardiografic la inițierea studiului și ulterior după 12 luni de tratament s-a determinat micșorarea semnificativă a IMMVS din contul reducerii grosimii pereților ventriculari și a diametrului VS [212]. Studiul nostru la fel a furnizat dovezi concludente privind beneficiul clinic al tratamentului cu nebivolol asupra parametrilor geometriei ventriculare, în special regresia IMMVS. Dacă la debutul studiului

cota valorică a IMMVS era echivalentă în ambele eșantioane, constituind în I grup: $123,5 \pm 3,7$ vs grupul II: $123,6 \pm 5,21 \text{ gr/m}^2$, $p > 0,05$; în dinamică la etapa de 6 luni s-a conturat tendința de micșorare statistic semnificativă a parametrului pe fondal de tratament cu nebivolol, în același timp în grupul pacienților care au administrat bisoprolol acest indice s-a majorat, înregistrând o valoare maximală: $(116,9 \pm 4,14 \text{ vs } 144,76 \pm 7,84 \text{ gr/m}^2)$, $p < 0,01$). Spre finele perioadei de studiu s-a perpetuat deprecierea parametrului: $(114,5 \pm 3,44 \text{ vs } 128,7 \pm 6,42 \text{ gr/m}^2)$; $p > 0,05$), mai evidentă în grupul I, care s-a remarcat printr-o valoare statistic veridică față de nivelul inițial ($p < 0,001$). Astfel studiul actual a demonstrat o regresie semnificativă cu 7% a indicelui masei miocardului VS sub tratamentul cu nebivolol vs bisoprolol. Klingbeil și coautorii au realizat o meta- analiză a 80 de studii fiind evaluați 3767 pacienți, în rezultatul căruia s-a stabilit că micșorarea IMMVS depinde de tipul medicației antihipertensive administrate: în cazul tratamentului cu ARA II indicele s-a redus cu 13%, Ca- blocante – cu 11%, IEC – cu 10%, diuretice – cu 8%, beta-blocante – cu 6% [213].

Reieșind din aceste considerente am stabilit în studiul nostru un alt aspect de evaluare a IMMVS în dependență de asocierile medicamentoase dintre nebivolol și alte clase de preparate, fiind identificate următoarele subgrupuri: I subgrup – 13 pacienți care au administrat nebivolol în monoterapie, II subgrup – 57 pacienți care au primit nebivolol în asociere cu IEC, III subgrup - 19 pacienți care au efectuat tratament cu nebivolol combinat cu IEC și cu Ca- blocante. Evaluarea parametrului la etapa inițială a scos în evidență o valoare mai înaltă a IMMVS în subgrupul II vs subgrupul I și subgrupul III ($129,15 \pm 4,9 \text{ vs } 113,45 \pm 11,41 \text{ vs } 115,2 \pm 7,9 \text{ gr/m}^2$; $p > 0,05$). Monitorizarea în dinamică la intervalul de 6 luni a dezvăluit reducerea IMMVS în toate subgrupurile cercetate ($109,1 \pm 7,8 \text{ vs } 120,3 \pm 5,9 \text{ vs } 110,9 \pm 7,9 \text{ gr/m}^2$; $p > 0,05$). Către sfârșitul perioadei de cercetare s-au menținut aceleași valori medii în subgrupul I ($109,2 \pm 8,6 \text{ gr/m}^2$) și III ($110,3 \pm 7 \text{ gr/m}^2$), dar parametrul a continuat să se deprecieze în subgrupul II ($115,6 \pm 4,5 \text{ gr/m}^2$), obiectivizându-se o cotă valorică statistic autentică comparativ cu nivelul inițial ($p < 0,01$). Evidențele obținute demonstrează că medicația bazată pe asocierea nebivololului cu un IEC este mai eficientă în regresia HVS, reflectată prin reducerea calitativă, statistic veridică cu 10,5% a indicelui masei miocardului VS.

Conform prevederilor ghidului Societății Europene de Cardiologie privind managementul bolii coronariene stabile β -blocantele sunt incluse în terapia antianginoasă de prima linie la pacienții cu boală coronariană stabilă, predominant fiind recomandate β_1 blocantele cum ar fi: metoprololul, bisoprololul, atenololul și nebivololul. În studiul actual am apreciat capacitatea

antiischemică a nebivololului vs bisoprolol prin evaluarea următorilor indici ai capacității la efort fizic: volumul total de lucru (VTL), durata testului (DT), indicele utilizării energiei (IUE), dublu produs (DP). Astfel VTL a înregistrat o evoluție pozitivă în ambele grupuri, la finele studiului fiind în creștere cu 67,6% în grupul I și cu 128,3% în grupul II comparativ cu nivelul inițial. Cât privește DP, acest indicator s-a cuantificat printr-o dinamică benefică în grupul I deprecindu-se cu 5,8%, iar în grupul II s-a remarcat printr-o tendință negativă, majorându-se cu 20,5% vs valorile inițiale. Indicele DT s-a manifestat prin ascensiune continuă pe durata studiului, către perioada de 12 luni documentându-se o elevare cu 13% vs 73%, de asemenea și evoluția IUE s-a obiectivizat printr-un vector pozitiv, la finalul cercetării în grupul pacienților care au primit bisoprolol s-a devalorizat cu 57,5 %, iar pe fondal de medicație cu nebivolol cu 30,8%, atingând valori statistic semnificative vs nivelul inițial. Rezultatele studiului denotă faptul că ambele regimuri farmacoterapeutice posedă efecte calitative antiischemice.

La final conchidem că studiul curent 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, aceste dovezi confirmând acțiunea antiischemică similară. Spre deosebire de bisoprolol, nebivololul a acționat mai calitativ asupra parametrilor geometriei ventriculare, prin reducerea grosimei septului interventricular și a peretelui posterior a VS, ce a determinat regresia efectivă a IMMVS. 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.

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 acelaș timp, în grupul nebivolol nivelului 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 redată 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 genă 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. Nichols M. et al. Cardiovascular disease in Europe in 2014 - epidemiological update. In: Eur. Heart J., 2014, vol.35, nr.42, p.2950-2959.
2. Feng He and Li Zuo. Redox Roles of Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Diseases. In: Int. J. Mol. Sci., 2015, vol.16, nr.11, p.27770–27780.
3. Walter M.F. et al. Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2004, vol.44, p. 1996-2002.
4. Iliescu M.A., Orăsan R. Stresul oxidativ la pacienții cu cardiopatie ischemică și corelația sa cu factorii de risc cardiovascular. În: Clujul Medical, 2011, vol. 84, nr.3, p.378-381.
5. Panth N., Paudel K.R., Parajuli K. Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. In: Adv. Med., 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059509/> (vizitat: 13.01.17)
6. Li H., Horke S., Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. In: Trends Pharmacol Sci., 2013, vol.34, nr.6, p.313-319.
7. Verhaar M. C. Free radical production by dysfunctional eNOS. In: Heart. 2004, vol.90, nr.5, p.494–495.
8. Vanhoutte P. M. Endothelial Dysfunction-The First Step Toward Coronary Arteriosclerosis. In: Circ. J., 2009, vol.73, p.595-601.
9. Urso C., Caini G.. Stress ossidativo e disfunzione endoteliale. In: Minerva Med., 2011, vol.102, p.59-77.
10. Siomek A. NF-κB signaling pathway and free radical impact. In: Acta Biochim. Pol., 2012, vol. 59, nr.3, p.323-331.
11. Arroyo-Espliguero R., Avanzas P., Kaski J.C. Atherosclerotic Coronary Artery Disease: Usefulness of C-Reactive Protein for the Identification of the «Vulnerable» Plaque and the «Vulnerable» Patient. In: Rev Esp Cardiol., 2004, vol.57, p.375-378.
12. Lighezan D. ș.a. Sistemul hemostatic-un modulator al aterosclerozei. În: Progrese în cardiologie, 2011, p.63-75.
13. Repetto M., Semprine J. and Boveris A. LIPID PEROXIDATION. In: InTech, 2012, p.4-9. <http://dx.doi.org/10.5772/45943>
14. Lin M. H. et al. Lipid peroxidation end product 4-hydroxy-trans-2-nonenal triggers unfolded protein response and heme oxygenase-1 expression in PC12 cells: roles of ROS and MAPK pathways. In: Toxicology, 2014, vol. 315, p. 24–37.

15. Yang H., Mohamed A. S. S., Zhou S. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. In: *Lipids Health Dis.*, 2012. <http://link.springer.com>. (vizitat: 13.01.17)
16. Zalba G, Fortuno A, Diez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. In: *Nephrol. Dial. Transplant*, 2006, vol.21, nr.10, p.2686-2690.
17. Bonomini F. Atherosclerosis and oxidative stress. In: *Histol. Histopathol.*, 2008, vol.23, nr.3, p.381-390.
18. 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.
19. 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.
20. Vanhoutte P.M. Regeneration of the endothelium in vascular injury. In: *Cardiovascular Drugs And Therapy*, 2010, vol.24, nr.4, p.299-303.
21. 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.
22. Ignarro L.J. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebivolol. In: *Cardiovasc. Ther.*, 2008, vol.26, nr.2, p.115-134.
23. Gao Y., Vanhoutte P.M. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β_1 -adrenoceptor blocker. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2012; vol.59, nr.1, p.16-21.
24. Oelze M. et al. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. In: *Hypertension*, 2006, vol.48, p.677-684.
25. Akçay A. et al. Beneficial effects of nebivolol treatment on oxidative stress parameters in patients with slow coronary flow. In: *Turk Kardiyol Dern Ars.*, 2010, vol.38, nr.4, p.244-253.
26. Simova I.I. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients. In: *Exp. Clinical Cardiology*, 2009, vol.14, nr.4, p.45-49.
27. 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.
28. Heitzer T et al.. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease. In: *Circulation*, 2001, vol.104, p.2673-2678.

29. Bobescu E. Evaluarea stresului oxidativ si sistemelor antioxidante in bolile cardiovasculare. În: Revista Română de Medicină de Laborator, 2007, vol. 8, nr.3, p.13-19.
30. Stocker R., Keaney J.F.Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. In: *Physiol. Rev.*, 2004, vol.84, nr.4, p.1381-1478.
31. Satoh K et al. Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species--with a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin A. In: *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2014, vol.73, p.50-56.
32. Yue R. et al. Mitochondrial DNA oxidative damage contributes to cardiomyocyte ischemia/reperfusion-injury in rats: cardioprotective role of lycopene. In: *J. Cell. Physiol.*, 2015, vol.230, nr.9, p.2128–2141.
33. Nieswandt B et al. Integrins in platelet activation. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2009, supplement 1, p.206-209.
34. Kruth H.S. Fluid-phase pinocytosis of LDL by macrophages: a novel target to reduce macrophage cholesterol accumulation in atherosclerotic lesions. In: *Curr. Pharm. Des.*, 2013, vol.19, nr.33, p.5865-5872.
35. Mollace V. et al. Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells: Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression. In: *International Journal of Cardiology*, 2015, vol. 184, nr. 1, p.152-158.
36. Wang Y et al. Macrophage mitochondrial oxidative stress promotes atherosclerosis and nuclear factor- κ B-mediated inflammation in macrophages. In: *Circ. Res.*, 2014, vol.114, nr.3, p.421-433.
37. Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. In: *J. Inflamm. Res.*, 2013, vol.62, p.641-651.
38. Steyers C.M. 3rd, Miller FJ Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. In: *Int J Mol Sci.*, 2014, vol.15, nr.7, p.11324-11349.
39. Sorescu D. et al. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis. In: *Circulation*, 2002, vol.105, nr.12, p.1429-1435.
40. Byon C.H., Heath J.M., Chen Y. Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: A focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells. In: *Redox Biol.*, 2016, vol.9, p.244-253.
41. Amir S. et al. Peptide mimotopes of malondialdehyde epitopes for clinical applications in cardiovascular disease. In: *Journal of Lipid Research*, 2012, vol. 53, no. 7, p. 1316-1326.

42. Erdmann J. et al. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction. In: *Nature*, 2013, vol. 504, nr. 7480, p. 432–436.
43. Rajendran P. et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. In: *Int. J. Biol. Sci.*, 2013, vol. 9, nr. 10, p.1057-1069.
44. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. In: *N. Engl. J. Med.*, 1994, vol.330, nr.20, p.1431-1438.
45. Mukherjee T.K., Mukhopadhyay S., Hoidal J.R. The role of reactive oxygen species in TNFalpha-dependent expression of the receptor for advanced glycation end products in human umbilical vein endothelial cells. In: *Biochim. Biophys. Acta*, 2005, vol.1744, nr.2, p.213–223.
46. Chatterjee S. et al. Peroxiredoxin 6 phosphorylation and subsequent phospholipase A2 activity are required for agonist-mediated activation of NADPH oxidase in mouse pulmonary microvascular endothelium and alveolar macrophages. In: *J. Biol. Chem.*, 2011, vol.286, nr.13, p.11696–11706.
47. Victor V.M. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in atherosclerosis: mitochondria-targeted antioxidants as potential therapy. In: *Curr. Med. Chem.*, 2009, vol.16, nr.35, p.4654-4667.
48. Sturza A. ș.a. Monoaminoxidazele- noi mediatori ai disfuncției endoteliale experimentale. În: *Revista Română de Cardiologie*, 2013, vol.23, supliment B, p.266.
49. Noveanu L., Sturza A., Muntean D. Actualități în mecanismele disfuncției endoteliale. În: *Revista Română de Cardiologie*, 2013, vol.23, supliment B, p.268.
50. Bonomini F. et al. Atherosclerosis and oxidative stress. In: *Histol. Histopathol.*, 2008, vol.23, p.381-390.
51. Brand M.D. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. In: *Free Radic. Biol. Med.*, 2016, vol.100, p.14-31.
52. Dröse S, Brandt U. Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. In: *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2012, vol.748, p.145-169.
53. Granger D.N. and Kvietys P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. In: *Redox. Biol.*, 2015, vol.6, p.524–551.
54. Bleier L, Dröse S. Superoxide generation by complex III: from mechanistic rationales to functional consequences. In: *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, vol.1827, nr.11-12, p.1320-1331.
55. Lenaz G. The Mitochondrial Production of ReactiveOxygen Species: Mechanisms and Implications in Human Pathology. In: *IUBMB Life*, 2001, vol. 52, p.159–164.

56. Siebels I, Dröse S. Q-site inhibitor induced ROS production of mitochondrial complex II is attenuated by TCA cycle dicarboxylates. In: *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, vol.1827, nr.10, p.1156-1164.
57. Sanz A. et al. Dietary restriction at old age lowers mitochondrial oxygen radical production and leak at complex I and oxidative DNA damage in rat brain. In: *J. Bioenerg. Biomembr.*, 2005, vol.37, nr.2, p.83-90.
58. Lenaz G. The mitochondrial production of reactive oxygen species: mechanisms and implications in human pathology. In: *IUBMB Life*, 2001, vol.52, p.159-164.
59. Gomes E.C. et al. Oxidants, Antioxidants, and the Beneficial Roles of Exercise-Induced Production of Reactive Species. In: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2012/756132/> (vizitat: 13.01.17)
60. Sabán-Ruiz J. et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation. In: *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.*, 2013, vol.12, nr.1, p.94-99.
61. Câmpeanu A. Efectele allopurinolului în doze mari asupra acidului uric seric și a biomarkerilor de stres oxidativ, inflamație și remodelare miocardică, în insuficiența cardiacă cronică. În: *Revista Română de Cardiologie*, 2014, vol.22, supliment A, p.1.
62. Zuo L. et al. Biological and physiological role of reactive oxygen species--the good, the bad and the ugly. In: *Acta Physiol. (Oxf.)*, 2015, vol.214, nr.3, p.329-348.
63. Yannick J. H. J. Taverne. Reactive Oxygen Species and the Cardiovascular System. In: *Oxid Med Cell Longev.*, 2013. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/862423/> (vizitat pe 5.01.17)
64. Sen C.K. Antioxidant and redox regulation of cellular signaling: introduction. In: *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2001, vol. 33, nr. 3, p.368-370.
65. Singh R., Devi S., Gollen R. Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: larger-than-life. In: *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2015, vol.31, nr.2, p.113-126.
66. Gupta R.K. et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer. In: *Asian Pac J Cancer Prev.*, 2014, vol.15, nr. 11, p.4405-4409.
67. Hingtgen S. et al. Superoxide scavenging and Akt inhibition in myocardium ameliorate pressure overload-induced NF- κ B activation and cardiac hypertrophy. In: *Physiol. Genomics*, 2010, vol.41, nr.2, p.127-136.
68. Booz G. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis. In: *Hypertension*, 2011, vol.57, p.1034-1038.

69. Agostini S. et al. Barley beta-glucan promotes MnSOD expression and enhances angiogenesis under oxidative microenvironment. In: *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2015, vol. 19, nr.1, p. 227-238.
70. Shimokawa H., Satoh K. Light and Dark of Reactive Oxygen Species for Vascular Function. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2015, vol. 65, nr. 5, p.412-418.
71. Satoh K. et al. Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species--with a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin. In: *A. J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2014, vol.73, p.50-56.
72. Sumimoto H. Structure, regulation and evolution of Nox-family NADPH oxidases that produce reactive oxygen species. In: *FEBS J.*, 2008, vol.275, nr.13, p.3249-3277.
73. Moraru I. Stresul oxidativ in afecțiunile cardiovasculare. În: *Curierul medical*, 2013, vol. 56, nr.1, p.65-72.
74. Hamilton C.A. et al. Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. In: *Clin. Sci.*, 2004, vol.106, p.219-234.
75. Culotta V.C., Yang M., O'Halloran T.V. Activation of superoxide dismutases: putting the metal to the pedal. In: *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, vol.1763, nr.7, p.747-758.
76. Kim C. H. Expression of extracellular superoxide dismutase protein in diabetes. In: *Archives of Plastic Surgery*, 2013, vol. 40, nr. 5, p.517-521.
77. Tiwari B.K. et al. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. In: *J. Biomark.*, 2013. <https://www.hindawi.com/journals/jbm/2013/378790/> (vizitat: 13.01.17)
78. Ayala A., Muñoz M. and Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. In: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/360438>
79. Tsuyoshi I. et al. Malondialdehyde-modified low-density lipoprotein is a predictor of cardiac events in patients with stable angina on lipid-lowering therapy after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stent. In: *Atherosclerosis*, 2015, vol. 239, p.311-317.
80. Ramesh B. et al. Effect of Commiphora mukul gum resin on hepatic marker enzymes, lipid peroxidation and antioxidants status in pancreas and heart of streptozotocin induced diabetic rats. In: *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2012, vol. 2, nr. 11, p.895-900.
81. Yang Z. et al. Acute hyperglycemia enhances oxidative stress and exacerbates myocardial infarction by activating nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase during

- reperfusion. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2009, vol. 137, nr. 3, p.723–729.
82. Saddala R. R. et al. Regulation of cardiac oxidative stress and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats treated with aqueous extract of *Pimpinella tirupatiensis* tuberous root. In: *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2013, vol. 65, nr. 2, p.15-19.
 83. Seiler C. The human coronary collateral circulation. In: *Heart*, 2003, vol.89, p.1352-1357.
 84. Siliște R. ș.a. Corelația dintre disfuncția endotelială, modificările ultrastructurale endoteliale periferice și severitatea anginei stabile la pacienții cu diabet zaharat tip 2. În: *Revista Română de Cardiologie*, 2013, vol.23, supliment B, p.124.
 85. Vanhoutte P.M. et al. Endothelial dysfunction: Setting the stage for coronary disease. In: *Acta Physiol (Oxf.)*, 2009, vol.196, nr.2, p.193-222.
 86. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. In: *Biochem J.*, 2001, vol.357, p.593-615.
 87. Bendall J. et al. Tetrahydrobiopterin in Cardiovascular Health and Disease. In: *Antioxid. Redox. Signal.*, 2014, vol.20, nr.18, p.3040-3077.
 88. Forstermann U., Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. In: *Br. J. Pharmacol.*, 2011, vol.164, p.213–223.
 89. Chen DD. et al. Tetrahydrobiopterin regulation of eNOS redox function. In: *Curr. Pharm. Des.*, 2014, vol.20, nr.22, p.3554-3562.
 90. Wobst J. et al. Role of sGC-dependent NO signalling and myocardial infarction risk. In: *J Mol Med (Berl.)*, 2015, vol.93, nr. 4, p.383-394.
 91. Shimokawa H., Godo Shigeo. Diverse Functions of Endothelial NO Synthases System: NO and EDH. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2016, vol.67, nr.5, p.361–366.
 92. Vanhoutte P.M. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. In: *Acta Physiol.*, 2009, vol.196, p.193-222.
 93. Orekhov A. Modified Low Density Lipoprotein and Lipoprotein-Containing Circulating Immune Complexes as Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Atherosclerosis and Type 1 Diabetes Macrovascular Disease. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, vol.15, nr.7, p.12807–12841.
 94. Judkins C.P. et al. Drummond G.R. Direct evidence of a role for Nox2 in superoxide production, reduced nitric oxide bioavailability, and early atherosclerotic plaque formation in ApoE^{-/-} mice. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2010, vol.298, nr.1, p.24-32.

95. Loffredo L. et al. Obesity and hypercholesterolemia are associated with NOX2 generated oxidative stress and arterial dysfunction. In: J. Pediatr., 2012, vol.161, nr.6, p.1004–1009.
96. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. In: Circulation, 2006, vol.113, p.1708-1714.
97. Ridnour L.A. et al. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. In: Biol Chem., 2004, vol.385, nr.1, p.1-10.
98. Ciobanu L. ș.a. Reactivitatea vasculară periferică în disfuncția endotelială: rolul Ang 1-7 și receptorilor mas. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2013, vol. 37, nr.1, p.10-14.
99. Zhi-jia Ye et al. LRP6 Protein Regulates Low Density Lipoprotein (LDL) Receptor-mediated LDL Uptake. In: J. Biol. Chem., 2012, vol. 287, nr. 2, p. 1335-1344.
100. Zeya B., Arjuman A., Chandra Ch. N. Lectin like oxidized LDL receptor (LOX-1): A chameleon receptor for oxLDL. In: Biochemistry, 2016, vol.55, nr. 32, p. 4437-4444.
101. Poldermans D. et al. Ghidul privind evaluarea preoperatorie a riscului cardiac și managementul preoperator în intervențiile chirurgicale noncardiace. În: Revista Română de Cardiologie, 2010, vol.25, nr.4, p.267-319.
102. Popovici M. ș.a. Particularitățile răspunsului inflamator în evoluția post-infarct. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, vol. 51, nr.2, p.10-17.
103. Pearson T.A. et al. AHA/CDC scientific statement markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. In: Circulation, 2003, vol. 107, p.499-511.
104. Pasceri V., Willerson J. T., Yeh. E. T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. In: Circulation, 2000, vol.102, p.2165–2168.
105. Bisioendial R. et al. Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects. In: J. Lipid. Res., 2007, vol.48, nr.4, p.952-960.
106. 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.

107. Замечник Т.В., Л.Н. Рогова. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции воспаления сосудистой стенки (обзор литературы). В: Вестник новых медицинских технологий, 2012, том 19, №2, с.393-394.
108. Ciobanu L. Dinamica de durată a markerilor stresului oxidativ la pacienții cu restenoză intra-stent după revascularizarea repetată țintă. În: Curierul medical, 2014, vol.57, nr.1, p.30-35.
109. Gallagher K.A. et al. Diabetic impairments in NO- mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha. In: J. Clin. Invest., 2007, vol.117, p.1249-1259.
110. Micheu M., Oprescu N. Dinamica celulelor progenitoare endoteliale circulante în primele șapte zile postinfarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. În: Revista Română de Cardiologie, 2012, vol.22, supliment A, p.34.
111. Zerneck A., Shardarsuren E., Weber C. Chemokines in atherosclerosis: an update. In: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2008, vol.28, p.1897-1907.
112. Ciobanu L. ș.a. Evaluarea markerilor inflamației în restenoza intra-stent. În: Curierul medical, 2012, vol.329, nr.5, p.3-8.
113. Xu Y.L. et al. Increased plasma C-reactive protein level predicts rapid progression of non-target atherosclerotic lesions in patients with stable angina after stenting. In: Chinese Medical Journal, 2011, vol.124, nr.19, p.3022-3029.
114. Xu Y.L. et al. Role of plasma C-reactive protein in predicting in-stent restenosis in patients with stable angina after coronary stenting. In: Chin. Med. J. (Engl.), 2011 vol.124, nr.6, p.845-850.
115. Hsieh I-Chang et.al. Prognostic Impact of 9-Month High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels on Long-Term Clinical Outcomes and In-Stent Restenosis in Patients at 9 Months after Drug-Eluting Stent Implantation. In: PLoS One, 2015, vol.10, nr.9. DOI: 10.1371/journal.pone.0138512.
116. Luțica N. Corelația dintre lungimea stentului coronarian și restenoza intrastent. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, 2013, vol.14, nr.3, p.125-131.
117. Popovici I. Restenoza coronariană și semnificația unor factori cauzali. În: Curierul medical, 2011, vol.320, nr.2, p.61-67.
118. Popovici I. Unele aspecte patogenetice ale hiperplaziei neointimei în cadrul restenozei intrastent. În: Curierul medical, 2011, vol.321, nr.3, p.55-60.
119. Lacolley P. et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. In: Cardiovasc. Res., 2012, vol. 95, p.194-204.

120. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. In: Eur. Heart. J., 2012, vol. 33, p. 829-837.
121. Johnson J.L. Emerging regulators of vascular smooth muscle cell function in the development and progression of atherosclerosis. In: Cardiovasc. Res., 2014, vol. 103, nr.4, p. 452-460.
122. Costin S. ș.a. Colagenul matricei extracelulare în restenoza coronariană intra-stent. În: Curierul medical, 2014, vol.57, nr.3, p. 3-8.
123. Van Beusekom V. H.M.M. et al. Neither presence nor absence of post PCI endothelium affects intimal thickness, a surrogate for restenosis. In: European Heart Journal, 2012, Supplement 33, p.396.
124. Chieffo A. et. Al. Histopathology of clinical coronary restenosis in drug-eluting versus bare metal stents. In: Am. J. Cardiol., 2009, vol.104, nr.12, p.1660-1667.
125. Otsuka F. et al. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. In: Nat. Rev. Cardiol., 2012, vol.9, nr.8, p.439-453.
126. Nakano M. Causes of early stent thrombosis in patients presenting with acute coronary syndrome: an ex vivo human autopsy study. In: J. Am. Coll Cardiol., 2014, vol.63, nr.23, p.2510-2520.
127. Otsuka F. et. al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. In: Eur. Heart. J., 2015, vol.36, nr.32, p.2147-2159.
128. Moser J. et al. Distinct Differences on Neointima Formation in Immunodeficient and Humanized Mice after Carotid or Femoral Arterial Injury. In: Sci Rep., 2016. . <https://www.researchgate.net/publication/309295965> (vizitat: 14.01.17)
129. Yahagi K. et.al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. In: Nat. Rev. Cardiol., 2016, vol.13, nr.2, p.79-98.
130. Nakazawa G et al The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2011, vol.57, nr.11, p.1314-1322.
131. Park S.J. et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2012, vol.59, nr.23, p.2051-2057.
132. Zhang B.C. OCT demonstrating neoatherosclerosis as part of the continuous process of coronary artery disease. In: Herz., 2015, vol.40, nr.6, p.845-854.
133. Juni R.P. , De Jong M.M.J., Moen A. Implantation of drug-eluting stents causes uncoupling of endothelial nitric oxide synthase. In: European Heart Journal, 2012, supplement 33, p.396.

134. De Prado A. P. et al. Is coronary vasomotor dysfunction the result of a reduced endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity after drug eluting stent implantation? In: *European Heart Journal*, 2012, supplement 33, p.397.
135. Otto S. et al. A novel non-polymeric ciglitazone-eluting stent inhibits neointimal proliferation stronger than the Xience V stent: an experimental study using optical coherence tomography in rabbit iliac arteries. In: *European Heart Journal*, 2012, supplement 33, p.396.
136. Münzel T., Gori T. Nebivolol. The Somewhat-Different α -Adrenergic Receptor Blocker. In: *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, vol. 54, nr. 16, p.1491-1499.
137. 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.
138. Mollnau H. et al. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, vol.23, p.615–621.
139. Mason R. et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. In: *Circulation*, 2005, vol.112, p.3795-3801.
140. Mason R. et al. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: Role of antioxidant activity. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2006, vol.48, nr.1, p.862-869.
141. Belenkov Iu. Comparative analysis of antioxidant activity of nebivolol in patients with chronic heart failure with and without concomitant type 2 diabetes. In: *Kardiologija*, 2011, vol.51, nr.1, p.5-10.
142. Karabacak M. et al. The effects of carvedilol and nebivolol on oxidative stress status in patients with non-ischaemic heart failure. In: *Kardiol. Pol.*, 2015, vol.73, nr.3, p.201-206.
143. Sorrentino S.A. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional β_1 -blockade. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, vol.57, nr.5, p.601-611.
144. Erdamar H. et al. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X. In: *Coron. Artery. Dis.*, 2009, vol.20, nr.3, p.238-244.

145. 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.
146. Heeba G.H., El-Hanafy A.A. Nebivolol regulates eNOS and iNOS expressions and alleviates oxidative stress in cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. In: Life Sci., 2012, vol.90, nr.11, p.388-395.
147. Hekim M.T. et al. The effect of carvedilol and nebivolol on contrast nephropathy. In: European Heart Journal, 2013, supplement 34, p.1057-1058.
148. Kaya M.G., Gunebakmaz O., Oguzhan A. Comparison of the effects of nebivolol and N-acetylcysteine which are added to hydration therapy in the prevention of contrast induced nephropathy. In: European Heart Journal, 2013, supplement 34, p.467.
149. Gao Y.S. et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. In: J. Cardiovasc. Pharmacol., 1991, vol.17, p.964-969.
150. Toblli J.E. et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. In: Vasc. Health Risk Manag., 2012, vol.8, p.151-160.
151. Wożakowska-Kapłon B. Nebivolol-unikalny przedstawiciel β -adrenolityków wazodylatacyjnych. In: Forum Zaburzeń Metabolicznych, 2011, vol.2, nr.2, p.137-141.
152. Nuttall S.L., Routledge H.C., Kendall M.J. A comparison of the β_1 -selectivity of three β_1 -selective β -blockers. In: J. Clin. Pharm. Ther., 2003, vol.28, p.179-186.
153. Revenco V., Ochişor V. Influenţa β -adrenoblocantului selectiv nebivolol asupra metabolismului lipidic la pacienţii cu sindrom metabolic. În: Analele ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”, 2011, vol. 12, nr.3, p.13-17.
154. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. In: Circulation 2001, vol.104, p.511-514.
155. Lekakis J.P. et al. Effect of nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. In: Cardiovasc. Drugs Ther., 2005, vol.19, p.277-281.
156. Zepeda R.J. et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. In: Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol., 2012, vol.111, nr.5, p.309-316.
157. Dessy C. et al. Endothelial β_3 -adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization. In: Circulation, 2004, vol.110, p.948-954.

158. Dessy C. et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. In: *Circulation*, 2005, vol.112, nr.8, p.1198-1205.
159. Ladage D. et al. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. In: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2006, vol.33, p.720-724.
160. Garban H.J., Buga G.M., Ignarro L.J. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2004, vol.43, nr.5, p.638-644.
161. Kalinowski L. et al. Third -generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. In: *Circulation*, 2003, vol.107, p.2747-2752.
162. Rozec B. et al. Nebivolol, a vasodilating selective beta(1)-blocker, is a beta(3)-adrenoceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, vol.53, nr.17, p.1532-1538.
163. Wolf S.C. et al. Influence of nebivolol and metoprolol on inflammatory mediators in human coronary endothelial or smooth muscle cells. Effects on neointima formation after balloon denudation in carotid arteries of rats treated with nebivolol. In: *Cell. Physiol. Biochem.*, 2007, vol.19, p.129-136.
164. Flu W.-J et al. Timing of Pre-Operative Beta-Blocker Treatment in Vascular Surgery Patients. In: *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, vol. 56, nr. 23, p.1922-1929.
165. Wolf S.C. et al. Major differences in gene expression in human coronary smooth muscle cells after nebivolol or metoprolol treatment. In: *Int. J. Cardiol.*, 2008, vol.125, p.4-10.
166. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Пшенников А.С. Возможные пути стимуляции выработки оксида азота, как основного индуктора эндотелиальной дисфункции, кардиотропными лекарственными средствами у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В: *Российский медико-биологический вестник им.акад. И.П.Павлова*, 2011, №2, с. 52-57.
167. Brehm B.R. et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. In: *Cardiovasc Res.*, 2001, vol.49, nr.2, p.430-439.
168. Kus K. Et al. Significant deterioration of anti-atherogenic efficacy of nebivolol in a double (apolipoprotein E and endothelial nitric oxide synthase) knockout mouse model

- of atherosclerosis in comparison to single (apolipoprotein E) knockout model. In: J. Physiol. Pharmacol., 2014, vol.65, nr.6, p.877-881.
169. 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.
 170. Garbin U. et al. Effects of nebivolol on endothelial gene expression during oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. In: Mediators Inflamm., 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437228> (vizitat: 14.01.17)
 171. 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.
 172. Kozlovski V.I. et al. Anti-thrombotic effects of nebivolol and carvedilol: Involvement of β_2 receptors and COX-2/PGI2 pathways. In: Pharmacol. Rep., 2015, vol. 67, nr.5, p.1041-1047.
 173. 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.
 174. Varagic J. et al. Nebivolol reduces cardiac angiotensin II, associated oxidative stress and fibrosis but not arterial pressure in salt-loaded spontaneously hypertensive rats. In: J. Hypertens., 2012, vol.30, nr.9, p.1766-1774.
 175. Van Bortel L.M., van Baak M.A. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. In: Cardiovasc. Drugs Ther., 1992, vol.6, p.239-247.
 176. Velasco A. et.al. Differential effects of nebivolol vs. metoprolol on microvascular function in hypertensive humans. In: Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2016, vol.311, nr.1, p.118-124.
 177. Revenco V. ș.a. Nebivololul în tratamentul pacienților cu sindrom metabolic: Efecte hemodinamice și metabolice. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2012, vol. 33, nr.1, p.167-171.
 178. Prisant L.M. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker. In: J. Clin. Pharmacol., 2008, vol.48, nr.2, p.225-239.
 179. Vinereanu D. et.al. Reversal of subclinical left ventricular dysfunction by antihypertensive treatment: a prospective trial of nebivolol against metoprolol. In: J. Hypertens., 2011, vol.29, nr.4, p.809-817.

180. Diehl K.J. Chronic Nebivolol Treatment Suppresses Endothelin-1-Mediated Vasoconstrictor Tone in Adults With Elevated Blood Pressure. In: Hypertension, 2016 , vol.67, nr.6, p.1196-1204.
181. Ritter J. M. Nebivolol: Endothelium-Mediated Vasodilating Effect. In: Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2001, supplement 38, p.13-16.
182. Ambrosioni E. et al. Beta -blockade in hypertension and congestive heart failure. In: J. Cardiovasc. Pharmacol., 2001, vol.38, supplement 3, p.25–31.
183. Flather M.D.et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). In: Eur Heart J., 2005, vol.26, nr.3, p.215-225.
184. 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.
185. 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.
186. Revenco V, Grăjdieru R, Ochișor V. Angina pectorală stabilă, Protocol clinic național. Chișinău, 2014, p.60.
187. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксид-дисмутазы эритроцитов и плазмы крови. В: Лаб. Дело, 1983, №10, с.30-33.
188. Gudumac V. ș. a. Investigații biochimice. Elaborare metodică. Chișinău: Tipogr. Elena-VI, 2010, p.97.
189. Revenco V. ș.a. Angina pectorală stabilă. Protocol clinic național. Chișinău, 2009, p.48.
190. Du Bois D., Du Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. In: Nutrition, 1989, vol.5, nr.5, p.303-311.
191. Casale P. et al. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. In: Circulation, 1987, vol.75, nr.3, p.565-572.
192. Cominacini L. et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2003, vol.42, nr.10, p.1838-1844.
193. Troost R. et al. Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers. In: Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, vol.50, p.377-379.

194. Fratta Pasini A. et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. In: J. Hypertens., 2005, vol.23, nr.3, p.589-596.
195. Kavitha S, Sridhar M.G., Santhosh S. Oxidative stress and coronary stenting. In: Innovative Journal of Medical and Health Science, 2015, nr.5, p.146-149 p.
196. 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.
197. Simionov L. et al. 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.
198. Panfile E. ș.a. Modificări ale PCR-hs în intervențiile percutane la diverse grupe de pacienți cu angor pectoral stabil. În: Revista Română de Cardiologie, 2013, vol.23, supliment B, p.175-176.
199. Emdin M., Pompella A., Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. In: Circulation, 2005, vol.112, p.2078-2080.
200. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockers on flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease (BANFF study). In: J. Am. Coll. Cardiol. 2000, vol.35, p.60-66.
201. Dagenais G.R. et al. HOPE Investigators. Effects on ramipril on coronary events in high-risk persons: results on the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. In: Circulation, 2001, vol.104, p.522-526.
202. Fox K.M. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease. EUROPE Investigators. Efficiency of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled multicentric trial (the EUROPE study). In: Lancet 2003, vol.362, p.782-788.
203. Ghiadoni L. et al. Different effects of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. In: Hypertension, 2003, vol.41, p.1281-1286.
204. Ghiadoni L., Virdis A., Magagna A. Effects of the angiotensin II receptor 1 blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. In: Hypertension, 2000, vol.35, p.501-506.

205. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L. Effects of anti-hypertensive drugs on endothelial dysfunction. In: *Drugs*, 2002, vol.62, p.265-284.
206. 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.
207. David L. Disfuncția endotelială și tulburări de glicoreglare la pacienții cu infarct miocardic acut. În: *Revista Română de Cardiologie*, 2013, supplement B, p.42.
208. Simionov L. ș.a. 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.
209. Czuriga I. et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: The Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). In: *Cardiovasc Drugs Ther.*, 2003, vol.17, p.257-263.
210. Simionov L. et al. 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.
211. Simionov L. ș.a. 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.
212. Vatinian S., Gurgenyanyan S., Nikoghosyan K. Effectiveness of combination therapy using nebivolol and ivabradine in patients with essential hypertension and stable effort angina. In: *European Heart Journal*, 2013, vol.34, p.722.
213. Klingbeil A. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. In: *Am. J. Med.*, 2003, vol.115, nr.1, p.41–46.

ANEXE

ANEXA 1.

Chestionarul medical al pacientului

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

Etapa I până la PCI

1.	Date generale	Locul de trai	1. Urban (și centru rațional) 2. Rural
2.		Genul	1. Masculin 2. Feminin
3.		DZ	0. Nu 1. Da
4.		Patologia ficatului	0. Nu 1. Hepatită virală 2. Hepatită cronică de altă etiologie 3. Altele
5.		Patologie gastrointestinală	0. Nu 1. Gastrită 2. Boala ulceroasă 3. Colită 4. Combinații 5. Altele
6.		AVC	0. Nu 1. Tranzitor 2. Ischemic 3. Hemoragic
7.		Alergie medicamente, alimente, etc.	0. Nu 1. Da
8.		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
9.		Nr. de infarcte (cifra/0)	
10.		Semne de IC (edeme, dispnee pronunțată)	0. Nu 1. Da
11.		PCI anterior	0. Nu 1. Da
12.		By-pass anterior	0. Nu 1. Da
13.	HTA	HTA	0. Nu 1-gr. 1 2-gr. 2 3-gr. 3 4-Sistolice izolată
14.	Dislipidemie	Dislipidemie în anamneză	0. Nu 1. Da

15.		Tratament al dislipidemiei	0. Nu 1. Statine 2. Fibrati 3. Omacor 4. Combinații
16.		Tratament	1. Sistematic 2. Nesistematic
17.		Durata tratamentului sistematic anterior internării, luni	
18.		Denumirea medicamentului	1. Simvastatina 2. Atorvastatina 3. Pravastatina 4. Lovastatina 5. Fluvastatina 6. Rosuvastatina 7. Pravastatină 8. Medostatină
19.		Doza medicamentului, mg	
20.	Fumat	Fumător	0. Nu 1. Da
21.		A fumat	0. Nu 1. Da
22.		Durata fumatului, ani	
23.		A abandonat fumatul de cât timp, ani	
24.		Cantitatea la moment, țigări/zi	
25.		Cantitatea max, țigări/zi (anterior sau la moment)	
26.	Alcool	Consum la moment	0. Nu 1. 2-3 ori / an 2. 2-3 ori / lună 3. 2-3 ori / săptămână 4. Zilnic
27.		A consumat	0 Nu 1. 2-3 ori / an 2. 2-3 ori / lună 3. 2-3 ori / săptămână 4. Zilnic
28.		Durata consumului, ani	
29.		De cât timp nu consumă alcool, ani	
30.		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
31.	Cafea	Consum la moment	0. Nu 1. Da
32.		A consumat	0. Nu 1. Da
33.		Durata consumului, ani	
34.		De cât timp nu consumă, ani	
35.		Consum anterior sau la moment, cești/zi	

36.	Tratament anterior	Beta-blocante	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
36. A		Denumirea beta -blocantelor	1.Nebivolol 2.Metoprolol 3.Bisoprolol 4.Carvedilol
36. B		Administrarea nebivololului	1.O lună până la PCI 2.Două săptămâni pînă la PCI 3. 24 ore tangențial PCI
36. C		Alte beta –blocante	0.Nu 1. Denumirea
36. D		Doza beta –blocantei	
36. E		Durata tratamentului cu beta blocante, luni	
36. F		Reacții adverse la beta blocante	0.Nu 1.Da
37.		IEC	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
37. A		Denumirea IEC	1. Lizipril 2.Ramipril 3.Perindopril 4.Enalapril 5.Quinapril
37. B		Alte IEC	0 Nu 1.Denumirea
37. C		Doza IEC, mg	
37. D		Durata tratamentului cu IEC, luni	
37. E		Reacții adverse la IEC	0. Nu 1. Da
38.		IRA	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
38. A		Denumirea IRA	1.Valsartan 2. Lozartan 3.Ibersartan
38. B		Alte IRA	0.Nu 1. Denumirea
38. C		Doza IRA, mg	
38. D		Durata tratamentului cu IRA, luni	
38. E		Reacții adverse la IRA	0.Nu 1.Da
39.		Nitrați durată lungă	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
40.		Nitroglicerină	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
41.		Ca-blocante	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
42.		Aspirină	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
43.		Clopidogrel	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
44.		Diuretice	0. Nu 1. Da, sistematic

			2. Da, nesistematic
45.		Anticoagulante	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
46.		Trimetazidină	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
47.		Altele	0. Nu 1. Da
48.		Statine	0. Nu 1. Da, sistematic 2. Da, nesistematic
49.		Denumirea statinei	1. Simvastatina 2. Atorvastatina 3. Pravastatina 4. Lovastatina 5. Fluvastatina 6. Rosuvastatina 7. Pravastatină 8. Medostatină
50.		Doza statinei, mg	
51.		Alte hipolipemiente	0. Nu 1. +Fibrați 2. +Omacor
52.		Durata tratamentului cu statine, luni	
53.		Reacții adverse la statine	0. Nu 1. Da
54.		Durata administrării tratamentului general, luni	
55.	ECG	Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
56.		IM	0. Nu 1. Da, cu unda Q 2. Da, non-Q 3. Q și non-Q
57.		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
58.		Subdenivelare ST ≥ 1 mm	0. Nu 1. Da
59.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
60.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0 Nu 1. BRSFH 2. BRDFH
61.		Extrasistolie	0. Nu 1. Supraventriculare 2. Ventriculare 3. Combinate
62.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
63.	EcoCG	Ao asc	
64.		AS	
65.		DTD VS	

66.		DTS VS	
67.		SIV	
68.		PPVS	
69.		FE	
70.		VD	
71.		AD	
72.		AP	
73.		VCI	
74.	Disfuncția VS EcoCG	Normokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
75.		Hipokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
76.		Akinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
77.		Diskinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
78.		Anevrism al VS (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
79.		Tromb parietal (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
80.		Lichid pericard, mm	
81.		Afectarea relaxării VS	0. Nu 1. Da
82.		HTP	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
83.		Indurația pereților	1. Ao asc 2. VAo 3. VM 4. Ao asc, VAo 5. Ao asc, VAo, VM 6. Altele
84.		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
85.		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
86.		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
87.		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
88.		Stenoza Vao	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă

89.		GP max VAo, mmHg	
90.		Stenoza VM	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
91.		GP max VM, mmHg	
92.	Coronarografia	Data	
93.		Numărul de vase afectate (cifra/ 0)	0. Nu 1. Leziuni mono- 2. Leziuni bi- 3. Leziuni tri-coronariene
94.		Pat coronarian dominanța	1. Dreaptă 2. Stângă
95.		RCA calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
96.		RCA 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
97.		RCA I (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
98.		RCA 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
99.		RCA II (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
100.		RCA 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

101.		RCA III (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
102.		Atrera nodului sinusal	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
103.		Se reîncarcă retrograd prin colaterale din LAD (doar în cazul când se precizează în protocol)	0. Nu 1. Da
104.		Segmentul modificat	1. Proximal 2. Mediu 3. Distal 4. Pe tot traiectul
105.		Artera VD	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
106.		Artera VD (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale din LAD	0. Nu 1. Da
107.		Segmentul modificat	1. Proximal 2. Mediu 3. Distal 4. Pe tot traiectul
108.		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
109.		Artera descendentă posterioară (doar în cazul când se precizează în protocol)	0. Nu 1. Da

		Se reîncarcă retrograd prin colaterale din LAD	
110.		Segmentul modificat	1. Proximal 2. Mediu 3. Distal 4. Pe tot traiectul
111.		Trunchiul	1. Lung 2. Scurt 3. Lipsește (LAD și CX au origine separată)
112.		Calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
113.		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
114.		Segmentul modificat	1. Proximal 2. Mediu 3. Distal 4. Pe tot traiectul
115.		LAD calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
116.		Nr. artere diagonale	
117.		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
118.		LAD I (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
119.		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
120.		LAD II (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
121.		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
122.		LAD III (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
123.		DIA I calibrul	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
124.		DIA 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
125.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
126.		DIA II calibrul	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
127.		DIA 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
128.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
129.		DIA III calibrul	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
130.		DIA 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
131.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
132.		Ramul intermediar (IR) calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare 4. Lipsește
133.		IR	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
134.		IR (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
135.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
136.		aCX calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
137.		Nr. artere marginale	
138.		aCX prox	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
139.		aCX prox (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
140.		aCX dist	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 9. se reîncarcă prin colaterale

141.		aCX dist (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
142.		M I calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
143.		M 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
144.		M I (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
145.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
146.		M II calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
147.		M 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
148.		M II (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
149.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
150.		M III calibru	1. Mic 2. Mediu 3. Mare
151.		M 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
152.		M III (doar în cazul când se precizează în protocol) Se reîncarcă retrograd prin colaterale	0. Nu 1. Da
153.		Segmentul modificat	1. La origine 2. Proximal 3. Segmentul mediu 4. Distal 5. Pe tot traiectul
154.		Ventriculografie	1. Nu denotă alterări kinetice 2. Denotă alterări kinetice
155.		hipokinezie anteroapicală	0. Nu 1. Da
156.		hipokinezie apicala	0. Nu 1. Da
157.		hipokinezie peretele inferior	0. Nu 1. Da
158.		hipokinezie infero-apical	0. Nu 1. Da
159.		hipokinezie inferobazal	0. Nu 1. Da
160.		achinezie anteroapicală	0. Nu 1. Da
161.		achinezie apicala	0. Nu 1. Da
162.		achinezie pe peretele inferior	0. Nu 1. Da
163.		achinezie infero-apical	0. Nu 1. Da
164.		achinezie inferobazal	0. Nu 1. Da
165.		anevrism anteroapical	0. Nu 1. Da
166.		anevrism inferobazal	0. Nu 1. Da
167.		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
168.	Monitorizarea	TA	
169.		FCC	
170.	Analiza biochim.	Glicemia	
171.		Ureea	
172.		Creatinina	

173.		CT	
174.		Trigliceride	
175.		HDL-C	
176.		LDL-C	
177.		Bilirubina totală	
178.		Bilirubina conjugată	
179.		Bilirubina liberă	
180.		ALT	
181.		AST	
182.		Troponina	
183.		CK-MB	
184.		Dialdehida malonică	
185.		SOD	
186.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
187.		hsPCR	

Etapa II după 24 ore post PCI

188.		Troponina	
189.		CK-MB	
190.		DAM	
191.		SOD	
192.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
193.		PCR – hs	
194.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică

195.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
196.		IM	0 Nu 1 Da, cu unda Q 2 Da, non-Q 3. Q și non-Q
197.		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
198.		Subdenivelare ST ≥ 1 mm	0. Nu 1. Da
199.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
200.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0. Nu 1. BRSFH 2. BRDFH
201.		Extrasistolie	0. Nu 1. Supraventriculare 2. Ventriculare 3. Combinate
202.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
203.	Stent	STENT	1. BMS (metalic simplu) 2. DES (stent farmacologic) 3. stent cu statină
204.		Stent BMS (metalic simplu)	1. Driver (integrus) 2. Vision 3. Bx-sonic 4. Liberte
205.		Lungime stent BMS (metalic simplu)	1. 8-9 2. 12-13 3. 15 4. 18 5. 23-24 6. 28-30 7. > 30 mm
206. A		Lungime stent BMS (metalic simplu)	1. 8-9 2. 12-13 3. 15 4. 18 5. 23-24 6. 28-30 7. > 30 mm
206. B		Lungime stent BMS (metalic simplu)	1. 8-9 2. 12-13 3. 15 4. 18 5. 23-24 6. 28-30 7. > 30 mm
207.		Lungimea stent farmacologic	1. 8-9 2. 12-13 3. 15 4. 18 5. 23-24 6. 28-30 7. > 30 mm
208.		Diametru stent stent farmacologic	
209.		Presiune umflare . stent farmac	
210.		Malapozitie de stent stent farmacologic	0. Nu 1. Da
211.		Supraexpandare cu balon mai mare	0. Nu 1. Da
212.	Complicații post PCI		0. Nu 1. Da
213.		MACE	1.tromboza acută. 2. IM fatal

			3. IM nonfatal 4. AVC 6. alte complicații
214.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da, continuă 2. Da, a fost administrat la această vizită
215.		Doza statinei, mg	
216. A		Beta blocante recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da, continuă 2. Da, a fost administrat la această vizită
216. B		Substituirea beta blocantei	0.Nu 1.Da 2.Denumirea preparatului 3. Cauza substituirii
216. C		Doza beta blocantei, mg	

Etapa III peste 1 lună post PCI

217.	Analize biochimice	CT	
218.		Trigliceride	
219.		HDL-C	
220.		LDL-C	
221.		Bilirubina totală	
222.		Bilirubina conjugată	
223.		Bilirubina liberă	
224.		ALT	
225.		AST	
226.		CK-totală	
227.		DAM	
228.		SOD	
229.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
230.		PCR-hs	
231.	Monitoriz.	TA	

232.		FCC	
233.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică
234.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
235.		IM	0. Nu 1. Da, cu unda Q 2. Da, non-Q 3. Q și non-Q
236.		Localizarea IM	0. Nu este 1. Anterosptal 2. Anteroseptal-apical 3. Lateral-apical 4. Anteroseptal și lateral 5. Posterior 6. Inferior 7. Postero-inferior 8. Combinat
237.		Subdenivelare ST ≥ 1 mm	0. Nu 1. Da
238.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
239.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0. Nu 1. BRSFH 2. BRDFH
240.		Extrasistolie	0. Nu 1. Supraventriculare 2. Ventriculare 3. Combinate
241.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
242.	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
243. A.		Denumirea beta -blocantelor	1.Nebivolol 2.Metoprolol 3.Bisoprolol 4.Carvedilol
243. B		Alte beta -blocante	0.Nu 1. Denumirea
243. C		Substituirea beta blocantei	0.Nu 1.Da 2.Denumirea preparatului 3. Cauza substituirii
243. D		Doza beta -blocantei	
243. E		Reacții adverse la beta blocante	0.Nu 1.Da
244.		IEC	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
245. A		Denumirea IEC	1. Lizio pril 2.Ramipril 3.Perindopril 4.Enalapril 5.Quinapril
245. B		Alte IEC	0. Nu 1.Denumirea
245. C		Doza IEC, mg	

245. D		Reacții adverse la IEC	0. Nu 1. Da
246.		IRA	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
247. A		Denumirea IRA	1. Valsartan 2. Lozartan 3. Ibuprofen
247. B		Alte IRA	0. Nu 1. Denumirea
247. C		Doza IRA, mg	
247. D		Reacții adverse la IRA	0. Nu 1. Da
248.		Nitrați durată lungă	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
249.		Nitroglicerină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
250.		Ca-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
251.		Statine	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
252.		Alte hipolipemiente	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
253.		Aspirină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat

254.		Clopidogrel	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
255.		Diuretice	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
256.		Anticoagulante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
257.		Altele	0. Nu 1. Da
258.		Compleanța la tratament	1. Lipsește 2. Parțială 3. Completă
259.		Reacții adverse	0. Nu 1. Reacții adverse cu suspendarea tratamentului 2. Reacții adverse cu micșorarea dozei
260.		Medicamentul la care s-a înregistrat reacția adversă	1. Beta-blocante 2. IEC 3. IRA 4. Nitrați durată lungă 5. Nitroglicerina 6. Ca-blocante 7. Statine 8. Aspirină 9. Clopidogrel 10. Diuretice 11. Anticoagulante 12. Combinații 13. Nu poate fi precizată
261.		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
262.		Motivul suspendării tratamentului cu beta blocante	1. Nu a fost 2. Da. De specificat cauza
263.		Motivul suspendării Clopidogrelului	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
264.		Motivul suspendării Aspirinei	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele

265.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
266.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0. Nu 1. BRSFH 2. BRDFH
267.		Extrasistolie	0. Nu 1. Supraventriculare 2. Ventriculare 3. Combinate
268.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
269.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da, continuă 2. Da, a fost administrat la această vizită
270.		Doza statinei, mg	
271.		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
272.		Alte hipolipemiente recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da
273.	La pacienți cu restenoza	Reaparitia durerelor	0. Nu 1. Da
274.		Dureri la efort	0. Nu 1. Da
275.		Dureri de repaos	0. Nu 1. Da
276.		Progresarea dispnee	0. Nu 1. Da
277.		Alte manifestatii	1. Slabiciune 2. Scaderea capacitatii de munca 3. 1+2
278.	Angiografia repetata	Confirmarea restenozei	0. Nu 1. Da
279.	MACE post PCI		0. Nu 1. restenoza 2. IM fatal 3. IM nonfatal 4. AVC
280.		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
281.		Abordarea restenozei	1. PTCA repetat 2. By-pass AC 3. Tratament medicamentos
282.		PTCA 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
--	--	--	--

Etapa IV peste 3 luni post-PCI

283.	Analize biochimice	CT	
284.		Trigliceride	
285.		HDL-C	
286.		LDL-C	
287.		Bilirubina totală	
288.		Bilirubina conjugată	
289.		Bilirubina liberă	
290.		ALT	
291.		AST	
292.		CK-totală	
293.		DAM	
294.		SOD	
295.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
296.		PCR-hs	
297.	Monitorizarea	TA	
298.		FCC	
299.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică
300.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
301.		IM	0. Nu 1. Da, cu unda Q 2. Da, non-Q 3. Q și non-Q

302.		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
303.		Subdenivelare ST $\geq$ 1 mm	0. Nu 1. Da
304.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
305.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0. Nu 1. BRSFH 2. BRDFH
306.		Extrasistolie	0. Nu 1. Supraventriculare 2. Ventriculare 3. Combinate
307.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
308.	EcoCG	Ao asc	
309.		AS	
310.		DTD VS	
311.		DTS VS	
312.		SIV	
313.		PPVS	
314.		FE	
315.		VD	
316.		AD	
317.		AP	
318.		VCI	
319.	Disfunctia VS	Normokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
320.		Hipokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
321.		Akinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
322.		Diskinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
323.		Anevrism al VS (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
324.		Tromb parietal (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
325.		Lichid pericard, mm	

326.		Afectarea relaxării VS	0. Nu 1. Da
327.		HTP	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
328.		Indurația pereților	1. Ao asc 2. VAo 3. VM 4. Ao asc, VAo 5. Ao asc, VAo, VM 6. Altele
329.		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
330.		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
331.		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
332.		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
333.		Stenoza VAo	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
334.		GP max VAo, mmHg	
335.		Stenoza VM	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
336.		GP max VM, mmHg	
337.	Testul de efort	TAS inițial	
338.		TAD inițial	
339.		FCC inițial	
340.		Intensitatea efortului, Wt (în cazul efectuării CEM)	
341.		Intensitatea efortului, Mets (în cazul efectuării Treadmill)	
342.		Timpul efortului fizic, min	
343.		TAS max efort	
344.		TAD max efort	
345.		FCC max efort	
346.		A atins FCC țintă	0. Nu 1. Da

347.		Dublu produs	
348.		Clinic dureri	0. Nu 1. Da
349.		Concluzia la CEM	1. Pozitiv 2. Negativ 3. Neconcludent 4. Dubios
350.		Toleranța la efort	1. Joasă 2. Medie 3. Înaltă 4. Foarte înaltă 5. Foarte joasă
351.	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
352. A		Denumirea beta -blocantelor	1.Nebivolol 2.Metoprolol 3.Bisoprolol 4.Carvedilol
352. B		Alte beta -blocante	0.Nu 1. Denumirea
352. C		Substituirea beta blocantei	0.Nu 1.Da 2.Denumirea preparatului 4. Cauza substituirii
352. D		Doza beta -blocantei	
352. E		Reacții adverse la beta blocante	0.Nu 1.Da
353.		IEC	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
354. A		Denumirea IEC	1. Lizipril 2.Ramipril 3.Perindopril 4.Enalapril 5.Quinapril
354. B		Alte IEC	0 Nu 1.Denumirea
354. C		Doza IEC, mg	
354. D		Reacții adverse la IEC	0. Nu 1. Da
355.		IRA	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
356. A		Denumirea IRA	1.Valsartan 2. Lozartan 3.Ibersartan
356. B		Alte IRA	0.Nu 1.Denumirea
356. C		Doza IRA, mg	
356. D		Reacții adverse la IRA	0.Nu 1.Da
357.		Nitrați durată lungă	1. Nu a fost indicat

			2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
358.		Nitroglicerină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
359.		Ca-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
360.		Statine	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
361.		Alte hipolipemiente	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
362.		Aspirină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
363.		Clopidogrel	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
364.		Diuretice	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
365.		Anticoagulante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic

			3. Indicată și administrată nesistematic 4. Indicată, dar neadministrată
366.		Altele	0. Nu 1. Da
367.		Completanța la tratament	1. Lipsește 2. Parțială 3. Completă
368.		Reacții adverse	0. Nu 1. Reacții adverse cu suspendarea tratamentului 2. Reacții adverse cu micșorarea dozei
369.		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
370.		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
371.		Motivul suspendării Clopidogrelului	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
372.		Motivul suspendării Aspirinei	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
373.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
374.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0. Nu 1. BRSFH 2. BRDFH
375.		Extrasistolie	0. Nu 1. Supraventriculare 2. Ventriculare 3. Combinate
376.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
377.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da, continuă 2. Da, a fost administrat la această vizită
378.		Doza statinei, mg	
379.		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

380.		Alte hipolipemiente recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da
381.	MACE post PCI		0. Nu 1. restenoza 2. IM fatal 3. IM nonfatal 4. AVC
382.	La pacienti cu restenoza	Reaparitia durerelor	0. Nu 1. Da
383.		Dureri la efort	0. Nu 1. Da
384.		Dureri de repaos	0. Nu 1. Da
385.		Progresarea dispnee	0. Nu 1. Da
386.		Alte manifestatii	1. Slabiciune 2. Scaderea capacitatii de munca 3. 1+2
387.	Angiografia repetata	Confirmarea restenozei	0. Nu 1. Da
388.		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
389.		Abordarea restenozei	1. PTCA repetat 2. By-pass AC 3. Tratament medicamentos
390.		PTCA 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
Etapă V peste 6 luni post –PCI			

391.	Analize biochimice	CT	
392.		Trigliceride	
393.		HDL-C	
394.		LDL-C	
395.		Bilirubina totală	
396.		Bilirubina conjugată	
397.		Bilirubina liberă	
398.		ALT	
399.		AST	
400.		CK-totală	
401.		DAM	
402.		SOD	
403.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	
404.		PCR-hs	
405.	Monitoriz.	TA	
406.		FCC	
407.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică
408.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
409.		IM	0. Nu 1. Da, cu unda Q 2. Da, non-Q 3. Q și non-Q
410.		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
411.		Subdenivelare ST ≥ 1 mm	0. Nu 1. Da
412.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
413.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0. Nu 1. BRSFH 2. BRDFH

414.		Extrasistolie	0. Nu 1. Supraventriculare 2. Ventriculare 3. Combinate
415.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
416.	EcoCG	Ao asc	
417.		AS	
418.		DTD VS	
419.		DTS VS	
420.		SIV	
421.		PPVS	
422.		FE	
423.		VD	
424.		AD	
425.		AP	
426.		VCI	
427.	Disfunctia VS	Normokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
428.		Hipokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
429.		Akinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
430.		Diskinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
431.		Anevrism al VS (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
432.		Tromb parietal (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
433.		Lichid pericard, mm	
434.		Afectarea relaxării VS	0. Nu 1. Da
435.		HTP	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
436.		Indurația pereților	1. Ao asc 2. VAo 3. VM 4. Ao asc, VAo 5. Ao asc, VAo, VM 6. Altele
437.		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

438.		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
439.		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
440.		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
441.		Stenoza VAo	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
442.		GP max VAo, mmHg	
443.		Stenoza VM	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
444.		GP max VM, mmHg	
445.	Testul de efort	TAS inițial	
446.		TAD inițial	
447.		FCC inițial	
448.		Intensitatea efortului, Wt (în cazul efectuării CEM)	
449.		Intensitatea efortului, Mets (în cazul efectuării Treadmill)	
450.		Timpul efortului fizic, min	
451.		TAS max efort	
452.		TAD max efort	
453.		FCC max efort	
454.		A atins FCC țintă	0. Nu 1. Da
455.		Dublu produs	
456.		Clinic dureri	0. Nu 1. Da
457.		Concluzia la CEM	1. Pozitiv 2. Negativ 3. Neconcludent 4. Dubios
458.		Toleranța la efort	1. Joasă 2. Medie 3. Înaltă 4. Foarte înaltă 5. Foarte joasă
459.	Tratament urmat la domiciliu	Beta-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicată și administrată sistematic

			3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
460. A		Denumirea beta -blocantelor	1.Nebivolol 2.Metoprolol 3.Bisoprolol 4.Carvedilol
460. B		Alte beta -blocante	0.Nu 1. Denumirea
460. C		Substituirea beta blocantei	0.Nu 1.Da 2.Denumirea preparatului 4. Cauza substituirii
460. D		Doza beta -blocantei	
460. E		Reacții adverse la beta blocante	0.Nu 1.Da
461.		IEC	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
462. A		Denumirea IEC	1. Lizinopril 2.Ramipril 3.Perindopril 4.Enalapril 5.Quinapril
462. B		Alte IEC	0 Nu 1.Denumirea
462. C		Doza IEC, mg	
462. D		Reacții adverse la IEC	0. Nu 1. Da
463.		IRA	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
464. A		Denumirea IRA	1.Valsartan 2. Lozartan 3.Ibersartan
464. B		Alte IRA	0.Nu 1.Denumirea
464. C		Doza IRA, mg	
464. D		Reacții adverse la IRA	0.Nu 1.Da
465.		Nitrați durată lungă	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
466.		Nitroglicerină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
467.		Ca-blocante	1. Nu a fost indicat

			2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
468.		Statine	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
469.		Alte hipolipemiente	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
470.		Aspirină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
471.		Clopidogrel	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
472.		Diuretice	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
473.		Anticoagulante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
474.		Altele	0. Nu 1. Da
475.		Compleanța la tratament	1. Lipsește 2. Parțială 3. Completă
476.		Reacții adverse	0. Nu 1. Reacții adverse cu suspendarea tratamentului 2. Reacții adverse cu micșorarea dozei

477.		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
478.		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
479.		Motivul suspendării Clopidogrelului	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
480.		Motivul suspendării Aspirinei	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
481.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da, continuă 2. Da, a fost administrat la această vizită
482.		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
483.		Alte hipolipemiente recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da
484.	MACE post PCI		0.Nu 1. restenoza 2. IM fatal 3. IM nonfatal 4. AVC
485.	La pacienti cu restenoza	Reaparitia durerelor	0. Nu 1. Da
486.		Dureri la efort	0. Nu 1. Da
487.		Dureri de repaos	0. Nu 1. Da
488.		Progresarea dispnee	0. Nu 1. Da
489.		Alte manifestatii	1. Slăbiciune 2. Scaderea capacității de muncă 3. 1+2
490.	Angiografia repetată	Confirmarea restenozei	0. Nu 1. Da

491.		Gradul restenozei	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
492.		Abordarea restenozei	1. PTCA repetat 2. By-pass AC 3. Tratament medicamentos
493.		PTCA 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

Etapa VI peste 12 luni post –PCI

494.	Analize biochimice	CT	
495.		Trigliceride	
496.		HDL-C	
497.		LDL-C	
498.		Bilirubina totală	
499.		Bilirubina conjugată	
500.		Bilirubina liberă	
501.		ALT	
502.		AST	
503.		CK-totală	
504.		DAM	
505.		SOD	
506.	Markerii disfuncției endoteliale	NO	

507.		PCR-hs	
508.	Monitoriz.	TA	
509.		FCC	
510.	ECG		0. fără modificări 1. modificări în dinamică
511.		Ritmul	1. Sinusal 2. Fibrilație atrială 3. Altele
512.		IM	0 Nu 1 Da, cu unda Q 2 Da, non-Q 3. Q și non-Q
513.		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
514.		Subdenivelare ST ≥ 1 mm	0. Nu 1. Da
515.		Unde T negative, bifazice	0. Nu 1. Da
516.		Tulburări de conductibilitate intraventriculară	0. Nu 1. BRSFH 2. BRDFH
517.		Extrasistolie	0. Nu 1. Supraventriculare 2. Ventriculare 3. Combinate
518.		Frecvența extrasistolelor	1. Frecvente 2. Solitare
519.	EcoCG	Ao asc	
520.		AS	
521.		DTD VS	
522.		DTS VS	
523.		SIV	
524.		PPVS	
525.		FE	
526.		VD	
527.		AD	
528.		AP	
529.		VCI	
530.	Disfunctia VS	Normokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da

531.		Hipokinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
532.		Akinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
533.		Diskinezie (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
534.		Anevrism al VS (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
535.		Tromb parietal (obligator Da/Nu)	0. Nu 1. Da
536.		Lichid pericard, mm	
537.		Afectarea relaxării VS	0. Nu 1. Da
538.		HTP	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
539.		Indurația pereților	1. Ao asc 2. VAo 3. VM 4. Ao asc, Vao 5. Ao asc, VAo, VM 6. Altele
540.		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
541.		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
542.		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
543.		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
544.		Stenoza Vao	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
545.		GP max VAo, mmHg	
546.		Stenoza VM	0. Nu 1. Ușoară 2. Moderată 3. Severă
547.		GP max VM, mmHg	
548.	Testul de efort	TAS inițial	
549.		TAD inițial	
550.		FCC inițial	
551.		Intensitatea efortului, Wt (în cazul efectuării CEM)	

552.		Intensitatea efortului, Mets (în cazul efectuării Treadmill)	
553.		Timpul efortului fizic, min	
554.		TAS max effort	
555.		TAD max effort	
556.		FCC max effort	
557.		A atins FCC țintă	0. Nu 1. Da
558.		Dublu produs	
559.		Clinic dureri	0. Nu 1. Da
560.		Concluzia la CEM	1. Pozitiv 2. Negativ 3. Neconcludent 4. Dubios
561.		Toleranța la efort	1. Joasă 2. Medie 3. Înaltă 4. Foarte înaltă 5. Foarte joasă
562.	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
563. A		Denumirea beta -blocantelor	1.Nebivolol 2.Metoprolol 3.Bisoprolol 4.Carvedilol
563. B		Alte beta -blocante	0.Nu 1. Denumirea
563. C		Substituirea beta blocantei	0.Nu 1.Da 2.Denumirea preparatului 3. Cauza substituirii
563. D		Doza beta -blocantei	
563. E		Reacții adverse la beta blocante	0.Nu 1.Da
564.		IEC	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
565. A		Denumirea IEC	1. Lizinopril 2.Ramipril 3.Perindopril 4.Enalapril 5.Quinapril
565. B		Alte IEC	0. Nu 1.Denumirea
565. C		Doza IEC, mg	
565. D		Reacții adverse la IEC	0. Nu 1. Da
566.		IRA	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic

			3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
567. A		Denumirea IRA	1.Valsartan 2. Lozartan 3.Ibersartan
567. B		Alte IRA	0.Nu 1.Denumirea
567. C		Doza IRA, mg	
567. D		Reacții adverse la IRA	0.Nu 1.Da
568.		Nitrați durată lungă	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
569.		Nitroglicerină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
570.		Ca-blocante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
571.		Statine	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
572.		Alte hipolipemiente	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
573.		Aspirină	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
574.		Clopidogrel	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic

			4. Indicat, dar neadministrat
575.		Diuretice	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
576.		Anticoagulante	1. Nu a fost indicat 2. Indicat și administrat sistematic 3. Indicat și administrat nesistematic 4. Indicat, dar neadministrat
577.		Altele	0. Nu 1. Da
578.		Compleanța la tratament	1. Lipsește 2. Parțială 3. Completă
579.		Reacții adverse	0. Nu 1. Reacții adverse cu suspendarea tratamentului 2. Reacții adverse cu micșorarea dozei
580.		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
581.		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
582.		Motivul suspendării Clopidogrelului	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
583.		Motivul suspendării Aspirinei	1. Nu a fost 2. Complicații hemoragice 3. Cauze financiare 4. Altele
584.	Statine	Statine recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da, continuă 2. Da, a fost administrat la această vizită
585.		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
586.		Alte hipolipemiente recomandate la domiciliu la această vizită	0. Nu 1. Da
587.	MACE post PCI		0. Nu 1. restenoza 2. IM fatal 3. IM nonfatal 4. AVC
588.	La pacienti cu restenoza	Reaparitia durerelor	0. Nu 1. Da
589.		Dureri la efort	0. Nu 1. Da
590.		Dureri de repaos	0. Nu 1. Da
591.		Progresarea dispnee	0. Nu 1. Da
592.		Alte manifestatii	1. Slabiciune 2. Scaderea capacitatii de munca 3. 1+2
593.	Angiografia repetata	Confirmarea restenozei	0. Nu 1. Da
594.		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
595.		Abordarea restenozei	1. PTCA repetat 2. By-pass AC 3. Tratament medicamentos
596.		PTCA 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

**ACTE DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR
ȘTIINȚIFICO- PRACTICE**

IMSP Institutul de Cardiologie

Directorul general al IMSP Institutul de Cardiologie
Doctor în științe medicale,
Vitalie Moscalu

ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice



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

Posibilitatea de reducere a răspunsului inflamator la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși intervenției coronariene percutane cu implant de stent, prin administrarea nebivololului 5mg/zi.

2. A fost implementată în secția nr.2 și 7, laboratorul Cardiologie Intervențională, IMSP Institutul de Cardiologie pe perioada 2014-2015.
3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității):

Propunerea de implementare constă în administrarea nebivololului 5 mg/zi la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși intervenției coronariene percutane cel puțin pe o perioadă postintervențională de 1 lună. Această strategie terapeutică a favorizat declinul procesului inflamator postintervențional, confirmat prin micșorarea nivelului seric al proteinei C reactive înalt senzitive.

Autorul propunerii de implementare – Simionov Lilia, cercetător științific, IMSP Institutul de Cardiologie

4. Obiecțiile și sugestii nu sunt



Ion Popovici
doctor habilitat în științe medicale
profesor cercetător
Laboratorul „Cardiologie intervențională”,
IMSP Institutul de Cardiologie

ANEXA 2.



APROB
Director IMSP "Sfânta Treime"
doctor în științe medicale
conferențiar universitar
Crudu Oleg

ACT

despre implimentarea realizărilor științifico-practice

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

Posibilitatea de reducere a hipertrofiei ventriculului stâng la pacienții cu angină pectorală stabilă și hipertensiune arterială prin administrarea nebivololului 5mg/zi.

2. A fost implementată în cadrul IMSP "Sfânta Treime", Departamentul Medicină Internă, Disciplina Cardiologie pe perioada 2014-2015.

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității):

Propunerea de implimentare constă în administrarea nebivololului 5 mg/zi la pacienții cu angină pectorală stabilă și hipertensiune arterială. Această formulă de administrare a nebivololului a demonstrat o reducere a indicelui masei miocardului ventriculului stâng.

Autorul propunerii de implimentare – Simionov Lilia, cercetător științific, IMSP Institutul de Cardiologie

4. Obiecțiile și sugestii nu sunt




Livi Grib
doctor habilitat în științe medicale
profesor universitar,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Cardiologie
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie "N. Testemițanu"

APROB

Prorector pentru asigurarea calității
și integrării în învățământ



Prof. univ., dr. hab. șt. med.,
O. Cernetchi

DE IMPLEMENTARE A REALIZĂRIILOR ȘTIINȚIFICO-PRACTICE
(în procesul didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Rolul stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în patogenia complicațiilor cardiovasculare majore la pacienții supuși angioplastiei coronariene.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: Lilia Simionov, Laboratorul științific „Cardiologie Intervențională”, IMSP Institutul de Cardiologie, noiembrie 2015.

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat în cadrul Laboratorului științific „Cardiologie Intervențională”, IMSP Institutul de Cardiologie și se bazează pe rezultatele unui studiu clinic controlat.

Rezultatele obținute au fost elucidate în:

- 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.
- 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, Supliment p. 41.
- The correlation between oxidative stress biomarkers and the treatment with nebivolol vs bisoprolol in patients undergoing coronary angioplasty. 77th National Congress of the Italian Society of Cardiology, 2016, p. 45.

4. Unde și când a fost implementată

În activitatea didactică a Catedrei de fiziopatologie și fiziopatologie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, din noiembrie 2015, la temele:

Fiziopatologia leziunilor celulare; fiziopatologia inflamației; fiziopatologia sistemului cardiovascular.

5. Eficacitatea implementării

Semnificația implementării în procesul didactic a evidențelor clinico-fundamentale obținute constă în ridicarea nivelului și calității cunoștințelor teoretice ale studenților privind rolul markerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației în patogenia leziunilor arterelor coronariene și a diseminării injuriei vasculare după intervenția coronariană percutană.

6. Obiecții/ propuneri: nu sunt.

Șef catedră, Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Vasile Lutan

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Simionov Lilia

Data

CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI

Nume, prenume Simionov Lilia

Data și locul nașterii 8 ianuarie 1976, or. Chișinău, Republica Moldova

Cetățenia Republicii Moldova

Studiile

1993 -1999 - studii USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea „Medicină Generală”

1999- 2002- învățământ postuniversitar prin rezidențiat, specialitatea Medicină Internă în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”

2010-2012 - studii postuniversitare prin secundariat clinic la specialitatea Cardiologie în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”

2012-2015 - studii prin doctorat la specialitatea Cardiologie în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie

Stagii:

15.01.07 – 29.01.07 - Suportul Vital Bazal

14.05.07-30.05.07 - Suportul Vital Bazal; Avansat

26.04.10-27.05.10- Probleme actuale ale sănătății publice

28.05.10-24.06.10-Managementul în sănătate

Domeniile de interes științific: Cardiologie

Activitatea profesională:

2002-2005 - specialist coordonator, Compania Națională de Asigurări în Medicină

2005-2010 - șef secție IMSP SZ AMU „Centru”

2016-pînă în prezent-cercetător științific în Clinica Intervențională din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie



Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):

- 4-th International Medical Congress For Students and Young Doctors MedEspera 2012.
- Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate *MoldMEDIZIN and MoldDENT*, Chișinău, 2014.
- Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate *MoldMEDIZIN and MoldDENT*, Chișinău, 2015.
- Al 54-lea Congres Național de Cardiologie, România, Sinaia, 2015.

- 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.
- Congress of European Society of Cardiology, Italy, Rome, 2016.
- The 77th National Congress of the Italian Society of Cardiology, Italy, Rome, 2016.

Publicații: 15 publicații științifice, inclusiv 6 articole în reviste recenzate, 9 abstracte la foruri științifice internaționale, inclusiv Congresul Societății Europene de Cardiologie.

Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale: membru al Societății Cardiologilor din Republica Moldova și Societății Europene de Cardiologie.

Limbi posedate: limba maternă (româna), franceză, engleză, rusă

Date de contact (adresa, telefon, email):

IMSP Institutul de Cardiologie, str. Testemițanu 29/1, Chișinău, 2072

Tel. Fix (+373) 022-256-193

Tel. Mobil (+373) 681-177-18

e-mail: liliasimionov@mail.ru