

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP USMF "NICOLAE TESTEMIȚANU"**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.12-008.46-036.12+615.224+615.275.4(043.2)

**OPTIMIZAREA METABOLISMULUI CARDIAC PRIN TERAPIE
CITOPROTECTORIE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ
CORONARIANĂ CRONICĂ**

321.03. –CARDIOLOGIE

Teza de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Istrati Valeriu,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar, Om Emerit

Autor:

Chetruș Olga

CHIȘINĂU, 2024

© Chetruş Olga, 2024

CUPRINS

ADNOTARE	6
АДНОТАЦИЯ	7
SUMMARY	8
LISTA TABELELOR	9
LISTA FIGURILOR	11
LISTA ABREVIERILOR	13
INTRODUCERE	15
I. STANDARDUL CONTEMPORAN DE TRATAMENT AL PACIENȚILOR CU ANGINĂ PECTORALĂ DE EFORT STABILĂ	22
1.1. Considerații generale privind tratamentul anginei pectorale de efort	22
1.2. Stresul oxidativ și implicarea lui în patologia cardiovasculară	24
1.3. Tratamentul farmacologic al anginei pectorale stabile	32
1.4. Argumentarea patogenetică a raționalității utilizării corectorilor metabolici în tratamentul patologiei cardiace	33
1.5. Sinteza la capitolul 1	39
II. MATERIAL ȘI METODE – CARACTERISTICA CLINICO- STATUTARĂ ȘI METODOLOGIA CERCETĂRII CARDIOPATIEI ISCHEMICE	40
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale grupurilor de studiu	40
2.2. Procedeele de examinare clinică a grupurilor de studiu	41
2.3. Stadializarea insuficienței cardiace la bolnavii cercetați	44
2.4. Statusul tensiunii arteriale la pacienții cercetați	45
2.5. Tratamentul standard aplicat pacienților studiați	47
2.6. Metodele specifice de cercetare a pacienților și argumentarea selectării lor	53
2.7. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute	56
2.8. Sinteza capitolului 2	60

III.STUDIUL EFECTELOR CARDIOCITOPROTECTIVE DIRECTE ALE MELDONIULUI	61
3.1.Proprietățile cardioprotective a meldonului	61
3.2.Determinarea funcției diastolice și ventriculare stîngi la pacienții cu tratament cardiocitoprotector (meldoniu)	72
3.3.Dinamica markerilor testului de efort fizic în dependență de tratament	83
3.4.Statutul testului cardiopulmonar ”mers 6 minute” în dependență de tratamentul combinat cu meldoniu	87
3.5.Sinteza la capitolul 3	88
IV.EVOLUȚIA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI CRITERIILE DE INDIVIDUALIZARE A TRATAMENTULUI CARDIOCITOPROTECTIV	90
4.1.Albumina ischemic modificată și evoluția ei în cardul tratamentului cardioprotectiv	90
4.2.Dinamica reducerii dialdehidei malonice la pacienții cu angor pectoral sub influența tratamentului cardiocitoprotectiv	91
4.3.Analiza evolutivă a catalazei, superoxid-dismutazei și a oxidului nitric la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort	92
4.4.Criterii standard de individualizare a farmacoterapiei cardiopatiei ischemice și relevanța lor în selectarea corectorului metabolic	96
4.5.Sexul și eficacitatea tratamentului cardioprotectiv	97
4.6.Vârsta – ca factor de influență asupra tratamentului cardioprotectiv	101
4.7.Tabagismul și tratamentul cardioprotectiv	103
4.8.Sinteza la capitolul 4	105
V. SINTEZA REZULTATELOR - ANALIZA COMPARATIVĂ A OPTIMIZĂRII METABOLISMULUI CARDIAC LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CORONARIANĂ CRONICĂ	106
CONCLUZII	117
RECOMANDĂRI PRACTICE	118
BIBLIOGRAFIA	119
Acte de implementare	138
Anexa 1. Designul studiului	141

Anexa 2. Pacienții cu angină și/sau dispnee și suspiciune de boală a arterelor coronare. Algoritmul de abordare diagnostică a bolii arterelor coronare	142
Anexa 3. Clasificarea severității anginei pectorale conform Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare	143
Anexa 4. Evaluarea biochimică inițială a pacienților cu suspiciune de boală a arterelor coronare	144
Anexa 5. PPT a bolii coronariene obstructive la pacienți simptomatici în funcție de vârstă, sex și natura simptomelor.	145
Anexa 6. Căile principale de diagnostic la pacienții simptomatici cu suspiciune de boală a arterelor coronare	146
Anexa 7. Utilizarea testelor ECG cu efort fizic dozat pentru managementul diagnostic al pacienților simptomatici cu suspiciune de boală a arterelor coronare	147
Anexa 8. Utilizarea testelor diagnostic pentru managementul diagnostic al pacienților simptomatici cu suspiciune de boală a arterelor coronare	148
Anexa 9. Strategia sugerată pentru tratamentul medicamentos pe termen lung al pacienților cu sindrom coronarian cronic.	149
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	150
CV- ul AUTORULUI	151

ADNOTARE

Chetruș Olga, Optimizarea metabolismului cardiac prin terapie citoprotectorie la pacienții cu insuficiență coronariană cronică. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024.

Lucrarea conține 118 pagini, fiind constituită din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice și bibliografie (176 surse), include – 31 tabele, 28 figuri. Rezultatele obținute sunt reflectate în 13 publicații științifice, 2 participări active.

Cuvinte cheie: cardioprotecție, cardiopatia ischemică, metabolismul cardiac.

Domeniul de studiu: cardiologie.

Scopul studiului: Studiarea eficacității farmacoterapiei prin administrarea preparatului citoprotector de ordin metabolic meldoniu la pacienții cu angină pectorală de efort stabilă și comorbidități, în baza elaborării criteriilor de abordare individualizată.

Obiectivele studiului: studiul posibilelor efecte ale meldonului în calitate de remediu cardiometabolic, eficacitatea și inofensivitatea, determinarea influenței asupra homeostazei metabolice celulare prin determinarea impactului asupra stresului oxidativ; influența criteriilor de individualizare a farmacoterapiei și dezvoltarea abordărilor individualizate.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată, s-a efectuat o analiză a manifestărilor clinice și enzimatic-tisulare ale tratamentului cardiocitoprotector prin meldoniu, modificărilor ale hemodinamicii centrale, funcției sistolice și diastolice în angină pectorală stabilă de efort la pacienții cu insuficiență coronariană cronică

Problema științifică soluționată: Rezultatul obținut care contribuie la soluționarea unei probleme științifice constă în fundamentarea științifică a eficacității tratamentului cu meldoniu, exprimat prin modificările hemodinamice și markerii metabolismului tisular în angina pectorală, ce va reduce pe viitor riscul evoluției severe a cardiopatiei ischemice.

Semnificația teoretică: rezultatul studiului desfășoară particularitățile tratamentului cardiocitoprotector la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort.

Valoarea aplicativă a lucrării: rezultatele studiului actual vor contribui la actualizarea indicațiilor clinice și paraclinice cu optimizarea tratamentului și alegerea unui tratament selectiv cardiocitoprotector pentru pacienții cu angină pectorală stabilă de efort.

Implementarea rezultatelor: rezultatele studiului au fost aprobate și aplicate în activitatea curativă a secțiilor cardiologie a IMSP Spitalul Clinic a Ministerului sănătății, IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sf. Arhangel Mihail", în procesul didactic la Disciplina de medicină internă-semiologie a Departamentului Medicină Internă, a IP USMF "Nicolae Testemițanu".

АДНОТАЦИЯ

Кетруш Ольга, Оптимизация сердечного метаболизма путем цитопротективной терапии у пациентов с хронической коронарной недостаточностью. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2024 г.

Работа содержит 118 страниц, состоящую из введения, 4 глав, общих выводов, практических рекомендаций и библиографии (176 источников), включает – 31 таблиц, 28 рисунки. Полученные результаты отражены в 13 научных публикациях, 2 активных участиях.

Ключевые слова: кардиопротекция, ишемическая болезнь сердца, сердечный метаболизм.

Область исследования: кардиология.

Цель исследования: повышение эффективности и безвредности фармакотерапии ишемической болезни сердца путем разработки индивидуализированных подходов к индикации метаболических препаратов – мельдония.

Задачи исследования: изучение возможных эффектов мельдония как кардиометаболического средства, эффективности и безвредности, определение влияния на клеточный метаболический гомеостаз путем определения влияния на окислительный стресс; влияние критериев индивидуализации фармакотерапии и разработка индивидуализированных подходов.

Научная новизна и оригинальность: Впервые проведен анализ клинико-ферментативных тканевых проявлений кардиоцитопротективного лечения мельдонием, изменений центральной гемодинамики, систолической и диастолической функции в глобальном масштабе, микроциркуляторности при ишемической болезни сердца.

Научная проблема, решенная в диссертации: Полученный результат, способствующий решению научной проблемы, заключается в научном обосновании эффективности лечения мельдонием, выражающейся гемодинамическими изменениями и маркерами тканевого метаболизма при стенокардии, что позволит снизить в дальнейшем риск тяжелого течения ишемической болезни сердца.

Теоретическая значимость: результат исследования позволяет узнать особенности кардиоцитопротективной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, предректоральной стенокардией.

Практическая значимость работы: результаты настоящего исследования будут способствовать актуализации клинико-лабораторных показаний, оптимизации лечения и выбору селективной кардиоцитопротективной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца.

Внедрение результатов: Результаты исследования были апробированы и применены в лечебной деятельности кардиологических отделений Клинической больницы Министерства здравоохранения, Клинической Муниципальной больницы «Св. Архангела Михаила», в учебном процессе на кафедре Внутренних болезней-семиология Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану.

SUMMARY

Chetruș Olga, Optimization of cardiac metabolism by cytoprotective therapy in patients with chronic coronary insufficiency. Dissertation for the title of PhD, Chisinau, 2024

The work contains 118 pages, consisting of introduction, 4 chapters, general conclusions, practical recommendations and bibliography (176 sources), includes – 31 tables, 28 figures. The results obtained are reflected in 13 scientific publications, 2 active participations.

Keywords: cardioprotection, ischemic heart disease, cardiac metabolism.

Field of study: cardiology.

The purpose of the study: to increase the efficacy and harmlessness of pharmacotherapy of ischemic heart disease by developing individualized approaches for the indication of metabolic drug - meldoniu.

Study objectives: study of possible effects of meldoniu as cardiometabolic remedy, efficacy and harmlessness, determination of influence on cellular metabolic homeostasis by determining impact on oxidative stress; influence of criteria for individualization of pharmacotherapy and development of individualized approaches.

Scientific novelty and originality: For the first time, an analysis of clinical and enzymatic tissue manifestations of cardiocytoprotective treatment by meldoniu, changes in central hemodynamics, systolic and diastolic function globally, microcirculatory in ischemic heart disease was carried out.

The scientific problem solved: The obtained result that contributes to solving a scientific problem consists in the scientific substantiation of the efficacy of meldoniu treatment, expressed by hemodynamic changes and markers of tissue metabolism in angina, which will reduce in the future the risk of severe evolution of ischemic heart disease.

Theoretical significance: the result of the study makes more known the peculiarities of cardiocytoprotective treatment in patients with ischemic heart disease prectoral angina.

Applicative value of the paper: the results of the current study will contribute to updating clinical and laboratory indications, optimizing treatment and choosing a selective cardiocytoprotective treatment for patients with ischemic heart disease.

Implementation of the results: The results of the study were approved and applied in the curative activity of the cardiology departments of Clinical Hospital of the Ministry of Health, Municipal Hospital "Sf. Arhangel Mihail", in the teaching process at the Discipline of Internal Medicine-Semiology of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu".

LISTA TABELELOR

1.	Tabelul 2.1. Frecvența indicării remediilor de fond în grupurile de studiu ale pacienților cu angină pectorală de efort stabilă	49
2.	Tabelul 2.2. Metoda de apreciere a eficacității a terapiei standard și a celei suplinite cu meldoniu la pacienții cu angină pectorală de efort	50
3.	Tabelul 2.3. Omogenizarea grupurilor de studiu în baza patologiilor asociative	57
4.	Tabelul 3.1. Aprecierea proprietăților meldoniului în urma studiului – efectele farmacodinamice	64
5.	Tabelul 3.2. Aprecierea proprietăților meldoniului în urma studiului – mecanismele de acțiune	66
6.	Tabelul 3.3. Aprecierea proprietăților meldoniului în urma studiului – toxicitate	68
7.	Tabelul 3.4. Indicatorii metabolismului miocardic în normă, în angină pectorală stabilă de efort non infarct și post-infarct ($M \pm m$)	70
8.	Tabelul 3.5. Evoluția raportului undelor E/A în funcție de medicație	73
9.	Tabelul 3.6. Modificarea valorii timpului de decelare (TD) în dependență de tratament	74
10.	Tabelul 3.7. Dinamica valorilor timpului relaxării izovolumetrice (TRIV) în dependență de tratament	75
11.	Tabelul 3.8. Repartiția pacienților după tipul disfuncției diastolice a ventricolului stâng	77
12.	Tabelul 3.9. Dinamica dimensiunilor atriului stâng (AS) în dependență de tratament	78
13.	Tabelul 3.10. Dinamica indicelui grosimei relative a peretelui posterior a ventricolului stâng (GRPP VS) în dependență de tratament	79
14.	Tabelul 3.11. Dinamica indicelui masei miocardului ventricolului stâng (IMM VS) în dependență de tratament	80
15.	Tabelul 3.12. Tipurile de remodelare a miocardului VS și evoluția lor la tratament (Nr, %)	81
16.	Tabelul 3.13. Dinamica scorului puterii ultimii trepte (PUT) în dependență de tratament	83

17.	Tabelul 3.14. Dinamica scorului volumului total de lucru (VTL) în dependență de tratament	84
18.	Tabelul 3.15. Dinamica scorului duratei testului (DT) în dependență de tratament	84
19.	Tabelul 3.16. Dinamica scorului dublului produs (DP) în dependență de tratament	84
20.	Tabelul 3.17. Dinamica indicelui utilizării energiei (IUE) în dependență de tratament	85
21.	Tabelul 3.18. Dinamica toleranței la efort fizic în dependență de tratament, (Nr, %)	87
22.	Tabelul 3.19. Progresia scorurilor la testul ”mers 6 min”	88
23.	Tabelul 4.1. Nivelul albuminei ischemic modificate (AIM) și evoluția ei la diferite etape de tratament	90
24.	Tabelul 4.2. Evoluția valorilor dialdehidei malonice (DAM) sub acțiunea tratamentului	92
25.	Tabelul 4.3. Indicii catalazei și dinamica ei sub tratament asociativ cu meldoniu	93
26.	Tabelul 4.4. Indicii superoxid-dismutazei și dinamica sa la toate etapele de studiu	94
27.	Tabelul 4.5. Concentrațiile oxidului nitric și evoluția lui în dependență de tratament (uM/L)	95
28.	Tabelul 4.6. Analiza comparativă a indicatorilor particularităților patogenetice și eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la bărbați și femei	97
29.	Tabelul 4.7. Analiza comparativă a indicatorilor particularităților patogenetice și eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la bărbați și femei	100
30.	Tabelul 4.8. Analiza comparativă a indicatorilor particularităților patogenetice și eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la pacienții de vârstă medie și înaintată	101
31.	Tabelul 4.9. Analiza comparativă a indicatorilor particularităților patogenetice și eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la fumători și nefumători	103

LISTA FIGURILOR

1.	Fig. 1.1. Mecanismele stresului oxidativ în patologia cardiovasculară	25
2.	Fig. 1.2. Rolul catalazei și superoxid-dismutazei în stresului oxidativ în patologia cardiovasculară	26
3.	Fig. 1.3. Radicalii liberi în stresului oxidativ în patologia cardiovasculară	27
4.	Fig. 1.4. Efectele fiziologice ale NO endogen prin inhibarea agregării trombocitelor, reglarea proliferării celulelor musculare netede, modularea răspunsului imun, participarea la transmiterea semnalului neuronal și inducerea vasodilatației	29
5.	Fig. 1.5. Sursa majoră de specii reactive de oxigen (ROS) și specii nitrogen reactive (RNS) la nivelul țesutului cardiac	30
6.	Fig. 3.1. Mecanismele de acțiune a meldonului la nivel mitocondrial	62
7.	Fig. 3.2a. Principalele efecte farmacodinamice ale meldonului	63
8.	Fig. 3.2b. Principalele mecanisme de acțiune ale meldonului	65
9.	Fig. 3.2c. Principalele efecte toxice ale meldonului	67
10.	Fig. 3.3. Eficacitatea comparativă a terapiei de bază și a terapiei de bază cu indicarea suplimentară a meldonului la pacienții cu angină pectorală de efort stabilă	69
11.	Fig. 3.4. Evoluția grafică a raportului E/A pe parcursul tratamentului	73
12.	Fig. 3.5. Valoarea indicelui TD în rezultatul tratamentului	74
13.	Fig. 3.6. Corelarea indicilor timpului relaxării izovolumetrice (TRIV) și a parametrului raportului undelor E/A la grupul II de studiu	76
14.	Fig. 3.7. Evoluția tipului disfuncției diastolice a ventricolului stâng sub acțiunea tratamentului	77
15.	Fig. 3.8. Dinamica indicelui grosimei relative a peretelui posterior a ventricolului stâng (GRPP VS) la pacienții studiați cu angină pectorală stabilă de efort	79
16.	Fig. 3.9. Evoluția indicelui masei miocardului ventricolului stâng (IMM VS) în grupurile de studiu sub acțiunea tratamentului de bază și asociativ cu meldoniu	80

17.	Fig. 3.10. Dinamica evolutivă a tipurilor de remodelare a miocardului VS pe parcursul studiului	82
18.	Fig. 3.11. Dinamica puterii ultimii trepte (PUT) la pacienții din grupurile de studiu	83
19.	Fig. 3.12. Dinamica scorurilor cardiace pe parcursul perioadei de supraveghere	86
20.	Fig. 4.1. Dinamica valorilor albuminei ischemic modificate	91
21.	Fig. 4.2. Evoluția valorilor dialdehidei malonice la tratament asociativ cardioprotector	92
22.	Fig.4.3. Evoluția concentrației serice a catalazei la pacienții din studiu	93
23.	Fig. 4.4. Evoluția concentrației superoxid-dismutazei serice la pacienții din studiu	94
24.	Fig. 4.5. Evoluția concentrației oxidului nitric (NO) în serul pacienților în perioada supravegherii	95
25.	Fig. 4.6. Interdependența evolutivă a catalazei, superoxid-dismutazei și a oxidului nitric la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort	96
26.	Fig. 4.7. Indicatorii statistic semnificativi ai eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la bărbați și femei	99
27.	Fig. 4.8. Indicatorii statistic semnificativi ai gradului de eficacitate a tratamentului la pacienții de vârstă medie (<60 ani) și înaintată (>60 ani)	102
28.	Fig. 4.9. Indicatorii statistic semnificativi ai eficacității tratamentului la pacienții fumători si nefumători	104

LISTA ABREVIERILOR

- 2,3-DFG – 2,3-difosfoglicerat
- ACS – arterei coronare stângi ()
- ADMA – dimetilarginin asimetric
- AI - artera intermedia
- AIM – albumina ischemic modificată
- AIVA – artera interventriculară anterioară ()
- AIVP – artera interventriculară posterioară
- AS – atriul stâng
- CAT – catalaza
- CF – clasa funcțională
- CFK-MB – creatinine-fosfokinaza MB
- CPI – cardiopatia ischemică
- DAM – dialdehida malonică
- DD – disfuncția diastolică
- DS – deviația standard
- DT – durata testului
- DZ – diabet zaharat
- ECA – enzima de conversie a angiotensinei
- eNOS – oxid nitric sintetaza
- ES – eroarea standard
- FE – fracția de ejeție
- GRPP VS – grosimea relativă a pereteleu posterior a ventricolului stâng
- HTA – hipertensiune arterială
- HVS – hipertrofia ventricolului stâng
- ICC – insuficiență cardiacă cronică
- IMM VS – indicele masei miocardului ventricolului stâng
- IUE – indicele utilizării energiei
- IVRT – perioadei relaxării izovolumetrice

LDH – lactat-dehidrogenaza
M – valoarea medie
NO – oxidului nitric
PDH – piruvat-dehidrogenazei
p-POX inhibitors – inhibitori parțiali ai oxidării acizilor grași
PPVS – peretele posterior a ventriculului stâng
PUT – puterea ultimei trepte
RNS – specii nitrogen reactive
ROS – specii reactive de oxigen
SCA – sindroamele coronariene acute
SOD – superoxid dismutaza
TA – tensiunea arterială
TD – timpul de decelare
TnT – troponina T
TRIV – timpul relaxării izovolumetrice
VS – ventriculul stâng
VTL – volumul total de lucru

INTRODUCERE

Actualitatea temei

Bolile sistemului cardiovascular ocupă în majoritatea țărilor lumii primul loc printre cauzele deceselor [30, 57, 88]. Situația epidemiologică în Republica Moldova este caracterizată prin termenul “supramortalitate” din cauza maladiilor cardiovasculare, comparativ cu țările economic dezvoltate [6, 10, 90]. Între toate bolile cardiovasculare îndeosebi de răspândită este cardiopatia ischemică (CPI) [9, 17]. În țara noastră numărul total al bolnavilor de angină pectorală stabilă de efort este de 30-40 mii la 1 milion de populație [60, 86, 110]. La momentul actual se observă un proces de “întinerire” a CPI, paturile spitalicești fiind ocupate tot mai des de pacienți de vârstă aptă de muncă, ocupând poziții importante în societate, motiv pentru care maladia dată necesită a fi considerată drept una cu valoare socială importantă.

Bolile sistemului circulator rămân constant pe primul loc în Republica Moldova ca principală cauză a deceselor, reprezentând 58.0% din totalul mortalității. În anul 2022, incidența bolilor cardiovasculare a atins 1997.3 de cazuri la 100 de mii de locuitori, înregistrând o creștere de 1.2 ori față de anul 2021 (1681.8 cazuri la 100 de mii de locuitori). De asemenea, prevalența acestor boli a ajuns la 29793.2 cazuri la 100 de mii de locuitori, comparativ cu 28302.5 cazuri la 100 de mii de locuitori în anul 2021 https://statistica.gov.md/ro/mortalitatea-general-a-dupa-principalele-clase-ale-cauzelor-de-deces-in-anul-2022-9696_60426.html.

În timpul actual, în baza rezultatelor oferite de studii multicentrice pe eficacitatea preparatelor medicamentoase, au fost elaborate standarde internaționale și naționale de tratament a anginei pectorale de efort stabile [20, 46]. Din punctul de vedere al medicinei bazată pe dovezi, în tratamentul anginei pectorale de efort se oferă prioritate preparatelor, care dețin un nivel de dovadă a eficacității din clasa I și IIa, din grupurile antiagregantelor și anticoagulantelor, beta-adrenoblocantelor, statinelor, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei; formele medicamentoase din alte grupuri (nitrați, antagoniștii de calciu) de asemenea pot fi folosite, dar au o influență mai mică asupra indicilor de supraviețuire și durată a vieții pacienților.

O încercare de a mări substanțial eficacitatea tratamentului complex al cardiopatiei ischemice reprezintă introducerea în practica clinică a farmacoterapiei metabolice cu scopul asigurării cardiocitoprotecției [37, 55, 114]. Din anul 1988, în standardul de tratament al anginei pectorale de efort a fost inclus preparatul metabolic activ – trimetazidina, care poate fi folosit suplimentar preparatelor de bază sau în calitate de alternativă a lor, în caz de toleranță redusă [32, 63, 89]. Deși gama corectorilor metabolici este mult mai largă, alte preparate nu au fost studiate

în studii multicentrice de calibr mare, nu posedă o bază de dovezi suficiente și prin urmare nu au fost incluse în standardele de tratament al anginei pectorale. Trimetazidina se referă la clasa de recomandare IIb, pentru care indicii de beneficiu și eficacitate nu sunt întru-totul convingători. În ciuda argumentării patogenetice a folosirii preparatelor de ordin metabolic în tratamentul complex al cardiopatiei ischemice [14, 40, 92]. În străinătate, preparatele ce nu și-au demonstrat efectul asupra duratei vieții, cu mecanism de acțiune “dubios” sau “filosofic” nu provoacă încredere deosebită, fapt demonstrat de frecvența redusă (nu mai mult de 1%) de prescriere a preparatelor metabolice pentru tratamentul pacienților cu angină pectorală în țările Europei [5, 35, 87]. În ultimul timp și oamenii de știință autohtoni au început să observe eficacitatea ambiguă a acestui grup de preparate, au apărut lucrări, ce indică eficacitatea limitată a preparatelor din grupul metabolic [8, 91]. Soluția problemei menționate, în viziunea noastră, constă în necesitatea personalizării indicării corectorilor metabolici.

Direcția medicinei individualizate se dezvoltă pe larg în străinătate [12, 64, 112] și în țara noastră [108, 136, 162]. Principalul obiectiv al cercetătorilor este factorul genetic, în ciuda faptului că acesta definește doar 50% din capacitatea de reacție individuale la preparate medicamentoase și 10-20% șansa de a dezvolta o boala multifactorială [58, 139, 165]. Metodologia medicinei individualizate se reduce la definirea de biomarkeri, realizarea studiilor farmacogenetice și farmacotranscriptomice [38, 93, 141]. În opinia noastră, pentru dezvoltarea abordărilor individualizate de tratament ar trebui să se ia în considerare nu dor factorul genetic, dar și o serie de alte caracteristici fenotipice ale fiecărui pacient în parte. În această lucrare s-a făcut o încercare de a extinde înțelegerea despre medicina personalizată prin dezvoltarea unei direcții separate - farmacoterapiei metabolice individualizate.

Scopul studiului: Studiarea eficacității farmacoterapiei prin administrarea preparatului citoprotector de ordin metabolic meldoniu la pacienții cu angină pectorală de efort stabilă și comorbidități, în baza elaborării criteriilor de abordare individualizată.

Obiectivele cercetării:

1. Investigarea impactului asupra capacității fizice la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort tratați cu meldoniu
2. Cercetarea echilibrului energetic tisular al pacienților cu angină pectorală de efort stabilă.
3. Evaluarea impactului terapiei cu meldoniu asupra caracteristicilor morfo-funcționale ale miocardului la pacienții cu angină pectorală de efort stabilă.

4. Investigarea efectelor asupra parametrilor stresului oxidativ în urma tratamentului asociativ cu meldoniu la pacienții cu angină pectorală de efort stabilă.
5. Aprecierea eficacității farmacoterapiei individualizate în funcție de diferiți indicatori (gen, vârstă, factori de risc, mediu, prezența clasei funcționale și a comorbidităților) în ceea ce privește caracteristicile evolutive ale tratamentului pentru cardiopatia ischemică

Noutatea științifică

Pentru prima dată, s-a efectuat o analiză a manifestărilor clinice și enzimatiche tisulare ale tratamentului cardiocitoprotector prin meldoniu, modificărilor ale hemodinamicii centrale, funcției sistolice și diastolice la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort. Pentru prima dată s-au studiat caracteristicile clinice ale tratamentului îndelungat cu meldoniu, exprimat prin modificările hemodinamice caracteristice cardiopatiei ischemice cronice. S-a studiat interrelația dintre modificările identificate și markerii metabolismului tisular: lactat dehidrogenaza cardiocitoplasmatică, superoxid-dismutaza, catalaza, dialdehida malonică și oxidul nitric NO. Pentru prima dată, s-a studiat eficacitatea utilizării combinate a terapiei de substituție metabolică prin meldoniu la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort.

Noutatea științifică constă în prima analiză a manifestărilor clinice și enzimatiche serice în cadrul tratamentului combinat cu meldoniu pentru protecția celulelor cardiace, incluzând modificări ale hemodinamicii centrale și funcțiilor sistolice și diastolice la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort. De asemenea, pentru prima dată s-au investigat caracteristicile clinice ale tratamentului pe termen lung cu meldoniu, evidențiate prin modificările hemodinamice specifice cardiopatiei ischemice cronice. Cercetarea a abordat și interrelația dintre aceste modificări și markerii metabolismului tisular, cum ar fi lactat dehidrogenaza cardiocitoplasmatică, superoxid-dismutaza, catalaza, dialdehidă malonică și oxidul nitric NO.

Problema științifică soluționată

Problema științifică soluționată constă în stabilirea fundamentării științifice a eficacității tratamentului cu meldoniu, evidențiată prin modificările hemodinamice și markerii metabolismului tisular în cazul anginei pectorale. Această soluție propusă contribuie la reducerea pe viitor a riscului evoluției severe a cardiopatiei ischemice. Pentru aplicarea eficientă a acestui tratament, au fost identificate criteriile standard pentru individualizarea farmacoterapiei. În plus, s-a dezvoltat un concept general de individualizare a farmacoterapiei cu meldoniu, indicând că

acesta poate furniza un efect citoprotector în funcție de starea inițială a sistemului de adaptare funcțională și de faza sindromului de adaptare generală la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort.

Ipoteza de cercetare

Ipoteza de cercetare este că situația epidemiologică gravă a cardiopatiei ischemice în Republica Moldova, cu o supramortalitate notabilă din cauza bolilor cardiovasculare în comparație cu țările economic dezvoltate, necesită o abordare terapeutică îmbunătățită. În particular, se presupune că introducerea unui tratament citoprotector activ poate contribui semnificativ la îmbunătățirea stării de sănătate a pacienților cu angină pectorală stabilă de efort. Concluziile și recomandările practice rezultate în urma studiului au potențialul de a oferi argumente științifice pentru necesitatea asociării unui tratament citoprotector în gestionarea acestor pacienți, având ca scop reducerea impactului negativ al bolii și ameliorarea situației de sănătate la nivelul comunității.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

Genul studiului realizat este de tip clinic și analitic. Pentru selectarea pacienților în studiu au fost utilizate criteriile de includere și de excludere. Grupurile studiate de pacienți au fost omogene și comparabile. Acumularea datelor a fost de tip "caz-martor". Conform cerințelor de atașament etic studiul nu a inclus careva elemente de experimentare asupra omului, iar criteriile de evaluare nu s-au schimbat de-a lungul studiului. Analiza datelor obținute s-a efectuat la sfârșitul studiului. Având în vedere prezența în examenul statistic a grupurilor cu mai multe tipuri de variante (nominale și scalare), ele au fost prelucrate aparte. Datele obținute s-au analizat statistic prin examenul variațional, prin analiza de regresie, variația clusteriană cu scanare multiplă, corelațională prin metodologia ANOVA (ANalysis Of VAriance) cu calcularea valorilor medii (M), erorii standard (ES) și deviației standard (DS), a ratelor corelative parametrice (r) și nonparametrice (Rr). Diferențele mediilor (P) au fost comparate utilizând criteriul t-Student. Suportul metodologic a fost asigurat prin utilizarea metodelor expuse în lucrările unor specialiști de notorietate în domeniu [62, 113, 130].

Valoarea aplicativă a lucrării

Rezultatele acestui studiu aprofundează și obiectivizează influența benefică a tratamentului complex cu meldoniu asupra metabolismului celular la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort – angină pectorală de efort. Aceasta a fost dovedit prin aprecierea influenței directe ale

tratamentului citoprotector cu meldoniu asupra markerilor metabolismului celular, cât și interdependența corelativă ale acestor valori la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort, cu argumentarea momentului de administrare și duratei tratamentului indicat. Determinarea dinamicii nivelului de catalază/superoxid-dismutază și oxidului nitric sub acțiunea tratamentului cu meldoniu dă posibilitate de a argumenta tactica terapeutică de utilizare a meldonului la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort, cât și aprecierea oportunității utilizării lui în optimizarea tratamentului în funcție de profunzimea dereglărilor metabolice la nivel celular.

Rezultatele științifice principale

În rezultatul studiului efectuat putem confirma faptul că structura moleculară a medicamentului farmacologic studiat din seria metabolică - meldoniu, are o dualitate de acțiune; în anumite condiții, corectorul metabolic este capabil să prezinte efecte farmacodinamice complexe. Includerea medicamentelor metabolice în tratamentul complex al pacienților cu angină pectorală stabilă crește eficacitatea clinică a farmacoterapiei de bază de 1,33 ori la prescrierea meldonului (59,16% față de terapia de bază 15,95%, $p < 0,001$), în principal datorită acțiunilor antianginale crescute. Administrarea meldonului la pacienții cu ischemie miocardică duce la acumularea de oxidului nitric și a enzimelor antioxidante în interiorul cardiomiocitelor datorită activării diferitelor legături ale metabolismului energetic: meldoniuul activează glicoliza anaerobă, fosforilarea oxidativă și decarboxilarea oxidativă a piruvatului, ducând la o restabilire completă a cantității de catalază și superoxid-dismutază în miocard. Introducerea corectorului metabolic meldoniu la pacienții cu boală coronariană este însoțită de stabilizarea membranelor cardiomiocitelor și o scădere a gradului de hipoxie tisulară. La pacienții vârstnici, Meldoniuul își păstrează activitatea în cel mai bun mod posibil. Criteriile standard pentru individualizarea farmacoterapiei în cardiologie - sex, vârstă, factori de risc de mediu, prezența unei boli subiacente și patologie concomitentă, profil farmacogenetic și psihologic - afectează patogeneza dezvoltării bolii coronariene, determinând într-o oarecare măsură sensibilitatea pacienților la meldoniu, dar nu sunt decisive pentru o alegere personalizată a corectorului metabolic. A fost dezvoltat un concept general de individualizare a farmacoterapiei metabolice a meldonului, conform căruia este capabil să prezinte un efect citoprotector în funcție de starea inițială a sistemului de adaptare funcțională și de faza sindromului de adaptare generală a unui pacient cu coronarian boala arterelor.

Aprobarea rezultatelor

Rezultatele studiului au fost aprobate și aplicate în activitatea curativă a secțiilor cardiologie a IMSP Spitalul Clinic a Ministerului sănătății, IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sf. Arhangel Mihail", în procesul didactic la Disciplina de medicină internă-semiologie a Departamentului Medicină Internă, a IP USMF "Nicolae Testemițanu".

Cuvinte-cheie: cardioprotecție, cardiopatia ischemică, metabolismul cardiac

STRUCTURA CAPITOLELOR TEZEI

Teza este expusă pe 118 pagini și constă din: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, rezumate în limbile română, rusă și engleză, un indice bibliografic cu 176 surse. Materialul ilustrativ este reprezentat de 31 tabele și 28 figuri.

Capitolul 1 al tezei "*Standardul contemporan de tratament al pacienților cu angină pectorală de efort stabilă*", cu compartimentele sale, care includ: considerații generale privind tratamentul anginei pectorale de efort; stresul oxidativ și implicarea lui în patologia cardiovasculară; tratamentul farmacologic al anginei pectorale stabile și argumentarea patogenetică a raționalității utilizării corectorilor metabolici în tratamentul patologiei cardiace sumează importanța medicală și dimensiunea problemei cardioprotecției în contextul extinderii vertiginoase ale bolilor cardiace ischemice, prezentând determinativele unei veritabile "pandemii globale". În acest capitol se face o sinteză a datelor din literatura de specialitate care se referă la managementul actual al cardiopatiei ischemice, la metodele moderne de diagnostic și evaluare a eficienței tratamentului, precum și impactul acestora asupra diminuării riscurilor de morbiditate și mortalitate generală și cardiovasculară în urma cardiopatiei ischemice. Totodată, se subliniază prognosticul nefast determinat de afectarea cordului prin ischemie cronică și rolul acesteia în progresia spre insuficiența cardiacă. Beneficiul utilizării medicației cardioprotectorii în controlul menținerii unui metabolism adecvat a țesutului miocardic, inducerea revers-remodelării cordului și ameliorarea și amplificarea funcției diastolice compromise a mușchiului cardiac fiind argumentate de numeroasele studii multicentrice, descrise amănunțit în acest compartiment al lucrării. Ipoteza de lucru pentru realizarea prezentului studiu a reieșit din faptul, că literatura de specialitate subliniază absența unor scheme terapeutice bine definite de abordare metabolică a homeostazei țesutului cardiac, iar informațiile scunde referitor la tratamentul citoprotector, în deosebi meldoniu a stimulat intenția de realizare a unei cercetări mai ample sub acest aspect.

Capitolul 2 "*Materiale și metodele de cercetare*" a redat în detalii caracteristicile clinicostatutare ale grupurilor de studiu, criteriile de includere și de excludere din studiu, metodele

de evaluare a pacienților incluși, regimurile farmacoterapice la care au fost randomizați pacienții (tratamentul de bază cu sau fără meldoniu), indicii de eficiență a tratamentului. Protocolul investigațional a inclus un studiu de anchetă și metodele de examinare: electrocardiografia în 12 derivații, ecocardiografia transtoracică în regim Doppler, cuantificarea abaterilor funcționale ale activității fizice determinate prin testul de efort cardiopulmonar "mers 6 minute" și determinarea clasei funcționale NYHA, aprecierea toleranței la efort fizic și evaluarea dereglărilor metabolismului citoenergetic și metabolic celular.

În **capitolul 3** "*Meldoniu și eficacitatea lui ca și cardiocitoprotector*" s-a demonstrat efectul antianginos a meldonului, fiind preparat pentru tratamentul ischemiei miocardice cu o acțiune cardiotonică Predictibilitatea exercitării principalelor mecanisme de acțiune a demonstrat o specificitate (Pi) și sensibilitate (Pa) așteptată, bazată pe efectele importante asupra sistemelor enzimatică cu efect citoprotector. Prin metoda analizei prognostice PASS/ROC au fost determinate un șir de proprietăți posibile ale meldonului, care au un impact important asupra cardiocitoprotecției, exprimat prin influența asupra tonusului vascular și impactului asupra enzimelor metabolice.

Astfel, datele prezentate în acest capitol demonstrează că asocierea meldonului la tratamentul de bază a anginei pectorale de efort stabile a demonstrat o creștere importantă în capacitatea funcțională și mecanică de pompă a miocardului afectat atât non-infarct, cât și post-infarct. Conform datelor experimentale la pacienți cu ischemie miocardică meldoniuul activează glicoliza, fosforilarea oxidativă și decarboxilarea oxidativă, stabilizează membrana cardiomiocitelor, reduce semnificativ gradul de hipoxie, prin urmare restabilindu-se nivelul inițial de ATP și realizându-se aportul adecvat de energie a miocardului. Acest preparat corijează destul de armonios metabolismul cardiomiocitelor în condiții de ischemie miocardică experimentală având în vedere statutul energetic inițial, gradul de hipoxie tisulară și vârsta pacienților, iar rezultatele testului "mers 6 minute" nu au fost discordante cu datele, obținute la testul cu efort, demonstrând o ameliorare mai convingătoare a capacității fizice în grupul tratat cu asociere meldoniu față de cel tratat cu tratament de bază. Acest capitol formulează necesitatea asocierii tratamentului cardiometabolic la terapiile de bază, ceea ce contribuie semnificativ la procesul curativ prin creșterea capacității funcționale a miocardului.

În **capitolul 4** "*Evoluția parametrilor stresului oxidativ și criteriile de individualizare a tratamentului cardiocitoprotectiv*" prin compartimentele sale: albumina ischemic modificată și evoluția ei în cardul tratamentului cardioprotectiv; dialdehida malonică și evoluția ei la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort sub influența tratamentului cardiocitoprotectiv; analiza

evolutivă a catalazei la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort; criteriile standard de individualizare a farmacoterapiei cardiopatiei ischemice și relevanța lor în selectarea corectorului metabolic; sexul și eficacitatea tratamentului cardioprotectiv; vârsta – ca factor de influență asupra tratamentului cardioprotective; tabagismul și tratamentul cardioprotective – redă cele mai importante rezultate în domeniul statutului anti-pro-oxidativ a cardiomiocitelor sub acțiunea ischemiei și a tratamentului cardiocitoprotectiv cu meldoniu, cât și evaluează cele mai importante criterii de individualizare a tratamentului citoprotector recomandat.

În ultimul compartiment (**capitolul 5**) intitulat ”*Analiza comparativă a optimizării metabolismului cardiac la pacienții cu insuficiență coronariană cronică*”, se face o generalizare a rezultatelor proprii obținute, confruntând-le cu cele din literatura de specialitate. Deducțiile studiului și importanța lor sunt expuse în capitolul ”**Concluzii generale**” și ”**Recomandările practice**”.

1. STANDARDUL CONTEMPORAN DE TRATAMENT AL PACIENȚILOR CU ANGINĂ PECTORALĂ DE EFORT STABILĂ

1.1. Considerații generale privind tratamentul anginei pectorale de efort

Ghidurile contemporane de management a pacienților cu angină pectorală de efort stabilă includ mai multe clase de recomandări și nivele de evidență, care permit medicului clinician să aprecieze obiectiv beneficiul și eficacitatea diferitor măsuri diagnostice și de tratament. Standardul contemporan de tratament al pacienților cu angină pectorală de efort stabilă este prezentat conform recomandărilor Protocolului Clinic Național (PCN-74 din 2017 – Angina pectorală stabilă), pregătit de către grupul de lucru de experți ai IMSP Institutul de Cardiologie. La determinarea priorităților tratamentului medicamentos, experții s-au orientat asupra principiilor medicinei bazate pe dovezi, iar la absența datelor de veridicitate înaltă privitoare unei sau altei probleme, se lua în considerație consensul de păreri a mai multor experți.

Este necesar de stipular, că în cadrul medicinei bazate pe dovezi, toate recomandările sunt bazate pe clasele de recomandări și nivelele de dovadă în managementul pacienților cu angină pectorală stabilă, care sunt stipulate în Ghidul recomandărilor Societății Europene a Cardiologilor (a. 2006), ele includ: *Clasa I* – beneficiul și eficacitatea măsurii diagnostice sau terapeutice sânt demonstrate și/sau recunoscute pe larg; *Clasa II* – date controversate și/sau divergență de păreri referitoare la beneficiul/eficacitatea tratamentului; *Clasa IIa* – datele actuale demonstrează un efect terapeutic preponderent benefic/eficient; *Clasa IIb* – beneficiul/eficacitatea sânt mai puțin convingătoare; *Clasa III* – datele actuale sau consensul de păreri ale experților afirmă că tratamentul este inutil/ineficient și în unele cazuri poate fi dăunător (aplicarea acestei clase nu este recomandată de către SEC). La fel, aceste recomandări sunt divizate după nivele de evidență: A – rezultatele multiplelor studii clinice randomizate sau unei meta-analize; B – rezultatele unui studiu clinic randomizat sau studiilor non-randomizate mari; C – părerea comună a experților și/sau rezultatele unor studii de calibrul mic, studii retrospective, registrelor.

Tratamentul anginei pectorale urmărește două scopuri de bază: primul – îmbunătățirea prognosticului, prevenirea apariției infarctului miocardic și morții subite, și astfel, îmbunătățirii duratei de viață; al doilea – reducerea frecvenței și micșorarea intensității acceselor de angină pectorală, și astfel, îmbunătățirea calității vieții pacientului.

Selectarea metodei de tratament depinde de răspunsul clinic la tratamentul medicamentos inițial, deși unii pacienți preferă sau insistă din start asupra revascularizării coronariene – intervenției percutane coronariene sau bypass-ului coronarian.

Aspectele de bază ale tratamentului nemedicamentos al anginei pectorale includ în sine informarea și educarea pacientului în vederea abolirii acceselor de angină pectorală, recomandări individuale referitoare la activitatea fizică, recomandări individuale referitoare la alimentație, recomandări adresate fumătorilor spre sistarea fumatului, tratamentul maladiilor concomitente (hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, hipo- și hipertiroidismului, anemiei ș. a.), recomandări referitoare la activitatea sexuală.

1.2 Stresul oxidativ și implicarea lui în patologia cardiovasculară

Radicalii liberi, produși în procesele fiziologice și metabolice, și efectele lor sunt controlate de antioxidanți exogeni și endogeni (Fig. 1). Dacă cantitatea radicalilor liberi depășește capacitatea de apărare antioxidantă se produce stresul oxidativ [15, 118, 145] care alterează funcția endotelială, inducând efecte proinflamatoare, protrombotice, proliferative și mecanisme vasoconstrictive, care susțin procesul aterosclerotic [22, 69]. În procesul de angioplastie, umflarea balonului cu presiune atmosferică ridicată pentru a dilata o arteră coronară cu implantarea unui stent metallic determină traumatisme mecanice extinse pe peretele arterei, cu leziuni marcate ale vaselor. Ca rezultat, endoteliul eliberează o cantitate mare de specii reactive de oxigen. Acestea inactivează oxidul nitric, care are acțiuni antiplachetare importante. Experimentele ex-vivo pe iepuri au demonstrat că arterele traumatizate de umflarea balonului secretă momentan specii reactive de oxigen, ca urmare a eliberării de NADPH oxidoreductazei. Drept răspuns la numeroase specii reactive de oxigen din sistemele biologice, celulele au dezvoltat strategii defensive antioxidante puternice: enzime endogene antioxidante (superoxid dismutaza, catalaza, glutatation peroxidaza, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza) și antioxidanți nonenzimatici (glutacionul, acidul ascorbic (vitamina C), α -tocoferolul (vitamina E) și lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL- C)). Cel mai testat antioxidant în studiile clinice este vitamina E care reduce oxidarea LDL-C.

Superoxid dismutaza (SOD). Procesul de respirație prezintă un fundament de bază a statutului vital, iar oxigenul este sinonim cu viața (figura 1.1 și 1.2). Un fapt mai puțin cunoscut este că nu toți atomii de oxigen sunt suportul vieții, unii fiind distructivi pentru celulele noastre. Aceștea din urmă constituie grupul "radicalilor liberi", cunoscuți și ca "radicalii liberi de oxigen", caracterizați prin prezența în structura moleculară a unui electron nepereche. Numiți și "superoxid", ei pot distruge celulele. Prima linie de apărare a organismului împotriva acestor radicali superoxid liberi este enzima cunoscută sub numele de "superoxid dismutaza" (SOD), considerată cel mai eficient antioxidant. Superoxid dismutaza reprezintă o proteină fabricată de către organism. Importanța ei în protecția celulelor umane este extrem de mare, ea ținând sub

control radicalii de oxigen. În procesul de eliminare din organism a radicalilor liberi, SOD are nevoie de enzima numită "catalaza" (CAT) pentru îndepărtarea moleculelor de peroxid de hidrogen - subprodusul reacțiilor generate de SOD. Similar cu SOD, CAT este abundentă în organism. Integrată în toate celulele roșii din sânge, CAT îndepărtează peroxidul de hidrogen din țesuturi, prevenind atât deteriorarea celulelor, cât și, mai important, formarea altor radicali liberi, mai toxici. În natură și în organismele vii SOD și CAT întotdeauna coexistă. Interacțiunea naturală, sinergia, dintre aceste două enzime antioxidante constituie cel mai eficient sistem de control al radicalilor liberi în corpul nostru. Deficitul în SOD/CAT este un factor nutritiv notoriu în cele mai multe procese inflamatoare. Având în vedere legătura strânsă dintre radicalii liberi și multe probleme de sănătate, sunt salutare suplimentele care sporesc activitatea tandemului SOD/CAT în organism [41, 67, 94, 119, 175, 181].

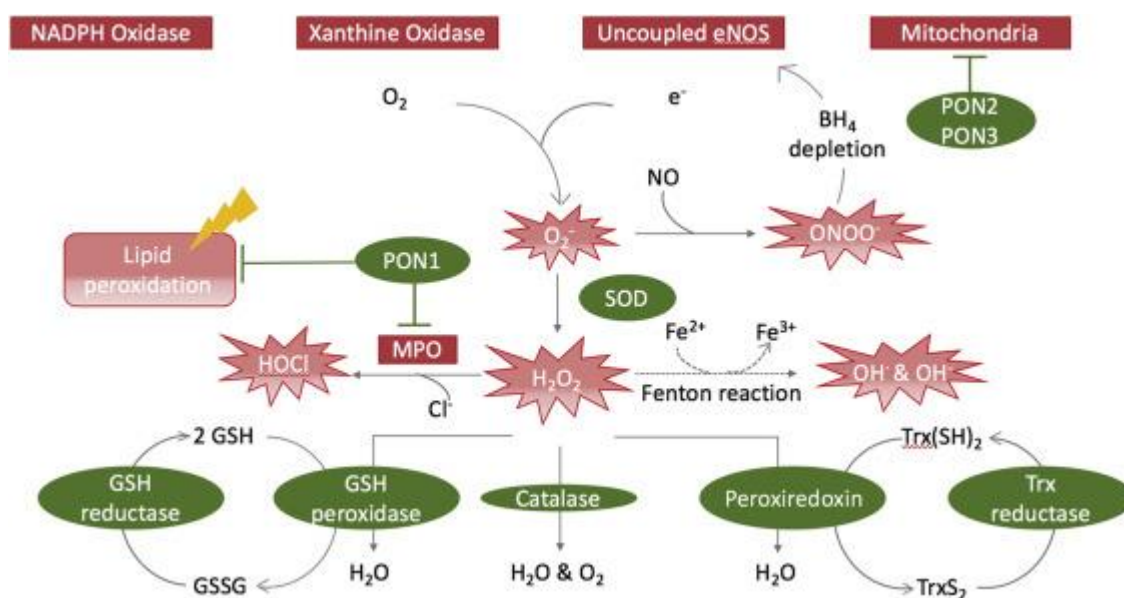


Fig. 1.1. Mecanismele stresului oxidativ în patologia cardiovasculară [după Münzel, T, Camici, G, Maack, C. et al. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul, 70 (2) 212–229. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.035>]

Catalaza (CAT). Este o enzimă universală, prezentă în toate microorganismele aerobe, în celulele plantelor și animalelor. Detaliat a fost studiată catalaza din drojdie și cea din țesuturile animale (figura 1.2). În celulă este localizată exclusiv în peroxizomii majorității celulelor, fiind, alături de alte 2 enzime (fumaraza și acetilcolinesteraza), unul dintre cei mai eficienți catalizatori, participând la reacțiile esențiale pentru viață [16, 33, 42, 116, 140]. Astfel, catalaza asigură neutralizarea peroxidului de hidrogen, un oxidant puternic, toxic pentru celule, descompunându-l

($2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$) sau folosindu-l pentru a oxida toxine precum fenolii, acidul formic, formaldehida și enolii.

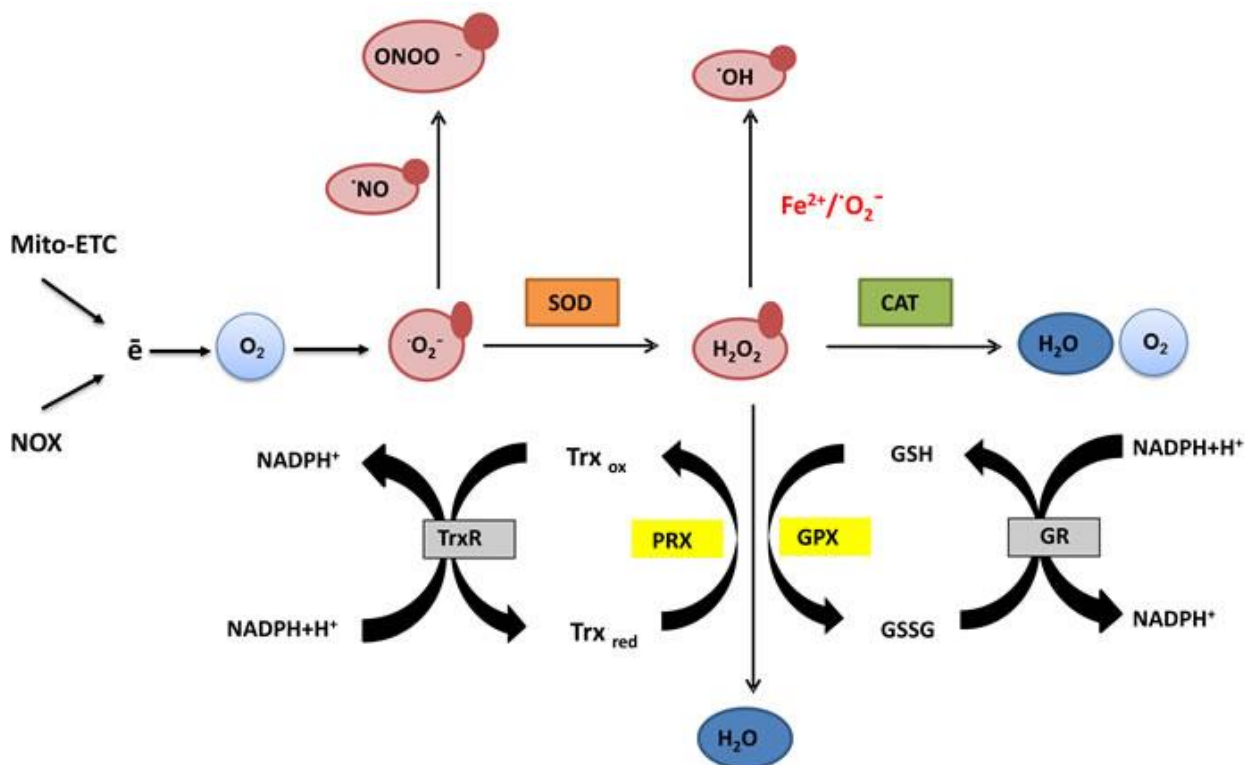


Fig. 1.2. Rolul catalazei și superoxidismutazei în stresului oxidativ în patologia cardiovasculară [după Modi, H.R.; Musyaju, S.; Ratcliffe, M.; Shear, D.A.; Scultetus, A.H.; Pandya, J.D. Mitochondria-Targeted Antioxidant Therapeutics for Traumatic Brain Injury. *Antioxidants* 2024, 13, 303. <https://doi.org/10.3390/antiox13030303> <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/3/303>]

Dialdehida malonică (DAM). Este o aldehydă endogenă, produsul final al descompunerii enzimatic sau neenzimatic a acidului arahidonic și a acizilor grași polinesaturați. DAM enzimatică este bine cunoscută, dar funcțiile sale biologice și dependența de doză nu au fost elucidate cu toate că DAM este mult mai stabilă chimic și cu membrană mai permeabilă decât alte SRO [19, 21, 65, 143]. Referitor la DAM neenzimatică se crede că se produce în condiții de stres oxidativ și că reacționează cu grupările amino ale proteinelor și ale acizilor nucleici, dereglându-le structura și funcția. Producția excesivă de DAM este asociată cu diferite stări patologice. Rolul dialdehidei malonice se rezumă nu numai la funcția sa fiziologică de protecție, ca moleculă de semnalizare a stimulării expresiei genelor și a supraviețuirii celulare, dar și la rolul citotoxic de a inhiba expresia genelor și de a promova moartea celulelor. Trialul VISION a randomizat pacienții cu hipercolesterolemie cărora li s-a administrat timp de 12 luni pitavastatină și atorvastatină. În grupele analizate, dialdehida malonică a scăzut cu 13% în cazul pitavastatinei și cu 0,7% ($p = 0,04$) a atorvastatinei [7, 133, 156, 161].

Albumina ischemic modificată (AIM). Este un marker relativ nou pentru evaluarea pacienților cu ischemie cardiacă. Rolul său potențial în evenimentele ischemice non-cardiace nu sunt pe deplin elucidate (figura 1.3). Pentru evaluarea utilității AIM în diagnosticarea sindroamelor coronariene acute (SCA) s-a efectuat un studiu de estimare a rolului AIM în diagnosticul de ischemie non-cardiacă, în paralel cu troponina T (TnT). Rezultatele determinării nivelului seric al AIM la 89 de pacienți, care s-au prezentat la camera de gardă cu dureri în piept, au arătat că AIM este un marker util în diagnosticarea SCA. O relație semnificativă între TnT și IMA nu a fost constatată, ceea ce indică că ambii biomarkeri sunt informativi pentru prezența SCA ($p=0,028$) și pot fi utili pentru triajul pacienților care se prezintă la camera de gardă cu durere în piept. AIM a fost ușor crescută la pacienții cu simptome de accident vascular cerebral, sugerând că acesta ar trebui să fie considerat un marker al evenimentelor ischemice acute și nu specifice pentru ischemie cardiacă [84, 97, 134, 149]. Există o relație semnificativă între rezultatele TnT (o măsură de necroză miocardică) și AIM (o măsură de ischemie) în evaluarea pacienților cu SCA [120, 129, 132, 160].

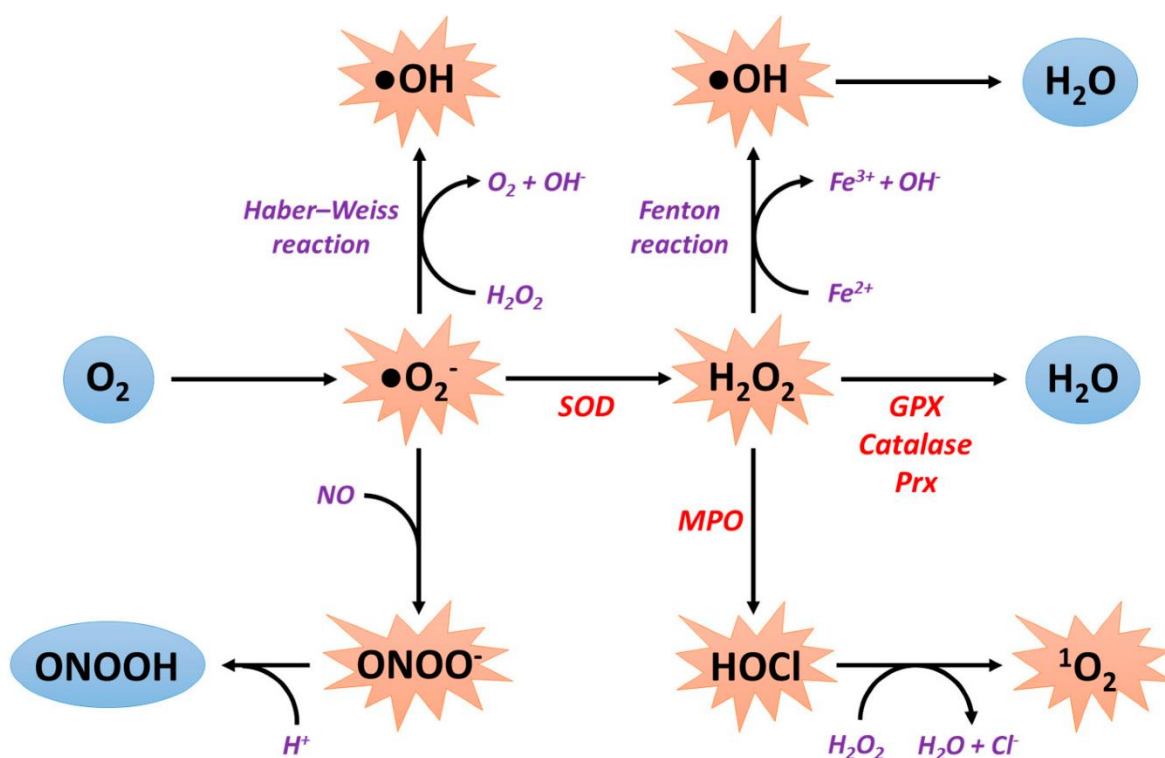


Fig. 1.3. Radicalii liberi în stresului oxidativ în patologia cardiovasculară [după Dubois-Deruy, E.; Peugnet, V.; Turkieh, A.; Pinet, F. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants* 2020, 9, 864. <https://doi.org/10.3390/antiox9090864> <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/9/864>]

AIM este extrem de sensibilă pentru identificarea SCA și, în combinație cu electrocardiograma, are o valoare predictivă negativă. Capacitatea de a detecta ischemia în faza distrugerii miocitelor ar permite luarea unor decizii de management mai devreme și mai precis pentru pacienții suspecți de a avea ischemie cardiacă decât este posibil în prezent pe baza troponinei serice, creatinfosfokinazei-MB sau a valorilor mioglobinei. Studii anterioare au demonstrat că creșterea nivelurilor AIM precede creșterea troponinei cardiace la pacienții cu ischemie cardiacă [117, 144, 169]. Albumina serică umană este un gunoier pentru ionii metalici bivalenți, de aceea în ischemie poate avea loc schimbarea abilității regiunii N-terminale a albuminei de a lega ionii metalelor de tranziție. Aceste modificări ar putea fi legate de producerea de specii reactive de oxigen în timpul ischemiei și reperfuziei, hipoxiei, acidozei.

Fluxul sanguin redus datorită rupturii plăcii aterosclerotice rezultă cu insuficiență de oxigen pentru țesut (1) provocând un pH mai mic (2). Cupru (Cu^{++}) este eliberat de la site-urile slabe cu caracter obligatoriu pe proteinele plasmatică (3). Metalul este legat la capătul N-terminal. În prezența acidului ascorbic, Cu^{++} este convertit la Cu^{+} (4). Cu^{+} reacționează cu oxigenul pentru a forma radicalii superoxid O_2^- (5). Superoxid dismutaza (SOD) dismutază O_2^- , formând peroxid de hidrogen (H_2O_2) (6). În mod normal, peroxidul de hidrogen este inofensiv degradat în apă și oxigen prin acțiunea la a doua enzimă, catalaza. Cu toate acestea, în prezența de metale cum ar fi cupru sau fier, H_2O_2 suferă o reacție Fenton, formând radicalii liberi hidroxil (OH^-) (7). Cupru liber (Cu^{++}) este atras de albumina umană, la care acesta se leagă strâns la capătul N-terminal. OH^- este foarte reactiv și capabil să aducă daune asupra acizilor nucleici, lipidelor și proteinelor, inclusiv albuminei. Locul de deteriorare este capătul N-terminal, unde radicalul OH^- alterează aminoacizii (8). Albumina modificată este incapabilă de legare cu Cu^{++} . Cupru este eliberat de pe albumină (9), în cazul în care acesta poate fi reluat de N-terminalul unei alte albumine într-o reacție în lanț, astfel încât procesul de legare de albumină și formarea de radical OH^- se repetă. Au fost raportate cazuri de AIM ridicată în conformitate cu alte condiții în care ischemia cardiacă și troponina elevată poate apărea: accidentul vascular cerebral acut, embolia pulmonară, politraumatisme, în stadiu terminal al bolilor renale, chirurgia vasculară sau nonvasculară [13, 70, 98, 146]. Pacienții cu diabet zaharat tip 2, care demonstrează un control glicemic insuficient, au concentrații mai mari de AIM decât cei cu un control glicemic adecvat [122, 137, 164, 171]. Recent, într-un studiu s-a demonstrat asocierea pozitivă în creșterea nivelului markerilor stresului oxidativ și a inflamației (PCR-hs) la pacienții cu diabet zaharat [45, 96, 123, 167]. Mecanismele de generare AIM rămân inexplicabile. S-a sugerat că AIM este de fapt un marker al stresului oxidativ și în 30% condițiile asociate cu AIM ridicat poate fi asociat cu alți

markeri ai stresului oxidativ. Modificările concentrației AIM s-au produs în timpul ischemiei produsă de angioplastie. Studiile clinice indică faptul că AIM pare să ofere la admitere un test timpuriu, care poate fi combinat cu datele electrocardiografice și determinarea troponinei cardiace pentru excluderea sindromului coronarian acut. AIM este un predictor independent de rezultate negative pe termen scurt și lung la pacienții cu durere toracică acută. Cu toate acestea, acest test este relativ nou și cu multe incertitudini. Măsurarea AIM rămâne singurul biomarker clinic actual care poate fi utilizat pentru diagnosticarea pacienților suspecți de ischemie cardiacă [32, 33, 39, 85, 138, 142, 176, 180].

Disfuncția endotelială este considerată unul dintre evenimentele cheie în declanșarea procesului de ateroscleroză, caracterizată prin reducerea disponibilității **oxidului nitric (NO)**. Celulele musculare netede induc creșterea GMP-ciclic intracelular și vasorelaxarea, jucând un rol major în reglarea tonusului vascular, opunându-se acțiunilor vasoconstrictoare unor așa factori ca endotelina-1 [1, 23, 95, 100]. NO este de asemenea implicat în reglarea altor procese precum agregarea trombocitelor și adeziunea leucocitelor, contribuind astfel la homeostaza vasculară (figura 1.4).

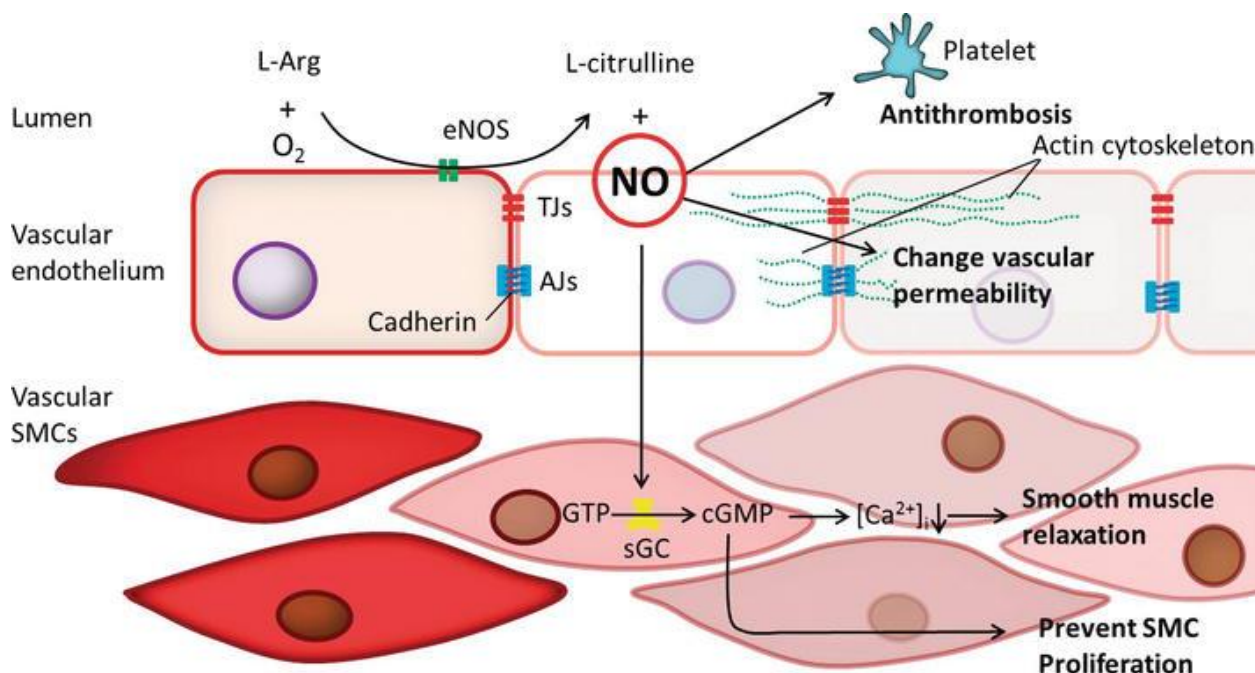


Fig. 1.4. Efectele fiziologice ale NO endogen prin inhibarea agregării trombocitelor, reglarea proliferării celulelor musculare netede, modularea răspunsului imun, participarea la transmiterea semnalului neuronal și inducerea vasodilatației [după Nitric Oxide and Oxidative Stress-Mediated Cardiovascular Functionality: From Molecular Mechanism to Cardiovascular Disease Weilue He, Maria Paula Kwesiga, Eyerusalem Gebreyesus and Sijia Liu <https://www.intechopen.com/chapters/65637>].

Sursa enzimatică majoră de NO la nivelul vaselor sanguine este oxid nitric sintetaza (eNOS), conținută predominant în celulele endoteliale. eNOS este un complex homodimer care utilizează L-arginina și oxigenul molecular (O₂) ca substrat pentru a produce NO și L-citrulina [18, 32, 33, 44, 99, 170].

Procesul este realizat prin transferul de electroni, folosind NADPH ca un donator de la flavonoizi ai domeniului reductazei pe unul monodimer la domeniul oxidazei, care conține siteul activ de fier. Prezența de calmodulină, care este activată prin legarea de calciu, crește rata fluxului de electroni. La site-ul hem, electronii sunt utilizați pentru a reduce și a activa O₂, utilizat, la rândul său, pentru a produce NO prin oxidarea în două etape a L-argininei. Acest proces necesită legarea eNOS de tetrahidrobiopterină (BH₄), cofactor de tip vitaminic. Când BH₄ este legată de eNOS, enzima este considerată "cuplată". Cuplarea eNOS este esențială pentru funcția fiziologică a vasului uman (figura 1.3 și 1.5).

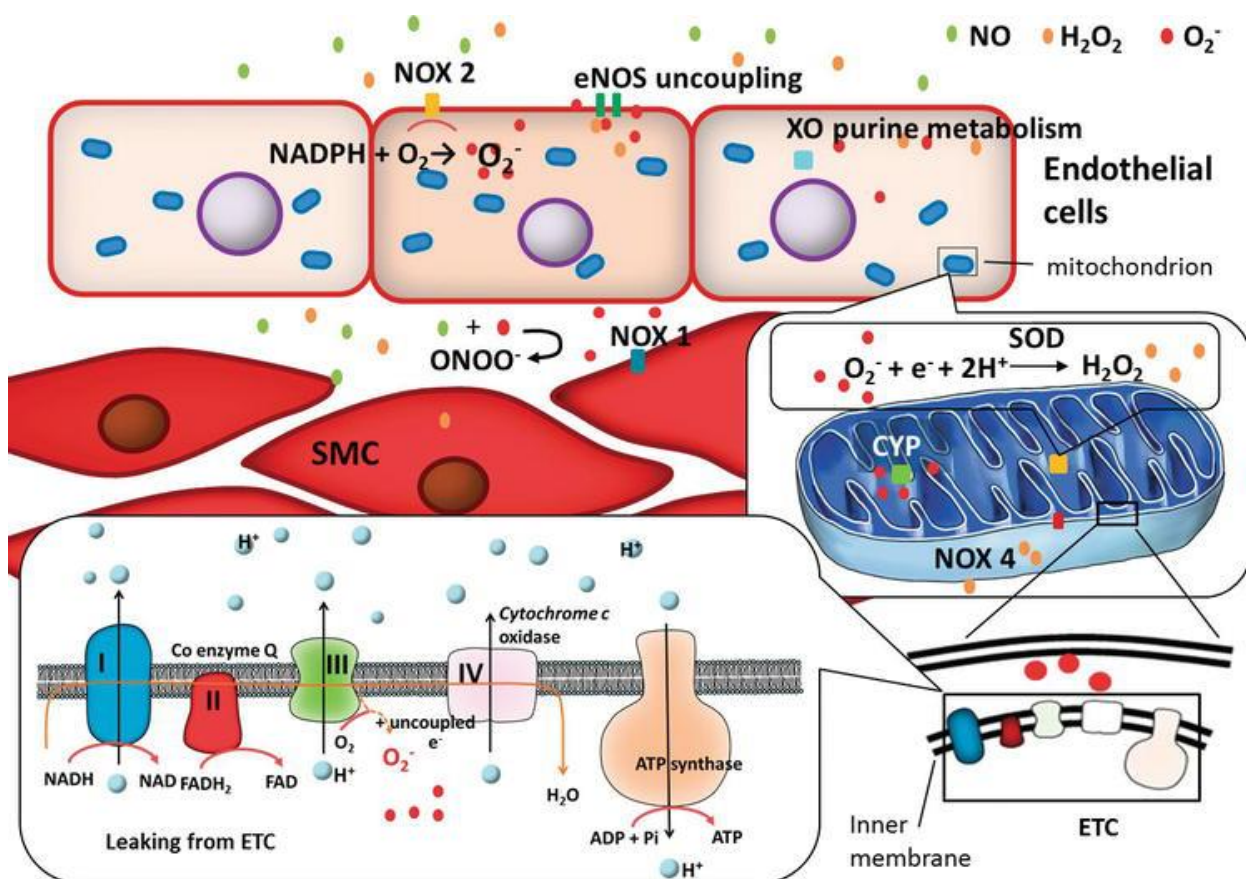


Fig. 1.5. Sursa majoră de specii reactive de oxigen (ROS) și specii nitrogen reactive (RNS) la nivelul țesutului cardiac [după He W., Kwesiga M- P., Gebreyesus E., Liu S. Nitric Oxide and Oxidative Stress-Mediated Cardiovascular Functionality: From Molecular Mechanism to Cardiovascular Disease. DOI: 10.5772/intechopen.82556].

Degradarea BH4 de către SRO, mai ales de peroxinitrit (ONOO-), duce la "decuplarea" enzimei. În absența BH4, fluxul de electroni în interiorul eNOS este perturbat, incitând eNOS-ul să convertească O₂ în superoxid (O₂⁻). O₂⁻ reacționează cu NO formând ONOO-, care poate oxida în continuare BH4, cu formarea unui cerc vicios de eNOS decuplat.

Ca rezultat producția de NO scade, ceea ce inhibă vasorelaxarea, tulbură homeostaza vasculară, generând în final disfuncția endotelială. ONOO- are și alte roluri bine stabilite: oxidarea lipoproteinelor cu densitate mică, nitrarea diferitor componente celulare și inducerea apoptozei celulare și chiar a necrozei la concentrații mari. Un alt mecanism, prin care funcția eNOS este negativ afectată, este efectul inhibitorului endogen al eNOS - dimetilarginin asimetric (ADMA), un produs secundar al metabolismului proteic, al metilării resturilor L-argininei, producția sa crescând în prezența de LDL-C [32, 54, 59, 83, 104]. Disfuncția endotelială și dezechilibrul dintre oxidul nitric (NO) și speciile reactive de oxigen în endoteliul vascular sunt primii pași importanți în aterogeneză, o problemă majoră de sănătate socio-economică. Studii pe animale au arătat că statinele ameliorează disfuncția endotelială prin suprimarea activității pro-oxidante (de ex., a NADPH oxidaza) și a căilor proinflamatoare din endoteliu, crescând, în același timp, sinteza de NO. La moment mecanismele acestor acțiuni ale statinelor sunt doar parțial studiate. Elucidarea lor poate duce la strategii terapeutice noi de ameliorare a disfuncției endoteliale în vederea prevenirii și tratamentul bolilor CVS [26, 34, 53, 79, 128]. Prejudiciul endotelial contribuie la inițierea procesului de aterogeneză. Disfuncția endotelială, o manifestare timpurie a unui astfel de prejudiciu, este asociată cu o vasoconstricție paradoxală la acetilcolină din cauza afectării sintezei, eliberării și activității a derivatului din endoteliu a oxidului nitric (NO). Anormalele răspunsuri vasomotorii dependente de endoteliu, prezic progresia pe termen lung a aterosclerozei și evenimentelor coronariene asociate, precum și a evenimentelor la scurt timp după o intervenție chirurgicală vasculară [33, 81, 105, 131]. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că abilitatea statinelor de a îmbunătăți disfuncția endotelială, un efect de clasă, a primit multă atenție în ultimii ani [27, 55, 82, 106].

Citoprotectoarele posibil ameliorează disfuncția endotelială în parte prin reducerea LDL-colesterolului; prin reglarea eNOS, care poate fi mediată prin creșterea nivelului LDL-C de caveolin-1, un inhibitor major al activității eNOS. Astfel, tratamentul cu citoprotectoare, probabil, pe termen lung îmbunătățește funcția endotelială la pacienții cu ateroscleroză. Având în vedere rolul central jucat de LDL-C oxidat în aterogeneză, efectul antioxidant al terapiei cu citoprotective prezintă interes major. Particulele LDL-C oxidate sunt încărcate negativ.

1.3. Tratamentul farmacologic al anginei pectorale stabile

În conformitate cu scopurile tratamentului anginei pectorale de efort stabile, farmacoterapia maladiei respective se subdivizează în tratamentul medicamentos orientat spre îmbunătățirea prognosticului maladiei, tratamentul medicamentos orientat spre înlăturarea simptomelor bolii (tratamentul antianginos) și farmacoterapia situațiilor speciale (sindromului X și anginei pectorale vasospastice). Preparatele medicamentoase, ce îmbunătățesc prognosticul bolnavilor cu angină pectorală, se recomandă tuturor pacienților cu angină pectorală, în lipsa contraindicațiilor.

Recomandările farmacoterapeutice, ce ameliorează prognosticul, la pacienții cu angină pectorală stabilă:

Clasa I.

1. Aspirina 75 mg/zi tuturor pacienților în lipsa contraindicațiilor (hemoragie gastrointestinală activă, hipersensibilitate sau intoleranță la aspirină) (nivel de evidență – A).
2. Statinele tuturor pacienților cu angină pectorală stabilă de efort (A).
3. Inhibitorii ECA tuturor pacienților cu angină pectorală și diagnostic confirmat de boală cardiacă coronariană (B).
4. Clopidogrel drept alternativă aspirinei, la pacienții cu angină pectorală stabilă, care nu pot administra aspirină, spre exemplu, din cauza alergiei (B).
5. Statinele în doze mari în caz de risc înalt de mortalitate cardiovasculară (mai mare de 2% anual) la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort confirmată (B).

Clasa IIb.

1. Fibrati în caz de nivel scăzut a lipoproteidelor cu densitate înaltă sau nivel înalt al trigliceridelor la pacienți cu diabet zaharat sau sindrom metabolic (B).

Recomandările pentru terapia antianginoasă și/sau antiischemică la pacienții cu angină pectorală stabilă:

Clasa I.

1. Nitroglicerina cu durată scurtă de acțiune pentru cuparea acceselor de angină pectorală și profilaxia situațională (pacienții trebuie să primească instrucțiuni adecvate despre utilizarea nitroglicerinei) (nivel de evidență – B).
2. Aprecierea eficacității beta-1-adrenoblocatorilor și titrarea dozei până la cea maximală terapeutică; aprecierea raționalității administrării preparatelor cu durată lungă de acțiune (A).

3. În caz de toleranță redusă și eficacitate slabă a beta-adrenoblocantelor, a se indica monoterapie cu antagoniști de calciu (A), sau nitrat cu durată lungă de acțiune (C).
4. Dacă monoterapia cu beta-adrenoblocante nu este suficient de eficientă, a se adăuga un antagonist dihidropiridinic de calciu (B).

Clasa IIa.

1. În caz de toleranță redusă a beta-adrenoblocantelor, a se indica un inhibitor al canalelor I_f ale nodului sinusal – ivabradina (B).
2. Dacă monoterapia cu antagoniștii de calciu sau terapia combinată cu antagoniștii de calciu și beta-adrenoblocante este inefficientă, a se înlocui antagonistul de calciu cu un nitrat cu durată lungă de acțiune. A se evita dezvoltarea toleranței la nitrați (C).

Clasa IIb.

1. Preparatele cu acțiune tip metabolic (trimetazidin MB) pot fi indicate pentru întărirea eficacității antianginoase a remediilor standarde sau în calitate de alternativă a lor în caz de intoleranță sau contraindicații pentru administrare.

În recomandările SRC este prezentată detaliat argumentarea patogenetică a necesității utilizării remediilor de fond pentru tratamentul anginei pectorale de efort – antiagregantelor, statinelor, inhibitorilor ECA, beta-adrenoblocantelor, antagoniștilor de calciu, nitraților [36, 61, 135], motiv pentru care nu ne vom reține la acest moment. În același timp, despre preparatele de tip metabolic se vorbește destul de succint, ce presupune necesitatea unei descrieri mai detaliate a mecanismului lor de acțiune.

1.4. Argumentarea patogenetică a raționalității utilizării corectorilor metabolici în tratamentul patologiei cardiace

Funcționarea deplină a organismului se bazează pe o sursă de energie adecvată. "Stațiile" energetice ale celulelor - mitocondriile - sunt situate în zonele cu cea mai mare cerere energetică și sânt sintetizate suplimentar în caz de creștere a consumului de energie [24, 66, 76, 103]. Prin furnizarea celulei cu energie, mitocondriile integrează procesele de catabolism și anabolism, menținând o interrelație dinamică a metabolismului. Mitocondriile sunt cei mai importanți regulatori ai homeostaziei calciului și echilibrului acido-bazic a celulei, nivelului de producție unor astfel de regulatori ai activității celulelor, cum ar fi radicalii liberi și oxidul nitric, sunt implicate în biotransformarea xenobioticelor. Interacțiunile de semnalizare în sistemul celulă - mitocondrii sânt efectuate prin intermediul potențialelor membranare, metaboliților (macroergi, substraturi, etc.), substanțelor, ce iau parte în reglarea neuroendocrină (catecolamine, indolamine, hormonii

tiroidieni, ș. a.), cationilor calciului și, posibil, radicalilor liberi și oxidului nitric [115, 151, 154, 159, 176, 179]. Integrarea metabólico-funcțională profundă a mitocondriilor cu sistemele celulare de susținere a vieții presupune dependența tuturor sistemelor organismului de statutul mitocondriilor. Substanțele, ce influențează asupra procesului de fosforilare oxidativă, sunt toxice puternice, și în mecanismele de toxicitate a multor xenobiotice, inclusiv a substanțelor medicamentoase, un rol considerabil îl joacă dereglarea proceselor mitocondriale [43, 168, 171]. Lezarea mitocondriilor se află la baza diferitor maladii și îmbătrânirii precoce [51, 68, 121].

Studiile fundamentale și aplicate ale metabolismului energetic, organelor și sistemelor de importanță vitală în normă și stări patologice au arătat posibilitatea de a susține integritatea morfo-funcțională a mitocondriilor prin intervenția cu mijloace farmacologice, au permis formularea prevederilor de bază a farmacologiei bioenergetice. La cercetarea diferitor stări patologice (stres, convulsii, intoxicații de geneză diferită, ischemia miocardică și cerebrală, hipoxia, suprasolicitățile fizice) este indicată necesitate și posibilitatea influențării farmacologice argumentate patogenetic cu scop de profilaxie sau tratament ale leziunilor în curs de dezvoltare [48, 73, 124].

În caz de dezvoltare a afecțiunilor cardiace – CPI, hipertensiunii, insuficienței cardiace, se modifică substratul aportului energetic cardiac, ce este reflectat de către procesul de adaptare cardiacă la condițiile de deficit energetic [2, 25, 96, 134]. Astfel, în caz de aport suficient de oxigen, substratul energetic de bază în cordul unei persoane adulte sânt acizii grași. În caz de ischemie miocardică, toate mecanismele adaptative metabolice sânt orientate spre trecerea metabolismului energetic de la utilizarea acizilor grași la utilizarea carbohidraților [4, 31, 34]. În condiții de insuficiență de oxigen, celulei îi este mai convenabilă oxidarea glucozei decât a acizilor grași, deoarece acest proces necesită o cantitate mai mică de oxigen [71, 166].

Se consideră, că în condiții de ischemie oxidarea sporită a glucozei asigură restabilirea capacității contractile a cordului în condiții post-ischemice [52, 78, 102, 135]. O manifestare deosebit de importantă clinic a zonei ischemice este disfuncția ei sistolică sau diastolică [3, 56, 140, 163].

Un rol decisiv în determinarea caracterului disfuncției ischemice a cordului (hibernare, stunning) joacă modificările metabolismului energetic în celulele miocardice ale zonei ischemice, mai întâi de toate în cardiomiocite, funcția cărora depinde în măsură mai mare de aportul de oxigen [11, 125, 147]. În caz de ischemie subită a miocardului este sistată sinteza de ATP în mitocondrii, iar în celule are loc reducerea rapidă a nivelului de creatinfosfat, și ulterior, a ATP-ului. Aprovizionarea insuficientă se reflectă diferit asupra organelor celulare. Îndeosebi are loc dereglarea funcției aparatului contractil – consumatorul de bază al energiei [28, 47, 80, 111].

Rezultatul este determinat de starea metabolismului energetic al celulelor, în special de integritatea lanțului mitocondrial electrono-transportator – producătorul de bază al ATP [29, 153, 158]. Este cunoscută teoria lui Jh.Gladmman despre relația cauzală a hipertensiunii esențiale cu dereglarea energogenezei mitocondriale, reducerii sintezei de ATP și deficitul energetic tisular. Dereglările menționate în metabolismul energetic sânt generate pe fonul dereglărilor generalizate a reglării membranare de distribuire intracelulară a calciului, ce duc la suprasolicitarea cu calciu a mitocondriilor și reducerii sintezei de către ele a ATP-ului [49, 107, 126].

Ischemia miocardului, hipertensiunea arterială dereglează funcțiile și integritatea membranelor celulare [7]. Are loc o reorganizarea a componenței lipidice membranare, care este modulată de două mecanisme de bază: sinteza de fosfolipide și “remodelarea” fosfolipidelor membranare prin intermediul transferului de acizi grași. Se determină degradarea accelerată a fosfolipidelor membranelor celulare, care, în esență, reprezintă limita între dereglările reversibile și ireversibile [50, 74, 101]. Treptat, dereglările metabolice ce se acumulează, pot deveni cauza dezorganizării structurale a miocardului [38, 63, 114]. Modificările descrise ale metabolismului energetic și modificările structurale ale miocardului ce le acompaniază în condiții de ischemie miocardică, justifică necesitatea corecției metabolismului intracelular [40, 107, 136, 159]. Drept țintă de intervenție a cardiocitoprotectorilor se consideră a fi mitocondriile, micșorarea permeabilității membranelor lor contribuind la restabilirea schimbului energetic [75, 109, 130].

Conform părerii unor savanți [36, 93, 157, 164, 175, 178] există deosebiri între noțiunile de “terapie metabolică” și “corecția metabolismului”. Terapia metabolică presupune tratamentul cu metaboliți. Eficacitatea acestei abordări este limitată deoarece, cu excepția glucozei, ionilor metalelor și insulinei, parenteral este imposibil de a administra cantitatea necesară de substrat pentru a asigura viabilitatea celulară în măsură deplină. Corecția metabolismului se realizează cu ajutorul inhibitorilor sau activatorilor enzimatici. Corectorii metabolismului inhibă enzimele hiperactive sau restabilesc activitatea enzimelor blocate, în același timp fără a fi substrat pentru reacțiile biochimice. Din acest motiv folosirea dozelor relativ mici ale corectorilor metabolismului contribuie la normalizarea homeostaziei și eficacității înalte a tratamentului.

Pentru reducerea consumului de oxigen în procesul de producere a energie se formează inhibitori parțiali ai oxidării acizilor grași (p-POX inhibitors). Preparatele din prima generație (carnitina, trimetazidina, ranolazina) limitează viteza de oxidare a acizilor grași din interiorul mitocondriilor, iar preparatele din a doua generație (meldoniu, etomoxir) limitează transportul acizilor grași prin membrane. Inhibiția oxidării acizilor grași forțează celulele spre căutarea altor modalități de utilizare a surselor alternative de producere a energie – metabolizarea glucidelor. În

timpul oxidării glucozei, spre deosebire de beta – oxidarea acizilor grași liberi, randamentul producerii de ATP per moleculă de oxigen consumată este cu 12 – 13 % mai mare. Prin urmare, metabolizarea glucozei permite celulelor de a economisi oxigen. Grație acestor posibilități de corecție a metabolismului energetic în cardiomiocite, inhibitorii p-P0X sunt cercetați pe larg și utilizați în condiții de ischemie miocardică [41, 98, 102, 117, 155].

Una din cele mai importante realizări în domeniul citoprotecției miocardului este crearea și introducerea în practica clinică a trimetazidinei, și anume de la acest eveniment ia început a treia cale reală de tratament al pacienților cu CPI – utilizarea preparatelor care măresc toleranța miocardului către ischemie [12, 54, 87, 92]. Datorită comutării metabolismului energetic de la un substrat oxidativ (acizii grași) la altul (glucoza), trimetazidina previne dezvoltarea acidozei intracelulare și menține activitatea funcțională a mitocondriilor, ceea ce în final determină protecția celulelor miocardului ischemizat și mărește potențialul lor energetic și contractil [14, 51, 69, 112, 177]. Trimetazidina nu are influență asupra hemodinamicii și poate fi combinată cu terapia antianginoasă standard. Acțiunea antiischemică a trimetazidinei a fost demonstrată în un rând de studii multicentrice: european – TEMS (1994), polonez – Trimpol II (2001), ruse – TACT (2002), TRIUMF (2003), PRIMA (2011), dar și de asemenea în un rând de alte studii clinice [54, 76].

În baza rezultatelor studiilor menționate, trimetazidina a fost recomandată de către Societatea Europeană a Cardiologilor (2006) și Societății Americane a Inimii (2002) pentru tratamentul combinat al anginei pectorale de efort stabile împreună cu remediile antiischemice tradiționale, cu scopul de potențare a efectului antianginos [55, 67, 96, 108]. Preparatul poate fi ușor asociat cu remediile tratamentului de fond – beta – adrenoblocante [15-19, 56, 98] și inhibitorii ECA [6, 89, 107], are eficacitate preferențială la pacienții cu diabet zaharat concomitent [51, 89, 93, 108]. În afară de aceasta, a fost depistată influența pozitivă a preparatului asupra formelor de disfuncție miocardică asociate cu ischemia: stunning, hibernare, precondiționare [44, 67, 112], cât și capacitatea trimetazidinei de a spori toleranța la eforturi fizice [38,64, 89, 114]. Meta – analiza studiilor de eficacitate a trimetazidinei în insuficiența cardiacă cronică a arătat prezența unui impact pozitiv a acestui preparat asupra remodelării și funcției miocardului [66, 91, 115, 141]. Există relatări despre efectul antiinflamator al trimetazidinei la pacienții cu cardiomiopatie ischemică dilatativă [22, 47, 72], despre fezabilitatea farmaco-economică a administrării ei la pacienții, supuși bypass-ului coronarian [32, 57, 82, 107]. Totuși, în mecanismul de acțiune a trimetazidinei se află o limitare pentru utilizarea acestui preparat în stări critice (în sindrom dolo acut, infarct miocardic), deoarece trimetazidina, comparativ cu meldoniu, nu previne acumularea acizilor grași liberi în mitocondrii, iar în concentrații înalte a ultimelor,

activitatea preparatului este sistată complet [11, 114, 139, 165]. Drept dovadă celor spuse ne servesc rezultatele studiului european multicentric de scară largă EM1P-PK (2000): includerea trimetazidinei în tratamentul complex al infarctului miocardic nu a influențat asupra indexului de mortalitate, și mai mult decât atât, printre bolnavii ce primeau tratament trombolitic, în grupul trimetazidinei s-a observat chiar o tendință spre mortalitate sporită [48, 71, 94, 145].

În institutul leton de sinteză organică a fost sintetizat în anul 1976 de către academicianul Kalvinșem I. împreună cu colaboratorii săi, “citoprotectori de a doua generație” – meldoniuul, care posedă unele avantaje comparativ cu prima generație în ceea ce privește atât mecanismul de acțiune, cât și efectul clinic [127, 148, 150]. Astfel, meldoniuul spre deosebire de trimetazidină stimulează nu doar oxidarea glucozei, dar și altor hexoze, nu duce la acumularea în țesuturi a lactatului și acizilor grași activați, sporește efectul inhibitorilor ECA, acționează independent de concentrația de concentrația acizilor grași, prelungește cu 30% durata vieții animalelor cu infarct miocardic, îmbunătățește indexul de supraviețuire în insuficiența cardiacă cronică experimentală, stimulează ATP-aza calciu-dependență a reticulului sarcoplasmatic, ceea ce îmbunătățește contractilitatea miocardului, induce biosinteza oxidului nitric și micșorează rezistența periferică a vaselor sanguine [40, 89, 152]. Meldoniuul blochează biosinteza carnitinei din gamma-butirobetaină. Micșorarea concentrației carnitinei, transportorului acizilor grași prin membranele mitocondriale, determină efectele economisitoare de oxigen ale preparatului. Sporirea concentrației de gamma-butirobetaină duce la excitarea receptorilor acetilcolinici și stimularea biosintezei de NO [12, 37, 62]. A fost depistată capacitatea meldoniuului de a corija disfuncția mitocondrială, preponderent prin intermediul limitării oxidării până la radicali liberi a lipidelor membranare [91, 116, 141, 167]. De regulă, meldoniuul nu este un remediu utilizat în monoterapia ICC și CPI, dar se folosește în componența tratamentului complex pe larg acceptat al acestor maladii, contribuind la creșterea eficacității lui [88, 112, 136, 158]. Eficacitatea și inofensivitatea meldoniuului la bolnavii cu insuficiență cardiacă moderată pe fon de CPI au fost confirmate în un studiu clinic randomizat, dublu orb, placebo-controlat, care a fost realizat în patru centre medicale [59, 85, 121, 147]. Efectele pozitive a utilizării meldoniuului la pacienții cu infarct miocardic și manifestări ale insuficienței cardiace au fost obținute de asemenea în cercetările efectuate mai mulți savanți [93, 118, 153]. În studiile clinice ale altor autori de asemenea a fost demonstrate efectele coronarodilatator și inotrop pozitiv ale acestui preparat [10, 84, 136, 161], capacitatea meldoniuului de a mări toleranța pacienților la efortul fizic [12, 109, 124, 133], de a reduce instabilitatea electrică a cordului [45, 94, 117, 135, 162], de a mări activitatea de protecție antioxidantă a miocardului [78, 91, 108], de a potența efectele preparatele hipotensive [14, 29, 37,

49, 51, 63], de a îmbunătăți calitatea vieții bolnavilor [22, 65, 84, 99]. Acțiunea insulin-like a meldonului [19, 42, 68, 92], capacitatea sa de a produce o acțiune directă beta-2-adrenosensibilizantă asupra musculaturii netede [70, 95, 120] și de a stimula receptorii acetilcolinici endoteliali [79, 104, 130] extinde posibilitățile de aplicare ale acestui preparat.

Preparatele grupului metabolic se studiază pe larg de către oamenii de știință în aspect comparativ [52, 77, 103, 126]. Astfel, utilizarea citoprotectorilor miocardici (meldonului și trimetazidinei) la pacienții cu angină pectorală de efort în perioadele preoperatorie și postoperatorie ale bypass-ului coronarian reprezintă o direcție importantă [55, 80, 104, 129]. Scopul lucrării științifice și de cercetare menționate constă în studierea influenței meldonului și trimetazidinei asupra evoluției clinice, contractilității generale și locale a miocardului ventriculului stâng, aritmiilor cardiace, leziunilor biochimice ale miocardului și indicilor peroxidării lipidelor la pacienții cu angină pectorală stabilă în perioadele preoperatorii și postoperatorii ale bypass-ului coronarian. Sunt prezentate micșorarea numărului de accese de angină pectorală pe fondul administrării citoprotectorilor în perioada preoperatorie și absența lor în perioada postoperatorie, reducerea numărului dereglărilor de ritm ventriculare, sporirea fracției de ejeecție a ventriculului stâng, micșorarea indexului de contractilitate locală a miocardului. Sunt prezentate dovezile unei eficacități sporite a meldonului comparativ cu trimetazidina privitor la toți parametrii menționați anterior.

Diverse studii sunt dedicate studierii eficacității cardiocitoprotectorilor la pacienții cu insuficiență cardiacă, dezvoltată pe fondul cardiopatiei ischemice, este o direcție actuală importantă [78, 150]. În lucrare sunt analizate efectele clinico-hemodinamice a grupului de preparate – trimetazidina, meldoniuul, fosfocreatina exogenă, cramizolul și olifenul. Este arătată eficacitatea lor în insuficiența cardiacă în anumite situații clinice, este întreprinsă încercarea de prognosticare a rezultatelor tratamentului citoprotector, care, în particular, se dovedește a fi mai eficientă în angina pectorală și ineficientă în aneurismul cardiac. Este reflectată influența pozitivă a preparatelor asupra calității vieții pacienților.

În pofida argumentării patogenetice a utilizării preparatelor metabolice în tratamentul complex al cardiopatiei ischemice, interesul către cardiocitoprotectori este mai caracteristic pentru cliniciști. În străinătate, preparatele ce nu și-au demonstrat efectul său asupra speranței de viață, cu mecanism de acțiune “dubios” sau “filosofic” nu provoacă o încredere deosebită, după cum reiese din frecvența redusă (nu mai mult de 1 %) al indicării remediilor metabolice pentru tratamentul anginei pectorale în țările Europei [27, 51, 76]. În ultimul timp savanții au început a observa eficacitatea ambiguă a acestui grup de preparate, au apărut lucrări ce indică eficacitatea

limitată a preparatelor de ordin metabolic. Din moment ce nu a fost obținută o “panacee”, atitudinea către aceste preparate a devenit una sceptică, dar știința adevărată începe anume acolo, unde există ambiguitate.

1.5. Sinteza la capitolul 1

Administrarea tratamentului citoprotector a devenit o strategie importantă pentru reducerea riscului cardiovascular, atât în prevenția primară, cât și în cea secundară. Citoprotectoarele nu doar oferă beneficii directe, ci au și efecte pleiotrope, influențând funcția vasculară, suprimând ateroscleroza și contribuind la regresia plăcii aterosclerotice. Aceste substanțe acționează și asupra stresului oxidativ, restabilind echilibrul între oxidul nitric și speciile reactive de oxigen în endoteliul vascular. De asemenea, stimulează enzima eNOS, principalul producător de radicali O_2^- , conducând la o creștere a biosintezei oxidului nitric. Tratamentul cu doze înalte de cardiocitoprotectoare a demonstrat capacitatea de a atenua evoluția naturală a aterosclerozei coronariene. Citoprotectoarele manifestă și efecte antiinflamatorii, antitrombotice și inhibă proliferarea celulelor musculare netede, fără a afecta celulele endoteliale. Pretratamentul cu citoprotectoare pare să reducă incidența necrozei miocardice pre- și post-infarct.

2. MATERIAL ȘI METODE – CARACTERISTICA CLINICO-STATUTARĂ ȘI METODOLOGIA CERCETĂRII CARDIOPATIEI ISCHEMICE

2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale grupului de studiu

A fost efectuat un studiu clinic randomizat deschis ce includea 160 de pacienți cu angină pectorală stabilă de efort (117 bărbați și 43 femei) cu vârsta cuprinsă între 37 și 81 ani. Bolnavii au fost înrolați în studiu în cadrul secțiilor cardiologie a IMSP Spitalul Clinic a Ministerului sănătății, IMSP Spitalul Clinic Municipal ”Sf. Arhangel Mihail”. Pacienții randomizat au fost separați în două grupuri: grupul 1 – a inclus 80 de pacienți, care au administrat tratamentul standard ai anginei pectorale de efort și grupul 2 (80 de pacienți) care adăugător la tratamentul standard a anginei pectorale stabile de efort au administrat cardiocitoprotectorul meldoniu. La majoritatea pacienților angina pectorală era asociată cu hipertensiune arterială (HTA) (143 [89,4%]), dereglări de ritm (39 [24,4%]), insuficiență cardiacă cronică (ICC) (151 [94.4 %]), la unii cu diabet zaharat (DZ) tip II (37 [23.1 %]). Vârsta medie a pacienților a fost 59.26 ± 0.74 ani. Pacienții s-au aflat la tratament în staționar în secția de cardiologie în anii 2011 – 2015, continuau tratamentul ambulatoriu. Perioada de supraveghere a inclus – perioada internării în staționar și vizitele active la 3 – 6 – 9 și 12 luni. Fiecărui participant i s-a făcut cunoștință cu programul de cercetare și a semnat un acord informat conform Design-ului studiului (Anexa 1).

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- Prezența tabloului clinic al anginei pectorale de efort
- Maladii concomitente: hipertensiunea arterială esențială, insuficiența cardiacă cronică din stadiile II-III, dereglări de activitate a ritmului cardiac, sechele postinfarct, diabet zaharat tip II.
- Acordul pacientului la participarea în studiu.

Criteriile de excludere a pacienților din studiu au fost:

- Absența tabloului clinic al anginei pectorale de efort,
- Prezența infarctului miocardic acut, insuficienței cardiace acute sau insuficienței cardiace cronice în stadiul IV, hipertensiunii arteriale secundare, insuficienței hepatice sau renale, maladiilor inflamatorii acute cu orice localizare,
- Intervenție asupra cordului suportată recent,
- Lipsa acordului pacientului pentru participare în studiu.

Pacienții au fost divizați în funcție de varianta de farmacoterapie.

La corespunderea criteriilor de includere în studiu și după randomizarea simplă oarbă a pacienților ei erau considerați eligibili pentru perioada ”intent-to-treat”, care prevedea lansarea tratamentului și a evidenței, ulterior, doar pacienții care au tolerat și au efectuat tratamentul inițial deplin de 6 săptămâni erau considerați eligibili pentru a intra în etapa ”per-protocol”.

Diagnosticul de angină pectorală de efort stabilă a fost confirmat după efectuarea evaluării clinice, instrumentale și de laborator, conform recomandărilor Societății Europene a Cardiologilor (SEC) din 2018.

2.2. Procedeele de examinare clinică a grupurilor de studiu

Metodele de examinare clinică (Anexa 6). Au fost determinate astfel de semne clinice a anginei pectorale de efort stabile: **subiective** – dureri retrosternale sau disconfort cu caracter apăsător sau constrictiv și durată de până la 5 minute, deseori cu iradiere în membrul superior stâng, ce apar la efort fizic sau stres emoțional, se cupează prin repaus fizic și/sau administrarea de nitroglicerină (angină pectorală de efort tipică); uneori durerile nu erau atât de tipice, și prin urmare, a fost necesar de a efectua diagnosticul diferențial cu dureri non-cardiace; datele anamnestice, ce pot indica prezența CPI – angină pectorală stabilă de efort și factorilor ei de risc – sindrom dolo îndelungat, infarct miocardic suportat, dereglări de ritm al activității cardiace, hipertensiune arterială îndelungată, fumatul, greutate corporală excesivă, hipodinamie, predispunere ereditară pentru maladii cardiovasculare; date **obiective** – la 19 (12%) au fost depistate semne ale dereglării metabolismului lipidic – xantoame și xantelasme, la 98 (61%) pacienți se ausculta suflu sistolic la apex.

Au fost aplicate metode instrumentale de evaluare și depistate semne obiective a CPI (angină pectorală stabilă de efort) la pacienții examinați (Anexa 8). ECG în repaus a fost efectuată tuturor pacienților, se acorda atenție asupra modificării fazei de repolarizare – denivelării segmentului ST și inversiei undei T drept semne de ischemie miocardică acută (Anexa 7). Astfel de schimbări se determinau în repaus, iar când era posibil de înregistrat ECG în timpul acceselor – se efectua tuturor bolnavilor examinați. La 78 (48.8%) pacienți s-au înregistrat semne de infarct miocardic suportat sub formă de modificări cicatriciale, la 35 (21.9%) pacienți – dereglări de ritm, la 98 (61.3%) – semne de hipertrofie a ventriculului stâng (în legătură cu hipertensiunea arterială concomitentă), la 47 (29.4%) – modificări difuze-distrofice ale miocardului. Electrocardiografia a fost efectuată de câteva ori în staționar, la începutul și sfârșitul perioadei de observație. Radiografia organelor cutiei toracice a fost efectuată în caz de prezență a semnelor clinice de insuficiență cardiacă cronică, în unele cazuri fiind depistate sporirea dimensiunilor cordului, semne congestive

în circuitul mic, calcinoza aortei. Proba ECG de efort (treadmill-test) a fost efectuată la 79 (49.4%) pacienți cu angină pectorală stabilă de efort, cu excepția pacienților cu clasă funcțională III a ICC după NYHA. Criteriul de pozitivitate a probei cu efort fizic a fost considerat apariția subdenivelării segmentului ST și/sau apariția accesului de dureri tipice (Anexa 2). Astfel a fost efectuat diagnosticul diferențial al sindromului algic, stabilit clasa funcțională a anginei pectorale, apreciată toleranța individuală la efortul fizic și eficacitatea măsurilor terapeutice. Monitorizarea continuă timp de 24 ore a ECG a fost efectuată la 23 (14.4%) pacienți pentru precizarea caracterului dereglări de ritm al activității cardiace, în caz de suspexie de ischemie miocardică vasospastică sau silențioasă. Doppler-ecocardiografia a fost efectuată la 152 (95%) din pacienți. Au fost excluse maladiile cardiace necoronarogene – vicii ale valvei aortale și cardiomiopatia hipertrofică, drept cauze ale sindromului dolo.

Coronarangiografia (CAG) (Anexa 5) drept metodă de bază de diagnostic al statutului circuitului coronar a fost efectuată la 96 (60.0%) pacienți. Indicația de bază pentru efectuarea CAG a fost considerată necesitatea determinării posibilității revascularizării miocardice și caracterului viitoare intervenții (intervenții coronare percutane (ICP) și bypass coronarian). Angiografia coronariană a fost efectuată în caz de necesitate de precizare a diagnosticului de angină pectorală la pacienții cu dureri atipice în cutia toracică, pentru diagnosticul posibilelor restenoze peste o anumită perioadă după insuficiența coronariană, pentru precizarea caracterului afectării circuitului coronarian și fluxului sanguin colateral.

Au fost aplicate metode de cercetare de laborator pentru determinarea maladiilor concomitente, cu posibilul impact asupra ischemiei miocardului (Anexa 4). Analiza generală de sânge – hemoglobina, eritrocitele, indicele de culoare – au fost excluse cazurile de anemie drept cauză posibilă a simptomelor ischemiei miocardului și insuficienței circulatorii, leucocitele, formula leucocitară, trombocitele – au fost excluse procesele inflamatorii acute, afecțiunile hematologice; analiza generală a urinei și analiza urinei după Neciporencu – au fost excluse afecțiunilor inflamatorii acute a rinichilor; analiza urinei pentru microalbuminurie – la 111 (69.1%) pacienți a fost determinată microalbuminuria drept marker al afectării circulatorii precoce a parenchimului renal; s-a investigat profilul lipidic al pacienților (colesterol total, LDL, VLDL, HDL, trigliceride, indexul aterogenic) – au fost determinate semne de hipercolesterolemie la 75 (46.9%) pacienți, hipertrigliceridemie la 29 (17.4%) pacienți și hiper-LDL-colesterolemie la 31 (19.3%) pacienți; au fost investigați indicii metabolismului proteic (proteina totală, fracții) – au fost excluse dereglările metabolismului proteic; au fost investigați indicii bilanțului electrolitic – au fost excluse dereglările primare ale metabolismului electrolitic; s-a determinat nivelul glicemiei

a jeun și hemoglobinei glicozilate – la 37 (23.1%) pacienți a fost depistat diabet zaharat tip II; coagulograma – a fost determinată tendința sângelui spre hipercoagulare la 134 (84%) pacienți; s-a efectuat investigarea sângelui pentru prezența indicatorilor de lezare cardiomiocitară (troponine, CK fracția MB), cu scopul de a exclude infarctul miocardic acut.

Printre pacienții examinați de către noi la 58 (35.3%) a fost diagnosticată angina pectorală de efort stabilă, clasa funcțională II, conform clasificării Asociației Canadiene a Cardiologilor [36, 85, 112] (Anexa 3). Drept criteriu al CF II a anginei pectorale a fost considerată limitarea ușoară a activității fizice obișnuite sub formă de apariție a acceselor de angină pectorală în timpul mersului rapid sau urcării scărilor, după masă sau la rece, sau în timpul vânturilor, sau în caz de stres emoțional, sau în primele ore după trezire, în timpul mersului pe o distanță mai mare de 200 metri (două cartiere) pe teren drept sau în timpul urcării scărilor mai mult de un interval în ritm obișnuit în condiții normale.

La 81 (50.7%) pacienți a fost verificată CF III a anginei pectorale de efort. Drept criteriu al CF III a anginei pectorale de efort a fost considerată limitarea considerabilă a activității fizice obișnuite sub forma apariției acceselor de angină pectorală în timpul mersului liniștit pe teren drept pe o distanță de la unul la două cartiere (100 – 200 metri) sau la urcarea pe scări de un interval în ritm obișnuit în condiții normale.

Printre pacienții examinați de către noi, au fost excluse astfel de variante de angină pectorală, așa ca angina pectorală variantă Prinzmetal, angina postinfarct, infarctul miocardic non-Q, angina pectorală ce s-a dezvoltat în cursul a 1-2 luni după efectuarea cu succes a bypass-ului coronarian sau angioplastiei cu balon.

La majoritatea pacienților angina pectorală de efort s-a dezvoltat pe fonul altor forme ale CPI: sechele postinfarct (la 78 [48.8%] pacienți), dereglărilor de ritm (la 39 [24.4%] pacienți), insuficienței cardiace cronice (la 151 [94.4%] pacienți).

Sechelele postinfarct au fost diagnosticate în baza acuzelor pacienților (indicatoare a prezenței dereglărilor de ritm, insuficienței circulatorii, sindromului dolo manifest în trecut), anamnezei (infarct miocardic acut suportat în trecut) datelor metodelor instrumentale de investigație – ECG (prezența modificărilor cicatriciale, dereglărilor de ritm și de conducere), EcoCG (semne de dereglare a contractilității locale – hipo-, dis- și akinezie, formarea de aneurism al cordului cu reducerea globală a contractilității miocardului).

Dereglările de ritm au fost diagnosticate la 39 (24.4%) pacienți, dintre care la 20 (51.3%) a fost determinată fibrilația atrială, la ceilalți – alte forme de aritmii (extrasistoliile supraventriculare și ventriculare) și blocuri intracardiace (ramuri ale fasciculului His).

2.3. Stadializarea insuficienței cardiace la bolnavii cercetați

Insuficiența cardiacă cronică s-a observat practic la toți pacienții drept complicația a cardiopatiei coronariene cronice. La 38 (25.2%) pacienți a fost diagnosticat stadiul clinic II al ICC, care corespunde stadiului secund al clasificării insuficienței circulatorii cronice [26, 33, 89, 107]. La 122 (74.8%) pacienți a fost verificat stadiul clinic III al ICC conform clasificării insuficienței circulatorii cronice.

La toți pacienții evaluați de către noi, ICC s-a dezvoltat după tipul sinistroventricular, ce în mare parte este legat cu asocierea patologiei cardiace – la 143 (89.4%) pacienți s-a evidențiat hipertensiunea arterială (maladia hipertensivă). Particularitatea este că, în boala hipertensivă anume ventriculul stâng lucrează în condiții de postsarcină crescută, în rezultatul căreia se dezvoltă hipertrofia pereților VS. Dereglarea umplerii diastolice reprezintă o manifestare deosebit de timpurie a disfuncției VS la pacienții cu HTA. Ea apare în rezultatul creșterii durității și micșorării distensibilității pereților.

Pe măsura progresării disfuncției diastolice și creșterii presiunii telediastolice în VS apar manifestările congestive în pulmoni [34, 77]. Din alte lucrări de asemenea se menționează apariția semnelor congestive în circuitul mic în disfuncția diastolică a VS [52, 139, 165].

La 81 (51.6%) din pacienții examinați s-a determinat perturbarea funcției diastolice a VS cu păstrarea funcției sistolice a VS. Drept criterii de verificare a disfuncției diastolice a VS de tip I (hipertrofic) au fost considerate următoarele [66, 109, 152]: prezența semnelor clinice de ICC la $FE > 50\%$, scăderea raportului vitezei maxime protodiastolice a fluxului E și vitezei fluxului A, condiționat de sistola atrială, mai jos de 1.0, prelungire perioadei relaxării izovolumetrice (IVRT) mai mult de 90 msec. Tipurile pseudonormal și restrictiv ale disfuncției diastolice nu au fost verificate la pacienții noștri.

La 22 (14.0%) bolnavi, pe fonul dereglării funcției diastolice a VS au fost determinate semne ale reducerii moderate a funcției sistolice, dar nu până la nivelul insuficienței funcționale a VS. Astfel a fost evidențiat varianta mixtă a ICC. Criteriile sale au fost considerate constelația de semne ale disfuncției diastolice de tip I (hipertrofic) și scăderea funcției sistolice a VS – scăderea FE mai jos de 50%, până la 40% și/sau scăderea fracției de scurtare antero-posterioară (ΔS) mai jos de 28%.

Această clasificare se bazează pe aprecierea clinică a prezenței și exprimării limitării statutului funcțional a bolnavilor, adică toleranței lor la efortul fizic zilnic conform criteriilor subiective, obiectivitatea fiind introdusă de către testul cu mers timp de 6 minute, care s-a efectuat

la toți pacienții [56, 115, 129]. Drept criteriu al clasei funcționale II a ICC (NYHA) a fost considerată limitarea moderată a eforturilor fizice: pacientul se simte confortabil în stare de repaus, dar efectuarea eforturilor fizice obișnuite provoacă slăbiciune, palpitații, dispnee sau dureri anginoase, timp de 6 minute pacientul poate parcurge o distanță de la 300 până la 425 m. Drept criteriu al clasei funcționale III a ICC (NYHA) a fost considerată limitarea manifestă a eforturilor fizice: pacientul se simte confortabil doar în stare de repaus, dar mai puțin, decât de obicei, eforturile fizice duc la apariția slăbiciunii, palpitațiilor, dispneei sau durerilor anginoase, timp de 6 minute pacientul poate parcurge distanța de la 150 la 300 m. Drept criteriu al clasei funcționale IV a ICC (NYHA) a fost considerată incapacitatea de a efectua careva eforturi fără apariția disconfortului: simptomele insuficienței cardiace sau sindromul de angină pectorală pot apărea în repaus, la efectuarea efortului minimal crește disconfortul, timp de 6 minute pacientul poate parcurge o distanță mai mică de 150 m.

2.4. Statusul tensiunii arteriale la pacienții cercetați

Diagnosticul hipertensiunii arteriale (hipertensiunii esențiale) a fost verificat după efectuarea evaluării clinice, instrumentale, de laborator conform recomandărilor pentru tratamentul hipertensiunii arteriale ale Societății Europene pe Hipertensiunea Arterială 2023 (SEHA, 2023) și Societății Europene a Cardiologilor (SEC) din 2018.

Au fost determinate semne clinice ale HTA:

subiective – senzația de durere de cap, preponderent în regiunea occipitală, după suprasolicitare emoțională sau fizică, amețeli, greață, fotopsii – “musculițe” în fața ochilor, hemoragii nazale în momentul crizelor; date anamnestice – precizarea duratei HTA, complicații suferite, s-a determinat gradul de predispunere ereditară pentru maladii cardiovasculare, prezența factorilor risc de mediu (fumatul, masa supraponderală, hipodinamia);

date obiective – s-au precizat valorile TA prin intermediul măsurării tensiunii arteriale la ambele membre superioare, pe baza căreia s-a determinat gradul HTA, s-a notat hiperemiei feței și suprafeței anterioare a cutiei toracice la majoritatea pacienților; s-a determinat percutor deplasarea marginilor cordului spre stânga, palpator – deplasarea șocului apexian spre stânga, caracterul său difuz la majoritatea pacienților, auscultativ – accentul zgomotului II deasupra aortei, la auscultarea regiunii precordiale, vaselor gâtului și punctelor de proiecție a arterelor renale au fost excluse posibile vicii cardiace și patologii

ale aparatului vascular renal, ce s-a confirmat la aplicarea metodelor suplimentare de investigare.

Examinarea obligatorie a fost efectuată tuturor pacienților pentru excluderea caracterului secundar al HTA, aprecierea stării organelor-țintă și determinarea factorilor de risc cu utilizarea monitorizării timp de 24 ore a TA, examinării ultrasonore a arterelor capului cu probe funcționale, reoencefalografiei, electroencefalografiei, ecoencefalografiei, tomografiei computerizate a encefalului, examinării ultrasonore a vaselor membrelor inferioare. Pacienților li s-au efectuat consultațiile oftalmologului, neurologului, neurochirurgului, angiochirurgului, endocrinologului, nefrologului la necesitate.

Pentru depistarea prezenței factorilor de risc de mediu pentru dezvoltarea maladiilor cardiovasculare și susceptibilității moștenite către ultimele, la pacienții examinați s-a efectuat anchetarea cu aplicarea chestionarelor standardizate Programului Național de Profilaxie a Maladiilor Non-infecțioase SINDI.

Gradul de predispunere către maladiile cardiovasculare a fost apreciat la femei de vârstă până la 65 de ani și la bărbați până la 55 ani conform criteriilor elaborate de către noi conform unei analize similare a altei maladii multifactoriale, cu luarea în considerare a numărului de rude de gradul I-II de rudenie bolnave și vârstei de manifestare a maladii la ei.

La 17 (10.4%) pacienți s-a determinat lipsa predisunerii moștenite către maladiile cardiovasculare, la 27 (17.0%) – gradul I, la 7 (4.4%) – gradul II, la 24 (15.1%) – gradul III, la 48 (30.2%) – gradul IV, la 33 (20.8%) – gradul V de predispunere ereditară către maladiile cardiovasculare. Determinarea anamnezei eredo-colaterale la femei mai în vârstă de 65 ani și bărbați mai în vârstă de 55 ani se consideră a fi nepotrivită în legătură cu faptul, că la o astfel de vârstă, stilul de viață a pacientului, factorii de mediu de risc, influențează în o măsură mai mare decât ereditatea riscul de apariție a maladiilor cardiovasculare.

Stadiul HTA a fost stabilit conform afectării organelor țintă OMS (1993). Printre pacienții examinați la 18 (12.6%) a fost diagnosticat stadiul II al HTA, la 125 (87.4%) – stadiul III. În studiu nu au fost incluși pacienți cu stadiul I al HTA, care nu aveau semne obiective de afectare a cordului. La toți pacienții cu HTA s-au determinat semne de afectare a cordului – hipertrofia VS (88 [61.3%]), insuficiența cardiacă (135 [94.4%]), angina pectorală de efort (143 [100%]). Afectarea encefalului sub forma encefalopatiei discirculatorii cronice, atacului ischemic tranzitoriu, demența vasculară. La 111 (69.1%) pacienți a fost depistată microalbuminuria, ce reprezintă un semn obiectiv al afectării renale cu caracter reversibil. Cazuri de macroalbuminurie, nefroangioscleroză hipertensivă cu insuficiență renală cronică nu au fost înregistrate. La 33 (23%) din pacienți erau

prezente semne de afectare a sistemului vascular sub formă de plăci aterosclerotice (hiperecogene cu structură omogenă) în artera carotidă, arterele iliacă și femurală. HTA contribuie la dezvoltarea CPI, reprezintă un factor de risc recunoscut pentru dezvoltarea ultimei. Se delimitează câteva cauze ale dereglării circuitului coronarian în HTA. HTA duce la dezvoltarea accelerată a aterosclerozei arterelor coronare, hialinozei arterelor mici. O importanță mare se acordă necorespunderii afluxului de sânge spre miocardul hipertrofiat în urma sarcinii sporite asupra sa, influenței substanțelor biologice active (catecolaminelor, angiotensinei, serotoninei, prostaglandinelor ș. a.) drept cauza a dezvoltării insuficienței coronariene relative și posibil apariției spasmului arterelor coronare. Asocierea CPI și HTA influențează considerabil asupra prognosticului și evoluției maladiei. Riscul dezvoltării aterosclerozei arterelor coronariene drept cauză de bază a anginei pectorale crește semnificativ la asocierea diabetului zaharat. Astfel, la 37 (23.1%) din pacienții examinați de către noi a fost confirmat diabetul zaharat insulinoindependent (tip II): forma ușoară – la 12 (32.4%) pacienți, forma moderată – la 21 (56.8%) și forma severă – la 4 (10.8%) pacienți. Este cunoscut, că la pacienții cu DZ tip II riscul relativ al mortalității crește cu 80% [47]. Toți pacienții cu DZ se aflau la evidența endocrinologului.

2.5. Tratamentul standard aplicat pacienților studiați

Tactica terapeutică de management a pacienților cu angină pectorală de efort presupunea îndeplinirea următorului program (Anexa 9):

- 1) îndeplinirea aspectelor nemedicamentoase ale tratamentului;
- 2) efectuarea farmacoterapiei complexe;
- 3) selectarea pacienților pentru îndeplinirea metodelor intervenționale de tratament.

Din aspectele nemedicamentoase se efectuau:

- 1) informarea pacienților despre natura anginei pectorale și educarea printre rândurile lor a manevrelor de asistență urgentă pentru cuparea acceselor de dureri retrosternale cu nitroglicerină, preîntâmpinându-i despre posibilele efecte adverse ale preparatului dat;
- 2) explicarea tacticii de comportament a pacientului în cazul apariției primelor semne de infarct miocardic;
- 3) fumătorilor li se recomanda sistarea fumatului;
- 4) li se ofereau recomandări individuale referitor la normei admisibile a activității fizice în funcție de starea clinică a pacientului;
- 5) li se propunea să respecte dieta cu luarea în considerație a patologiei concomitente (obezitate, diabet zaharat);

6) în funcție de profilul psihologic al pacientului li se recomanda de a modifica stilul de viață, evitând situațiile de stres.

În timpul tratamentului în staționar, majorității pacienților li s-a indicat regim de salon, iar la îmbunătățirea stării clinice, regim ambulator-liber. Li s-a indicat o dietă cu limitarea acizilor grași saturați, lichidelor și sării (<3 g în 24 ore), bogată după caloraj (№5 după Pevzner). Tuturor pacienților li s-a efectuat tratament diferențiat cu luarea în considerație a severității evoluției maladiei de bază și patologiei conform recomandărilor Protocolului Clinic Național. Cu scopul de îmbunătățire a prognosticului s-au indicat preparate antitrombocitare, remedii hipolipemiante, beta-adrenoblocante, inhibitori ECA (Tab. 2.1). Pentru cuparea simptomelor de angină pectorală și îmbunătățire a calității vieții s-au indicat preparate antianginoase – antagoniști de calciu și nitrați. În caz de prezență a semnelor congestive drept manifestări a insuficienței cardiace și/sau hipertensiunii arteriale – diuretice, în caz de dereglări de ritm al activității cardiace – preparate antiaritmice, în caz de dereglări ale metabolismului carbohidraților, diabetului de severitate ușoară și moderată – preparate hipoglicemiante, în caz de forma severă a diabetului zaharat – insulină.

Tuturor pacienților cu angină pectorală de efort stabilă li s-au indicat preparate antitrombocitare, mai întâi de toate, acidul acetilsalicilic în doze de 75 – 150 mg/24 ore. În caz de intoleranță gastrointestinală a acidului acetilsalicilic s-a indicat clopidogrel 75 mg/24 ore. Statinele s-au indicat la 101 (63.3%) pacienți cu condiția respectării dietei hipolipemiante. Preparare de elecție au fost simvastatina, lovastatina, atorvastatina în doză medie de 10 – 20 mg/24 ore. La 15 (9.4%) pacienți s-au înregistrat valori crescute ale AlAT și AsAT pe fondul administrării statinelor (de 2 – 3 ori mai mari decât norma), la 4 (2.5%) – creșterea nivelului mioglobinei și creatinfosfatkinazei cu valori normale a fracției MB a acestei enzime, indicând dezvoltarea efectelor secundare – sindromului citolitic și rbdomiolizei. În primul caz statinele au fost anulate pe o durată de câteva săptămâni și au fost indicați hepatoprotectoare cu indicația ulterioară de a continua administrația preparatului în doză mai mică. Pacienților cu hipertrigliceridemie li s-au indicat fibrați, mai întâi de toate fenofibrat în doză de 145 mg/24 ore.

Beta-adrenoblocantele au fost indicați la 132 (82.2%) pacienți cu angină pectorală de efort, infarct miocardic în anamneză sau insuficiență cardiacă. Preparatele de elecție au fost metoprololul în doza medie de 100 – 200 mg/24 ore, bisoprolol în doza medie de 5 – 10 mg/24 ore, carvedilol în doza medie de 50 – 100 mg/24 ore. Din efectele secundare a beta-adrenoblocanțelor, în 10% cazuri (13 pacienți) a fost înregistrată scăderea tensiunii arteriale până la hipotensiune și rărirea FCC până la bradicardie, ce se acompania cu amețeli și slăbiciune; în aceste cazuri s-a micșorat doza preparatului și manifestările descrise au fost sistate. Inhibitorii ECA au fost indicați la 125

(78.3%) pacienți în caz de prezență pe fondul anginei pectorale a hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace, disfuncției ventriculului stâng, infarctului miocardic suportat în anamneză sau diabetului zaharat. Preparatele de elecție au fost enalapril în doza medie de 10 – 20 mg/24 ore, perindopril și ramipril în doza medie de 2.5 – 10 mg/24 ore. La 7 (5.6%) pacienți, din efectele adverse, au fost notate tusea uscată; în acest caz preparatul a fost anulat și s-a indicat blocatorul receptorilor pentru angiotensina II (losartan în doză de 50 – 100 mg/24 ore). Antagoniștii de calciu au fost indicați la 67 (41.7%) de pacienți, în caz de tolerabilitate proastă sau eficacitate redusă a beta-adrenoblocantelor. Preparatele de elecție au fost amlodipina în doza de 5 – 10 mg/24 ore sau nifedipina cu eliberare prelungită în doza de 30 – 120 mg/24 ore. Nitrații cu durată scurtă de acțiune (nitroglicerina, nitromint, izoket-spray) au fost utilizați de mulți pacienți în momentul acceselor de durere retrosternală sau înainte de efort fizic, cu scopul de a preveni accesul de angină pectorală. Nitrații cu durată medie sau lungă de acțiune au fost administrate de 96 (59.7%) pacienți. Prioritate s-a acordat izosorbid-5-mononitratului, iar izosorbid dinitratul s-a indicat mai rar.

Tratamentul de fond al anginei pectorale a inclus în sine indicarea antiagregantelor, anticoagulantelor, beta-adrenoblocantelor, nitraților, la necesitate – preparatelor antiaritmice (Tab. 2.1). Adițional la remediile din terapia de fond, în grupul de studiu li s-au indicat corectori metabolici cu scopul de a spori eficacitatea farmacoterapiei complexe. În cazul anginei pectorale stabile, la pacienți a fost indicat meldoniuul (firma “Grindex”, Letonia) – corector metabolic, raționamentul utilizării căruia în CPI și ICC în condiții de efectuare a tratamentului de fond este demonstrată de un rând de autori [56, 88, 115, 127, 139, 152]. Preparatul a fost administrat în doza de 1,0 g/24 ore pe o durată de 6 săptămâni: în primele 10 zile preparatul se administra injectabil intravenos în staționar după care se continua administrarea preparatului ambulatoriu sub formă de capsule. Grupurile de studiu au fost comparabile conform tratamentului de fond.

Tabelul 2.1. Frecvența indicării remediilor de fond în grupurile de studiu ale pacienților cu angină pectorală de efort stabilă

Grupul remediilor medicamentoase	Grupurile de studiu	
	Tratament de fond, n=80	Tratament de fond + meldoniu, n=80
Preparate antitrombocitare	100%	100%
Statine	62%	61%
Beta-adrenoblocante	80%	79%
Inhibitori ECA	80%	77%
Antagoniști de calciu	42%	40%
Nitrați prelungați	63%	58%

Luând în considerație patologiile concomitente (HTA, ICC ș. a.), pentru o apreciere mult mai adecvată a eficacității tratamentului complex al pacienților, s-a aplicat metoda evaluării de către cercetător și s-a analizat spectrul extins al indicilor, aplicată la pacienții cu angină pectorală de efort. Metoda evaluării constă în efectuarea evaluării stării pacientului de către cercetător conform unui complex de date atât subiective, cât și obiective (fizice, de laborator, instrumentale) cu cuantificarea indicilor obținuți în valori de la 0 la 3 puncte. Luând în considerație prezența la majoritatea pacienților cu angină pectorală asociată cu patologie cardiacă, se apreciau următorii parametri (Tab. 2.2).

Tabelul 2.2. Metoda de apreciere a eficacității a terapiei standard și a celei suplinite cu meldoniu la pacienții cu angină pectorală de efort

Nr. d.o	Parametrii apreciați
1.	Ameliorarea subiectivă a stării generale
2.	Ameliorarea obiectivă a stării generale
3.	Scăderea clasei funcționale a anginei pectorale
4.	Ameliorarea parametrilor ECG
5.	Reducerea TA (în caz de HTA inițială)
6.	Ameliorarea funcției sistolice și/sau diastolice a cordului (conform datelor ecodoppler-cardiografiei)
7.	Scăderea clasei funcționale (după NYHA) sau stadiului IC
8.	Normalizarea ritmului activității cardiace (în caz de aritmie inițială)
9.	Ameliorarea capacității de muncă fizică (după datele testului cu mersul de 6 minute)

Desfășurând parametrii cercetați conform criteriilor de apreciere putem notifica:

1. Ameliorarea subiectivă a stării generale:
 - Lipsa ameliorării: aceleași acuze – 0
 - Ameliorare nesemnificativă: reducerea numărului acuzelor cu 1 poziție (de exemplu, dispariția slăbiciunii) – 1
 - Ameliorare moderată: reducerea numărului acuzelor cu 2 poziții (de exemplu, dispariția slăbiciunii și dispneei în repaus) – 2
 - Ameliorare considerabilă: reducerea numărului de acuze cu 3 poziții (de exemplu, dispariția slăbiciunii, dispneei în repaus și durerii în cutia toracică) – 3
2. Ameliorarea obiectivă a stării generale:
 - Lipsa ameliorării: aceleași date fizicale – 0
 - Ameliorare nesemnificativă: reducerea numărului acuzelor cu 1 poziție – 1
 - Ameliorare moderată: reducerea numărului acuzelor cu 2 poziții – 2
 - Ameliorare moderată: reducerea numărului acuzelor cu 3 poziții – 3

3. Scăderea clasei funcționale a anginei pectorale:
 - Lipsa scăderii CF a anginei pectorale – 0
 - Scăderea CF a anginei pectorale cu 1 clasă – 1
 - Scăderea CF a anginei pectorale cu 2 clase – 2
 - Scăderea CF a anginei pectorale cu 3 clase – 3
4. Ameliorarea parametrilor ECG:
 - Lipsa modificărilor pozitive pe ECG – 0
 - Ameliorare nesemnificativă pe ECG: modificări pozitive a 1 parametru – 1
 - Ameliorare moderată pe ECG: modificări pozitive a 2 parametri – 2
 - Ameliorare considerabilă pe ECG: modificări pozitive a 2 parametri în câteva derivații sau 3 parametri – 3
5. Reducerea TA (în caz de HTA inițială):
 - Lipsa schimbării TA – 0
 - Reducerea TA cu 5% de la nivelul inițial – 1
 - Reducerea TA cu 10% de la nivelul inițial – 2
 - Reducerea TA cu 15% de la nivelul inițial sau atingerea valorilor țintă – 3
6. Ameliorarea funcției sistolice și/sau diastolice a cordului:
 - Lipsa ameliorării – 0
 - Ameliorare nesemnificativă a funcției sistolice a ventriculului stâng sub formă de sporire a fracției de ejeție cu 5% și/sau ameliorarea nesemnificativă a funcției diastolice a ventriculului stâng sub formă de modificări a raportului E/A a fluxului transmitral în sens pozitiv (în funcție de tipul disfuncției diastolice) cu 5% – 1
 - Ameliorare moderată a funcției sistolice a ventriculului stâng sub formă de sporire a fracției de ejeție cu 10% și/sau ameliorarea nesemnificativă a funcției diastolice a ventriculului stâng sub formă de modificări a raportului E/A a fluxului transmitral în sens pozitiv (în funcție de tipul disfuncției diastolice) cu 10% – 2
 - Ameliorare semnificativă a funcției sistolice a ventriculului stâng sub formă de sporire a fracției de ejeție cu 15% și/sau ameliorarea nesemnificativă a funcției diastolice a ventriculului stâng sub formă de modificări a raportului E/A a fluxului transmitral în sens pozitiv (în funcție de tipul disfuncției diastolice) cu 15% – 3
7. Scăderea clasei funcționale (după NYHA, 1964) :
 - Lipsa scăderii CF – 0

- Scăderea CF IC cu 1 clasă sau stadiului cu 1 poziție – 1
 - Scăderea CF IC cu 2 clase sau stadiului cu 2 poziții – 2
 - Scăderea CF IC cu 3 clase sau stadiului cu 3 poziții – 3
8. Normalizarea ritmului activității cardiace (în caz de aritmie inițială):
- Lipsa ameliorărilor ritmului cardiac – 0
 - Reducerea gradului de pericol al aritmie cu 1 clasă – 1
 - Reducerea gradului de pericol al aritmie cu 2 clase – 2
 - Reducerea gradului de pericol al aritmie cu 3 clase – 3
9. Ameliorarea capacității de muncă fizică (după datele testului cu mersul de 6 minute):
- Lipsa ameliorărilor: pacientul parcurge aceeași distanță timp de 6 minute, până și după tratament – 0
 - Ameliorare nesemnificativă: pacientul parcurge după tratament o distanță, cu 50 – 100 metri mai mare decât până la tratament – 1
 - Ameliorare moderată: pacientul parcurge după tratament o distanță, cu 101 – 150 metri mai mare decât până la tratament – 2
 - Ameliorare semnificativă: pacientul parcurge după tratament o distanță, cu 151 și mai mulți metri mai mare decât până la tratament – 3

Eficacitatea tratamentului la sfârșitul perioadei de studiu a fost apreciată conform valorii coeficientului, care a fost calculat după modelul matematic [3]:

$$CET = ((\sum p.e.o.) : (\sum p.e.m.)) * 100, (1)$$

Unde: CET – coeficientul eficacității tratamentului (%);

$\sum p.e.o.$ – suma punctelor efectului obținut (unități convenționale);

$\sum p.e.m.$ – suma punctelor efectului maximal posibil (unități convenționale).

În cazul în care nu toți parametrii au putut fi apreciați la un pacient concret, la calculul indexului integral – coeficientului eficacității tratamentului – astfel de parametri nu au fost luați în considerație.

Sensibilitatea și specificitatea metodei elaborate de către noi nu pot fi determinate, deoarece metoda – etalon de a aprecia eficacitatea tratamentului antianginos, menționată în recomandările Protocolului Clinic Național – scăderea clasei funcționale a anginei pectorale, nu poate fi luat drept etalon în metoda noastră de apreciere integrală a eficacității tratamentului pacienților cu angină pectorală de efort, deoarece indexul micșorării CF a anginei pectorale este unul din criteriile aprecierii coeficientului eficacității tratamentului. În așa fel, pentru fiecare

pacient a fost calculat procentul de succes realizat din cel maximal posibil și acest index reflecta eficacitatea clinică individuală a tratamentului.

2.6. Metodele specifice de cercetare a pacientului și argumentarea selectării lor

Pentru a dezvolta direcția nouă de individualizare a indicării preparatelor de ordin metabolic la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort este necesară o abordare complexă către personalitatea pacientului și tratamentul lui: cercetarea profilurilor psihologic, somatic, neuromoral, adaptativ, metabolic și farmacogenetic. După determinarea complexului de parametri indicați urmează formarea reprezentării holistice despre posibilitățile corecției individuale a dereglărilor metabolice la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort, cu ajutorul preparatelor de ordin metabolic cu mecanisme diferite de acțiune, cu elaborarea ulterioară a metodei de prognosticare a variantei cele mai eficiente și inofensive de tratament pentru un pacient concret cu CPI. Există un număr mare de studii, consacrate cercetării particularităților psihologice ale pacienților de profil cardiologic, în rezultatul cărora autorii aduc ideea necesității de a recunoaște importanța stresului psihoemoțional în calitate de factor de risc cardiovascular de ordin întâi. În cardiologie de mult timp se studiază tipul comportamental A - “coronarian”. Conform datelor anchetării la majoritatea pacienților cu CPI statutul psihologic se caracterizează prin expunerea la stresul cronic moderat și sever, cât și anxietății și depresiei subclinice și manifeste clinice. Pe de o parte, situațiile psihotraumatice se manifestă drept factor declanșator (trigger) în dezvoltarea complicațiilor vasculare acute, în special infarctului miocardic și ictusului. Pe de altă parte, așa-ziii factori psihologici episodici și cu acțiune cronică, acționând pe o durată lungă de timp, pot contribui la apariția și progresarea procesului aterosclerotic propriu-zis. Mecanismele ce se află la baza interrelației dintre depresie și catastrofele cardiovasculare, cât și mortalității din maladiile cardiovasculare, se studiază intensiv. Profilul psihologic al pacienților a fost studiat prin metoda anchetării cu utilizarea chestionarelor standardizate pentru a determina nivelul anxietății personale și situaționale (Ch. D. Spilberger, Iu. L Hanin), nivelului rezistenței la stres (elaborat de către Centrul Universitar Medical Boston) și orientărilor de viață.

Conform datelor din literatură, raportul elementelor figurate ale sângelui (limfocitelor și neutrofilelor segmentate) reflectă starea sistemului adaptativ [33, 81, 107, 138]. În legătură cu această, noi am efectuat analiza generală a sângelui și am calculat indexul de adaptare conform formulei: $IA = \text{limfocite (\%)} / \text{neutrofile segmentate (\%)}$, (2), unde IA – indexul de adaptare.

În funcție de indicii analizei generale de sânge și valorii IA au fost determinate 6 tipuri de reacții de adaptare:

- 1) Reacția de orientare: limfocite = 20 – 28%, IA = 0.31 – 0.50;
- 2) Reacția de activare persistentă: limfocite = 28 – 33%, IA = 0.51 – 0.70;
- 3) Reacția de activare sporită: limfocite = 34 – 45%, IA = 0.71 – 0.90;
- 4) Reacția de hiperactivare: limfocite >45%; IA >0.90;
- 5) Reacția de stres: limfocite <20%, IA <0.40;
- 6) Reacția de adaptare incompletă: leucocitele sanguine mai puțin de $4.0 \cdot 10^9/l$.

S-a determinat rezistența organismului la insuficiența de oxigen (ROLIO) conform formulei:

$$\text{ROLIO} = \text{FP în repaus (bătăi/min)}/\text{RRI (sec)}, (3)$$

unde ROLIO - rezistența organismului la insuficiența de oxigen; FP – frecvența pulsului, RRI – reținerea respirației în inspir.

Cu cât indexul obținut este mai mic, cu atât rezistența organismului la insuficiența de oxigen este mai bună.

Modificarea activității sistemelor neuromorale este unul din cele mai importante mecanisme adaptative, orientate spre menținerea debitului cardiac și nivelului TA, care sânt necesare pentru asigurarea perfuziei normale a organelor și țesuturilor. În unele cazuri activarea neuromorală poate fi un factor de adaptare pe termen lung. Totuși, în caz de răspuns regulator excesiv permanent, activarea neuromorală exercită o influență negativă asupra sistemului cardiovascular și devine unul din mecanismele patogenetice de bază în patologia cardiovasculară [56, 77, 91]. Activarea neuromorală în CPI include sistemele acțiune stres-indusă, care la nivelul vaselor periferice și coronare are un efect vasoconstrictiv [70, 96, 171]. Lor le aparțin sistemele simpato-adrenal, hipotalamo-hipofizaro-suprarenal, renin-angiotensină-aldosteron și endotelial [13, 38, 62]. În calitate de reacții compensator – adaptative se activează sistemele vasodilatatorii stres-limitante – kalicrein-kininic-prostaglandinic, a oxidului nitric, a factorului natriuretic atrial [112, 138, 164]. Luând în considerație rolul sistemelor date în reglarea metabolismului, funcției sistolice și diastolice a miocardului, hemodinamicii centrale și tonusului vascular, dereglările în activitatea lor au o legătură nemijlocită cu dezvoltarea și evoluția CPI, HTA și ICC [46, 95, 119, 143]. În legătură cu aceasta, am considerat rațional de a studia metaboliții cheie ale sistemelor funcționale, care sânt responsabile de procesul de adaptare – sistemele stres-realizant (nitriții proveniți din sintetaza inductibilă a oxidului nitric) și stres-limitant (nitrații proveniți din sintetaza endotelială a oxidului nitric) [34, 59, 85].

Cercetarea hormonilor, enzimelor și mesagerilor intracelulari cu acțiuni regulatorii opuse permit de a judeca asupra statutului reglării umorale.

Pentru aprecierea rezultatelor obținute de către noi, a fost utilizat programul standardizat pentru determinarea concentrației substanțelor biologic active conform densității optice și curbei de calibrare, cu ajutorul căruia au fost construite curbele de calibrare și determinată concentrația substanțelor studiate în funcție de densitatea optică, care se obține la analizatorul imunoenzimatic.

Profilul metabolic al pacienților a fost evaluat după concentrațiile ATP și ADP în serul sanguin și eritrocite, a fost calculat raportul ATP/ADP drept indicator al controlului respirator intracelular. Despre gradul hipoxiei tisulare s-a judecat în baza indexului 2,3-DPG (2,3 – difosfoglicerat), care a fost determinat în eritrocite cu metode spectrofotometrice [28, 53, 107, 132].

Efectuarea analizelor biochimice ce țin de markerii stresului oxidativ (catalaza, superoxid-dismutaza, diladehida malonică, albumina ischemic modificată), markerul disfuncției endoteliale (NO) au fost efectuați după metoda imuno-enzimatică standard în laboratorul de referință.

Dozarea albuminei ischemic-modificate (AIM) s-a efectuat după procedeul standard. Se măsoară absorbanta probei de experiență, a probei martor și a probei de control față de proba blank la 492 nm. Calculul s-a efectuat după curba de calibrare construită prin diluarea consecutivă a soluției standard de CoCl₂ (0-100 μmol/l) exprimată în μmol/l.

Determinarea enzimelor eritrocitare s-a efectuat prin metoda fotometrică enzimatică clasică, după efectuarea unei hemolize controlate [51].

Dozarea oxidului nitric (NO) s-a efectuat conform reacției de deproteinizare a substratului biologic cu reducerea nitraților în nitriți și abordarea produsului obținut cu reagentul Griess cu determinarea densității optice și a concentrației nitritului pe baza curbei de calibrare. Mediul de reacție conține 0,05 ml supernatant obținut la prelucrarea a 0,10 ml material biologic (ser sanguin) cu 0,01 ml sol. 20% ZnSO₄, 0,05 ml sol. 0,8% VCl₃ și 0,05 ml reagent Griess (sol. 2% sulfanilamidă și sol. 0,1% naftilendiamină în 2,5% acid ortofosforic se amestecă în raport 1:1). Se incubează 10 min. la temperatura camerei. Absorbanta probei de cercetat se măsoară la 540 nm față de proba blank, care se montează în mod analogic ca și proba de cercetat, dar materialul biologic se substituie cu 0,05 ml H₂O distilată. Calculul s-a efectuat conform curbei standard de apreciere prin diluții succesive ale soluției standard. Au fost determinați metaboliții stabili ai oxidului nitric, care ulterior în materialul expus sunt aduși sub denumirea de oxid nitric (NO).

Dozarea dialdehidei malonice s-a efectuat după metoda clasică. Principiul metodei se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului format în rezultatul interacțiunii dialdehidei malonice cu acidul tiobarbituric. Mediul de reacție material biologic (ser sangvin)

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

Determinarea activității superoxidismutazei (SOD) s-a cercetat prin inhibiția reducerii de tetrazolium nitroblue (NBT) în mediul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD. În urma oxidării NBT se formează compusul de nitroformazan și cantitatea ei este proporțională cantității de NBT redus. Gradul de inhibiție a procesului depinde de activitatea enzimei. S-a amestecat 0,1 ml material biologic (ser sanguin, omogenat tisular) cu 0,045 ml amestec etanol-cloroform 2:1 și 30 mg KH₂PO₄, se centrifughează. Apoi în godeurile microplăcii cu 96 alveole se toarnă 0,01 ml supernatant incolor și transparent și 0,2 ml mediu de incubare (0,033 mmol EDTA, 0,41 mmol tetrazolium nitroblue, 0,01 mmol fenazinmetasulfat în soluție-tampon fosfat 0,1 M cu pH 7,8). Se măsoară absorbanta inițială - A0 la 540 nm. Se adaugă 0,025 ml sol. 0,8 mmol NADH₂, se incubează timp de 5 min la 37°C, se înregistrează A1 la 540 nm. Se determină diferența între valorile A înregistrate la prima și la cea de-a doua măsurare ($dA_{\text{exp}} = A1 - A0$).

Determinarea activității catalazei s-a bazat pe proprietatea enzimei de a realiza reacția de degradare a moleculei de H₂O₂ în H₂O și O₂. Mediul de reacție conține 0,01 ml material biologic (ser diluat de 10 ori sau omogenat tisular diluat de 100 ori) și 0,18 ml sol. 0,03% H₂O₂. În probele martor în loc de H₂O₂ se adaugă aceeași cantitate de apă distilată. Paralel se pregătesc 3 probe de referință, care conțin numai H₂O₂ și apă distilată. Apoi se incubează 10 min la 37°C, se adaugă 0,10 ml soluție de 4% molidat de amoniu și se măsoară absorbanta A la 410 nm. S-a calculat diferența între absorbanta probei de referință și a celei experimentale. Activitatea enzimatică se exprimă în μmol pe sec la 1 g de țesut (μmol/s/g) sau în μmol pe sec la 1 l ser (μmol/s/l).

2.7. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Toate valorile obținute în rezultatul studiului efectuat au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7.0. Pentru analiza statistică a valorilor mici s-au folosit metode neparametrice, în cadrul cărora semnificația a fost analizată în fiecare grup folosind testul Wilcoxon, iar pentru a evalua semnificația frecvenței noi am utilizat criteriul χ^2 cu corectarea calculării după Yates și, în cazuri de eșantion mic (<5 valori), conform testului Fisher.

Numărul necesar de pacienți pentru a include în studiu s-a determinat prin utilizarea următoarelor formule pentru fiecare subgrup separat:

$$n = 1 \div (1 - f) \times [2 \times (Za + Zb)^2 \times P \times (1 - P)] \div (P_0 - P_1)$$

unde: n – volumul eșantionului pentru fiecare Grup, f – numărul de persoane care abandonează studiul, presupunem până la 5%. Când puterea statistică „ β ” este egală cu 20%, atunci coeficientul $Z\beta=2,52$ (din total). Când pragul de semnificație „ α ” este de 0,05, atunci coeficientul $Z\alpha=5,28$ (pentru studiul unilateral). P_o – proporția subiecților la care se așteaptă apariția rezultatului studiat. P_1 – proporția subiecților din grupul de bază. Conform datelor pe Republica Moldova, cardiopatia ischemică la vârstele incluse în studiu se întâlnește cu cea mai mică frecvență în medie în proporție de 0,17% și $P_o=0,0017$, încât grupul minim a fost apreciat după această nozologie. Astfel, în grupul de cercetare incidența trebuie să fie de trei ori mai mare $P_1=0,0051$; $P = (P_1 + P_o):2 = 0,0034$. Introducând datele în formulă, am obținut că numărul necesar de pacienți este în volum de 70,5 (≈ 71), însă pentru menținerea veridicității am admis câte 80 pacienți pentru fiecare subgrup cercetat.

Pentru obținerea unei comparabilități veridice a datelor obținute în urma studiului s-a efectuat omogenizarea grupurilor de studiu privind distribuția pacienților cu IMA în anamneză, diabetului zaharat, clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace, clasei funcționale a anginei pectorale (Tab. 2.3).

Tabelul 2.3. Omogenizarea grupurilor de studiu în baza patologiilor asociative

Indicatorii clinic	Tratament de fond <i>(coeficient de omogenizare $\pm 2\sigma, \tau$)</i>	Tratament de fond + Meldoniu <i>(coeficient de omogenizare $\pm 2\sigma, \tau$)</i>	p
IMA anamnestic	5,089	5,055	0,156
Diabet zaharat tip 2	5,11	5,247	0,178
IC NYHA clasa funcțională	4,971	5,014	0,201
Clasa funcțională a anginei pectorale	4,886	4,912	0,188

Având în vedere prezenta în examenul statistic a grupurilor cu mai multe tipuri ale variabilelor (nominale și scalare), au fost aplicate trei variante de prelucrare statistică corelativă în dependență de valori.

Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Gradul de concludență a relațiilor corelative dintre parametrii evaluați s-a estimat după coeficientul de corelație r [78].

Pentru a obține o idee despre eșantion în ansamblu, există o serie de indicatori care sunt uniți de conceptul "**statistici descriptive**": media, care se calculează prin împărțirea sumei valorilor variabilei la numărul de valori și caracterizează "poziția centrală" a variabilei cantitative. Media depinde în mare măsură de dispersia datelor (adică de prezența unor valori extrem de mari și mici) și de dimensiunea eșantionului. Datorită faptului că valorile sunt însumate și împărțite la

numărul de cazuri (observații), valorile foarte ridicate sau scăzute ale variabilelor (valori aberante) în eșantioane mici pot afecta semnificativ valoarea mediei, de aceea am obținut omogenizarea grupurilor de studiu după principiul $\pm 2\sigma$. Pe măsură ce eșantionul crește cantitativ în dimensiune, efectul valorilor extreme asupra mediei scade, de aceea am amplificat numărul cazurilor cercetate peste numărul necesar calculat.

Testul t-Student este un nume comun pentru o clasă de metode statistice de testare a ipotezelor (criterii statistice) bazate pe distribuția variabilelor. Cele mai frecvente aplicații ale testului este verificarea egalității valorilor medii în două probe.

Statisticile T sunt de obicei construite în conformitate cu următorul principiu general: în numărător – o variabilă aleatorie cu așteptare matematică zero (atunci când ipoteza nulă este satisfăcută) și în numitor – abaterea standard a eșantionului acestei variabile aleatorii, obținută ca rădăcină pătrată a estimării imparțiale a varianței.

Pentru a aplica acest criteriu, este necesar ca mijloacele eșantionului să aibă o distribuție normală, ceea ce am obținut prin omogenizarea grupurilor de studiu. Pentru eșantioanele mici, aceasta înseamnă că valorile originale sunt normalizate. În cazul aplicării unui criteriu cu două eșantioane pentru eșantioane independente, trebuie îndeplinită și condiția egalității variațiilor. Cu toate acestea, există alternative la criteriul t-Student pentru situația variațiilor inegale.

De asemenea, nu este complet corect să se aplice testul t-Student dacă există un număr semnificativ de valori aberante în date. În aceste condiții noi am utilizat metode similare de *statistică nonparametrică* pentru a compara mediile eșantionului, adică testul U Mann-Whitney (ca criteriu cu două eșantioane pentru eșantioane independente), precum și testul Wilcoxon (utilizat în cazul probelor dependente).

Criteriul t-Student este utilizat pentru a testa ipoteza nulă (H_0) despre egalitatea valorii medii (μ_1) a populației din care a fost prelevat eșantionul la o anumită valoare cunoscută (μ_0): $H_0: \mu_1 = \mu_0$. În general, această ipoteză este testată folosind t-criteriu, care se calculează ca raportul dintre diferența mediei probei și valoarea cunoscută cu eroarea standard a mediei probei: $t = (x - \mu_0) / S_x$. Putem interpreta în continuare valoarea calculată a criteriului după cum urmează, pe baza proprietăților t-distribuției: dacă această valoare se încadrează în așa-numita regiune de abatere a ipotezei nule, atunci avem dreptul să respingem ipoteza nulă testată. Zona de abatere a ipotezei nule pentru criteriul t-Student este determinată de nivelul de semnificație predeterminat (de exemplu, $\alpha = 0,05$) și de numărul de grade de libertate.

După cum se explică în conceptele elementare, mărimea unei relații între două variabile, cum ar fi cea măsurată printr-o diferență de mijloace între două grupuri, depinde în mare măsură

de diferențierea valorilor în cadrul grupului. În funcție de cât de diferențiate sunt valorile în fiecare grup, o anumită "diferență brută" în mediile grupului va indica fie o relație mai puternică, fie mai slabă între variabila independentă (grupare) și variabila dependentă. De exemplu, dacă *media leucocitelor* a fost de 102 la bărbați și 104 la femei, atunci această diferență de "doar" 2 puncte ar fi extrem de importantă dacă toate valorile pentru *bărbați* s-ar încadra într-un interval de la 101 la 103 și toate scorurile pentru femei s-ar încadra într-un interval de la 103 la 105; de exemplu, am fi capabili să prezicem *leucocitele* destul de bine pe baza *genului*. Cu toate acestea, dacă aceeași diferență de 2 a fost obținută din scoruri foarte diferențiate (de exemplu, dacă intervalul lor a fost 0-200), atunci am considera diferența complet neglijabilă. Reducerea variației în interiorul grupului crește sensibilitatea testului nostru.

Raportul cotelor a fost util în interpretarea rezultatelor regresiei logistice și a fost calculat dintr-un tabel de clasificare 2x2, care afișează clasificarea prezisă și observată a cazurilor pentru o variabilă dependentă binară:

$$(f_{11} * f_{22}) / (f_{12} * f_{21})$$

unde f_{ij} reprezintă frecvențele respective în tabelul 2x2.

Modelul logistic general a fost declarat ca:

$$y = b_0 / \{ 1 + b_1 * \exp(b_2 * x) \}$$

Acest model a fost o extensie a logit-ului și a modelului logistic pentru răspunsurile binare. Cu toate acestea, în timp ce modelul logit restricționează variabila de răspuns dependent la doar două valori, acest model a permis ca răspunsul să varieze într-o anumită limită inferioară și superioară.

Din punct de vedere tehnic, **estimarea neliniară** în lucrarea noastră a fost o procedură generală de potrivire care a estimat orice fel de relație între o variabilă dependentă (sau de răspuns) și o listă de variabile independente. În general, toate modelele de regresie au fost declarate ca:

$$y = F(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

În termeni generali, am fost interesați dacă o variabilă dependentă a fost legată de o listă de variabile independente; termenul $F(x...)$ în expresia de mai sus înseamnă că y , variabila dependentă sau de răspuns, este o *funcție* a lui x , adică variabilele independente.

Modelul liniar de **regresie multiplă** a fost aplicat pentru determinarea factorilor de risc și a ponderii gradului de eficacitate a tratamentului. Pentru acest model s-a presupus că variabila dependentă este o funcție *liniară* a variabilelor independente, adică:

$$y = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n$$

S-a utilizat *estimarea neliniară* pentru a specifica în esență orice tip de model de regresie continuă sau discontinuă. Unele dintre cele mai comune modele neliniare (creșterea exponențială și regresia punctului de întrerupere) au fost predefinite în estimarea neliniară și au fost solicitate ca opțiuni de dialog; cu toate acestea, în lucrarea noastră *Modele liniare / neliniare generalizate (GLZ)* au inclus algoritmi mai eficienți pentru potrivirea modelelor generale de regresie probit și logit, iar softul *STATISTICA* a inclus aceste modele numai în scopuri de compatibilitate.

În general, ori de câte ori modelul simplu de regresie liniară nu a reprezentat în mod adecvat relațiile dintre variabile, atunci abordarea modelului de regresie neliniară a fost considerată adecvată.

Scopul general al regresiei multiple (termenul a fost folosit pentru prima dată de Pearson, 1908) este de a afla mai multe despre relația dintre mai multe variabile independente sau predictoare și o variabilă dependentă sau criteriu.

Astfel, s-a determinat o serie de factori sau dimensiuni, cum ar fi "gradul de insuficiență cardiacă și creșterea rezistenței la efort" (*Resp*) sau "fracția de ejeție și tensiunea arterială" (*No_Super*) considerați că contribuie la valoarea statutului eficacității tratamentului cu meldoniu. Aceste informații pot fi utilizate într-o analiză de regresie multiplă pentru a construi o ecuație de regresie de forma:

$$\text{Eficacitate} = .5 * \text{Resp} + .8 * \text{No_Super}$$

Odată ce această așa-numită linie de regresie a fost determinată, noi am putut construi cu ușurință un grafic al efectelor așteptate (prezise) și al efectelor reale ale eficacității și durabilității tratamentului administrat.

2.8. Sinteza capitolului 2

Lucrarea prezentată este un studiu prospectiv, în care pacienții au fost selectați la întâmplare conform criteriilor bine definite, asigurând astfel comparabilitatea grupurilor. Supravegherea lor s-a desfășurat similar, la intervale de timp identice, până la încheierea studiului. Pentru atingerea scopului și obiectivelor, au fost stabilite criterii de selecție, iar parametrii clinici și paraclinici ai subiecților au fost analizați. Designul studiului, conduita de supraveghere și monitorizare clinică și instrumentală au fost elaborate. Pentru colectarea datelor, au fost create și utilizate chestionare specifice de acumulare a informațiilor. Pe durata studiului, criteriile de evaluare nu au fost modificate, iar pentru parametrii cantitativi s-au calculat media aritmetică și eroarea medie. Veridicitatea diferenței medii aritmetice a fost evaluată prin aplicarea criteriului t-Student.

3. STUDIUL EFECTELOR CARDIOCITOPROTECTIVE DIRECTE ALE MELDONIULUI

La 69 (45.7%) din pacienți au fost depistate semne de dereglare a contractilității locale sub formă de hipokinezie (31 [20.3%]), diskinezie (12 [7.9%]) sau akinezie (26 [17.4%]). Dereglări ale contractilității globale (disfuncția sistolică a ventriculului stâng) au fost depistate la 19 (12.7%) din pacienți, hipertrofia miocardului VS – la 103 (67.9%) pacienți, dereglări ale funcției diastolice a VS – la 128 (83.4%) pacienți, hipertensiune pulmonară – la 81 (53.5%) pacienți.

La pacienții evaluați de către noi sechelele postinfarct s-a format în rezultatul suportării unui (la 56 (71.8%) pacienți), a două (la 18 (23.1%) pacienți), a trei (la 3 (3.8%) pacienți) sau a patru (la 1 (1.3%) pacient) infarcturi miocardice.

La 20 (12.5%) pacienți s-a observat reducerea considerabilă a contractilității globale a ventriculului stâng sub formă de scădere a fracției de ejeție mai jos de 40%, în baza căreia s-a determinat varianta ICC cu afectarea funcției sistolice.

Printre pacienții examinați de noi, la 101 (63.7) a fost verificată clasa funcțională II după clasificarea NYHA și la 59 (36.3%) – clasa III. Clasa funcțională IV la pacienții noștri nu s-a întâlnit.

Conform nivelului TA la 35 (24.8%) din pacienții examinați a fost determinată creșterea TA mai mult de 180 și 110 mmHg, ce corespunde cu prezența la ei a HTA severe (gradul III). Creșterea moderată a TA, în limitele 160 – 170 și 100 – 109 mmHg a fost fixată la 89 (62.5%) pacienți și doar la 19 (12.8%) pacienți au avut HTA ușoară cu TA între 140 – 159 și 90 – 99 mmHg.

Factorul fumatului a fost înregistrat la 59 (36.9%) din pacienți, hipodinamiei la 81 (50.6%), masei corporale excesive (cu IMC >30 kg/m²) la 74 (46.3%). Obezitatea abdominală de gradul I a fost diagnosticată la 46 (62.2%) pacienți, de gradul 2 la 21 (28.4%), de gradul III – la 3 (4.4%) și de gradul IV la 1 (1.3%) pacient.

3.1. Proprietățile cardioprotective a meldonului

Întregul arsenal de rezultate este fundamentat prin faptul că meldoniu este un compus chimic: 3- (2,2,2-trimetilhidraziniu) propionat (monohidrat), ce reprezintă analogul structural al gammabutirotetainei – reprezintă o substanță depistată în oricare celulă. În condiții de efort intens meldoniuul restabilește echilibrul între aportul și consumul de oxigen în celule, elimină produsele toxice ale metabolismului celular, protejându-le de lezare (Fig. 3.1). Datorită acestor proprietăți

meldoniul se utilizează în tratamentul unei varietăți largi de patologii a sistemului cardiovascular, dereglării aportului sangvin cerebral, precum și pentru a ameliora performanța fizică și mintală. Reducerea concentrației de carnitină are drept urmare intensificarea sintezării gamabutirotetainei, ce posedă proprietăți vasodilatatoare. În cazul lezării miocardice ischemice acute meldoniul reduce progresia generării zonei necrotice și, ca urmare, reduce perioada de reabilitare. În insuficiența cardiacă acesta amplifică contractilitatea miocardică și toleranța la efortul fizic, reduce numărul crizelor de angor pectoral.

Biodisponibilitatea preparatului după administrarea intravenoasă este de 100%. Concentrația maximă în plasmă este atinsă imediat după administrare. După administrare orală, medicamentul se absoarbe rapid, biodisponibilitatea - 78%. Concentrația maximă în plasma sangvină este atinsă peste 1-2 ore după administrare. Este metabolizat în organism cu formarea a doi metaboliți principali, care sunt eliminați de către rinichii. Timpul de înjumătățire la administrare orală depinde de doză, reprezentând 3-6 ore.

Preparatul activ are indicații în tratamentul complex al cardiopatiei ischemice (angina pectorală, infarctul miocardic), insuficiență cardiacă congestivă și cardiomiopatie dishormonală), astfel studiul nostru nu prezintă careva tratamente experimentale.

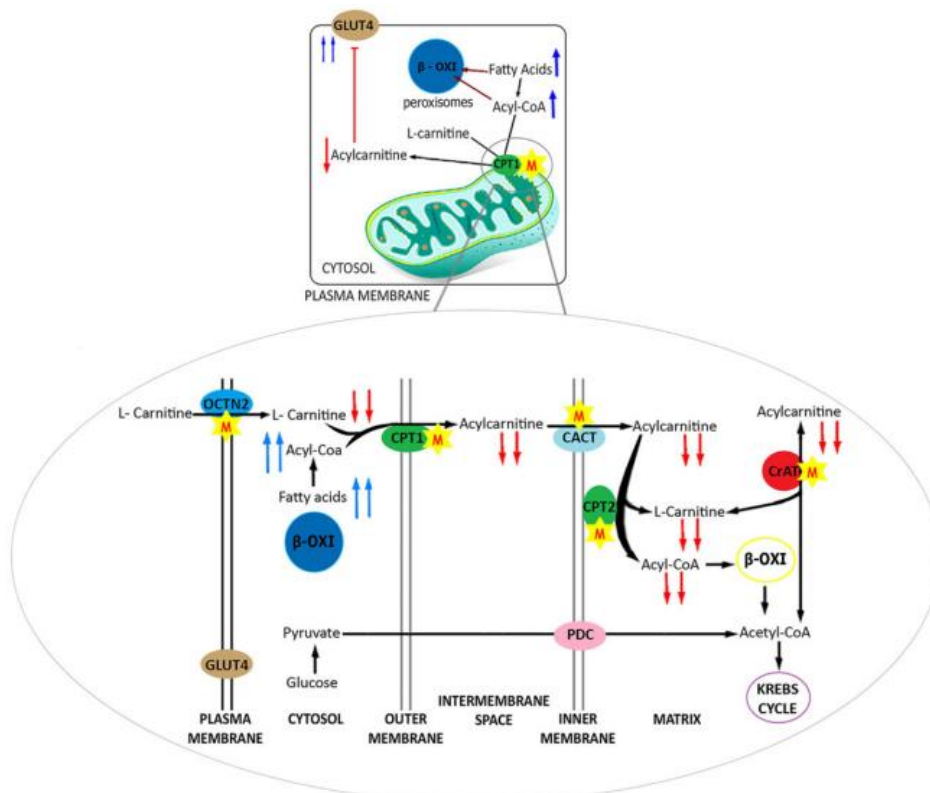


Fig. 3.1. Mecanismele de acțiune a meldonului la nivel mitocondrial [după He W., Kwesiga M-P., Gebreyesus E., Liu S. Nitric Oxide and Oxidative Stress-Mediated Cardiovascular Functionality: From Molecular Mechanism to Cardiovascular Disease. DOI: 10.5772/intechopen.82556].

Hipersensibilitate la meldoniu, creșterea presiunii intracraniene (în dereglarea fluxul venos, tumori intracraniene), vârsta până la 18 ani (eficacitatea și inofensivitatea nu au fost stabilite). Cu precauție: patologii ale ficatului și/ sau rinichilor.

Având în vedere posibilitatea dezvoltării efectului excitant administrarea a fost efectuată în prima jumătate a zilei a câte 1,0 g pe zi intravenos și apoi pe cale orală, administrând întreaga doză într-o priză sau divizată în 2 prize, cura de tratament – 6 săptămâni. Pentru determinarea principalelor efecte farmacodinamice manifeste la pacienți a fost utilizată metoda analizei prognostice de specificitate (Pi) și sensibilitate (Pa), care a prezentat o varietate importantă a efectelor determinate prin metoda screening la pacienții înrolați în studiu.

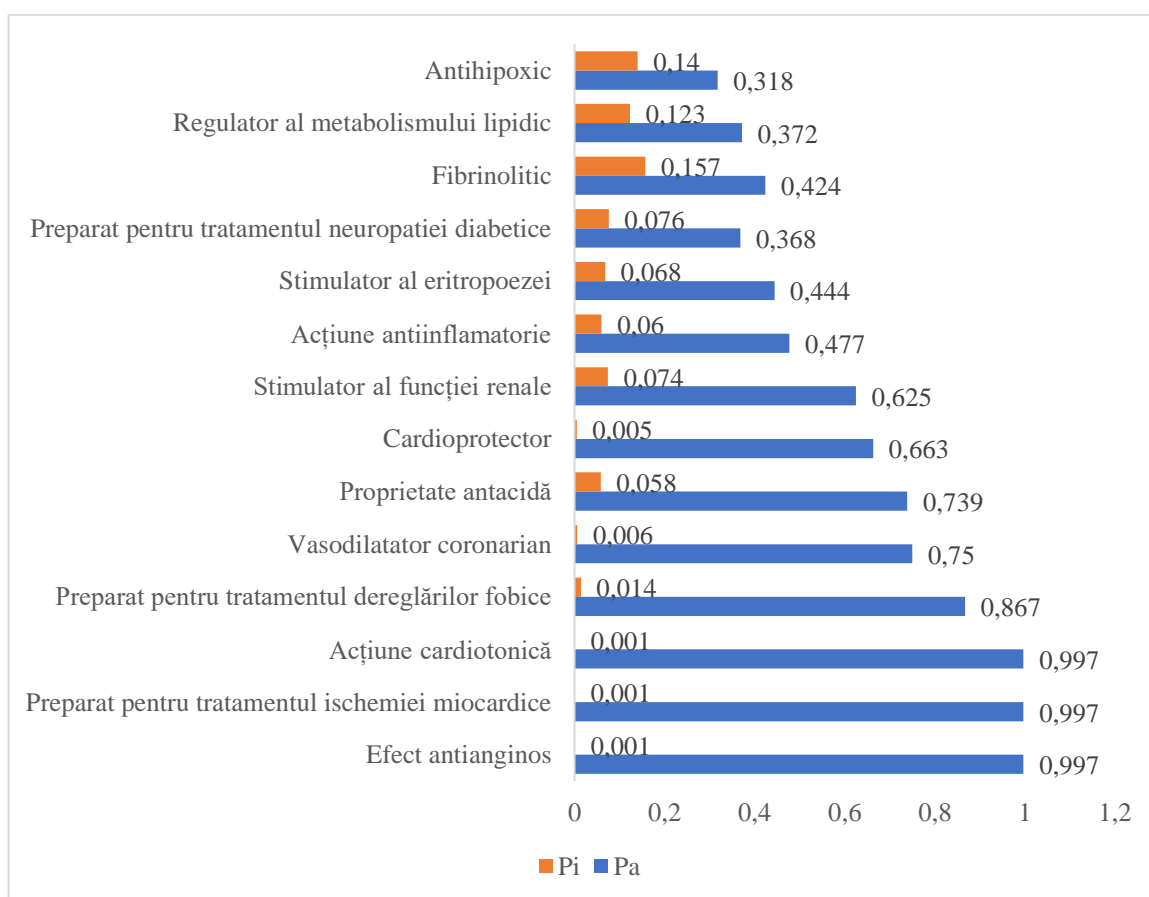


Fig. 3.2a. Principalele efecte farmacodinamice ale meldonului

O latură importantă a mecanismului de acțiune a meldonului este faptul că intensifică acțiunea preparatelor coronarodilatatoare, unor preparate hipotensive, glicozidelor cardiace.

Astfel, se poate combina cu preparate antianginoase, anticoagulante, antiagregante, antiaritmice, diuretice, bronholitice (Tab. 3.1, 3.2, 3.3.; Fig. 3.2a, 3.2b, 3.2c).

Tabelul 3.1. Aprecierea proprietăților meldonului în urma studiului – efectele farmacodinamice

Pa	Pi	Proprietăți sau acțiune <i>Efecte farmacodinamice</i>
0,997	0,001	Efect antianginos
0,997	0,001	Preparat pentru tratamentul ischemiei miocardice
0,997	0,001	Acțiune cardiotonică
0,867	0,014	Preparat pentru tratamentul dereglărilor fobice
0,750	0,006	Vasodilatator coronarian
0,739	0,058	Proprietate antacidă
0,663	0,005	Cardioprotector
0,698	0,087	Imunostimulator
0,625	0,074	Stimulator al funcției renale
0,601	0,078	Preparat pentru tratamentul autismului
0,510	0,032	Inhibitor al ovulației
0,530	0,060	Stimulator al secreției gastrice
0,510	0,052	Preparat pentru tratamentul proceselor preneoplastice
0,496	0,054	Stimulator al leucopoezei
0,586	0,072	Acțiune antivirală
0,447	0,022	Acțiune antiprotozoică
0,477	0,060	Acțiune antiinflamatorie
0,439	0,034	Inhibitor al leucopoezei
0,495	0,091	Potentează activitatea antibacterială
0,444	0,068	Stimulator al eritropoezei
0,397	0,034	Inhibitor al hematopoezei
0,456	0,163	Preparat pentru tratamentul tulburărilor de digestie
0,368	0,076	Preparat pentru tratamentul neuropatiei diabetice
0,424	0,157	Fibrinolitic
0,425	0,173	Proprietăți antineoplastice
0,372	0,123	Regulator al metabolismului lipidic
0,320	0,104	Acțiune antihelmintică
0,333	0,118	Preparat pentru tratamentul demenței
0,318	0,140	Antihipoxic

Meldoniu și-a demonstrat cu certitudine efect antianginos, fiind preparat pentru tratamentul ischemiei miocardice cu o acțiune cardiotonică și influența pentru tratamentul dereglărilor fobice. Predictibilitatea exercitării principalelor mecanisme de acțiune a deminstat o specificitate (Pi) și sensibilitate (Pa) așteptată, bazată pe efectele importanet asupra sistemelor enzimaticice cu efect citoprotector.

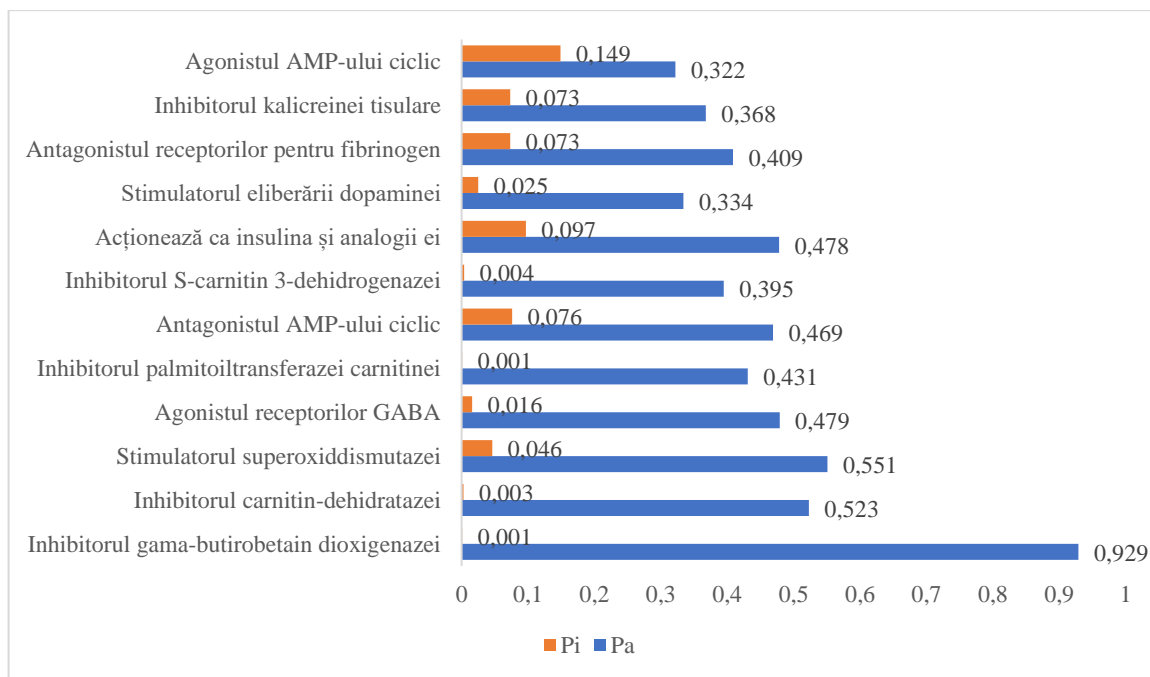


Fig. 3.2b. Principalele mecanisme de acțiune ale meldoniumului

Prin metoda analizei prognostice PASS/ROC au fost determinate un șir de proprietăți posibile ale meldoniumului, care au un impact important asupra cardiocitoprotecției, exprimat prin influența asupra tonusului vascular și impactului asupra enzimelor metabolice.

Astfel, evaluarea testelor de apreciere a eficacității și toxicității este o problemă în medicina modernă, nu numai pentru confirmarea prezenței lor, ci și pentru a exclude aceste efecte. În testul de toxicitate cu rezultat dihotomic (rezultate pozitive / negative ale testului), abordarea convențională a evaluării testului utilizează sensibilitatea și specificitatea ca măsuri de precizie a testului în comparație cu statutul ”standard de aur”. În situația în care rezultatele sunt înregistrate la scară ordinală (de exemplu, scara ordinală 5: ”cu siguranță normal”, ”probabil normal”, ”incert”, ”probabil anormal”, ”cu siguranță anormal”) sau rezultatele sunt raportate la scară continuă, sensibilitatea și specificitatea pot fi calculate pentru toate valorile de prag posibile. Deci, sensibilitatea și specificitatea variază în funcție de pragul diferit, iar sensibilitatea este invers proporțională cu specificitatea. Apoi, graficul sensibilității față de specificitate se numește curba caracteristicii de funcționare a receptorului (ROC), iar aria de sub curbă (ASC), deoarece o măsură eficientă a preciziei este luată în considerare cu interpretări semnificative. Această curbă joacă un rol central în evaluarea capacității de depistare a toxicității și eficacității, determinarea valorilor optime de limită și compararea a două sarcini alternative atunci când fiecare sarcină este efectuată pe același subiect. Acest model predictiv este, de asemenea, utilizat în mod obișnuit pentru a estima riscul oricărui rezultat advers pe baza profilului de risc al pacientului în cercetările medicale.

Din frecvența rezultatelor testelor în rândul pacienților cu și fără tratament cu meldoniu pe baza standardului de aur, se poate deduce probabilitatea unui rezultat pozitiv al testului pentru pacienții (adică probabilitatea condiționată de identificare corectă a toxicității sau eficacității prin test - sensibilitate sau fracțiune pozitivă adevărată - TPF) și probabilitatea rezultatelor negative ale testelor pentru pacienții fără asocierea de meldoniu (adică probabilitatea condiționată de identificare corectă a prin test - specificitate sau fracție negativă adevărată-TNF). Valorile precise pozitive (VPP) și valorile anticipate negative (VPN) sunt ceilalți doi indici care sunt utili în practica clinică atunci când rezultatele testelor sunt disponibile pentru clinicieni. PPV este definit ca probabilitatea de acțiune toxică pentru rezultatele pozitive ale testelor, iar NPV este, de asemenea, definit probabilitatea de a fi non-toxic pentru rezultatele negative ale testelor.

Astfel, PPV și NPV au fost calculate de către noi conform teoremei lui Bayes folosind estimările sensibilității și specificității și probabilitatea anterioară a toxicității înainte de aplicarea testului. PPV și NPV sunt calculate prin probabilitatea posterioară a toxicității după ce rezultatele testelor sunt cunoscute. Fie p prevalența toxicității în populație și Sen și Spe în sensibilitatea și specificitatea testului de diagnostic, atunci PPV și NPV sunt formulate folosind teorema lui Bayes după cum urmează:

$$PPV (P_i/P_a) = p \times Sen / [p \times Sen + (1-p) \times Spe] \text{ and } NPV = (1-p) \times Spe / [p \times (1-Sen) + (1-p) \times Spe]$$

Tabelul 3.2. Aprecierea proprietăților meldoniumului în urma studiului – mecanismele de acțiune

Pa	Pi	Proprietăți sau acțiune <i>Mecanismele de acțiune</i>
0,929	0,001	Inhibitorul gama-butirotetain dioxidazei
0,523	0,003	Inhibitorul carnitin-dehidratazei
0,551	0,046	Stimulatorul superoxidismutazei
0,479	0,016	Agonistul receptorilor GABA
0,502	0,044	Stimulatorul expresiei genice
0,431	0,001	Inhibitorul palmitoiltransferazei carnitinei
0,469	0,076	Antagonistul AMP-ului ciclic
0,395	0,004	Inhibitorul S-carnitin 3-dehidrogenazei
0,478	0,097	Acționează ca insulina și analogii ei
0,446	0,066	Agonistul receptorilor omega-benzodiazepinici
0,504	0,128	Agonistul factorului necrozei tumorale
0,334	0,025	Stimulatorul eliberării dopaminei
0,409	0,073	Antagonistul receptorilor pentru fibrinogen
0,368	0,073	Inhibitorul kaliceinei tisulare
0,353	0,064	Inhibitorul superoxidismutazei
0,303	0,019	Stimulatorul ATP-azei
0,384	0,119	Antagonistul insulintropinei
0,344	0,138	Stimulatorul eliberării histaminei
0,322	0,149	Agonistul AMP-ului ciclic

Aprecierea proprietăților meldoniului prin mecanismele de acțiune a demonstrat importanța asocierii sale în cazul pacienților cu angină pectorală stabilă de efort și valoarea pentru ameliorarea hipoxiei tisulare. Cu o importantă acțiune în calitate de inhibitor al gama-butirotetain dioxigenazei și carnitin-dehidratazei, iar pe de altă parte stimulator superoxidismutazei, agonist al receptorilor GABA, stimulator al expresiei genice și inhibitorul palmitoiltransferazei carnitinei.

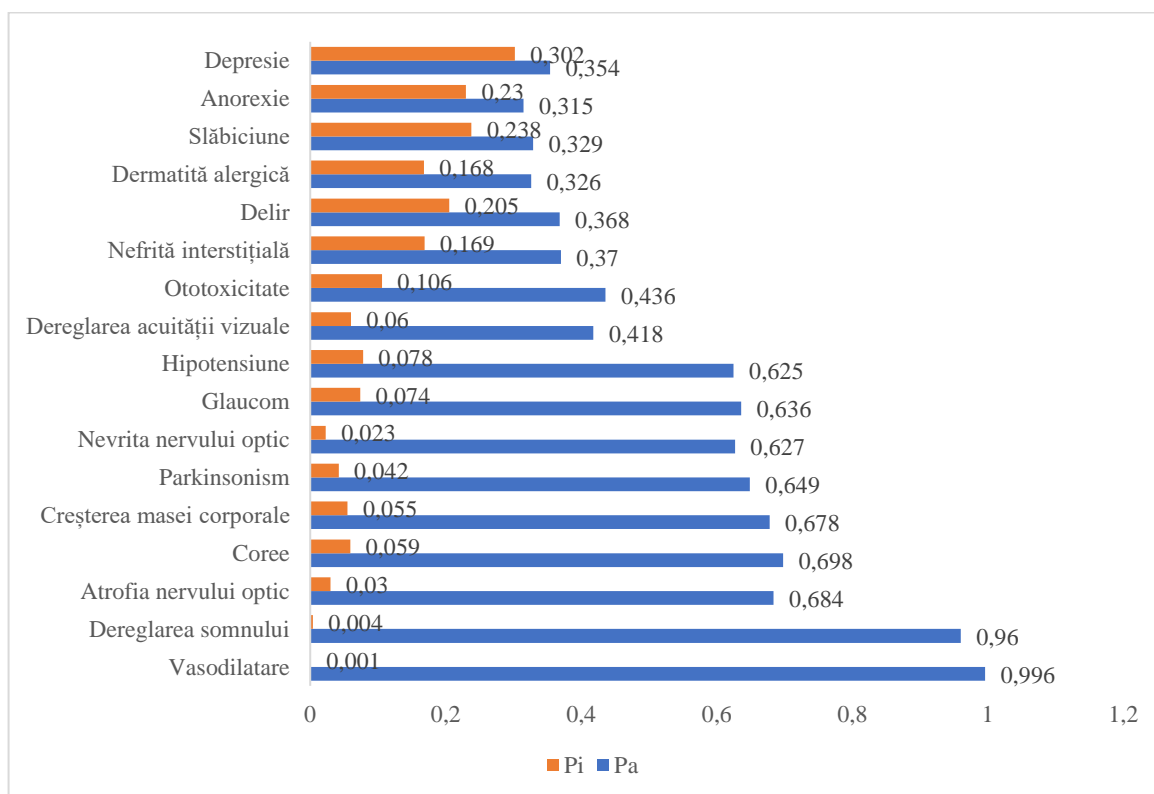


Fig. 3.2c. Principalele efecte toxice ale meldoniului

Analiza prognostică a activității biologice posibile a moleculei de meldoniu a arătat cele mai probabile efecte farmacodinamice din partea cordului – antianginos, cardiotonic, citoprotector, ceea ce este demonstrat de numeroase studii experimentale și clinice și enumerat în instrucțiunea de utilizare în calitate de indicații [64, 89, 113, 137, 161].

De asemenea, analiza prognostică a arătat o probabilitate mare a proprietăților imunostimulatoare, antiinflamatorii, posibilitatea de a potența activitatea antibacteriană, de a avea efect antiviral, antihelmintic și anticancerigen. Este probabilă influența pozitivă a meldoniului asupra sferei psihoemoționale a omului sub forma corecției tulburărilor fobice și tratamentul demenței. Gama largă de posibile efecte farmacodinamice este datorată unei varietăți mari de mecanisme de acțiune ale substanței farmacologice respective.

Tabelul 3.3. Aprecierea proprietăților meldonului în urma studiului – toxicitate

Pa	Pi	Proprietăți sau acțiuni <i>Toxicitate</i>
0,996	0,001	Vasodilatare
0,960	0,004	Dereglarea somnului
0,684	0,030	Atrofia nervului optic
0,698	0,059	Coree
0,678	0,055	Creșterea masei corporale
0,649	0,042	Parkinsonism
0,642	0,036	Stimularea poftei de mâncare
0,627	0,023	Nevrita nervului optic
0,636	0,074	Glaucom
0,625	0,078	Hipotensiune
0,556	0,032	Hipoplazia cortexului suprarenalian
0,633	0,132	Disfuncție ejaculatorie
0,567	0,069	Tulburări de memorie
0,514	0,083	Acidoză metabolică
0,497	0,087	Euforie
0,447	0,075	Encefalită
0,491	0,132	Spasticitate
0,418	0,060	Dereglarea acuității vizuale
0,436	0,106	Ototoxicitate
0,430	0,180	Edeme
0,351	0,104	Perforarea tractului gastrointestinal
0,400	0,177	Hiperglicemie
0,435	0,213	Bronhoconstricție
0,377	0,150	Astm
0,370	0,169	Nefrită interstițială
0,368	0,205	Delir
0,326	0,168	Dermatită alergică
0,351	0,256	Trombocitopenie
0,329	0,238	Slăbiciune
0,315	0,230	Anorexie
0,346	0,273	Disbalanță electrolitică
0,354	0,302	Depresie

Cu toate acestea, ar trebui să acordăm atenție dualității acțiunii moleculei de meldoniu. În așa fel, preparatul respectiv poate prezenta cu grad diferit de probabilitate proprietăți antiacide și, în același timp, stimula secreția gastrică, stimula și inhiba leucopoieza, stimula eritropoieza și inhiba hematopoieza, stimula și inhiba adeziunea trombocitelor, stimula și inhiba superoxid dismutaza, acționa ca insulina și analogii săi, și a fi antagonist al insulinetropinei, acționa ca agonist și antagonist al AMP-ului ciclic. În doze toxice sau în anumite condiții nefavorabile meldoniu poate prezenta efecte opuse celor terapeutice așteptate - de exemplu, poate determina vasodilatație și spasm, poate stimula carcinogeneza contrar oncoprotecției, contrar corecției metabolismului lipidic – poate fi cauza dereglării acestuia sub forma excesului greutateii corporale

și distrofiei adipoase a ficatului, contrar influenței pozitive asupra sferei psihoemoționale meldoniu poate fi cauza dezvoltării depresiei și delirului ș.a. Posibilitatea apariției efectelor farmacodinamice opuse ar trebui luată în considerare la utilizarea meldoniului în clinică.

Rezultatele cercetării clinico-experimentale a meldoniului în ischemie miocardică a meldoniu au fost investigate la pacienți cu diagnostic de angină pectorală stabilă de efort: angină pectorală de efort stabilă clasa funcțională (CF) II-IV, în combinație cu hipertensiune arterială stadiul II-III, gradul 2-3, complicate cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) II-III NYHA, la 8 (23%) pacienți cu diabet zaharat de tip II concomitent. Grupul de control a constat din 43 de pacienți care au primit doar tratament de bază (antiagregante, beta-adrenoblocante, statine, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, la necesitate – preparate diuretice, antiaritmice și hipoglicemiante). Meldoniu era indicat suplimentar tratamentului de bază câte 500 mg/zi timp de 6 săptămâni: primele 10 zile intravenos în staționar, apoi per os ambulator. Comparând eficacitatea clinică a tratamentului în cele două grupuri, am găsit o eficacitate semnificativ mai înaltă a tratamentului medicamentos cu administrarea suplimentară a meldoniului (Fig. 3.3).

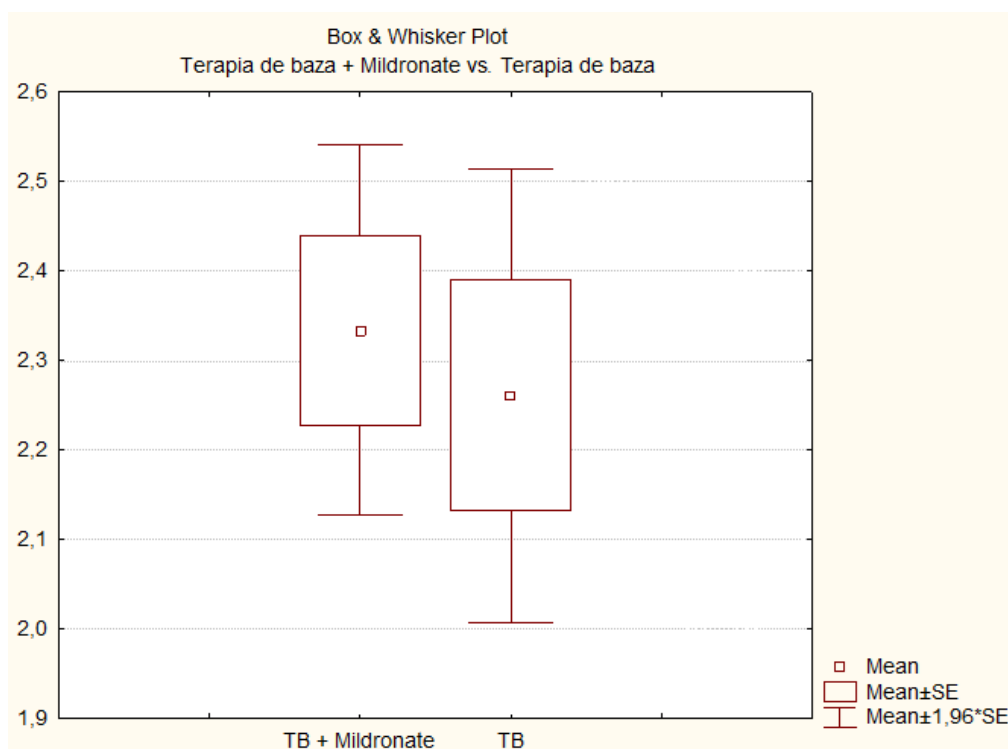


Fig. 3.3. Eficacitatea comparativă a terapiei de bază și a terapiei de bază cu indicarea suplimentară a meldoniului la pacienții cu angină pectorală de efort stabilă

Notă: Semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată prin criteriul U al testului Mann-Whitney.

La indicarea suplimentară a meldonului pe ECG s-a înregistrat o ameliorare a fazei de repolarizare sub forma reducerii adâncimii undei negativ "T" de la 1,5 mm la 0,2 mm ($p < 0,05$) și micșorării numărului de derivații cu undă negativă "T" de la 2,6 la 0,4 ($p = 0,07$), în timp ce pe fundalul terapiei de bază indicii respectivi nu au suferit schimbări semnificative. La sfârșitul perioadei de observație, pacienții tratați cu meldoniu au putut merge în 6 minute cu 166 de metri mai mult decât înainte de tratament, crescându-și rezultatul de la $310,66 \pm 24,74$ metri la $476,50 \pm 43,5$ metri ($p < 0,05$), în timp ce pacienții care au primit doar tratament de bază, au parcurs $352,45 \pm 18,28$ metri până la tratament, iar la sfârșitul perioadei de observație practic la fel de $365,00 \pm 5,00$ metri ($p > 0,05$). Includerea în programul de tratament a meldonului oferea efect hemodinamic suplimentar sub forma scăderii semnificative a tensiunii arteriale – sistolice de la $161,76 \pm 4,39$ mmHg până la $143,45 \pm 5,13$ mm Hg ($p < 0,05$) și diastolice de la $95,09 \pm 2,88$ mmHg până la $87,54 \pm 2,52$ mmHg ($p = 0,06$). Coeficientul sumar de eficacitate a terapiei de bază a alcătuit $15,55 \pm 4,21\%$, iar a farmacoterapiei complexe cu meldoniu $59,16 \pm 3,31\%$ ($p < 0,001$), ceea ce de fapt este de 1,33 ori mai mare.

Tabelul 3.4. Indicatorii metabolismului miocardic în normă, în angină pectorală stabilă de efort non infarct și post-infarct (M±m)

Indicatori		Norma	Tratament de fond	Tratament de fond + Meldoniu
Eritrocite	ATP, mcmol/l	$664,54 \pm 14,49^{\Delta\Delta}$	$594,44 \pm 5,75^{**\$}$	$638,88 \pm 14,96^{\Delta}$
	ADP, mcmol/l	$315,11 \pm 8,78$	$330,53 \pm 16,05$	$319,27 \pm 7,51$
	2,3-DFG, mcmol/l	$4,82 \pm 0,29^{\Delta\Delta\$}$	$7,21 \pm 0,32^{**\$\$}$	$5,70 \pm 0,18^{*\Delta\Delta}$
Serul sanguin	ATP, mcmol/l	$200,08 \pm 3,47^{\Delta\Delta}$	$162,81 \pm 4,57^{**\$\$}$	$192,32 \pm 5,36^{\Delta\Delta}$
	ADP, mcmol/l	$75,92 \pm 1,58$	$79,31 \pm 1,13$	$77,33 \pm 2,29$
	piruvat, mcmol/l	$58,59 \pm 2,26$	$59,95 \pm 1,02^{\$}$	$53,44 \pm 1,99^{\Delta}$
	lactat, mcmol/l	$0,50 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,14^{\$\$}$	$0,59 \pm 0,03$
	CFK-MB, mccatol/l	$0 \pm 0^{\Delta\Delta}$	$0,25 \pm 0,04^{**\$\$}$	$0 \pm 0^{\Delta\Delta}$
	LDH ₁ , mccatol/l	$0,02 \pm 0,00^{\Delta\Delta\$\$}$	$0,09 \pm 0,01^{**\$\$}$	$0,05 \pm 0,00^{**\Delta\Delta}$
Mitocondrii	SOD, nmol/min * mg	$17,82 \pm 1,10^{\Delta\Delta\$}$	$11,83 \pm 0,47^{**}$	$13,68 \pm 0,65^*$
	PDH, mcmol-NAD/min * mg	$31,04 \pm 0,89^{\Delta\Delta\$\$}$	$21,68 \pm 0,90^{**\$\$}$	$27,30 \pm 0,45^{**\Delta\Delta}$

Notă: Semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată prin criteriul modificat t-Student cu corecția Bonferroni: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ comparativ cu valoarea optimă; Δ $p < 0,05$; $\Delta\Delta$ $p < 0,01$ comparativ cu grupul cu angină pectorală stabilă de efort; $\$$ $p < 0,05$; $\$\$$ $p < 0,01$ comparativ cu grupul cu angină pectorală stabilă de efort + meldoniu.

Pentru a elucida mecanismul de acțiune a meldonului privind schimbul de energie în cardiomiocite s-a efectuat un studiu amplu. Administrarea meldonului a indus creșterea

semnificativă a concentrației de ATP în serul sanguin și în eritrocite practic până la nivelul optimal, sugerând eliminarea deficitului de energie cauzat de ischemie (Tab. 3.4).

Pe fonul administrării meldonului s-a observat o reducere semnificativă a nivelului de 2,3-difosfoglicerat (DFG) în eritrocite, ca semn de scădere semnificativă a gradului de hipoxie tisulară. S-a depistat o scădere semnificativă a concentrațiilor serice de enzime miocardice organospecifice – CK-MB și LDH1, ceea ce vorbește despre reducerea "scurgerii" enzimelor din citoplasma celulelor în urma stabilizării membranelor cardiomiocitare. S-a depistat o scădere semnificativă a concentrației plasmatică de piruvat, iar în mitocondrii - activarea piruvat-dehidrogenazei (PDH), indicând la stimularea procesului de decarboxilare oxidativă a piruvatului. De asemenea, în mitocondrii s-a relevat o activare semnificativă a PDH și ne semnificativă a SOD. Aceste date sugerează stimularea ușoară a proceselor de fosforilare oxidativă, ceea ce, pe de o parte, asigură celula cu energie, iar pe de altă parte, utilizează numai oxigenul care este disponibil, fără a mări necesitatea în acesta în condiții de hipoxie tisulară. Putem spune că meldoniuul acționează destul de armonios, activând procesele aerobe de aport energetic către cardiomiocite conform gradului de reducere a hipoxiei tisulare. În plus, s-au depistat semne de activare a mecanismelor anaerobe de extragere a energiei din carbohidrați prin stimularea procesului de glicoliză, după cum reiese din creșterea activității CK, și creșterea captării de lactat de către miocard. Astfel, la pacienții cu ischemie miocardică meldoniuul activează glicoliza, fosforilarea oxidativă și decarboxilarea oxidativă, stabilizează membrana cardiomiocitelor, reduce semnificativ gradul de hipoxie, ceea ce duce la restabilirea nivelului inițial de ATP și la aportul adecvat de energie către miocard.

Analiza particularităților influenței meldonului asupra metabolismului cardiomiocitelor în ischemie miocardică la pacienți tineri și bătrâni duce la ideea unei armonii uimitoare de schimbări. Explicația rezultatelor căpătate poate fi mecanismul de acțiune al meldonului. Acest preparat medicamentos blochează biosinteza carnitinei din gama butirobetaină, provocând un efect pozitiv dublu. În primul rând, se reduce concentrația de carnitină, transportor de acizi grași prin membrana mitocondrială, ce provoacă efecte de economisire a energie. În al doilea rând, crește concentrația de gammabutirobetaină, ce excită receptorii de acetilcolină și stimulează biosinteza de oxid nitric (NO) – mediatorul sistemului NO-ergice stres-limitante, reglator universal al procesului de adaptare. În studiile noastre clinice a fost demonstrată capacitatea meldonului de a oferi un efect adaptogenic prin reglarea biosintezei de NO. Probabil acest mecanism are o contribuție anumită la realizarea influenței atât de armonioase a preparatului asupra metabolismului cardiomiocitelor în condițiile ischemiei miocardice atât la pacienți tineri cât și la cei bătrâni.

Limitarea capacităților de adaptare a celulelor pentru restabilirea resurselor energetice și plastice proprii la bătrânețe determină reducerea posibilităților meldonului de a corija metabolismul în ischemie miocardică la pacienții bătrâni. Mecanismele de acțiune ale meldonului relevate în experiment explică în multe aspecte efectele pozitive ale acestui preparat ce le-am obținut în clinică.

Astfel, într-un studiu clinic controlat randomizat de pacienți cu angină pectorală de efort stabilă s-a depistat o creștere semnificativă de 1,33 ori a eficacității farmacoterapiei complexe în cardiopatia ischemică la adăugarea meldonului comparativ cu tratamentul de bază din contul efectului antianginos mai pronunțat, îmbunătățirii performanței fizice, potențării efectelor inotrop pozitiv și hipotensiv ale farmacoterapiei de bază. Conform datelor experimentale la pacienți cu ischemie miocardică meldoniuul activează glicoliza, fosforilarea oxidativă și decarboxilarea oxidativă, stabilizează membrana cardiomiocitelor, reduce semnificativ gradul de hipoxie, prin urmare restabilindu-se nivelul inițial de ATP și realizându-se aportul adecvat de energie a miocardului. Acest preparat corijează destul de armonios metabolismul cardiomiocitelor în condiții de ischemie miocardică experimentală având în vedere statutul energetic inițial, gradul de hipoxie tisulară și vârsta pacienților.

3.2.Determinarea funcției diastolice și ventriculare stîngi la pacienții cu tratament cardiocitoprotector (meldoniu)

La etapa de înrolare în studiu, grupurile au fost omogene după parametrul E/A, acesta fiind redus față de normal în ambele grupuri de pacienți: în grupul I raportul E/A a constituit $0,66 \pm 0,17$, iar în grupul II- $0,69 \pm 0,71$, $p > 0,05$. La analiza de cohortă, acest indice a înregistrat ameliorare statistic semnificativă în ambele grupuri de pacienți pe toată durata de tratament: la 3 luni în grupul I E/A a sporit cu +7,46% față de inițial comparativ cu grupul II, unde acest indice s-a majorat cu +10,14%, $p < 0,001$ de la inițial; la 6 luni - +14,47% în grupul I și +24,63% în grupul II, $p < 0,001$; la 9 luni- +29,85% și +44,93% grupul I și II, respectiv, $p < 0,001$; la 12 luni- +67,16% și +75,36%, respectiv, $p < 0,001$. La analiza comparativă între grupuri, dinamica raportului E/A a fost următoarea: la 3 luni nu s-a depistat diferență statistic semnificativă în ameliorarea raportului E/A între grupuri (grupul I – $0,72 \pm 0,17$ vs $0,77 \pm 0,22$ în grupul II, $p > 0,05$); dar începînd cu luna a 6-a de tratament s-a notat o îmbunătățire progresivă și continue a acestui parametru în ambele grupuri, dar consistent mai evident în grupul tratat cu asociere meldoniu: la 6 luni în grupul I raportul E/A a constituit $0,75 \pm 0,06$ vs $0,85 \pm 0,14$, în grupul II, $p < 0,05$; la 9 luni - $0,86 \pm 0,15$ vs $1,00 \pm 0,19$ în grupul I și II, respectiv, $p < 0,05$; la 12 luni- $1,11 \pm 0,27$ în grupul I vs $1,22 \pm 0,14$ în

grupul II, $p < 0,001$). Totodată, normalizarea raportului E/A a survenit mai precoce în grupul, aflat sub medicație cu asociere meldoniu, fenomen observat deja la a 3-a lună de tratament ($0,77 \pm 0,22$ în grupul II vs $0,72 \pm 0,17$ în grupul I) (Tab. 3.5, Fig. 3.4)

Tabelul 3.5. Evoluția raportului undelor E/A în funcție de medicație

Raportul undelor E/A					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	$0,66 \pm 0,17$	$0,72 \pm 0,17^*$ +7,46%	$0,75 \pm 0,06^*$ +13,43%	$0,86 \pm 0,15^*$ +29,85%	$1,11 \pm 0,27^*$ +67,16%
Grup II	$0,69 \pm 0,71$	$0,77 \pm 0,22^*$ +10,14%	$0,85 \pm 0,14^*$ +21,64%	$1,00 \pm 0,19^*$ +44,93%	$1,22 \pm 0,14^*$ +75,36%

Notă: * - $p < 0,001$ de la initial

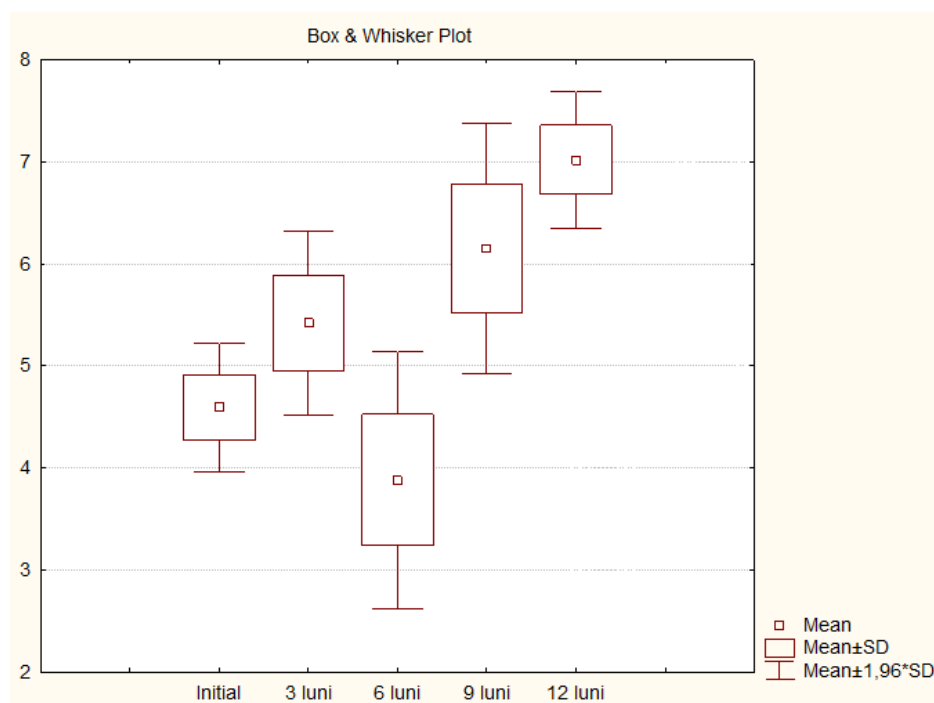


Fig. 3.4. Evoluția grafică a raportului undelor E/A pe parcursul tratamentului

La etapa inițială de recrutare în studiu grupurile au fost omogene după timpul de decelare (TD_E) – în grupul I TD_E a constituit $252,03 \pm 24,55$ ms vs $258,11 \pm 24,09$ ms în grupul II ($p > 0,05$). La analiza de cohortă la 3, 6, 9 și 12 luni de tratament s-a apreciat reducerea statistic veridică acestui parametru în ambele grupuri. La analiza comparativă între grupuri nu s-au notat diferențe statistic semnificative la 3 luni de tratament (în grupul I 7,23% vs -7,67% în grupul II, $p > 0,05$), dar deja din luna a-6-a de tratament asocierea de meldoniu s-a adeverit a fi mai benefică în reducerea acestui parametru, -12,92% în grupul I vs -17,67% în grupul II, $p < 0,05$; la 9 luni reducerea duratei TD_E a fost de -19,37% în grupul I vs -23,31% în grupul II, $p < 0,05$; la 12 luni -

23,89% în grupul I vs -28,88% în grupul II și a constituit 191,11±17,61 ms în grupul I vs 184,41±15,11 ms în grupul II, $p < 0,05$. De menționat, că redresarea către valorile considerate normale pentru TD_E s-a realizat către luna a 6 –a de tratament neîntrerupt în ambele grupuri de pacienți. (Tab. 3.6, Fig. 3.5)

Tabelul 3.6. Modificarea valorii timpului de decelare (TD) în dependență de tratament

TD, ms					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	252,03±24,55	233,71±24,91* -7,23%	219,35±22,36* -12,92%	203,08±21,45* -19,37%	191,11±17,61* -23,89%
Grup II	258,11±24,09	239,0±14,73** -7,67%	214,15±16,73* -17,67%	194,56±14,15* -23,31%	184,41±15,11* -28,88%

Notă: * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$

La etapa inițială, TRIV a fost prelungit în ambele grupuri de pacienți, fără a fi enunțate neomogenități statistice între grupuri (129,54±12,74 ms în grupul I vs 136,31±12,01 ms în grupul II, $p > 0,05$). Reducerea acestui parametru a fost înregistrată chiar după 3 luni de tratament în ambele grupuri de pacienți (119,09±15,91 ms pentru grupul I și 119,12±8,29 ms în grupul II), dar fără semnificație statistică ($p > 0,05$).

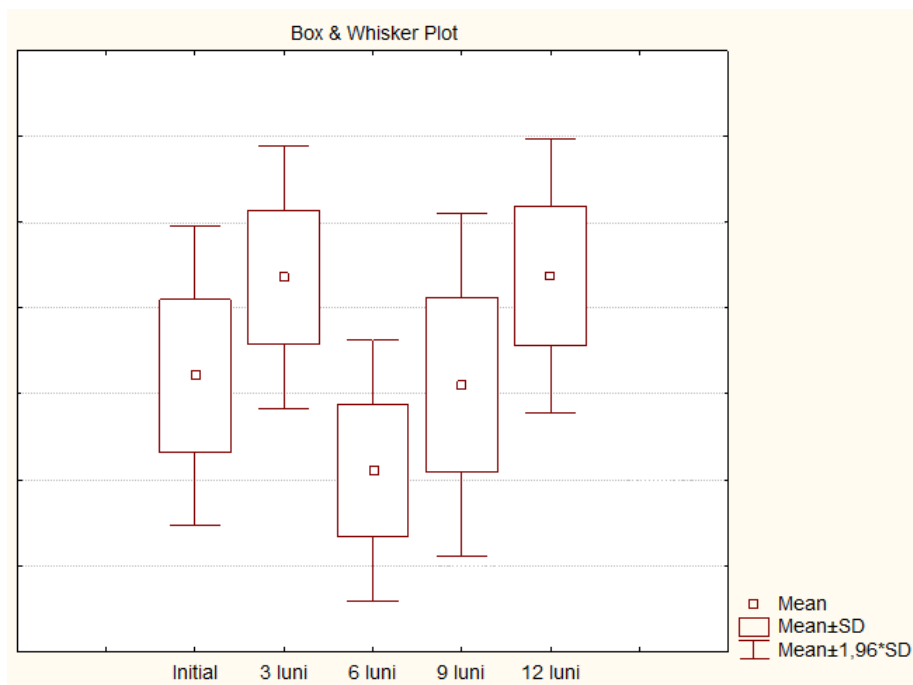


Fig. 3.5. Valoarea indicelui timpului de decelare (TD) în rezultatul tratamentului

Ameliorarea constantă a TRIV a perpetuat și la 6, 9 și 12 luni de tratament, dar cu semnificație statistică înaltă în favoarea grupului supus medicației cu asociere meldoniu: în grupul I TRIV a constituit $110,43 \pm 7,84$ ms (-14,64% de la inițial) vs $105,99 \pm 8,67$ ms (-21,26%) în grupul II la 6 luni de tratament neîntrerupt, $p < 0,05$; la 9 luni- $104,51 \pm 7,44$ ms (-19,15%) vs $99,57 \pm 9,14$ ms (-26,68%), $p < 0,001$; la 12 luni- $99,11 \pm 9,4$ ms (-22,97%) vs $93,25 \pm 4,15$ ms (-30,46%), $p < 0,001$. Recuperarea TRIV către valorile fiziologice a avut loc către luna a 6-ea de tratament doar în grupul tratat cu asociere meldoniu, dar nu și în cel randomizat medicației cu tratament de bază, acesta normalizându-se către luna a 9-a de studiu (Tab. 3.7, Fig. 3.6)

Tabelul 3.7. Dinamica valorilor timpului relaxării izovolumetrice (TRIV) în dependență de tratament

TRIV, ms					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	$129,54 \pm 12,74$	$119,09 \pm 15,91^*$ -8,01%	$110,43 \pm 7,84^*$ -14,64%	$104,51 \pm 7,44^*$ -19,15%	$99,11 \pm 9,4^*$ -22,97%
Grup II	$136,31 \pm 12,01$	$119,12 \pm 8,29^*$ -12,15%	$105,99 \pm 8,67^*$ -21,26%	$99,57 \pm 9,14^*$ -26,68%	$93,25 \pm 4,15^*$ -30,46%

Notă: * $p < 0,001$

Conform raportului E/A, TD_E și TRIV, repartiția pacienților după tipul disfuncției diastolice a fost: inițial din cei 56 pacienți în grupul I, 53 (94,64%) au prezentat disfuncție diastolică VS tip relaxare întârziată, iar 3 pacienți (5,36%) – tip pseudonormal de umplere ventriculară. În grupul II, din 45 pacienți înrolați în studiu, 43 (95,56%) s-au prezentat la etapa inițială cu disfuncție diastolică tip relaxare întârziată, iar 2 pacienți (4,44%) – tip pseudonormal al pattern-ului transmitral. După 3 luni de tratament, ponderea pacienților cu pattern-ul patologic de umplere ventriculară tip relaxare întârziată s-a redus în ambele grupuri: Grup I - 42 pacienți (75%), grupul II- 33 pacienți (73,33%), iar numărul bolnavilor cu afectare pseudonormală a funcției diastolice a rămas neschimbat (3 pacienți în grupul I și 2 pacienți în grupul II).

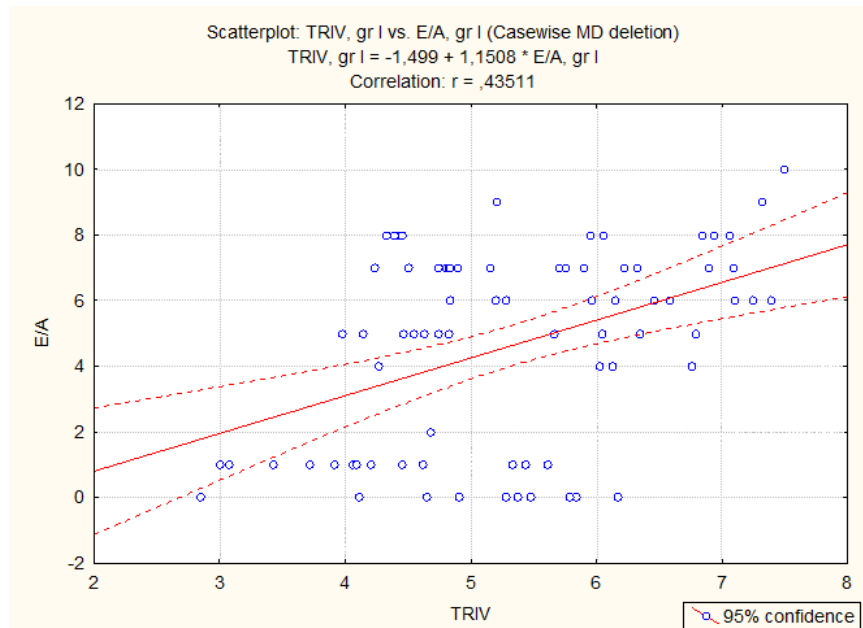


Fig. 3.6. Corelarea indicilor timpului relaxării izovolumetrice (TRIV) și a parametrului raportului undelor E/A la grupul II de studiu

Deja după 3 luni de medicație s-a remarcat normalizarea umplerii ventriculare la 11 pacienți (19,64%) din grupul I și la 10 pacienți (22,23%) în grupul II. După 6 luni de medicație, a continuat procesul de "migrare" a pacienților dintr-un pattern (mai) patologic de umplere ventriculară în unul (mai) fiziologic. Astfel, s-a micșorat numărul de pacienți cu prezentare ecocardiografică tipică relaxării întârziate atât în grupul I (32 pacienți), dar în special în grupul II (10 pacienți). Totodată, s-a redus ponderea pacienților cu tipul pseudonormal de disfuncție diastolică VS în ambele grupuri: 2 pacienți (3,57%) în grupul I și 1 pacient (2,22%) în grupul II. După 6 luni de medicație continue, a crescut semnificativ numărul de pacienți cu pattern normal de umplere ventriculară: 22 pacienți (39,29%) în grupul tratat cu tratament de bază față de 34 (75,56%) în grupul tratat cu asociere meldoniu. Aceeași tendință benefică s-a menținut și la 9 și 12 luni de medicație neîntreruptă, cu un decalaj major în favoarea medicației cu asociere meldoniu. Astfel, a sporit considerabil numărul pacienților cu funcție diastolică normală în ambele grupuri, dar cu o superioritate netă la administrarea asociere meldoniului: 41 pacienți (91,11%) în grupul II vs 33 (58,93%) în grupul tratat cu tratament de bază după 9 luni de medicație; 43 pacienți (91,16%) grupul II vs 36 (64,29%) grupul I la 12 luni de medicație. În această perioadă nu a mai fost înregistrat nici un pacient cu tip pseudonormal de disfuncție diastolică, acestea trecând într-o categorie "mai" favorabilă- relaxare întârziată. Acest ultim pattern de umplere ventriculară a marcat o descreștere continuă în ambele grupuri, atingând apogeul spre finele studiului și mai

evidență în grupul, la care s-a administrat asociere meldoniu: 18 pacienți (34,56%) în grupul I vs 3 (5,55%) în grupul II (Tab. 3.8, Fig.3.7).

Tabelul 3.8. Repartiția pacienților după tipul disfuncției diastolice a ventricolului stâng

DD	Inițial		3 luni		6 luni		9 luni		12 luni	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Relaxare întârziată	93,88%	91,16%	74,01%	73,23%	57,14%	22,22%	41,07%	8,89%	34,56%	5,55%
Afectare pseudo-normală	5,36%	4,44%	5,36%	4,44%	3,57%	2,22%	0	0	0	0
Funcție diastolică normală	0	0	19,64%	21,21%	39,29%	73,36%	56,91%	91,11%	64,29%	95,56%

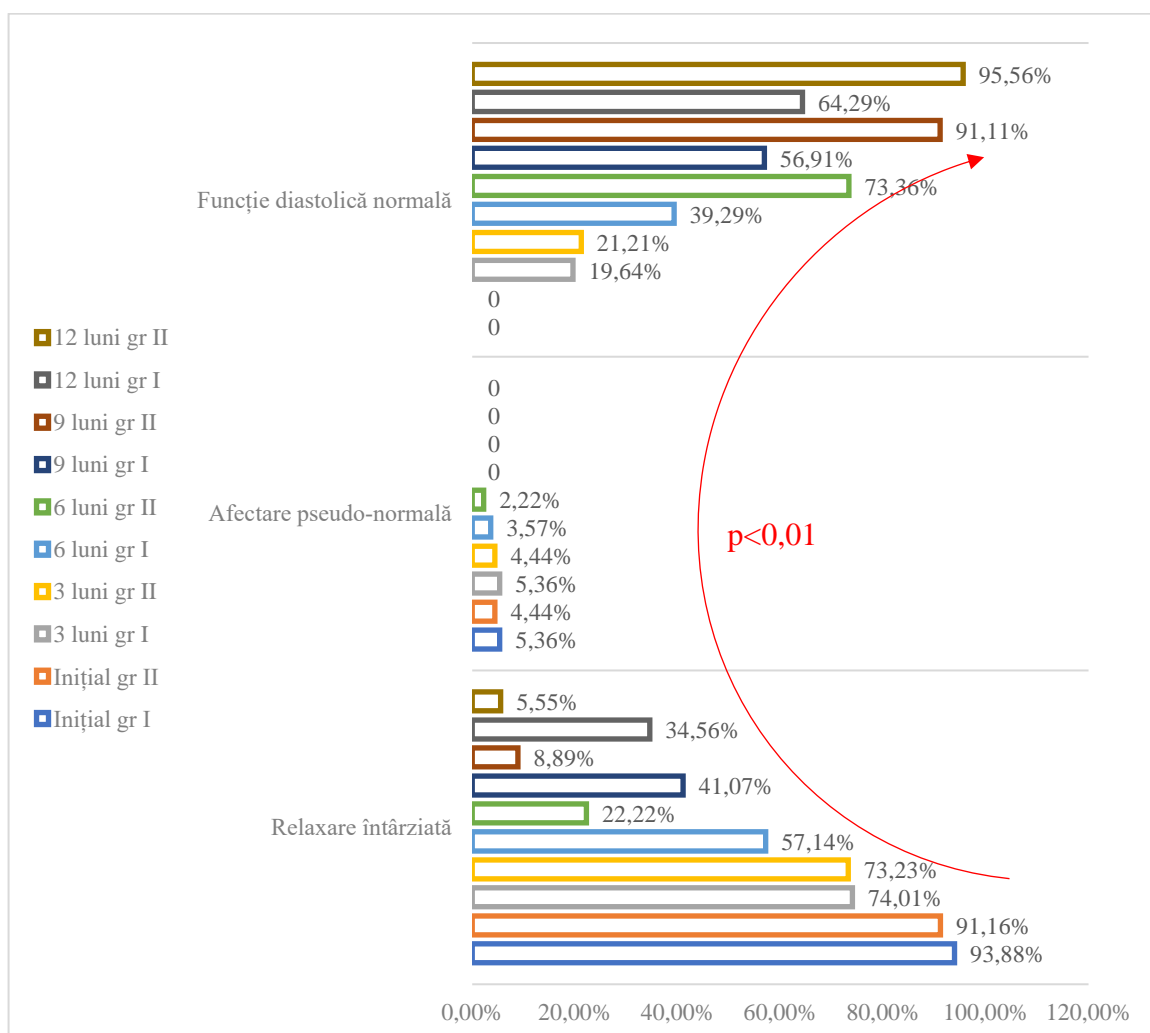


Fig. 3.7. Evoluția tipului disfuncției diastolice a ventricolului stâng sub acțiunea tratamentului

Astfel, ambele tipuri de medicație au influențat benefic lusitropia compromisă a VS, dar o potență net superioară în restaurarea parametrilor fiziologici ai funcției diastolice a fost demonstrată în grupul tratat cu asociere meldoniu.

La etapa inițială diametrul AS a depășit valorile convențional normale în ambele grupuri de pacienți (grupul I – 42,81±4,11 mm vs grupul II- 41,11±1,44 mm), acestea fiind omogene statistic conform acestui parametru ($p>0,05$). Pe parcursul perioadei de tratament s-a înregistrat micșorarea diametrului AS în ambele grupuri de pacienți, însă cu o semnificație statistică semnificativă în grupul II, începând cu luna a 6-a de medicație (la 3 luni: 41,15±3,15 mm în grupul I vs 38,56±3,09 mm în grupul II, $p>0,05$; la 6 luni: 41,22±3,06 mm vs 38,14±2,34 mm, $p<0,05$; la 9 luni: 41,12±4,12 mm vs 37,99±1,12 mm, $p<0,05$; la 12 luni: 40,16±2,17 mm vs 37,27±1,16 mm, $p<0,01$). Totodată, normalizarea diametrului AS a avut loc mai precoce în grupul tratat cu asociere meldoniu, fenomen survenit deja la 3 luni de medicație, pe când în grupul cu tratamentul de bază revenirea la valorile normale a avut loc spre luna a 12-a (Tab. 3.9).

Tabelul 3.9. Dinamica dimensiunilor atriului stâng (AS) în dependență de tratament

		AS, mm			
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	42,81±4,11	41,15±3,15**	41,22±3,06**	41,12±4,12*	40,16±2,17***
Grup II	41,11±1,44	38,56±3,09*	38,14±2,34***	37,99±1,12***	37,27±1,16***

Notă: ** - $p>0,05$; * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$

La înrolarea în studiu, grupurile au fost omogene după GRPP VS: 0,47±0,05 în grupul I vs 0,51±0,06 în grupul II, $p>0,05$. Pe parcursul perioadei de evaluare, acest parametru a înregistrat o ameliorare în ambele grupuri de pacienți, cu veridicitate statistică începând din luna a 6-a de tratament: în grupul I - 0,47±0,84 la 6 luni, 0,44±0,09 la 9 luni, 0,44±0,01 la 12 luni de medicație cu tratament de bază, $p<0,001$; grupul II- 0,44±0,01 la 6 luni, 0,41±0,01 la 9 luni și 0,41±0,03 la 12 luni de medicație cu asociere meldoniu, $p<0,001$. La analiza comparativă a evoluției GRPP VS între grupuri, la 3 luni de tratament nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative (grupul I- 0,47±0,95 și grupul II - 0,49±0,04; - 2,04% de la inițial, $p>0,05$), dar câștigând veridicitate statistică înaltă la 6, 9 și 12 luni de medicație în favoarea grupului tratat cu asociere meldoniu (- 2,08% în grupul I vs -8,88% după 6 luni, $p<0,05$; -6,56% vs -15,11% la 9 luni, $p<0,05$; -10,88% vs -17,11% la 12 luni de tratament, $p<0,05$). (Tab .3.10, Fig. 3.8)

Tabelul 3.10. Dinamica indicelui grosimei relative a peretelui posterior a ventricolului stâng (GRPP VS) în dependență de tratament

GRPP VS					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	0,47±0,05	0,47±0,95* 0%	0,47±0,84** -2,08%	0,44±0,09** -6,56%	0,44±0,01** -10,88%
Grup II	0,51±0,06	0,49±0,04* -2,22%	0,44±0,01** -8,88%	0,41±0,01** -15,11%	0,41±0,03** -17,11%

Notă: * - $p > 0,05$; ** - $p < 0,001$

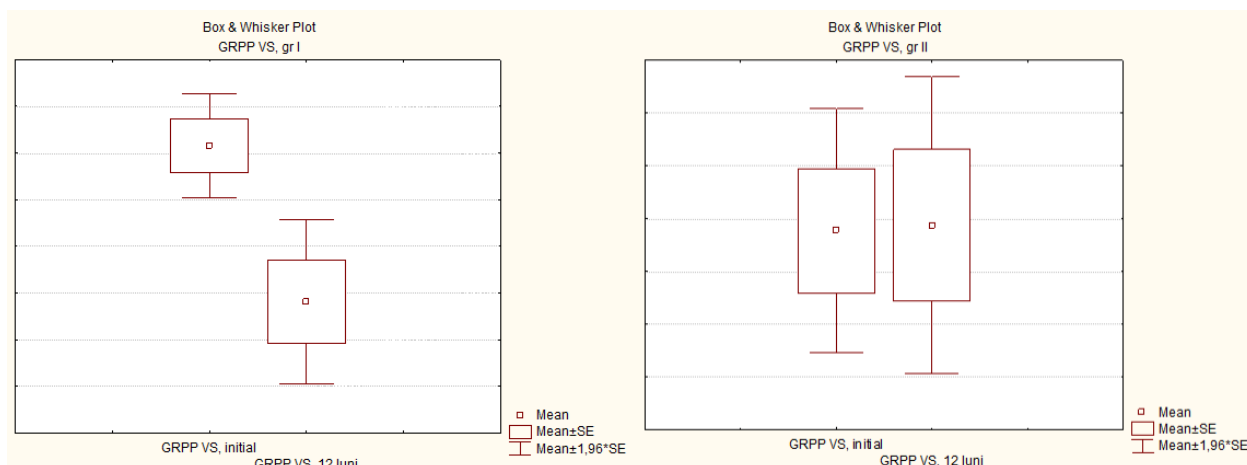


Fig. 3.8. Dinamica indicelui grosimei relative a peretelui posterior a ventricolului stâng (GRPP VS) la pacienții studiați cu angină pectorală stabilă de efort

VS a fost majorat inițial în ambele grupuri de pacienți, valorile fiind statistic comparabile ($181,15 \pm 33,54$ vs $177,86 \pm 35,93$; $p > 0,05$). Chiar după 3 luni de tratament s-a documentat o reducere considerabilă a acestui parametru în grupul tratat cu asociere meldoniu atât de la inițial, cât și comparativ cu grupul tratat cu tratament de bază. Astfel, dacă în grupul I reducerea IMM VS la 3 luni a constituit -4,99% de la inițial, fiind statistic nesemnificativ ($p > 0,05$), atunci pentru grupul II în același interval de timp această ameliorare a constituit -15,87%, cu veridicitate statistică foarte înaltă ($p < 0,001$ de la inițial). La analiza comparativă între grupuri, s-a constatat ameliorarea IMM VS cu semnificație statistică foarte înaltă în grupul II vs grupul I începând cu a 3-a luna de tratament ($152,37 \pm 41,19$ g/m² vs $171,45 \pm 33,95$ g/m²; $p < 0,001$). Medicația ulterioară a ameliorat progresiv acest indicator, dar cu un efect mai convingător, menținându-se decalajul între grupuri în favoarea asocierii meldoniului. Astfel, la 6 luni regresia IMM VS în grupul I a constituit -15,38% vs -20,14% în grupul II, $p < 0,001$; la 9 luni -23,47% vs -32,17%, $p < 0,001$; la 12 luni -34,9% vs -44,35%, $p < 0,001$ (Tab. 3.11, Fig. 3.9).

Tabelul 3.11. Dinamica indicelui masei miocardului ventricolului stâng (IMM VS) în dependență de tratament

IMM VS, g/m ²					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	181,15±33,54	171,45±33,95* -4,99%	151,12±45,63** -15,38%	135,89±37,59** -23,47%	118,01±16,84** -34,9%
Grup II	177,86±35,93	152,37±41,19** -15,87%	140,15±16,18** -20,14%	119,13±14,57** -32,17%	98,14±16,46** -44,35%

Notă: *- p>0,05; ** - p<0,001

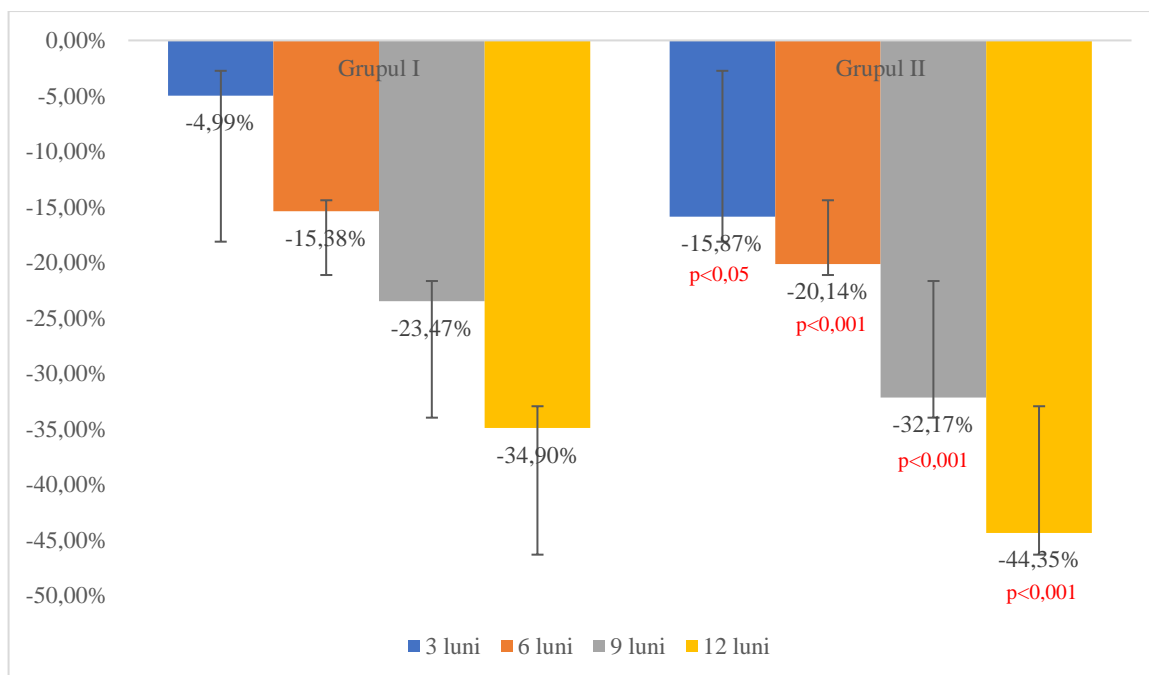


Fig. 3.9. Evoluția indicelui masei miocardului ventricolului stâng (IMM VS) în grupurile de studiu sub acțiunea tratamentului de bază și asociativ cu meldoniu

Conform GRPP VS și IMM VS, repartitia pacienților după geometria remodelării miocardului VS a fost următoarea: la inițierea studiului, toate tipurile de remodelare ventriculară stângă au avut o incidență comparabilă între grupuri. În acest context, s-a remarcat prevalarea pacienților cu geometria ventriculară tip hipertrofie concentrică. Mal-adaptarea miocardului VS la suprasolicitarea cu presiune a determinat dezvoltarea remodelării concentrice la câte 1 pacient în grupul I (1,79%) și II (2,22%), hipertrofie excentrică – 3 pacienți (5,36%) în grupul I și 2 pacienți (4,45%) în grupul II. După 3 luni de tratament, s-a notat reducerea ponderii pacienților cu pattern-ul patologic al remodelării VS tip HVS concentrică în ambele grupuri: grupul I- 50 pacienți (89,28%) vs 39 (86,66%) în grupul II.

Totodată, s-a remarcat absența pacienților cu remodelare concentrică VS în ambele grupuri, precum și prezența revers-remodelării miocardului VS cu atingerea valorilor considerate normale pentru IMM VS și GRPP VS la 3 pacienți (5,36%) în grupul I și la 4 pacienți (8,89%) în grupul II. După 6 luni de medicație continue, s-a menținut tendința de reducere a numărului de pacienți cu pattern-ul geometric al remodelării miocardului VS tip HVS concentrică (grupul I- 78,58% vs 75,56% în grupul II), cu majorarea numărului de persoane care exprimau fenotip ecografic normal al VS în ambele grupuri de pacienți (10,71% în grupul I vs 13,33% în grupul II), dar cu o ușoară prevalare în grupul tratat cu asociere meldoniu. Concomitent, s-a notat prezența pacienților cu remodelare concentrică VS în ambele grupuri (câte 1 pacient), iar HVS excentrică a fost desemnată în proporții egale în ambele grupuri: 5 pacienți (8,93%) în grupul I și 4 pacienți (8,89%) în grupul II. Spre luna a 9-a de tratament, a sporit considerabil ponderea pacienților cu aspect normal al VS în ambele grupuri, dar cu un decalaj major între grupuri în favoarea asocierii meldoniului: în grupul I- 12 pacienți (21,43%) vs 20 pacienți (44,44%) în grupul II. Totodată, numărul pacienților cu remodelare patologică a VS tip HVS concentrică s-a redus până la 37 (66,07%) în grupul I și 21 pacienți (46,67%) în grupul II, dar a sporit numeric ponderea pacienților cu remodelare concentrică VS din contul migrării dintr-o categorie (mai) patologică în una (mai) fiziologică (3 pacienți în grupul I și 4 în grupul II). Spre finele perioadei de tratament, doar 33,93% (19 pacienți) din grupul tratat cu Tratament de bază au prezentat la examenul ecocardiografic VS cu aspect normal, comparativ cu grupul tratat cu asociere meldoniu, unde 60% din pacienți (27 pacienți) au demonstrat un pattern geometric normal al VS. (Tab. 3.12, Fig. 3.10).

Tabelul 3.12. Tipurile de remodelare a miocardului VS și evoluția lor la tratament (Nr, %)

Tip Remodelare	Inițial		3 luni		6 luni		9 luni		12 luni	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Remodelare concentrică	1 1,79%	1 2,22%	0 0%	0 0%	1 1,79%	1 2,22%	3 5,36%	4 8,89%	4 7,14%	5 11,11%
HVS concentrică	52 89,15%	42 91,33%	50 88,75%	39 84,64%	44 77,46%	34 73,21%	37 65,89%	21 48,96%	32 56,48%	13 28,98%
HVS excentrică	3 4,98%	2 4,41%	3 5,53%	2 4,42%	5 7,99%	4 8,29%	4 6,98%	0	1 1,79%	0
VS cu aspect normal	0	0	3 5,36%	4 8,89%	6 10,71%	6 13,33%	12 21,43%	20 44,44%	19 33,93%	27 60%

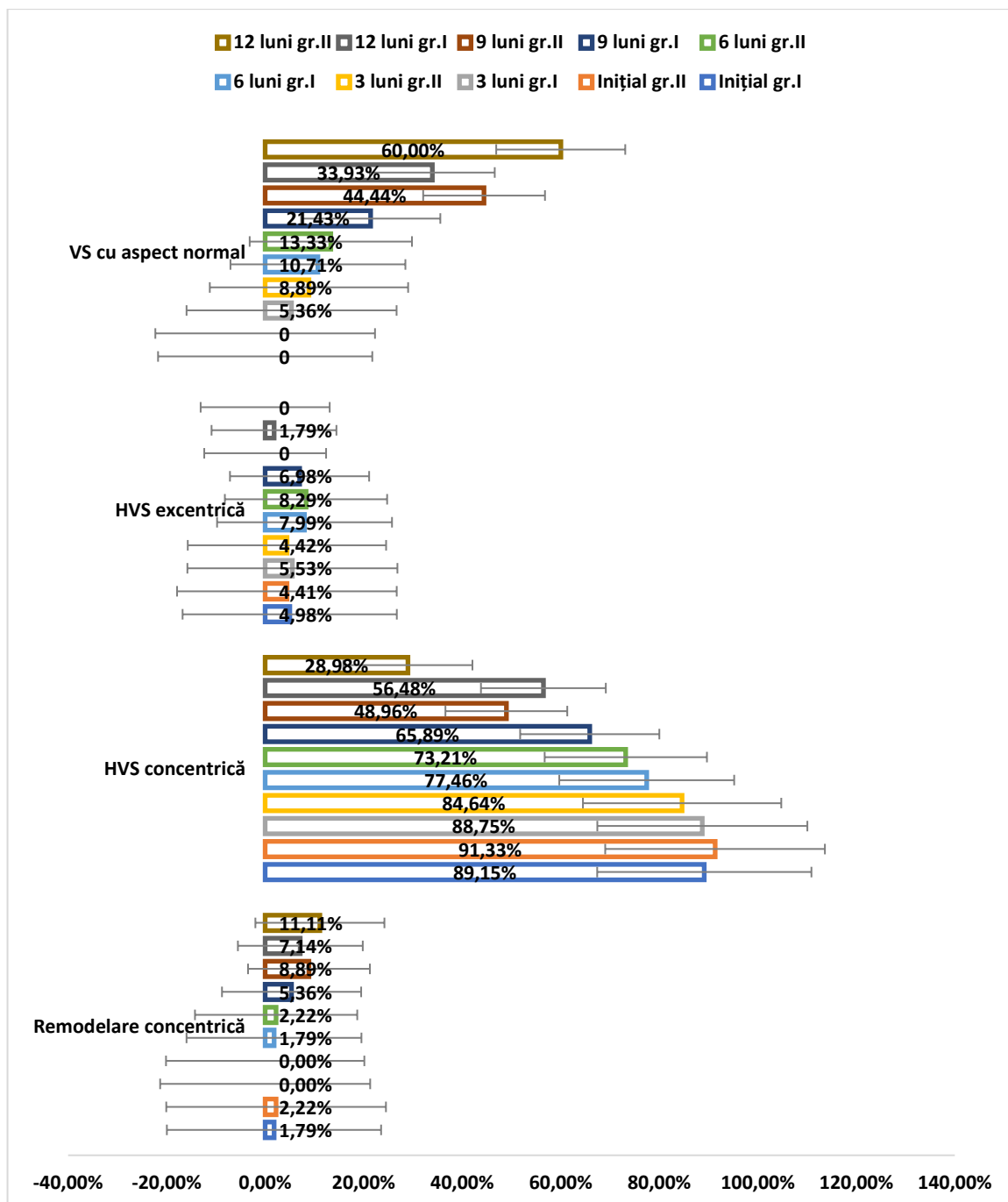


Fig. 3.10. Dinamica evolutivă a tipurilor de remodelare a miocardului VS pe parcursul studiului

Astfel, datele obținute au confirmat efectul benefic a tratamentului de bază asupra inducerii revers-remodelării miocardului VS, însă asocierea de meldoniu a demonstrat o eficiență net superioară față de tratament de fond în regresia HVS, eveniment marcat spre finele perioadei de monitorizare.

3.3. Dinamica markerilor testului de efort fizic în dependență de tratament

Inițial, grupurile au fost comparabile după indicii capacității fizice: puterea ultimei trepte (PUT), volumul total de lucru (VTL), durata testului (DT), indicele utilizării energiei (IUE), dublu produs (DP), determinați la testul de efort fizic dozat (Tab. 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13). Începând cu luna a 3-a, dar și ulterior, indicele PUT a marcat o ameliorare continuă și importantă în ambele grupuri de pacienți, dar cu o diferență statistică semnificativă majoră ($p < 0,001$) din luna a 6-a de tratament. La 9 luni de tratament acest parametru a demonstrat o amplificare în grupul I comparativ cu grupul II ($p < 0,001$), însă la 12 luni de tratament indicele PUT a atins maximul semnificației în grupul II (Tab. 3.13, Fig. 3.11).

Tabelul 3.13. Dinamica scorului puterii ultimii trepte (PUT) în dependență de tratament

PUT, kgm/min					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	523,47±33,51	596,51±32,16* 18,5%	687,00±31,15** 32,16%	749,28±36,71** 52,13%	824,08±52,51** 55,16%
Grup II	611,12±33,51	756,27±61,17** 25,12%	852,37±42,18** 41,73%	961,11±44,19** 52,14%	1024,15±61,44** 69,12%

Notă: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

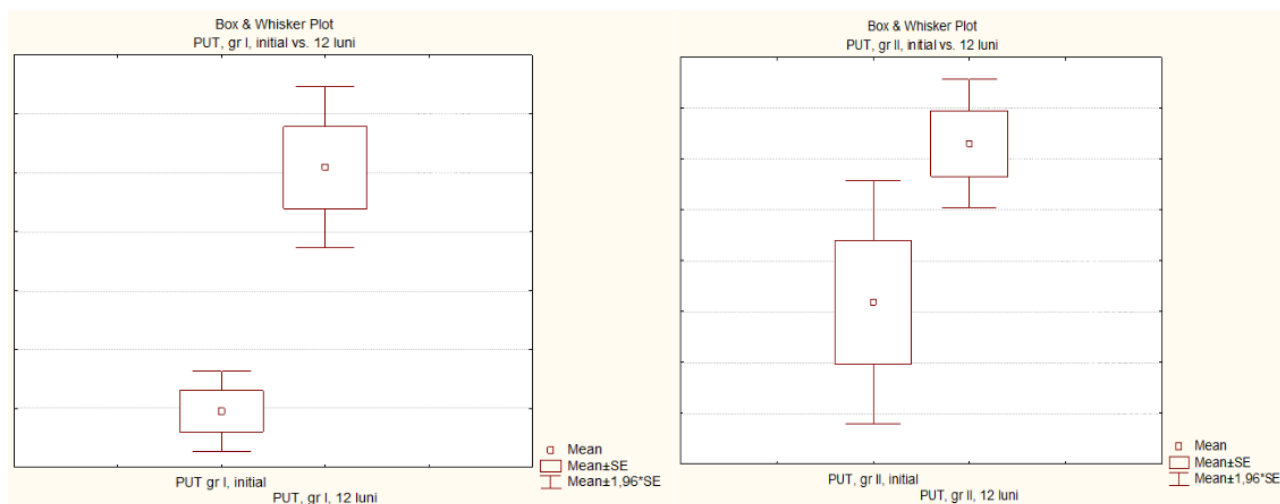


Fig. 3.11. Dinamica puterii ultimii trepte (PUT) la pacienții din grupurile de studiu

VTL a înregistrat cea mai impresionantă evoluție, care spre finele perioadei de studiu s-a ameliorat de 1.5 ori față de inițial în grupul tratat cu asociere de meldoniu, majorându-se de 1,5 ori comparativ cu grupul cu tratament de bază ($p < 0,01$), cu o diferență statistic semnificativă între grupuri chiar din luna a 3-a de tratament ($p < 0,001$) (Tab. 3.14)

Tabelul 3.14. Dinamica scorului volumului total de lucru (VTL) în dependență de tratament

VTL, kgm					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	1511,00±59,99	2015,00±88,17* 23,00%	2784,11±56,99* 65,88%	3084,15±43,03* 91,15%	3512,15±59,75* 88,89%
Grup II	1592,28±61,18	2654,66±58,39* 65,00%	3156,05±36,16* 86,77%	3631,00±56,12* 89,47%	3967,99±52,61* 99,99%

Notă: *- p<0,05; ** - p<0,001

Dinamica benefică a indicatorilor capacității fizice (DT, IUE) a fost semnificativă în ambele grupuri de pacienți, dar cu menținerea priorității la administrarea tratamentului asociativ cu meldoniu, fapt constatat după 3 luni de tratament, atingând maximum la 12 luni, $p<0,001$ (Tab. 3.15, 3.16, 3.17)

Tabelul 3.15. Dinamica scorului duratei testului (DT) în dependență de tratament

DT, sec					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	105,12±33,45	134,12±31,15* 22,42%	128,18±34,12* 24,11%	132,99±33,12* 34,50%	156,5±29,29* 51,50%
		$p>0,05$			
Grup II	98,99±21,64	128,11±29,29* 25,66%	133,15±37,37* 33,55%	151,5±29,63* 52,25%	182,06±29,34* 62,15%

Notă: *- p<0,05; ** - p<0,001

Așadar, ameliorarea progresivă a indicatorului capacității fizice DT s-a prezentat în ambele grupuri de pacienți, dar cu menținerea valorificării la administrarea tratamentului asociativ cu meldoniu.

Tabelul 3.16. Dinamica scorului dublului produs (DP) în dependență de tratament

DP					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	288,15±56,12	281,17±16,11* -8,14%	156,48±13,51* -15,23%	245,21±25,84* -19,23%	256,61±23,51** -23,20%
Grup II	198,17±16,44	254,88±15,79* -11,15%	245,16±11,62* -16,19%	236,00±13,45** -23,15%	222,34±23,99** -26,98%

Notă: *- p<0,01; ** - p<0,001

O altă valoare importantă în stabilitatea activității fizice al miocardului s-a exprimat prin îmbunătățirea indicatorului capacității fizice IUE, care și-a prezentat o amplificare benefică continuă pe parcursul tratamentului în ambele grupe de pacienți, dar statistic semnificativ mai mare în grupul cu asociere de meldoniu.

Tabelul 3.17. Dinamica indicelui utilizării energiei (IUE) în dependență de tratament

		IUE (un)				
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	
Grup I	24,11±9,82	18,26±8,18* -38,55%	14,12±2,12* -51,14%	12,12±2,96* -65,74%	9,36±2,06* -69,67%	
Grup II	23,99±6,11	16,56±3,05* -41,68%	12,16±3,83* -61,61%	6,28±0,66* -71,33%	4,89±0,52* -79,01%	

Notă: *- p<0,001

Astfel, datele obținute au relevat o evoluție pozitivă a capacității fizice la administrarea ambelor tratamente (Fig. 3.12), efectul fiind direct proporțional cu durata medicației, dar cu o exprimare superioară la asocierea meldoniului, fiind înregistrată semnificație statistică între grupuri chiar din luna a 3-a de tratament. În acest context, evoluția toleranței la efort fizic a fost similară cu cea a capacității fizice.

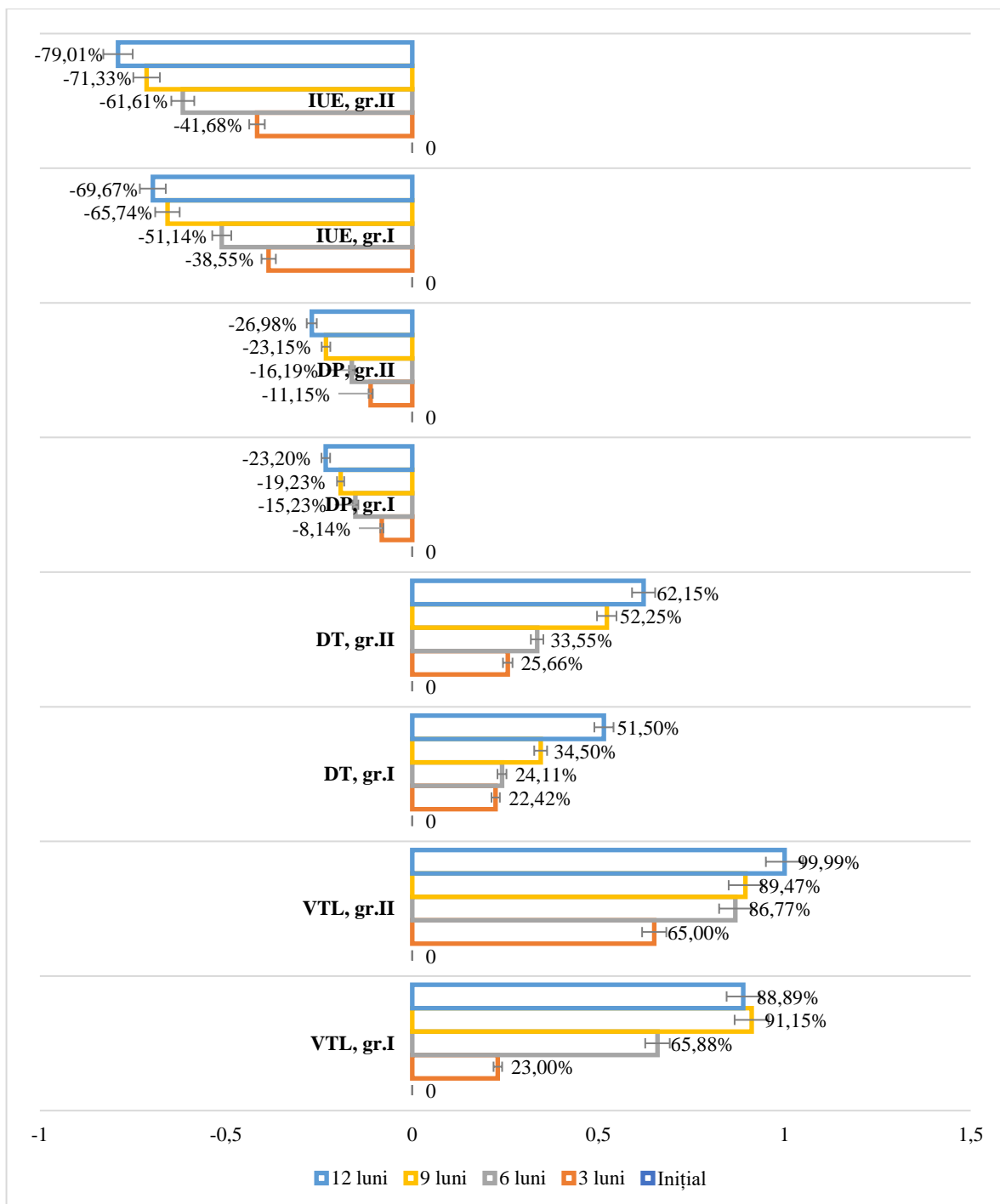


Fig. 3.12. Dinamica scorurilor cardiace pe parcursul perioadei de supraveghere

Dacă inițial grupurile nu prezentau diferențe statistice semnificative după ponderea pacienților cu toleranță joasă, o dată cu inițierea tratamentului s-a redus progresiv numărul pacienților cu toleranță redusă în favoarea celor cu toleranță medie și înaltă, evidențiindu-se o manifestare superioară în grupul tratat cu meldoniu. Astfel, după 3 luni de medicație s-a redus statistic semnificativ numărul pacienților cu toleranță joasă în grupul II comparativ cu grupul I și

au fost înregistrați 3 pacienți cu toleranță înaltă în grupul aflat sub tratament asociativ cu meldoniu comparativ cu 1 pacient în grupul cu tratament de bază, $p < 0,001$. Continuarea tratamentului a condus la scăderea numărului de pacienți cu toleranță joasă în ambele grupuri și creșterea numărului de pacienți cu toleranță medie și înaltă, păstrându-se decalajul statistic semnificativ între grupuri în favoarea tratamentului combinat cu meldoniu (10 pacienți cu toleranță înaltă în grupul II comparativ cu 2 pacienți în grupul I, $p < 0,001$). Către luna a 9-a de tratament s-a consemnat reducerea numărului de pacienți atât cu toleranță joasă, cât și medie, în favoarea categoriei de pacienți clasați la toleranță înaltă. Aceeași tendință s-a menținut și spre finele perioadei de tratament, semnificativ pentru medicația cu meldoniu (Tab. 3.18).

Tabelul 3.18. Dinamica toleranței la efort fizic în dependență de tratament, (Nr, %)

	Inițial		3 luni		6 luni		9 luni		12 luni	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Toleranță joasă	65,11%	63,15%	55,20%	36,56%	41,86%	18,77%	31,00%	22,22%	18,92%	12,63%
Toleranță medie	35,71%	39,15%	42,08%	41,09%	54,01%	59,00%	45,21%	34,47%	31,93%	34,22%
Toleranță înaltă	0	0	1,79%	6,67%	3,57%	22,22%	28,57%	53,33%	48,21%	69,15%

Astfel, tratamentul de durată cu tratament de bază și asocierea meldoniului a influențat benefic toți parametrii determinați la testul de efort fizic dozat, dar utilizarea meldoniului a ameliorat mai eficient comparativ cu tratament de bază indicatorii capacității fizice și toleranței la efort.

3.4. Statutul testului cardiopulmonar "mers 6 minute" în dependență de tratamentul combinat cu meldoniu

Capacitatea fizică cuantificată prin distanța parcursă timp de 6 minute a demonstrat o creștere progresivă în ambele grupuri de tratament, dar spre sfârșitul perioadei de monitorizare acest indice a sporit practic dublu față de inițial în grupul II comparativ cu grupul I: la 3 luni distanța medie parcursă s-a majorat +15,05% în grupul I vs +21,75% în grupul II, $p < 0,001$; la 6 luni - +27,56% vs +41,22%, $p < 0,001$; la 9 luni - +37,88% vs +63,22%, $p < 0,001$; la 12 luni - +47,99% vs +62,15%, $p < 0,001$ (Tab. 3.19).

Tabelul 3.19. Progresia scorului la testul "mers 6 min"

Distanța (m) parcursă la testul "mers 6 min"					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Grup I	281,15±51,12	315,11±29,16* +15,05%	342,34±51,99* +27,56%	389,15±45,43* +37,88%	415,75±32,96* +47,99%
Grup II	257,45±27,53	315,89±37,79* +21,75%	354,21±21,44* +41,22%	417,22±31,31* +63,22%	452,11±23,77* +62,15%

Notă: * - p<0,001

Astfel, rezultatele testului "mers 6 minute" nu au fost discordante cu datele, obținute la testul cu efort, demonstrând o ameliorare mai convingătoare a capacității fizice în grupul tratat cu asociere meldoniu față de cel tratat cu tratament de bază.

3.5.Sinteza la capitolul 3.

Asocierea meldoniului la tratamentul de bază a cardiopatiei ischemice a demonstrat o creștere importantă în capacitatea funcțională și mecanică de pompă a miocardului afectat atât non-infarct, cât și post-infarct. Conform datelor experimentale la pacienți cu ischemie miocardică meldoniuul activează glicoliza, fosforilarea oxidativă și decarboxilarea oxidativă, stabilizează membrana cardiomiocitelor, reduce semnificativ gradul de hipoxie, prin urmare restabilindu-se nivelul inițial de ATP și realizându-se aportul adecvat de energie a miocardului. Acest preparat corijează destul de armonios metabolismul cardiomiocitelor în condiții de ischemie miocardică experimentală având în vedere statutul energetic inițial, gradul de hipoxie tisulară și vârsta pacienților, iar rezultatele testului "mers 6 minute" nu au fost discordante cu datele, obținute la testul cu efort, demonstrând o ameliorare mai convingătoare a capacității fizice în grupul tratat cu asociere meldoniu față de cel tratat cu tratament de bază. Această formulează necesitatea asocierii tratamentului cardiometabolic la terapiile de bază, ceea ce contribuie semnificativ la procesul curativ. Asocierea meldoniului la tratamentul de bază al cardiopatiei ischemice a condus la o semnificativă îmbunătățire a capacității funcționale și mecanice de pompă a miocardului afectat, atât în cazul non-infarctului, cât și al post-infarctului. Acest aspect subliniază importanța includerii tratamentului cardiometabolic în terapiile de bază, contribuind semnificativ la procesul de vindecare. În grupul de pacienți tratați cu meldoniu, s-a observat o reducere a numărului de pacienți cu remodelare patologică a ventriculului stâng de tip concentric, precum și o creștere a proporției de pacienți cu remodelare concentrică a ventriculului stâng într-o categorie mai fiziologică. Pe parcursul tratamentului, un procent semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu asociere de meldoniu au prezentat aspect normal la examenul ecocardiografic, comparativ cu grupul tratat doar cu terapie de bază. De asemenea, s-a observat o îmbunătățire a funcției diastolice la pacienții

tratați cu asociere meldoniu, evidențiată de o creștere a numărului de pacienți cu funcție diastolică normală în comparație cu grupul tratat doar cu terapie de bază. Reducerea tipului pseudonormal de disfuncție diastolică a fost notabilă, cu o tranziție către o categorie mai favorabilă - relaxare întârziată. Această evoluție a fost mai pronunțată în grupul în care s-a administrat meldoniu.

4. EVOLUȚIA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI CRITERIILE DE INDIVIDUALIZARE A TRATAMENTULUI CARDIOCITOPROTECTIV

4.1. Albumina ischemic modificată și evoluția ei în cadrul tratamentului cardioprotectiv

Albumina ischemic modificată (AIM) este un indicator care semnalează existența unei ischemii a miocardului și este un predictor important al amploarei peroxidării lipidice, care are la origine reactivitatea dependentă de endoteliul afectat. La înrolarea pacienților în studiu majoritatea din ei au prezentat un nivel ridicat (Tab. 4.1, Fig. 4.1) față de nivelul optim, fiind statistic semnificativ în ambele grupuri (p<0,05).

Tabelul 4.1. Nivelul albuminei ischemic modificate (AIM) și evoluția ei la diferite etape de tratament

Etape	Grupul I		Grupul II		P
	M	m	M	m	
Inițial	449,2	12,3	467,84	11,2	>0,05
Externare	431,8	18,1	436,44	13,5	>0,05
1 lună	401,2	14,3	415,7	11,9	>0,05
3 luni	398,6	15,5	402,8	15,6	>0,05
6 luni	345,8	17,5	398,4	17,8	<0,05
12 luni	324,5	16,8	320,62	16,6	<0,05

S-a observat reducerea AIM în ambele grupuri de studiu, fiind statistic semnificativă (p<0,05) în grupul I cu tratament de bază, dar, necesită de menționat, că și în grupul II cu asociere de meldoniu s-a redus semnificativ AIM, prezentând o dinamică mai avantajoasă și progresivă (Tab. 4.1).

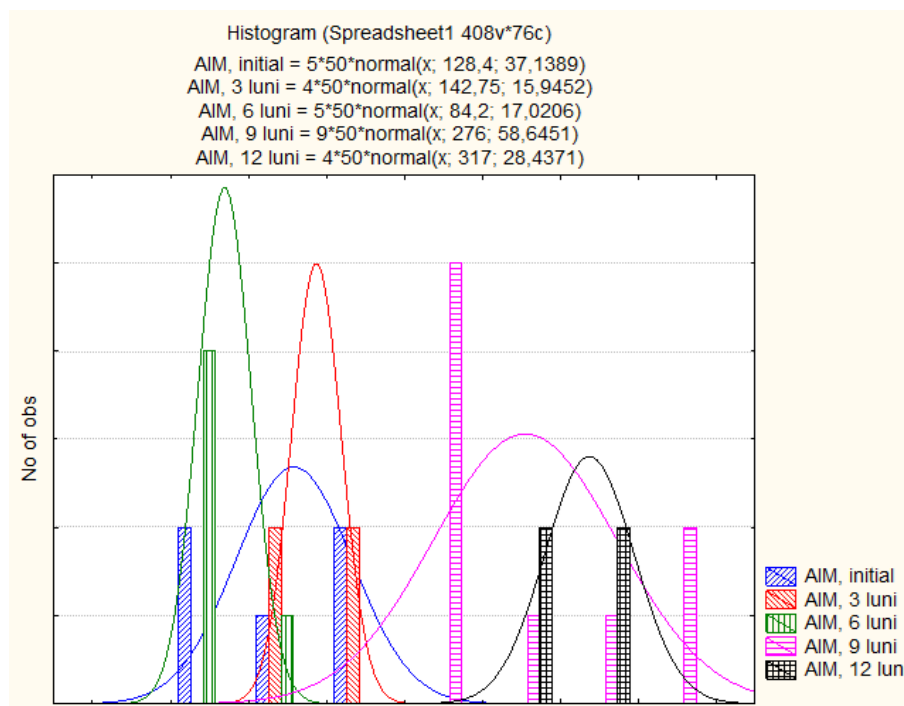


Fig. 4.1. Dinamica valorilor albuminei ischemic modificate

Dacă caracterizăm dinamica evoluției AIM putem conchide că a fost o descreștere semnificativă sub tratamentul cu meldoniu al acestui marker oxidativ la toate perioadele evolutive de examinare, fiind statistic semnificativă de la 6 luni față de etapa inițială și mai jos chiar față de nivelul de referință. La un an s-a constatat normalizarea totală a indicilor, dar cu valori inițial mai mari în grupul cu tratament asociativ.

4.2. Dinamica reducerii dialdehidei malonice la pacienții cu angor pectoral sub influența tratamentului cardiocitoprotectiv

Caracterizând dialdehida malonică (DAM) trebuie să menționăm că ea este unul din produsele finale ale peroxidării lipidice și este un marker important al activității stresului oxidativ. Analizând dinamica evolutivă a DAM la toate etapele de examinare, putem menționa că (Tab. 4.2, Fig. 4.2) la etapa inițială în cele 2 grupuri nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$), astfel, absolut neintenționat, ele au fost omogene conform valorilor, dar crescute peste valorile normale.

În ambele grupuri de evaluare putem constata că la etapa de externare DAM s-a redus, determinând reducerea activității peroxidării lipidice. Ulterior DAM a menținut ritmul de scădere, dar semnificativ mai important în grupul cu tratament asociativ cu meldoniu. (Tab. 4.2).

Tabelul 4.2. Evoluția valorilor dialdehidei malonice (DAM) sub acțiunea tratamentului

Etape	Grupul I		Grupul II		P
	M	m	M	m	
Internare	21,7	0,57	21,9	0,18	>0,05
Externare	19,8	0,27	19,4	0,27	>0,05
1 lună	15,6	0,48	13,8	0,19	<0,05
3 luni	11,4	0,64	9,96	0,11	<0,05
6 luni	8,9	0,24	7,87	0,34	<0,05
12luni	7,77	0,22	6,55	0,57	<0,05

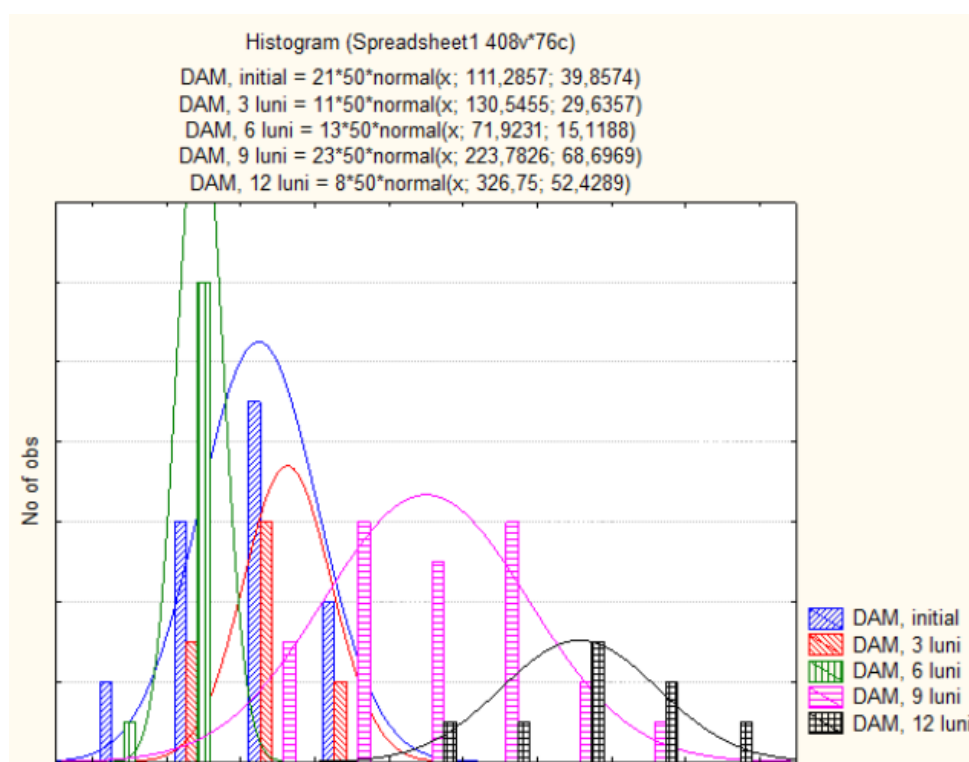


Fig. 4.2. Evoluția valorilor dialdehidei malonice la tratament asociativ cardioprotector

Așadar, putem conchide o dinamică semnificativ pozitivă a reducerii DAM la pacienții cu tratament asociativ cu meldoniu – fapt deja manifest la prima lună de tratament.

4.3. Analiza evolutivă a catalazei, superoxid-dismutazei și a oxidului nitric la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort

Catalaza poate fi considerată ca cea mai importantă enzimă intracelulară cu un efect antioxidant. Valoarea inițială a catalazei la pacienții cu angină pectorală, care au fost incluși în studiu a semnalat o decompensare în echilibrul de menținere a statutului oxidativ (Tab. 4.3, Fig. 4.3). Sub acțiunea tratamentului de bază notificăm o creștere importantă a valorilor catalazei, ce

caracterizează o revitalizare a sistemului de combatere a stresului oxidativ, însă, ca și în cazul DAM, o reechilibrare statistic semnificativ mai bună s-a înregistrat printre pacienții cu tratament asociativ cu meldoniu în dinamică de la prima lună spre un an de evaluare ($p < 0,05$).

Tabelul 4.3. Indicii catalazei și dinamica ei sub tratament asociativ cu meldoniu

Etapă	Grupul I		Grupul II		P
	M	m	M	m	
Internare	14,6	0,11	14,4	0,19	>0,05
Externare	14,9	0,54	14,8	0,47	>0,05
1 lună	16,2	0,24	17,4	0,46	<0,05
3 luni	17,1	0,63	18,1	0,18	<0,05
6 luni	17,9	0,18	18,9	0,37	<0,05
12luni	18,4	0,22	19,7	0,28	<0,05

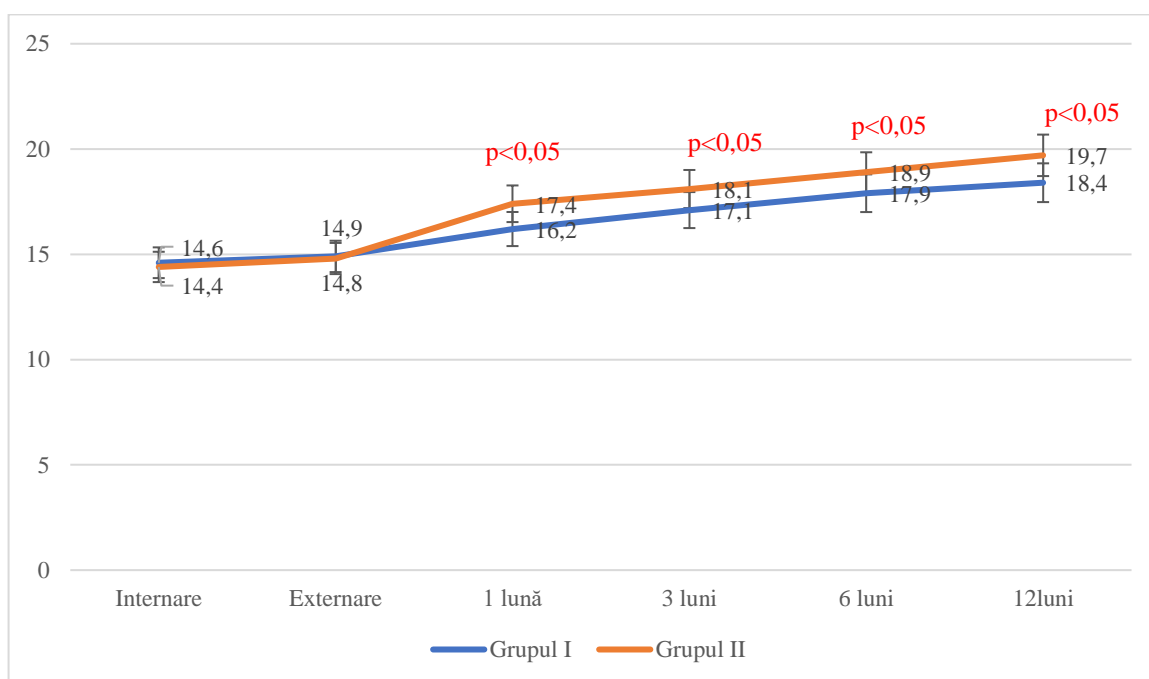


Fig.4.3. Evoluția concentrației serice a catalazei la pacienții din studiu

A doua enzimă în lanțul de combatere a peroxidării lipidice este superoxid-dismutaza (SOD), care asigură transformarea superoxidului în peroxid de hidrogen. Micșorarea cantitativă a SOD față de nivelul optimal semnifică eșuarea și epuizarea forțelor sistemului antioxidant și activitatea necontrolată al procesului de peroxidare – fapt din care cauza este invers proporțională cu concentrația DAM – confirmat și în studiul nostru.

Tabelul 4.4. Indicii superoxid-dismutazei și dinamica sa la toate etapele de studiu

Etape	Grupul I		Grupul II		p
	M	m	M	m	
Internare	714,5	12,4	721,9	11,7	>0.05
Externare	735,6	13,5	739,6	15,8	>0.05
1 lună	761,5	11,8	799,6	11,4	<0.05
3 luni	861,4	14,6	887,1	14,9	<0.05
6 luni	915,8	11,3	964,9	13,7	<0.05
12 luni	1074,6	15,6	1243,3	18,9	<0.05

Până la inițierea tratamentului s-a constatat că echilibrul antioxidant se află într-un profund dezechilibru cu predominarea peroxidării lipidice și decompensarea sistemului antioxidant (Tab. 4.4, Fig. 4.4), la fel, manifestat prin reducerea semnificativă a concentrației SOD în ambele grupuri de cercetare.

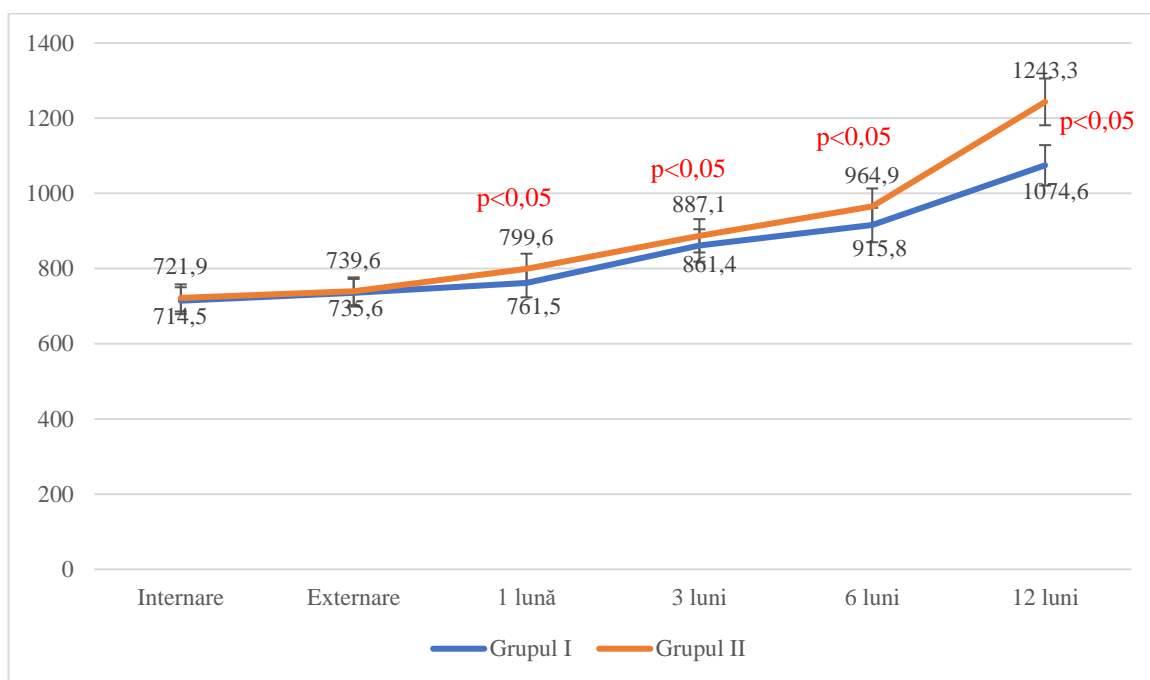


Fig. 4.4. Evoluția concentrației superoxid-dismutazei serice la pacienții din studiu

Inițial nu s-a determinat careva diferență statistic semnificativă la punctul inițial de evaluare și o ameliorare la externare relativ egală. Dar pe parcursul întregii perioade de examinare timp de un an noi am notat o creștere semnificativă a valorilor SOD, ce determină dovada restabilirii sistemului antioxidant în forță. Astfel, la un an de evaluare s-a determinat o creștere semnificativă a acestei enzime, însă statistic semnificativ mai mult în grupul pacienților cu tratament asociativ cu meldoniu.

Un alt marker important al echilibrului antioxidant și a statutului endotelial, important în cadrul angorului pectoral, este oxidul nitric (NO), care se prezintă ca și cel mai puternic vasodilatator și la etapa inițială a prezentat un nivel omogen scăzut în ambele grupuri de cercetare.

Tabelul 4.5. Concentrațiile metabolitilor stabili ai oxidului nitric și evoluția lor în dependență de tratament (uM/L)

Etape	Grupul I		Grupul II		P
	M	m	M	m	
Internare	48,7	1,56	47,9	1,22	>0,05
Externare	51,2	2,14	52,4	1,14	>0,05
1 lună	55,6	2,33	56,1	2,03	>0,05
3 luni	67,4	2,47	71,5	2,09	<0,05
6 luni	72,1	1,78	83,1	1,98	<0,05
12 luni	81,3	1,98	98,7	1,59	<0,05

Comparând grupurile de studiu putem constata că metabolitii stabili ai NO reacționează cu o îmbunătățire lentă și comparabilă în ambele grupuri de studiu ($p > 0,05$), dar deja din luna a treia creșterea concentrației ia o amploare mult mai mare printre pacienții cu tratament asociativ cu meldoniu comparativ cu grupul de bază ($p < 0,05$) și acest efect semnificativ se menține inclusiv la 1 an (Tab. 4.5, Fig. 4.5).

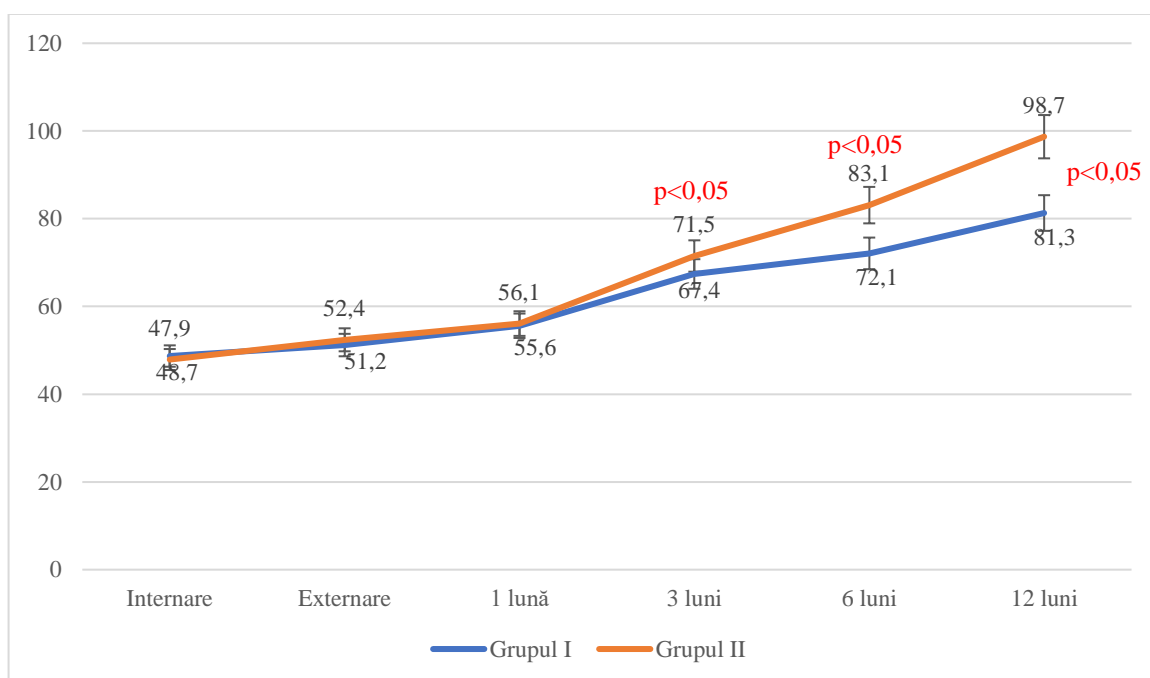


Fig. 4.5. Evoluția concentrației metabolitilor stabili ai oxidului nitric (NO) în serul pacienților în perioada supravegherii

Necesită de remarcat o corelare pozitivă și statistic semnificativă a concentrațiilor catalazei, SOD și metabolitilor stabili ai NO – fapt ce determină interdependența lor în procesul patologic ischemic din angorul pectoral ($r=0.89$, $p<0,01$) (Fig. 4.6).

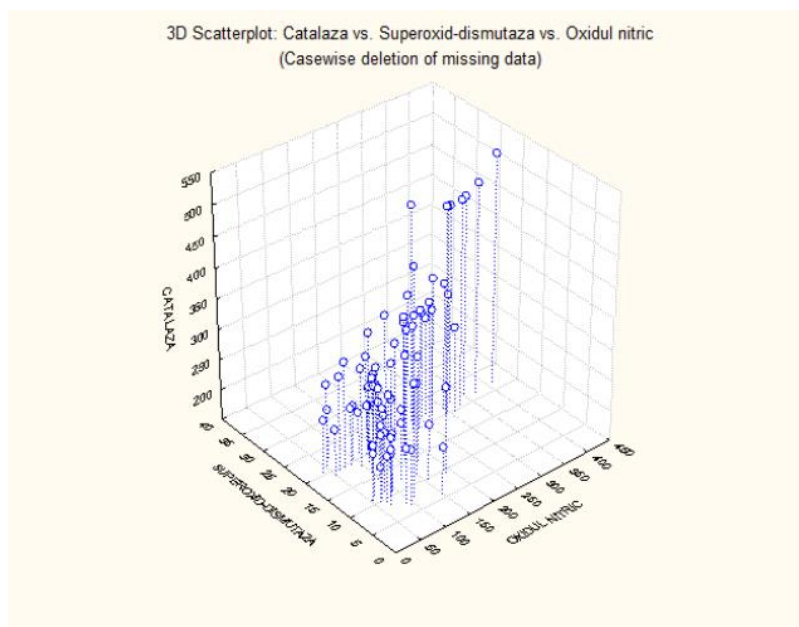


Fig. 4.6. Interdependența evolutivă a catalazei, superoxid-dismutazei și a metabolitilor stabili ai oxidului nitric la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort

Această subliniază faptul unei interdependențe strânse a acestor markeri și descrie amploarea inițială a ischemiei, cât și efectul curativ fenomenal a tratamentului de fond, cu o amplificare în cazul asocierii unui tratament cardiocitoprotector, cum ar fi meldoniu

4.4.Criterii standard de individualizare a farmacoterapiei cardiopatiei ischemice și relevanța lor în selectarea corectorului metabolic

Reacția individuală a organismului la administrarea preparatului medicamentos depinde de mai mulți factori: genotip, sex, vârstă, severitatea bolii de bază, prezența comorbidităților, îndeosebi patologiilor hepatice și renale, obiceiurile dăunătoare (fumatul, consumul de alcool), stilul alimentar, administrarea concomitentă a altor preparate medicamentoase ș. a. [70, 95, 121, 147]. În acest capitol este descris dacă este posibil de luat în considerare acești factori drept criterii de individualizare a farmacoterapiei metabolice în tratamentul pacienților cu angină pectorală de efort, și valoarea acestora în alegerea preparatului.

Pentru determinarea criteriilor de individualizare a farmacoterapiei pacienților cu angină pectorală stabilă de efort am efectuat o analiză de dispersie pentru a identifica influența unui șir de factori asupra indicatorului de eficacitate a tratamentului. Pentru analiză au fost selectați următorii factori: diagnostic, sex, vârstă, greutatea corporală, antecedente de infarct miocardic, diabet zaharat concomitent, prezența dereglărilor de ritm, fumatul, anxietatea persoanei, tulburarea funcției sistolice a ventriculului stâng, numărul arterelor coronare afectate, farmacoterapia metabolică, profilul genetic al persoanei. Am depistat o influență ambiguă a factorilor enumerați mai sus asupra coeficientului de eficacitate a tratamentului. În baza valorilor criteriului F al lui Fisher (F) factorii analizați i-am aranjat pe măsura creșterii valorii statistice a influenței lor în următoarea ordine: sex ($F = 2,89$, $p = 0,10$), vârsta pacientului ($F = 2,89$, $p = 0,09$), prezența concomitentă a diabetului zaharat ($F = 4,84$, $p = 0,06$), prezența bolii de bază ($F = 4,84$, $p < 0,05$), fumatul ($F = 4,84$, $p < 0,05$), numărul de artere coronare afectate ($F = 10,98$, $p < 0,0001$), farmacoterapia metabolică ($F = 19,51$, $p < 0,0001$). Alți factori studiați (factorul genetic și psihologic) nu au avut un efect semnificativ asupra indicatorului integral - coeficientul de eficacitate a tratamentului, cu toate acestea, la efectuarea analizei comparative pe subgrupuri de pacienți, mulți factori au avut un rol esențial în realizarea anumitor efecte ale farmacoterapiei complexe și / sau în determinarea eficacității utilizării anumitor preparate metabolice.

În continuare se descrie detaliat valoarea fiecărui factor drept criteriu de individualizare a farmacoterapiei pacienților cu angină pectorală stabilă de efort.

4.5. Sexul și eficacitatea tratamentului cardioprotectiv

Am realizat o analiză comparativă a parametrilor studiați la bărbați și femei cu angină pectorală stabilă de efort (Tab. 4.6 și Tab. 4.7).

Tabelul 4.6. Analiza comparativă a indicatorilor particularităților patogenetice și eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la bărbați și femei

Indicator	Bărbați	Femei	p
Înălțime, m	1,73 ± 0,01	1,60 ± 0,01	0,001
Numărul de IM în anamneză	0,73 ± 0,07	0,41 ± 0,09	0,021
IM: durata în ani	2,98 ± 0,49	1,61 ± 0,55	0,070
DZ: durata în ani	0,99 ± 0,31	2,57 ± 0,79	0,074
Fumatul, numărul de țigări pe zi	8,56 ± 1,04	0,41 ± 0,41	0,001
Hemoglobina glicată,%	5,66 ± 0,13	7,10 ± 0,63	0,058
Microalbuminurie, g / l	0,05 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,004
Creatinina în sânge, mmol / L	99,10 ± 1,85	78,55 ± 2,32	0,001
Potasiu, mmol / l	4,77 ± 0,06	4,47 ± 0,09	0,015
Colesterolul total, mmol / l	5,21 ± 0,14	6,09 ± 0,25	0,002
LDL mmol / l	3,18 ± 0,12	3,92 ± 0,25	0,005
VLDL, mmol / l	0,58 ± 0,05	0,77 ± 0,09	0,070
EcoCG: DTD VD, mm	28,01 ± 0,38	26,31 ± 0,65	0,024
EcoCG: VTD VS, ml	140,27 ± 4,68	114,81 ± 6,54	0,004
EcoCG: VTS VS, ml	66,84 ± 3,94	50,33 ± 5,95	0,031
EcoCG: FEVS,%	54,53 ± 1,26	60,48 ± 2,19	0,018
ECG: denivelarea ST cu ... mm	1,45 ± 0,17	0,97 ± 0,15	0,035
ECG: voltajul sumar R în deviațiile standard, mm	15,44 ± 0,56	18,84 ± 1,25	0,006
Gradul de stenoza a AD (art. diagonală),%	39,04 ± 4,06	23,64 ± 7,45	0,072
Gradul de stenoza AIVP,%	14,79 ± 3,55	3,18 ± 2,22	0,006
Indicele de adaptare	0,47 ± 0,03	0,70 ± 0,09	0,050
Testul de mers 6 minute: distanța, m	346,27 ± 12,85	285,32 ± 24,87	0,020
Coeficientul eficacității tratamentului,%	32,22 ± 2,61	39,98 ± 3,76	0,106
eNOS în lizatul eritrocitar, ng / ml	1116,75 ± 358,32	466,03 ± 101,85	0,092
iNOS în lizatul eritrocitar, ng / ml	25,03 ± 3,29	13,74 ± 5,25	0,074

Notă: semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată prin criteriul t-Student.

S-au depistat diferențe semnificative în patogeneza patologiei de bază și în eficacitatea tratamentului acesteia la bărbați și femei (Fig. 4.7). În așa mod, pentru bărbați complicațiile anginei pectorale de efort sint apariția mai frecventă a infarctului miocardic, iar pentru femei – insuficiența cardiacă și comorbidități cum ar fi diabetul zaharat.

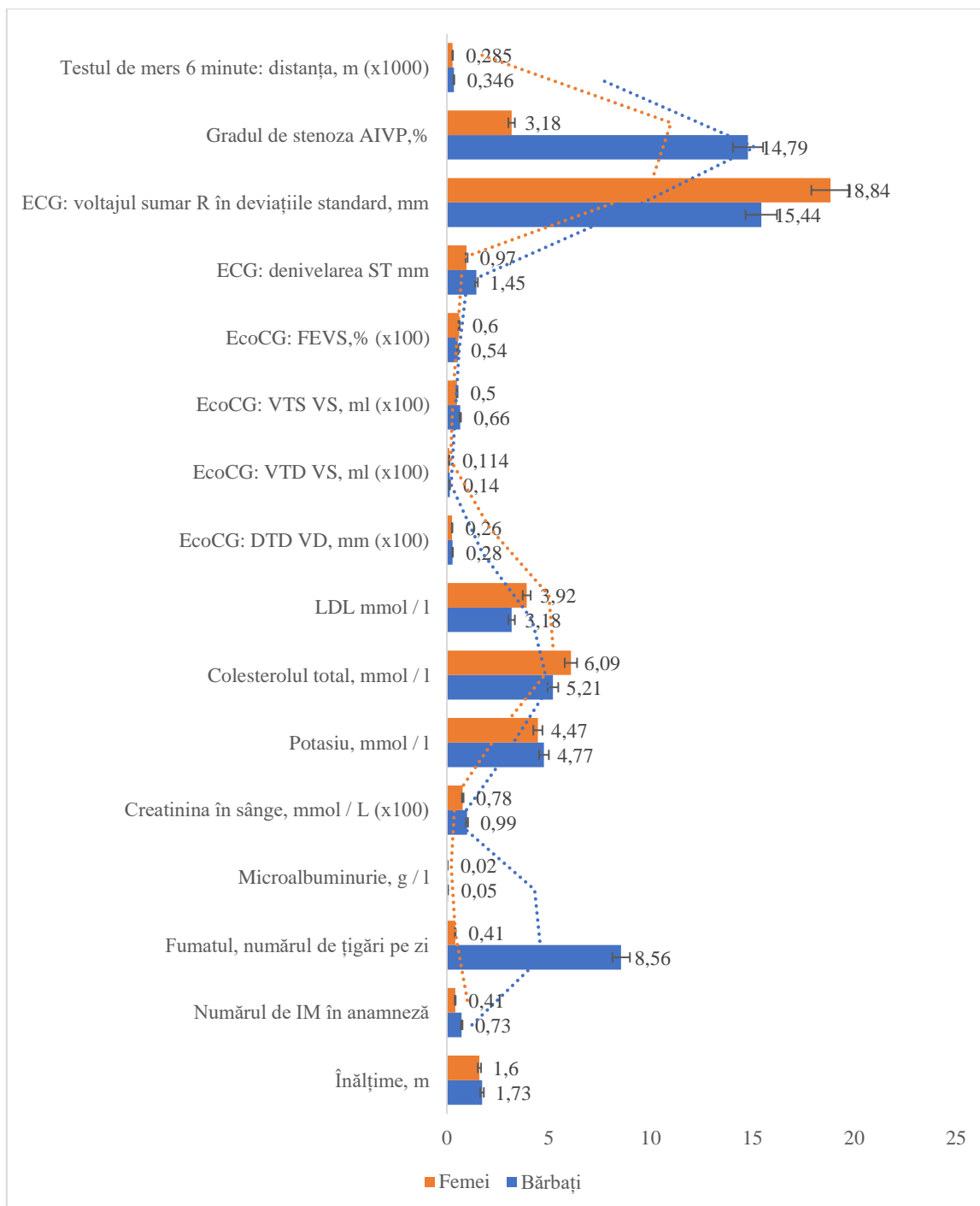


Fig. 4.7. Indicatorii statistic semnificativi ai eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la bărbați și femei

Bărbații fumează de 16 ori mai mult, iar femeile suferă de obezitate abdominală de 2 ori mai mult, ceea ar putea fi cauza profilului lipidic mai aterogen la acestea.

Tabelul 4.7. Analiza comparativă a indicatorilor particularităților patogenetice și eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la bărbați și femei

Indicator	Bărbați	Femei	p
ICC, CF NYHA	2,10 / 2,00 (2,00; 3,00)	2,45 / 3,00 (2,00; 3,00)	0,002
DZ: gradul de severitate	0,34 / 0,00 (0,00; 0,00)	0,64 / 0,00 (0,00, 2,00)	0,064
Predispoziție ereditară, grad	2,76 / 3,00 (1,00; 4,00)	3,53 / 4,00 (2,25; 5,00)	0,015
Obezitate, grad	0,68 / 0,00 (0,00; 1,00)	1,13 / 1,00 (0,00, 2,00)	0,044
AP, puncte	46,95 / 46,00 (41,00; 52,00)	54,59 / 55,5 (47,00; 60,75)	0,001
EcoCG: dereglarea contractilității locale	1,03 / 1,00 (0,00; 2,00)	0,57 / 0,00 (0,00; 1,00)	0,054
Evaluarea eficacității tratamentului: ameliorare subiectivă, puncte	1,20 / 1,00 (0,50; 2,00)	1,73 / 2,00 (1,00; 3,00)	0,006
Evaluarea eficacității tratamentului: ameliorare obiectivă, puncte	1,08 / 1,00 (0,50; 2,00)	1,42 / 2,00 (1,00; 2,00)	0,021

Notă: numărătorul - media aritmetică, numitorul - mediana, cvartila 25% și 75%. Semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată prin criteriul U Mann-Whitney.

Conform sondajului, predispoziția ereditară către boli cardiovasculare este mai mare la femei, deși cel mai probabil femeile sunt pur și simplu mai bine informate cu privire la patologiile rudelor. Bărbații prezintă semne de modificări organice mai severe în organele țintă comparativ cu femeile: semne subclinice de afectare a aparatului glomerular al rinichilor, mărirea cavitaților cordului, valori mai mici ale fracției de ejeție a ventriculului stâng, dereglări mai severe ale contractilității locale cu modificări corespunzătoare ale fazei de repolarizare pe electrocardiogramă, tendință către distrofie miocardică, grad înalt de stenoză a unor artere coronare. La femei există modificări corespunzătoare în sânge ca urmare a prezenței concomitente și frecvente a diabetului zaharat de tip 2 (creșterea nivelului hemoglobinei glicate), mai puține modificări organice ale cordului și vaselor și concentrații mai mici ale sintazei endoteliale și inductibile de oxid nitric, un nivel mai ridicat de anxietate a persoanei.

Eficacitatea tratamentului la femei este semnificativ mai bună conform indicatorilor de ameliorare subiectivă și obiectivă în comparație cu bărbații. S-a determinat o tendință către o reacție diferită a mitocondriilor la administrarea meldonului: la bărbați sub formă de inhibiție, la femei - sub formă de activare ($p < 0.05$).

Factorul de sex determină prezența unui număr de particularități patogenetice ale evoluției cardiopatiei ischemice și, prin urmare, poate fi considerat ca unul dintre criteriile de individualizare a farmacoterapiei, totuși, pentru alegerea individuală a corectorului metabolic, acest factor nu este semnificativ.

4.6. Vârsta – ca factor de influență asupra tratamentului cardioprotectiv

În scopul elucidării importanței factorului de vârstă în individualizarea farmacoterapiei pacienților cu angină pectorală stabilă de efort am efectuat o analiză comparativă între două grupuri de pacienți: de vârstă medie (până la 60 de ani) și de vârstă înaintată (60 de ani și peste). Am primit un număr de diferențe semnificative (Tab. 4.8).

Tabelul 4.8. Analiza comparativă a indicatorilor particularităților patogenetice și eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la pacienții de vârstă medie și înaintată

Indicator	Pacienți <60 ani, n = 82	Pacienți >60 ani, n = 78	p
Vârsta medie, de ani	51,56 ± 0,61	66,76 ± 0,57	0,001
Înălțime, m	1,71 ± 0,01	1,68 ± 0,01	0,032
Greutate, kg	93,46 ± 2,39	84,33 ± 1,60	0,002
DZ: durata în ani	0,72 ± 0,29	2,11 ± 0,55	0,029
Fumat: numărul de țigări pe zi	10,35 ± 1,46	2,84 ± 0,65	0,001
Indicele Quetelet, kg / m ²	31,87 ± 0,76	29,81 ± 0,51	0,026
Gradientul de presiune al VAo, mmHg	6,39 ± 0,41	8,91 ± 0,69	0,002
Regurgitarea VAo	0,51 ± 0,07	0,81 ± 0,10	0,015
Gradul de stenoză a trunchiului pulmonar,%	13,33 ± 3,24	23,11 ± 4,29	0,072
Gradul de stenoză a AIVS,%	51,00 ± 5,03	64,33 ± 4,08	0,042
Gradul de stenoză a AI,%	31,67 ± 4,42	58,00 ± 5,47	0,001
Gradul de stenoză a AD,%	25,00 ± 4,68	47,11 ± 5,09	0,002
Coeficientul eficacității tratamentului,%	30,64 ± 3,07	37,96 ± 3,02	0,091
ATP-ul seric înainte de tratament, mmol / l	227,39 ± 4,34	207,20 ± 3,52	0001
ATP-ul seric după tratament, mmol / l	240,38 ± 4,49	224,97 ± 4,16	0,015
ATP-ul eritrocitar, mmol / l	681,62 ± 2,44	693,64 ± 3,72	0,008

Notă. Semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată prin criteriul t-Student

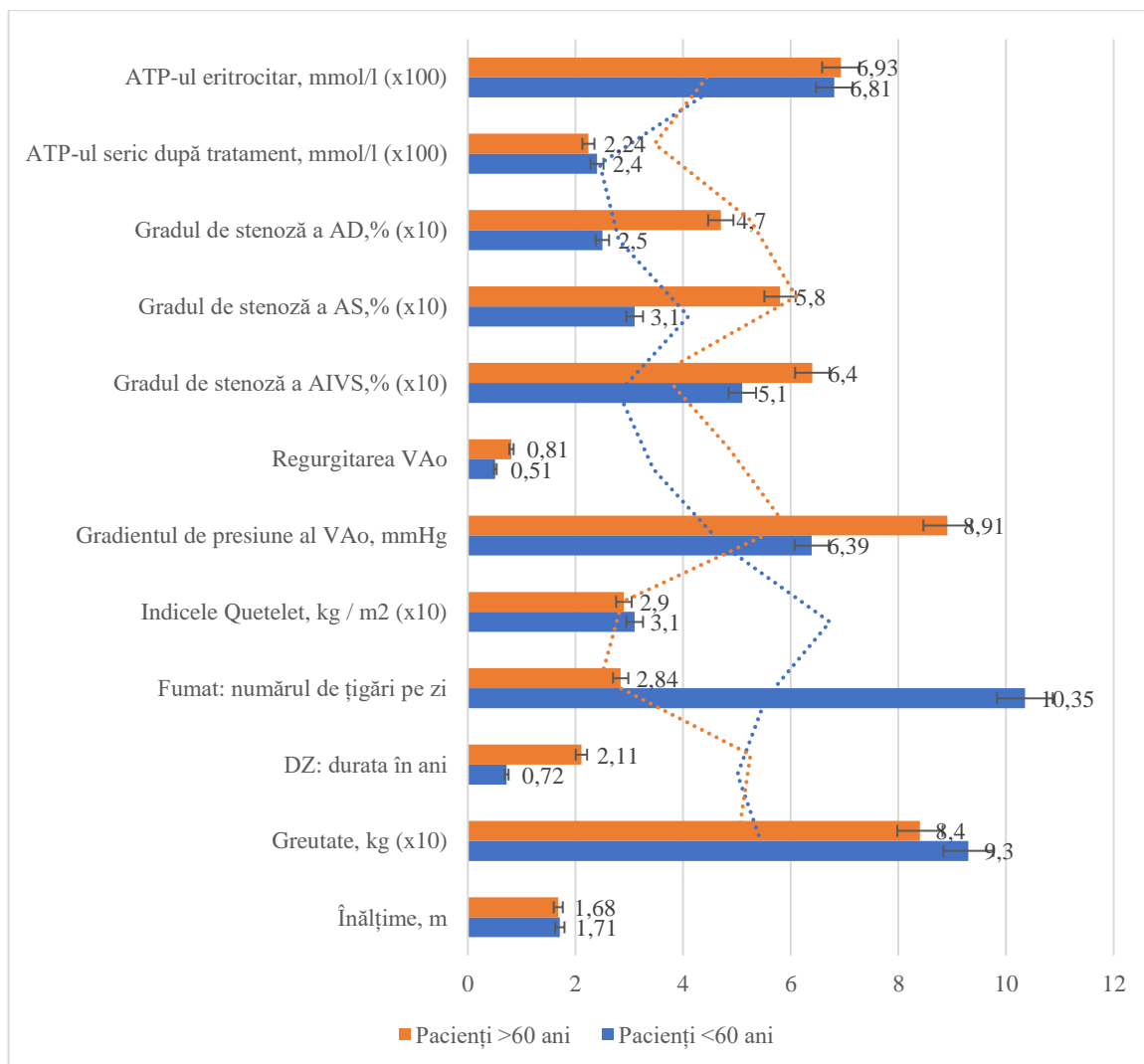


Fig. 4.8. Indicatorii statistic semnificativi ai gradului de eficacitate a tratamentului la pacienții de vârstă medie (<60 ani) și de maturitate (>60 ani)

Compararea pacienților din grupe de vârstă diferită a arătat prezența unor particularități patogenetice ale cardiopatiei ischemice la persoanele de vârstă înaintată. Astfel, pacienții vârstnici prezintă o serie de modificări involutive (Fig. 4.8): reducerea înălțimii și greutateii corporale, o anamneză mai îndelungată de diabet zaharat concomitent cu un grad de severitate mai înalt, ei fumează mai puțin. La pacienții vârstnici ateroscleroza vaselor coronariene și aortei este semnificativ mai pronunțată, conform datelor coronarografiei gradul mediu de stenoză a aproape tuturor bazinelor vasculare ale cordului este de două ori mai mare la persoanele în vârstă, precum și numărul arterelor coronare afectate este mai mare constituind în mediu 4 vase. La pacienții vârstnici se observă valori mai scăzute ale ATP-ului în sânge atât înainte de tratament cât și după, ceea ce indică prezența hiperglicemiei involutive.

Factorul de vârstă determină unele particularități patogenetice ale evoluției cardiopatiei ischemice și eficacității farmacoterapiei, cu toate acestea, el nu este decisiv pentru alegerea corectorului metabolic.

4.7. Tabagismul și tratamentul cardioprotectiv

Pentru elucidarea importanței fumatului în farmacoterapia personalizată a cardiopatiei ischemice a fost efectuată o analiză comparativă a celor două grupuri de pacienți – fumători și nefumători. Am detectat o serie de diferențe semnificative (Tab. 4.9). Fumează într-o măsură mai mare cei mai tineri, probabil datorită efectului prioritar al factorului de vârstă în acest grup de pacienți este mai puțin pronunțată severitatea patologiei de bază (CF a anginei pectorale), comorbidităților (diabetul zaharat) iar profilul lipidic este mai favorabil.

Tabelul 4.9. Analiza comparativă a indicatorilor particularităților patogenetice și eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice la fumători și nefumători

Indicator	Pacienți fumători, n=60	Pacienți nefumători, n=100	p
Vârsta medie, ani	55,77 ± 1,15	61,27 ± 0,87	0,001
Înălțime, m	1,73 ± 0,01	1,67 ± 0,01	0,001
DZ: durata în ani	0,60 ± 0,31	1,95 ± 0,48	0,019
TAS: mm Hg	133,09 ± 2,84	141,11 ± 2,31	0,032
TAD: mm Hg	96,67 ± 4,01	83,07 ± 2,41	0,007
Hemoglobina, g / l	146,76 ± 1,99	138,35 ± 2,51	0,018
IC, unități	0,93 ± 0,01	0,89 ± 0,01	0,012
Hemoglobina glicată, %	5,58 ± 0,15	6,19 ± 0,29	0,065
Potasiu în sânge, mmol / l	4,83 ± 0,08	4,61 ± 0,07	0,047
Colesterolul total, mmol / l	5,01 ± 0,17	5,70 ± 0,16	0,007
LDL, mmol / l	3,05 ± 0,16	3,56 ± 0,15	0,030
EcoCG: DTD VS, mm	55,51 ± 1,27	51,94 ± 0,96	0,025
EcoCG: VTD VS, ml	151,20 ± 6,77	122,43 ± 4,45	0,001
EcoCG: VTS VS, ml	72,94 ± 5,82	55,91 ± 3,89	0,012
EcoCG: FEVS, %	53,41 ± 1,85	57,78 ± 1,36	0,054
ECG: voltajul sumar al R în deviațiile standard, mm	13,18 ± 1,07	18,61 ± 1,31	0,006
Coeficientul de eficacitate al tratamentului, %	28,14 ± 4,10	37,94 ± 2,42	0,030

Notă. Semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată prin criteriul t-Student

Pacienții fumători au un nivel mai înalt al hemoglobinei și indicelui cromatic, fapt ce poate indica fumatul drept factor suplimentar al hipoxemiei. Statutul obiectiv al pacienților fumători este semnificativ mai precar (Fig. 4.9) conform ecocardiografiei și electrocardiografiei: cavitățile

inimii sunt mai dilatate, fracția de ejeție este mai joasă, dereglările contractilității locale sunt mai exprimate, voltajul pe ECG este redus până la nivelul distrofiei miocardice.

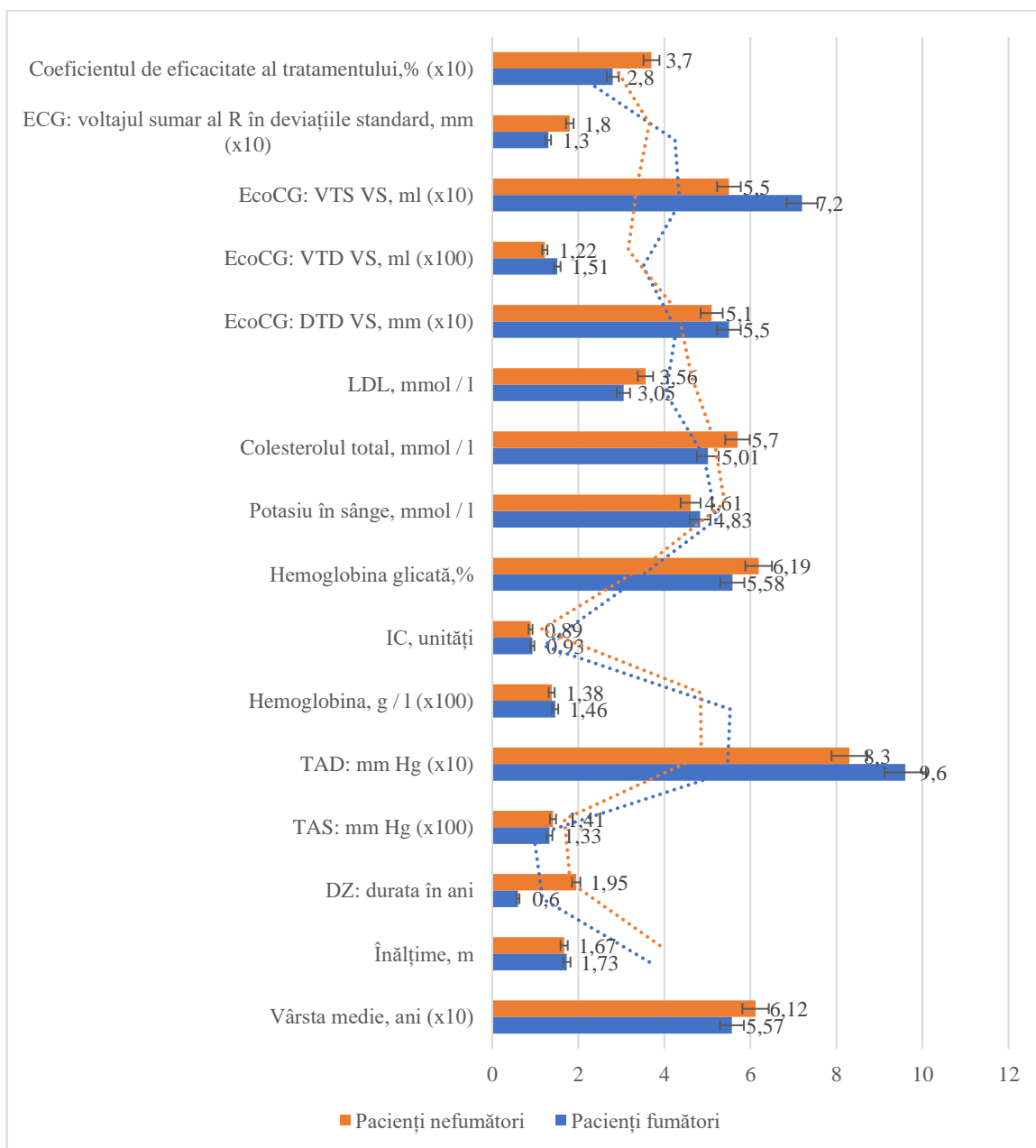


Fig. 4.9. Indicatorii statistic semnificativi ai eficacității tratamentului la pacienții fumători și nefumători

Eficacitatea tratamentului pacienților fumători a fost semnificativ mai joasă conform indicatorilor ameliorării subiective și obiective, coeficientului integral de eficacitate a tratamentului.

4.8.Sinteza la capitolul 4

Administrarea meldonului la pacienții cu ischemie miocardică conduce la acumularea de oxid nitric și enzime antioxidante în interiorul cardiomiocitelor. Acest efect este rezultatul activării diferitelor legături ale metabolismului energetic de către meldoniu, inclusiv glicoliza anaerobă, fosforilarea oxidativă și decarboxilarea oxidativă a piruvatului. Dacă caracterizăm dinamica evoluției markerilor stresului oxidativ putem conchide că a fost o descreștere semnificativă sub tratamentul cu meldoniu al albuminei ischemic modificate și a dialdehidei malonice (markeri ai hipoxiei tisulare) la toate perioadele evolutive de examinare, fiind statistic semnificativă de la 6 luni față de etapa inițială. La un an s-a constatat normalizarea totală ai acestor indicatori în grupul cu meldoniu.

Pe de altă parte, sub acțiunea tratamentului de bază notificăm o creștere importantă a valorilor catalazei și superoxid-dismutazei, ce caracterizează o revitalizare a sistemului de combatere a stresului oxidativ, însă o reechilibrare statistic semnificativ mai bună s-a înregistrat printre pacienții cu tratament asociativ cu meldoniu în dinamică de la prima lună spre un an de evaluare ($p < 0,05$).

La fel, comparând grupurile de studiu putem constata că metabolitii stabili ai NO reacționează cu o îmbunătățire lentă și comparabilă în ambele grupuri de studiu ($p > 0,05$), dar deja din luna a treia creșterea concentrației ia o amploare mult mai mare printre pacienții cu tratament asociativ cu meldoniu comparativ cu grupul de bază ($p < 0,05$) și acest efect semnificativ se menține inclusiv la 1 an.

Introducerea meldonului în tratamentul pacienților cu boală coronariană are ca rezultat stabilizarea membranelor cardiomiocitelor și o reducere a hipoxiei tisulare. Eficacitatea tratamentului, măsurată prin coeficientul sumar de eficacitate (TMO), a fost semnificativ mai mare în cazul farmacoterapiei complexe cu meldoniu decât în cazul terapiei de bază. TMO pentru tratamentul de bază a fost de $15,55 \pm 4,21\%$, în timp ce TMO pentru farmacoterapia complexă cu meldoniu a fost de $59,16 \pm 3,31\%$, cu o diferență semnificativă de 1,33 ori mai mare ($p < 0,001$). Pentru determinarea criteriilor de individualizare a farmacoterapiei pacienților cu angină pectorală stabilă de efort, s-a efectuat o analiză de dispersie. Factorii cardiovasculari, cum ar fi sexul, vârsta pacientului, diabetul zaharat, severitatea bolii de bază, fumatul, numărul de artere coronare afectate și farmacoterapia metabolică, au fost identificați ca având o influență semnificativă asupra eficacității tratamentului, conform valorilor statistice ale criteriului F.

5. SINTEZA REZULTATELOR – ANALIZA COMPARATIVĂ A OPTIMIZĂRII METABOLISMULUI CARDIAC LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CORONARIANĂ CRONICĂ

În mileniul trei mai mult de jumătate de miliard de indivizi din diverse colțuri ale lumii au fost în continuare impactați de bolile cardiovasculare (BCV), acestea reprezentând principala cauză a deceselor la nivel mondial. În anul 2021, aproximativ 20.5 milioane de persoane au pierit din cauza unor afecțiuni cardiovasculare, reprezentând aproximativ o treime din totalul deceselor la nivel global [76, 165].

Bolile cardiovasculare reprezintă cea mai frecventă cauză de deces în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie, contribuind la puțin sub 2.2 milioane de decese la femei și puțin peste 1.9 milioane de decese la bărbați, conform datelor din 2021. În această categorie, boala cardiacă ischemică (BCI) se evidențiază ca fiind principala cauză de deces în cadrul bolilor cardiovasculare, generând 38% din totalul deceselor la femei și 44% la bărbați [160].

Procesul fiziopatologic cheie al aterosclerozei este inflamația cronică, în care stresul oxidativ joacă un rol esențial în reglarea homeostaziei vasculare, inclusiv creșterea, proliferarea și migrarea celulelor endoteliale și musculare netede, angiogeneza, apoptoza, tonusul vascular, statutul imun și predispoziția genetică. Dezechilibrul în mecanismele oxidative și antioxidante duce la stres oxidativ și leziuni vasculare [52-54].

Meldoniu (propionat de 3-(2,2,2-trimetilhidraziniu)) este un medicament cardioprotector utilizat clinic, iar mecanismul său de acțiune include scăderea conținutului de L-carnitină din țesuturile biologice. L-carnitina a fost descoperită cu mai mult de 100 de ani în urmă de către biochimistul leton Krimbergs, care a izolat L-carnitina din extractul de carne [56,62,79]. L-Carnitina este obținută din produse dietetice, dar poate fi biosintetizată și din lizină și metionină. Gama fiziologică a concentrațiilor de L-carnitină în țesuturile corpului este reglementată de transportorii de L-carnitină și cationi organici. L-carnitina acționează ca un substrat al enzimei carnitine-palmitoiltransferază-1 (CPT1), care catalizează reacția de limitare a vitezei în transferul acizilor grași (AG) în mitocondrii [15,23,89]. Activitatea CPT1 este inhibată alosteric de malonil-CoA [3]. În reacția catalizată de CPT1, L-carnitina și AG cu lanț lung activată de acetil-CoA formează esteri de acilcarnitină cu lanț lung care sunt transferați prin membranele mitocondriale de translocase carnitină/acilcarnitină (CACT) [14,54,88]. În interiorul matricei mitocondriale, enzima CPT2 transformă acilcarnitina înapoi în L-carnitină și acetil-CoA cu lanț lung. Astfel, L-

carnitina este necesară pentru translocarea AG cu lanț lung în mitocondrii pentru β -oxidarea și producerea de energie pentru celulele musculare.

În plus, L-carnitina participă la exportul de grupări acetil din mitocondrii [15,44,73]. În matricea mitocondrială, lumenul reticulului endoplasmatic și peroxizomii carnitina acetyltransferază (CrAT) catalizează transferul reversibil al grupărilor acetil între acetyl-CoA și L-carnitină [16,22,41] și reglează fondul celular al CoA [63,71,92]. Homeostazia raportului acetyl-CoA / CoA reglează căile metabolismului glucozei. O creștere a acestui raport activează piruvat dehidrogenaza-kinaza (PDK), care fosforilează și, prin urmare, inhibă complexul piruvat dehidrogenază (PDC), etapa cheie de limitare a ratei în oxidarea carbohidraților [17,56,79,80]. Se poate concluziona că L-carnitina participă la reglarea atât a AG cu lanț lung, cât și a metabolismului carbohidraților și a homeostaziei metabolismului energetic celular.

Relația dintre insuficiența cardiacă și angorul pectoral este, de asemenea, marcată de stresul oxidativ, cauzat de ischemie, disfuncție ventriculară stângă și activare neuroendocrină. Speciile reactive de oxigen afectează negativ metabolismul calciului, provoacă aritmii și contribuie la remodelarea cardiacă prin inducerea hipertrofiei, apoptozei și necrozei. Activarea neurohumorală prin intermediul sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatic, combinată cu creșterea pre- și post-sarcină, impun stres oxidativ miocardic suplimentar [24,37,49,61].

Îmbătrânirea, factorii tradiționali de risc cardiovascular (hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat și tabagismul), predispoziția genetică și factorii de mediu cresc generarea radicalilor liberi și scad producția endotelială de oxid nitric (NO). Factori suplimentari, cum ar fi proprietățile vasculare, forțele hemodinamice și reglarea genelor endoteliale, fluxul perturbat în regiunile vasculare pot promova leziuni vasculare, activitatea generării radicalilor liberi, ateroscleroza coronariană și dezvoltarea insuficienței cardiace ischemice [16,37,42,59].

Abordarea terapeutică actuală pentru stabilizarea plăcii vasculare aterosclerotice și al angorului pectoral în întregime include IEC, ARA, statine și acid acetilsalicilic, datorită efectelor lor antioxidante pleiotropice [22,34,89,91]. Este necesară elucidarea fiziologiei și fiziopatologiei stresului oxidativ, identificarea unor noi modalități terapeutice pentru țintirea selectivă a stresului oxidativ în ateroscleroză.

Astfel, sunt acumulate destule dovezi privind rolul stresului oxidativ în patogenia afecțiunilor coronariene, în primul rând la normalizarea facilitării pasajului transendotelial al colesterolului datorită oxidării lipoprotienelor cu densitatea joasă (LDL), activării collagenazelor și gelatinazelor ce rezultă în destabilizarea plăcii aterogene și riscul sindromului coronarian acut

(SCA), cât și a efectului protmotic manifest. În acest context este de menționat semnificația fiziopatologică a stresului oxidativ în remodelarea coronariană, calitatea evoluției careia influențează notabil fezabilitatea și eficiența tratamentului cardiac antiischemic farmacologic și intervențional.

Tactica citoprotectorie a optimizat considerabil tratamentul afecțiunilor coronariene, în special al celor severe, cum ar fi SCA și stenoza coronariană >70%. Totodată, aplicarea tratamentului cardiocitoprotector de durată s-a dovedit a fi asociat cu scăderea riscului evoluției imediate sau la distanță a diferitor evenimente cardiovasculare majore (ECVM): infarctul miocardic acut (IMA), non-fatal sau fatal, tromboza și apariția anginei pectorale instabile.

Datele studiilor clinice și fundamentale au demonstrat, că periclitarea endoteliului vascular, proliferarea și migrarea celulară, sindromul „low-reflow” și „no-reflow”, precum și reactivitatea coronariană exagerată la acțiunea factorilor neuroendocrini sunt mecanismele oportune ale remodelării coronariene negative [49, 73, 96, 120]. Remarcabil că în geneza fiecăruia în parte stresul oxidativ are un rol concludent, fiind în același timp și o interfață de conexiune a disfuncției endoteliale, răspunsului inflamator local și sistemic, statusului protrombotic și proliferativ.

La rândul său SRO cresc carența de NO prin formarea excesivă a peroxinitritului (ONO^-) din reacția lui cu anionul peroxid și amplifică mecanismele celulare și moleculare implicate în remodelarea coronariană negativă. Infiltrarea neutrofilelor și macrofagelor în zona neointimei, dovedită ca o componentă importantă, reprezintă o sursă de formare a radicalilor liberi de oxigen, care respectiv vor asocia și susține la distanță procesul de remodelare coronariană. Prin urmare, modularea și corecția mecanismelor remodelării coronariene negative ce sunt influențate de stresul oxidativ, disfuncția endotelială, răspunsul inflamator exagerat poate fi un suport terapeutic însemnat al ECVM. La această conotație se anunță prioritatea citoprotectoarele, care deși au eșit inițial la rampă prin acțiunea lor generalizată, au rămas în priza tratamentului cardiovascular grație efectelor lor pleiotrope de ordin antioxidant, antiinflamator, antiproliferativ, antitrombotic, antimigrator etc. [35, 86, 112].

Mildroniu a fost identificat acum 20 de ani ca inhibitor al gamma-butirotetainei hidroxilază, o enzimă care catalizează sinteza carnitinei din gama-butirotetaină (GBB) în ficat. Deoarece carnitina este cunoscută a fi o moleculă reglatoare esențială în timpul metabolismului mitocondrial al acizilor grași cu lanț lung în metabolismul energetic miocardic, prima aplicație farmacologică a mildronatului a fost căutată în farmacologia cardiovasculară. S-a constatat că mildronatul ameliorează funcția cardiacă în timpul ischemiei prin modularea metabolismului energetic miocardic. Într-un studiu recent s-a demonstrat că o cură de 10 zile de mildronat reduce

dimensiunea infarctului miocardic fără a afecta hemodinamica, dar nu a fost efectuată nicio analiză suplimentară pentru a studia mecanismele biochimice subiacente ale efectului cardioprotector al mildronatului.

Prin inhibarea biosintezei carnitinei, mildronatul schimbă echilibrul hidroxilazei GBB și, astfel, crește concentrația substratului său, GBB, care este cunoscut mai ales ca un bioprecursor al carnitinei. Importanța GBB în medierea efectului cardioprotector al mildronatului rămâne obscură. După 10 zile de tratament prealabil cu mildronat, conținutul crescut de GBB în țesuturile cardiace și protecția împotriva leziunilor induse de peroxidul de hidrogen au fost găsite într-un model izolat de inimă de șobolan perfuzat. Deși în alte studii s-a emis ipoteza că efectul farmacologic benefic al mildronatului ar putea fi, cel puțin parțial, mediat de acumularea GBB în țesuturi ca urmare a inhibării hidroxilazei GBB de către mildronat, influența administrării mildronatului asupra conținutului de GBB în comparație cu scăderea concentrației de carnitină și efectul său cardioprotector nu a fost evaluată. Prin urmare, am întreprins acest studiu pentru a investiga efectul administrării pe termen lung a mildronatului asupra statutului morfo-funcțional a cordului în cadrul anginei pectorale stabile de efort.

A fost efectuat un studiu clinic randomizat deschis ce includea 160 de pacienți cu CPI angină pectorală de efort. La majoritatea pacienților angina pectorală era asociată cu hipertensiune arterială (HTA), dereglări de ritm, insuficiență cardiacă cronică (ICC) și la unii cu diabet zaharat (DZ) tip II. Pacienții s-au aflat la tratament în staționar în secția de cardiologie în anii 2011 – 2015, continuau tratamentul ambulatoriu. Perioada de observație a constituit 12 luni. Fiecărui participant i s-a făcut cunoștință cu programul de cercetare și a semnat un acord informat.

Au fost determinate astfel de semne clinice a anginei pectorale de efort stabile: subiective – dureri retrosternale sau disconfort cu caracter apăsător sau constrictiv și durată de până la 5 minute, deseori cu iradiere în membrul superior stâng, ce apar la efort fizic sau stres emoțional, se cupează prin repaus fizic și/sau administrarea de nitroglicerină (angină pectorală de efort); uneori durerile nu erau atât de tipice, și prin urmare, a fost necesar de a efectua diagnosticul diferențial cu dureri non-cardiace; datele anamnestice, ce pot indica prezența CPI și factorilor ei de risc – sindrom dolo îndelungat, infarct miocardic suportat, dereglări de ritm al activității cardiace, hipertensiune arterială îndelungată, fumatul, greutate corporală excesivă, hipodinamie, predispunere ereditară pentru maladii cardiovasculare; date obiective – la 19 (12%) au fost depistate semne ale dereglării metabolismului lipidic – xantoame și xantelasme, la 98 (61%) pacienți se auscultă suflu sistolic la apex.

ECG în repaus a fost efectuată tuturor pacienților, se acorda atenție asupra modificării fazei de repolarizare – denivelării segmentului ST și inversiei undei T drept semne de ischemie miocardică acută. Astfel de schimbări în repaus se de se determinau nu la toți bolnavii, iar când era posibil de înregistrat ECG în timpul acceselor – se efectua tuturor bolnavilor examinați. La 78 (48.8%) pacienți s-au înregistrat semne de infarct miocardic suportat sub formă de modificări cicatriciale, la 35 (21.9%) pacienți – dereglări de ritm, la 98 (61.3%) – semne de hipertrofie a ventriculului stâng (în legătură cu hipertensiunea arterială concomitentă), la 47 (29.4%) – modificări difuze-distrofice ale miocardului. Electrocardiografia a fost efectuată de câteva ori în staționar, la începutul și sfârșitul perioadei de observație. Radiografia organelor cutiei toracice a fost efectuată în caz de prezență a semnelor clinice de insuficiență cardiacă cronică, în unele cazuri fiind depistate sporirea dimensiunilor cordului, semne congestive în circuitul mic, calcinoza aortei. Proba ECG de efort (treadmill-test) a fost efectuată la 79 (49.4%) pacienți cu angină pectorală stabilă de efort, cu excepția pacienților cu clasă funcțională III-IV a ICC după NYHA. Criteriul de pozitivitate a probei cu efort fizic a fost considerat apariția subdenivelării segmentului ST și/sau apariția accesului dolo tipic. Astfel a fost efectuat diagnosticul diferențial al sindromului dolo, stabilit clasa funcțională a anginei pectorale, apreciată toleranța individuală la efortul fizic și eficacitatea măsurilor terapeutice. Monitorizarea continuă timp de 24 ore a ECG a fost efectuată la 23 (14.4%) pacienți pentru precizarea caracterului dereglări de ritm al activității cardiace, în caz de suspecție de ischemie miocardică vasospastică sau silențioasă. Doppler-ecocardiografia a fost efectuată la 152 (95%) din pacienți. Au fost excluse maladiile cardiace necoronarogene – vicii ale valvei aortale și cardiomiopatia hipertrofică, drept cauze ale sindromului dolo. La 69 (45.7%) din pacienți au fost depistate semne de dereglare a contractilității locale sub formă de hipokinezie (31 [20.3%]), diskinezie (12 [7.9%]) sau akinezie (26 [17.4%]). Dereglări ale contractilității globale (disfuncția sistolică a ventriculului stâng) au fost depistate la 19 (12.7%) din pacienți, hipertrofia miocardului VS – la 103 (67.9%) pacienți, dereglări ale funcției diastolice a VS – la 128 (83.4%) pacienți, hipertensiune pulmonară – la 81 (53.5%) pacienți. Stress-EcoCG cu efort fizic a fost efectuată la pacienți în caz de necesitate de determinare a localizării ischemiei miocardice până la revascularizarea miocardică, pentru aprecierea indexului funcțional al stenozei moderate a arterelor coronare, depistat în timpul angiografiei sau drept alternativă a ECG de efort în caz de dureri toracice atipice. Coronaroangiografia drept metodă de bază de diagnostic al statutului circuitului coronar a fost efectuată la 96 (60.0%) pacienți. Indicația de bază pentru efectuarea CAG a fost considerată necesitatea determinării posibilității revascularizării miocardice și caracterului viitoare intervenții (intervenții coronare percutane (ICP) și bypass coronarian). Angiografia

coronariană a fost efectuată în caz de necesitate de precizare a diagnosticului de angină pectorală la pacienții cu dureri atipice în cutia toracică, pentru diagnosticul posibilelor restenoze peste o anumită perioadă după ICP, pentru precizarea caracterului afectării circuitului coronarian și fluxului sanguin colateral.

Rezultatele cercetării clinico-experimentale a meldonului în ischemie miocardică au fost investigate la pacienți cu diagnostic de angină pectorală stabilă de efort: angină pectorală de efort stabilă clasa funcțională (CF) II-IV, în combinație cu hipertensiune arterială gradul 2-3, complicate cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) CF II-III NYHA, la 23% pacienți cu diabet zaharat de tip II concomitent. Grupul de control a constat din 80 de pacienți care au primit doar tratament de bază (antiagregante, beta-adrenoblocante, statine, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, la necesitate – preparate diuretice, antiaritmice și hipoglicemiante). Meldoniu era indicat suplimentar tratamentului de bază câte 1000 mg/zi timp de 6 săptămâni: primele 10 zile intravenos în staționar, apoi per os ambulator. Comparând eficacitatea clinică a tratamentului în cele două grupuri, am găsit o eficacitate semnificativ mai înaltă a tratamentului medicamentos cu administrarea suplimentară a meldonului.

La indicarea suplimentară a meldonului pe ECG s-a înregistrat o ameliorare a fazei de repolarizare sub forma reducerii adâncimii undei negativ "T" de la 1,5 mm la 0,2 mm ($p < 0,05$) și micșorării numărului de derivații cu undă negativă "T" de la 2,6 la 0,4 ($p = 0,07$), în timp ce pe fundalul terapiei de bază indicii respectivi nu au suferit schimbări semnificative. La sfârșitul perioadei de observație, pacienții tratați cu meldoniu au putut merge în 6 minute cu 166 de metri mai mult decât înainte de tratament, crescându-și rezultatul de la $310,66 \pm 24,74$ metri la $476,50 \pm 43,5$ metri ($p < 0,05$), în timp ce pacienții care au primit doar tratament de bază, au putut merge $352,45 \pm 18,28$ metri până la tratament, iar la sfârșitul perioadei de observație practic la fel de $365,00 \pm 5,00$ metri ($p > 0,05$). Includerea în programul de tratament a meldonului oferea efect hemodinamic suplimentar sub forma scăderii semnificative a tensiunii arteriale – sistolice de la $161,76 \pm 4,39$ mmHg până la $143,45 \pm 5,13$ mm Hg ($p < 0,05$) și diastolice de la $95,09 \pm 2,88$ mmHg până la $87,54 \pm 2,52$ mmHg ($p = 0,06$). Coeficientul sumar de eficacitate a terapiei de bază a alcătuit $15,55 \pm 4,21\%$, iar a farmacoterapiei complexe cu meldoniu $59,16 \pm 3,31\%$ ($p < 0,001$), ceea ce de fapt este de 1,33 ori mai mare. Pentru a elucida mecanismul de acțiune a meldonului privind schimbul de energie în cardiomiocite s-a efectuat un studiu amplu. Administrarea meldonului a indus creșterea semnificativă a concentrației de ATP în serul sanguin și în eritrocite practic până la nivelul optimal, sugerând eliminarea deficitului de energie cauzat de ischemie.

Astfel, într-un studiu clinic controlat randomizat de pacienți cu angină pectorală de efort stabilă s-a depistat o creștere semnificativă de 1,33 ori a eficacității farmacoterapiei complexe în cardiopatia ischemică la adăugarea meldonului comparativ cu tratamentul de bază din contul efectului antianginos mai pronunțat, îmbunătățirii performanței fizice, potențării efectelor inotrop pozitiv și hipotensiv ale farmacoterapiei de bază. Conform datelor experimentale la pacienți cu ischemie miocardică meldonul activează glicoliza, fosforilarea oxidativă și decarboxilarea oxidativă, stabilizează membrana cardiomiocitelor, reduce semnificativ gradul de hipoxie, prin urmare restabilindu-se nivelul inițial de ATP și realizându-se aportul adecvat de energie a miocardului. Acest preparat corijează destul de armonios metabolismul cardiomiocitelor în condiții de ischemie miocardică experimentală având în vedere statutul energetic inițial, gradul de hipoxie tisulară și vârsta pacienților.

Conform raportului E/A, TD_E și TRIV, repartiția pacienților după tipul disfuncției diastolice a fost următoarea: la etapa inițială din cei 56 pacienți în grupul I, 53 (94,64%) au prezentat disfuncție diastolică VS tip relaxare întârziată, iar 3 pacienți (5,36%) – tip pseudonormal de umplere ventriculară. În grupul II, din 45 pacienți înrolați în studiu, 43 (95,56%) s-au prezentat la etapa inițială cu disfuncție diastolică tip relaxare întârziată, iar 2 pacienți (4,44%) – tip pseudonormal al pattern-ului transmitral. După 3 luni de tratament, ponderea pacienților cu pattern-ul patologic de umplere ventriculară tip relaxare întârziată s-a redus în ambele grupuri : Grup I - 42 pacienți (75%), grupul II- 33 pacienți (73,33%), iar numărul bolnavilor cu afectare pseudonormală a funcției diastolice a rămas neschimbat (3 pacienți în grupul I și 2 pacienți în grupul II). Deja după 3 luni de medicație s-a remarcat normalizarea umplerii ventriculare la 11 pacienți (19,64%) din grupul I și la 10 pacienți (22,23%) în grupul II. După 6 luni de medicație, a continuat procesul de "migrare" a pacienților dintr-un pattern (mai) patologic de umplere ventriculară în unul (mai) fiziologic. Astfel, s-a micșorat numărul de pacienți cu prezentare ecocardiografică tipică relaxării întârziate atât în grupul I (32 pacienți), dar în special în grupul II (10 pacienți). Totodată, s-a redus ponderea pacienților cu tipul pseudonormal de disfuncție diastolică VS în ambele grupuri: 2 pacienți (3,57%) în grupul I și 1 pacient (2,22%) în grupul II. După 6 luni de medicație continue, a crescut semnificativ numărul de pacienți cu pattern normal de umplere ventriculară: 22 pacienți (39,29%) în grupul tratat cu tratament de bază față de 34 (75,56%) în grupul tratat cu asociere meldoniu. Aceeași tendință benefică s-a menținut și la 9 și 12 luni de medicație neîntreruptă, cu un decalaj major în favoarea medicației cu asociere meldoniu. Astfel, a sporit considerabil numărul pacienților cu funcție diastolică normală în ambele grupuri, dar cu o superioritate netă la administrarea asociere meldonului: 41 pacienți (91,11%) în grupul

II vs 33 (58,93%) în grupul tratat cu tratament de bază după 9 luni de medicație; 43 pacienți (95,56%) grupul II vs 36 (64,29%) grupul I la 12 luni de medicație. În această perioadă nu a mai fost înregistrat nici un pacient cu tip pseudonormal de disfuncție diastolică, acestea trecând într-o categorie "mai" favorabilă- relaxare întârziată. Acest ultim pattern de umplere ventriculară a marcat o descreștere continuă în ambele grupuri, atingând apogeul spre finele studiului și mai evidentă în grupul, la care s-a administrat asociere meldoniu: 20 pacienți (35,71%) în grupul I vs 2 (4,44%) în grupul II.

Astfel, datele obținute au relevat o evoluție pozitivă continuă a capacității fizice la administrarea ambelor tratamente, efectul fiind direct proporțional cu durata medicației, dar cu o manifestare superioară la utilizarea asociere meldoniului, fiind confirmată semnificația statistică între grupuri chiar din prima și a 3-a lună de tratament. În acest context, evoluția toleranței la efort fizic a fost similară cu cea a capacității fizice. Iar la inițierea tratamentului cardiocitoprotector s-a redus progresiv numărul pacienților cu toleranță joasă în favoarea celor cu toleranță medie și înaltă, evidențiindu-se pondere manifestă în grupul cu meldoniu. În linii generale a fost un efect așteptat de către noi și bazat pe datele literaturii de specialitate, care notifică posibilitatea exprimării efectului cardiocitoprotectiv a meldoniului – el fiind cunoscut ca un citoprotector general [33,37,49,58,61].

La fel, un efect absolut așteptat clinic a fost prezența unei dereglări profunde în sistemul de oxidare/antioxidare – care s-a manifestat printr-un dezechilibru sever cu creșterea valorilor AIM și DAM – markeri ai unor procese oxidative marcate. Pe de altă parte o reducere semnificativă a factorilor antioxidanți, cum ar fi catalaza SOD și NO. Savanții consideră aceasta o manifestare specifică pentru procesul aterosclerotic și ca consecință a angorului pectoral [8,34,47,55,59,68,89]. Dar, necesită de menționat, că sub acțiunea tratamentului în timp de 3-6 luni, în linii generale se obține o normalizare și un echilibru fiziologic. La fel, dorim să menționăm, că acest efect este semnificativ mai rapid și ponderal la pacienții care au urmat tratament asociativ cu meldoniu.

Astfel, stresul oxidativ este conjugat de mai multe boli cronice și joacă un rol important în multe dintre fiziopatologiile asociate cu bolile cardiovasculare, cum ar fi ateroscleroza și complicațiile pe termen lung ale diabetului și îmbătrânirii. Dintre numeroasele ținte biologice ale stresului oxidativ, lipidele sunt cea mai implicată clasă de biomolecule. Aceste produse sunt în principal aldehide, cu capacitatea de a provoca daune oxidative. Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că multe dintre efectele disfuncției vasculare asupra bolilor cardiovasculare sunt mediate de produși ai reacțiilor nonenzimatice, cum ar fi degradarea peroxidativă a acizilor grași polinesaturați (peroxidarea lipidelor) și interacțiunile glucoză-proteină sau glucoză-lipide (glicare)

și modificarea oxidativă a aminoacizilor (oxidarea aminoacizilor). Aceste reacții conduc la formarea de intermediari alchidici instabili, reactivi, care formează ușor aducți covalenți intra- și intermoleculari cu diferite biomolecule, cum ar fi proteinele și fosfolipidele. Peroxidarea lipidelor are loc printr-un mecanism de reacție în lanț a radicalilor liberi și produce hidroperoxizi lipidici ca produși majori de reacție inițială. Ulterior, descompunerea hidroperoxizilor lipidici generează o serie de produse de descompunere care prezintă o varietate de acțiuni dăunătoare. Un număr de aldehide reactive derivate din peroxidarea lipidelor au fost implicate ca agenți cauzali în procesele citotoxice inițiate prin expunerea sistemelor biologice la agenți oxidanți.

Glicația generează, de asemenea, compuși carbonilici foarte reactivi din fracțiunea de glucoză a intermediarilor prin reacții multiple de deshidratare și rearanjare. În comparație cu radicalii liberi, aldehidele sunt stabile și pot difuza în interiorul sau chiar scăpa din celulă și pot ataca ținte departe de locul evenimentului inițial. Unele dintre aceste aldehide s-au dovedit a prezenta o reactivitate ușoară cu diferite biomolecule, inclusiv proteine, ADN și fosfolipide, generând produse stabile la sfârșitul reacțiilor despre care se crede că contribuie la patogeneza diabetului și a bolilor vasculare, cum ar fi ateroscleroza. În plus, actualmente s-a constatat că unele dintre aldehide sunt responsabile pentru efectele peroxidării lipidelor și glicozilării asupra reglării semnalizării / transcripției. Această constatare sugerează că aldehidele reactive pot juca un rol ca moleculă de reglementare a disfuncției vasculare. Acizii grași polinesaturați din esterii cholesterolului, fosfolipidelor și trigliceridelor sunt supuși oxidării inițiate de radicalii liberi și pot participa la reacții în lanț care amplifică deteriorarea biomoleculelor. O caracteristică cheie a peroxidării lipidelor este defalcarea acestor acizi grași polinesaturați pentru a produce o gamă largă de fragmente mai mici, cu o lungime de trei până la nouă atomi de carbon, inclusiv aldehide.

Aldehidele reactive importante ominate din peroxidarea lipidelor sunt cetoaldehidele, inclusiv DAM și glioxalul. DAM este, în multe cazuri, cea mai abundentă aldehydă individuală rezultată din peroxidarea lipidelor și sa dovedit a perturba organizarea aminofosfolipidelor în bistratul membranelor al eritrocitelor. Leziunile aterosclerotice de severitate variabilă din aorta umană conțin material recunoscut prin anticorpi crescuți împotriva aldehidelor specifice peroxidării lipidelor. Procesul inflamator-fibroproliferativ cronic al aterosclerozei este declanșat sau modulată de diferite substanțe care se acumulează în peretele vasului deteriorat, care s-au dovedit a exercita efecte specifice asupra sistemelor transcripționale sau cascadelor de transducție a semnalului. Una dintre aceste substanțe este LDL oxidat, care s-a dovedit a prezenta atât efecte pozitive, cât și negative asupra expresiei genelor. Substanțele specifice, cum ar fi aldehidele

reactive din molecula LDL oxidată, au fost sugerate a fi responsabile pentru efectele sale asupra semnalizării / reglării transcripționale.

Analizând dinamica evolutivă a DAM la toate etapele de examinare, putem menționa că la etapa inițială în cele 2 grupuri nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$), astfel, absolut neintenționat, ele au fost omogene conform valorilor, dar crescute peste valorile normale. În ambele grupuri de evaluare putem constata că la etapa de externare DAM s-a redus, determinând reducerea activității peroxidării lipidice. Ulterior DAM a menținut ritmul de scădere, dar semnificativ mai important în grupul cu tratament asociativ cu meldoniu.

Mulți agenți au devenit surse potențiale de stres oxidativ intracelular. Aldehidele derivate din peroxidarea lipidelor s-au dovedit a induce producția intracelulară de peroxid, iar rezultatele noastre sunt în concordanță cu studiile anterioare care arată că nivelurile crescute de DAM sunt o indicație a peroxidării lipidelor induse, iar peroxidarea crescută a lipidelor este în legătură cu boala coronariană. Prin urmare, este posibil ca aldehidele reactive să tindă să declanșeze formarea speciilor reactive de oxigen sau să fie oxidanți înșiși și să potențeze stresul oxidativ în celule. Stresul oxidativ excesiv este toxic exercitând efecte citotoxice, provocând leziuni ale membranei și activând căile de moarte celulară (apoptoză și / sau necroză). DAM este, de asemenea, legat de genotoxicitatea înăscută. Această moleculă poate fi derivată prin peroxidarea lipidelor, dar poate fi generată și de metabolismele fiziologice și de un produs foarte mutagen. DAM este, prin urmare, mai mult decât un simplu marker, ci o alarmă clară a riscului ridicat de mutație. Un alt aspect al MDA este toxicitatea sa asupra sistemului cardiovascular. Acțiunea DAM asupra lipoproteinelor a fost legată de aterogeneză și, probabil, reactivitatea sa față de colagen este responsabilă pentru rigidizarea țesutului cardiovascular. În opinia noastră, sunt necesare studii suplimentare pentru a observa dacă prezența acestei molecule la anumite niveluri poate prezice patologii vasculare. Astfel, pentru semnificația sa ca marker al peroxidării lipidelor și pentru mai multe acțiuni exercitate împotriva sănătății, ar trebui încurajată evaluarea DAM cu noi teste fiabile și strategii de reducere a stresului oxidativ în studiile nutriționale și medicale.

Așadar, în urma totalizării rezultatelor cercetării petrecute putem concluziona că asocierea meldonului, ca și remediu citoprotector, la tratamentul de bază al angorului pectoral îmbunătățește semnificativ statutul funcțional a sistemului cardiovascular, fapt, din care cauză, acest preparat poate fi numit cardiocitoprotector.

Astfel, pentru prima dată s-a demonstrat fezabilitatea eficacității meldonului, confirmat prin statutul markerelor stresului oxidativ și disfuncției endoteliale. Experiența mondială a utilizării meldonului în patologia cardiovasculară ischemică este foarte limitată, din care cauză

rezultatele obținute au un impact major asupra acumularea dovezilor în favoarea recomandării acestui remediu medicamentos la pacienții cu angor pectoral.

CONCLUZII

1. Administrarea de meldoniu în cadrul tratamentului medical a avut un impact mai eficace asupra rezultatelor testului ECG de efort în comparație cu terapia standard. La finalul perioadei de monitorizare, pacienții tratați cu meldoniu au înregistrat o creștere a distanței parcurse în 6 minute cu 166 de metri față de nivelul inițial, în contrast cu cei care au primit doar tratamentul de bază ($p < 0,05$).
2. Administrarea meldoniului a condus la o creștere semnificativă a concentrației de ATP în serul sanguin și în eritrocite, ajungând practic la nivelul optim. Aceasta indică eliminarea deficitului de energie cauzat de ischemie, însoțită de o reducere semnificativă a nivelului de 2,3-difosfoglicerat (DFG) în eritrocite, semnificând o scădere semnificativă a gradului de hipoxie tisulară. De asemenea, s-a observat o activare semnificativă a catalazei și superoxid-dismutazei în mitocondrii, sugerând o stimulare ușoară a proceselor de fosforilare oxidativă.
3. La sfârșitul perioadei de urmărire 60% dintre pacienți tratați cu meldoniu și doar 33,93% fără meldoniu prezentau un model geometric normal al ventriculului stâng la examenul ecocardiografic. Numărul pacienților cu funcție diastolică normală a crescut în ambele grupuri, cu o diferență semnificativă în favoarea administrării asociate a meldoniului ($p < 0,01$).
4. Analiza evolutivă a albuminei ischemic modificate, catalazei, superoxid-dismutazei și a oxidului nitric la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort sub acțiunea tratamentului de bază a evidențiat o reechilibrare statistic semnificativ a sistemului de combatere a stresului oxidativ în dinamica de la prima lună spre un an de evaluare în rândul pacienților tratați asociativ cu meldoniu ($p < 0,05$). Este remarcabilă o corelație pozitivă și statistic semnificativă între concentrațiile catalazei, SOD și NO, indicând interdependența lor în procesul patologic ischemic din angina pectorală ($r=0.89$, $p < 0,01$).
5. În vederea individualizării farmacoterapiei pacienților cu angină pectorală stabilă de efort prin analiza dispersiei în funcție de valorile criteriului prognostic (F), am identificat următoarele criterii de determinare: sexul ($F = 2,89$, $p = 0,10$), vârsta pacientului ($F = 2,89$, $p = 0,09$), prezența diabetului zaharat ($F = 4,84$, $p = 0,06$), severitatea bolii de bază ($F = 4,84$, $p < 0,05$), istoricul de fumat ($F = 4,84$, $p < 0,05$), numărul de artere coronare afectate ($F = 10,98$, $p < 0,0001$), și farmacoterapia metabolică ($F = 19,51$, $p < 0,0001$).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru a crește eficacitatea clinică a tratamentului pacienților cu angină pectorală de efort stabilă și hipertensiune arterială concomitentă, insuficiență cardiacă cronică, se recomandă prescrierea de la 500 mg până la 1000 mg / zi de meldoniu suplimentar față de terapia de bază timp de 6 săptămâni, cu o posibilă repetare a curelor de 2 ori pe an (pentru cel puțin 2 săptămâni).
2. În vederea amplificării eficacității tratamentului cu meldoniu conform criteriilor de individualizare a farmacoterapiei este necesar de insistat asupra stopării fumatului, deoarece tabagismul scade activitatea citoprotectivă a meldonului.
3. Luând în considerație creșterea semnificativă a concentrației de ATP în serul sanguin și în eritrocite sub acțiunea meldonului, cu eliminarea deficitului energetic cauzat de ischemie, exprimat prin reducerea nivelului de 2,3-difisfoglicerat (DFG) în eritrocite se va insista asupra combaterii hipodinamiei la pacienții în tratament cu meldoniu – reducerea activității motorii reduce și eficacitatea tratamentului cu meldoniu.
4. Conform criteriilor de individualizare a farmacoterapiei pacienților cu angină pectorală stabilă de efort prin analiza de dispersie în baza valorilor criteriului prognostic tratamentul cu meldoniu este recomandabil tuturor pacienților cu vârsta sub 60 ani, deoarece vârsta înaintată este conjugată cu scăderea eficacității tratamentului.
5. Se va atenționa pacienților care urmează tratament cu meldoniu necesitatea unui control riguros al alimentației, deoarece meldoniumul poate genera creșterea semnificativă a poftei de mâncare cu creșterea masei corporale.

BIBLIOGRAFIA

1. ABDEL-LATIF, A., BOLLI, R., TLEYJEH, I.M. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. In: *Arch. Intern. Med.* 2017,167(10), 989–997, ISSN: 0003-9926, 1538-3679.
2. ABDELNOOR, M., SANDVEN, I., LIMALANATHAN, S., ERITSLAND, J. Postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review, critical appraisal, and meta-analysis of randomized clinical trials. In: *Vasc. Health Risk Manag.* 2019,10, 477–491, ISSN: 1176-6344.
3. Acute and chronic heart failure ESC Clinical Practice Guidelines. In: *Eur. Heart J.* 2012, 33, 1787–1847 ISSN 0195-668X.
4. Acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation (management of) ESC Clinical Practice Guidelines. In: *Eur. Heart J.* 2015 doi/10.1093/eurheartj/ehv320 ISSN 0195-668X.
5. Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (management of) ESC Clinical Practice Guidelines. In: *Eur. Heart J.* 2012, 33, 2569–2619 ISSN 0195-668X.
6. ARASZKIEWICZ, A., GRYGIER, M., PYDA, M. et al. Postconditioning reduces enzymatic infarct size and improves microvascular reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. In: *Cardiology* 2019, 129, 250–257, ISSN 9458-742X.
7. ASAHARA, T., KAWAMOTO, A. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. In: *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014, 287(3), C572–C579, ISSN 0234-412X.
8. ASAHARA, T., MUROHARA, T., SULLIVAN, A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. In: *Science* 2000,275, 964–967, ISSN 0036-8075.
9. ASSMUS, B., LEISTNER, D.M., SCHÄCHINGER, V. et al. Long-term clinical outcome after intracoronary application of bone marrow-derived mononuclear cells for acute myocardial infarction: migratory capacity of administered cells determines event-free survival. In: *Eur. Heart J.* 2014, 35(19), 1275–1283 ISSN 0195-668X.
10. ATAR, D., ARHEDEN, H., BERDEAUX, A. et al. Effect of intravenous TROas an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial

- infarction: MITOCARE study results. In: *Eur. Heart J.* 2019, 36(2), 112–119 ISSN 0195-668X.
11. ATAR, D., PETZELBAUER, P., SCHWITTER, J. et al. Effect of intravenous FX06 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 53(8), 720–729, ISSN 0735-1097.
 12. BELL, R.M., SIVARAMAN, V., KUNUTHUR, S.P., COHEN, M.V., DOWNEY, J.M., YELLON, D.M. Cardioprotective properties of the platelet P2Y receptor inhibitor, cangrelor: protective in diabetics and reliant upon the presence of blood. In: *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017, 29(5), 415–418. ISSN 0920-3206
 13. BERNINK, F.J.P., TIMMERS, L., DIAMANT, M. et al. Effect of additional treatment with EXenatide in patients with an Acute Myocardial Infarction: The EXAMI study. In: *Int. J. Cardiol.* 2019, 167(1), 289–290, ISSN 0167-5273.
 14. BÎTCA A., CARAUȘ, A., MOSCALU, I., CIOBANU, N., SAPOJNIC, N., MOISEEVA, A., CARAUȘ, M., NACU, N. Terapii intervenționale noi în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 1(61) / 2019 / ISSN 1857-0011.
 15. BÎTCA, A., CARAUȘ, A., MOISEEVA, A., SAPOJNIC, N., CARAUȘ, M., POPESCU, L. Managementul hipertensiunii arteriale la gravide. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 2(51) / 2016 / ISSN 1857-0011.
 16. BÎTCA, A., CARAUȘ, A., MOISEEVA, A., SAPOJNIC, N., POPESCU L., CARAUȘ, M., LĂCUSTĂ, A., DOGOTARI, L. Efectele pleiotrope a denervării arterelor renale în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 1(58) / 2018 / ISSN 1857-0011.
 17. BÎTCA, A., CARAUȘ, A., SAPOJNIC, N., MOISEEVA, A., NACU, N., CARAUȘ, M., SÎRBU, A. Remodelarea cardiacă în HTA rezistentă – impactul tratamentului farmacologic versus invaziv. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 1(65) / 2020 / ISSN 1857-0011
 18. BOSE, A.K., MOCANU, M.M., CARR, R.D., BRAND, C.L., YELLON, D.M. Glucagon-like peptide can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. In: *Diabetes.* 2020, 54, 146–151, ISSN 0012-1797.
 19. BØTKER, H.E., KHARBANDA, R., SCHMIDT, M.R. et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on

- myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. In: *Lancet* 2019, 375, 727–734, ISSN 0140-6736.
20. BUŁDAK, Ł., MACHNIK, G., BUŁDAK, R.J., ŁABUZEK, K., BOŁDYS, A., BEŁOWSKI, D. Exenatide (a GLP-agonist) expresses anti-inflammatory properties in cultured human monocytes/macrophages in a protein kinase A and B/Akt manner. In: *Pharmacol. Rep.* 2019, 68(2), 329–337, ISSN 0287-7421.
 21. BULLUCK, H., YELLON, D.M., HAUSENLOY, D.J. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. In: *Heart* 2019, 102(5), 341–348 ISSN 0195-668X.
 22. CABAC-POGOREVICI, I., COJUHARI, I., REVENCO, V. Efectele cardiovasculare ale canaglifl ozinei în diabetul zaharat de tip 2. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr. 3(81) / 2019 / ISSN 1729-8687 /ISSNe 2587-3873
 23. CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V. Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială – corelații clinico-hemodinamice și antropometrice: studiu transversal. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. Nr. 2(19) / 2019 / ISSN 2345-1467
 24. CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V. Indicele de rezistență renal, ca marker complex al leziunilor subclinice de organ la pacienții hipertensivi. In: *Curierul Medical*. Nr. 4(57) / 2014 / ISSN 1875-0666
 25. CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V. Metode imagistice de diagnostic al fenotipurilor afectării viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr. 4(68) / 2016 / ISSN 1729-8687 /ISSNe 2587-3873
 26. CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V. Ultrasonografia vasculară renală în evaluarea pacientului cu hipertensiune arterială. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr. 2-2(75-76) / 2018 / ISSN 1729-8687 /ISSNe 2587-3873
 27. CAPROȘ, N., ISTRATI, V. Evaluarea predispoziției genetice în riscul cardiovascular. Materialele Conferinței Naționale în Medicină Internă în Republica Moldova cu participare internațională. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2011,2(2), p.92.
 28. CAPROȘ, N., ISTRATI, V., MATCOVSCHI S., et. al. Dereglările profilului lipidic la pacienții cu cardiopatie ischemică în funcție de vârstă. Materialele Conferinței Naționale în gerontologie în Republica Moldova cu participare internațională. În: *Arta medica*. Chișinău, 2012, 2(49), p.25.

29. CAPROȘ, N., ISTRATI, V., POPESCU, V. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism association with acute myocardial infarction. In: *Archives of the Balcan Medical Union. The Official Journal of the Balcan Medical*. Chișinău, 2014, vol. 49, p.190-193.
30. CARDEN, D.L., GRANGER, D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. In: *J. Pathol.* 2018, 190(3), 255–266, ISSN 9547-1248.
31. CELLIER, L., TAMAREILLE, S., KALAKECH, H. et al. Remote ischemic conditioning influences mitochondrial dynamics. In: *Shock* 2016, 45(2), 192–197, ISSN 3247-1596.
32. CHEN, S.L., FANG, W.W., YE, F. et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. In: *Am. J. Cardiol.* 2016, 94, 92–95, ISSN 0735-1097.
33. CHETRUȘ, O. Importanța tratamentului citoprotector la pacienții cu angină pectorală. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, vol. 29(3), Anexa 1, p. 196. ISSN 2345-1467. repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24645
34. CHETRUȘ, O., etc. Cardiocytoprotection with metabolic drugs - study of the effectiveness of meldoniu in ischemic heart disease. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova = Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022, vol. 29(3), pp. 34-38. ISSN 2345-1467 repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24199
35. CHETRUȘ, O., etc. Cercetarea eficacității și inofensivității farmacoterapiei cardiopatiei ischemice prin indicarea preparatelor de ordin metabolic (mildronat). In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, nr. 3(73), pp. 85-88. ISSN 1729-8687. repository.usmf.md/handle/20.500.12710/1389
36. CHETRUȘ, O., etc. Creșterea eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice prin elaborarea abordărilor personalizate pentru indicarea preparatelor de ordin metabolic. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, nr. 3(73), pp. 88-91. ISSN 1729-8687. repository.usmf.md/handle/20.500.12710/1390
37. CHETRUȘ, O., etc. Personalized approach to cytoprotective treatment in ischemic heart disease. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova = Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022, vol. 30(4), pp. 16-21. ISSN 2345-1467. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.4.03>
38. CHUGH, A.R., BEACHE, G.M., LOUGHRAN, J.H. et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and

- interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. In: *Circulation* 2019, 126(11 Suppl. 1), S54–S64, ISSN 0009-7322.
39. CROSS, M. Notice of retraction. In: *Circulation* 2014, 129, e466, ISSN 0009-7322.
40. CUNG, T.T., MOREL, O., CAYLA, G. et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. In: *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 1021–1103, ISSN 0028-4793.
41. DAMBROVA, M., MAKRECKA-KUKA, M., VILSKERSTS, R., MAKAROVA, E., KUKA, J., LIEPINSH, E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. In: *Pharmacol Res.* 2016 Nov;113(Pt B):771-780. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.019. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26850121.
42. D'ASCENZO, F., MORETTI, C., OMEDE', P. et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised clinical trials. In: *EuroIntervention* 2019, 9(12), 1463–1471, ISSN 9457-2147.
43. DE JONG, R., HOUTGRAAF, J.H., SAMIEI, S., BOERSMA, E., DUCKERS, H.J. Intracoronary stem cell infusion after acute myocardial infarction. A meta-analysis and update on clinical trials. In: *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019, 7(2), 156–167, ISSN 2247-9648.
44. DESMET, W., BOGAERT, J., DUBOIS, C. et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. In: *Eur. Heart J.* 2011, 32, 867–877 ISSN 0195-668X.
45. DRUMMOND-BARBOSA, D. Stem cells, their niches and the systemic environment: an aging network. In: *Genetics* 2018, 180(4), 1787–1797, ISSN 5612-7421.
46. DWYER, N.B., MIKAMI, Y., HILLAND, D. et al. No cardioprotective benefit of ischemic postconditioning in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. In: *J. Interv. Cardiol.* 2019, 26, 482–490, ISSN 9987-2458.
47. EITEL, I., STIERMAIER, T., ROMMEL, K.P. et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. In: *Eur. Heart J.* 2019, 36, 3049–3057 ISSN 0195-668X.
48. ERLINGE, D., GÖTBERG, M., GRINES, C. et al. A pooled analysis of the effect of endovascular cooling on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. In: *EuroIntervention* 2017, 8, 1435–1440, ISSN 1978-3289.

49. ERLINGE, D., GÖTBERG, M., LANG, I. et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 63(18), 1857–1865, ISSN 0735-1097.
50. ESC/EACTS guidelines in myocardial revascularisation (Guidelines for) ESC Clinical Practice Guidelines. In: *Eur. Heart J.* 2014, doi:10.1093/eurheartj/ehu278, ISSN 0195-668X
51. FOKKEMA, M.L., VLAAR, P.J., VOGELZANG, M. et al. Effect of high-dose intracoronary adenosine administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. In: *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019, 2, 323–329, ISSN 9875-2457.
52. FORDYCE, C.B., GERSH, B.J., STONE, G.W., GRANGER, C.B. Novel therapeutics in myocardial infarction: targeting microvascular dysfunction and reperfusion injury. In: *Trends Pharmacol. Sci.* 2015, 36(9), 605–616, ISSN 6875-2458.
53. FREIXA, X., BELLERA, N., ORTIZ-PÉREZ, J.T. et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. In: *Eur. Heart J.* 2019, 33, 103–112, ISSN 0195-668X.
54. GAVRILIUC, S., SÂRBU, O., SASU, D., OMARY, M., RAJEH, A., ISTRATI, V. Răspândirea dislipidemieii și a obezității în rândul femeilor tinere din Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 2(62), pp. 114-117. ISSN 1857-0011.
55. GIBSON, C.M., GIUGLIANO, R.P., KLONER, R.A. et al. EMBRACE STEMI study: a Phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous MTP-on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. In: *Eur. Heart J.* 2019, 37(16), 1296–1303, ISSN 0195-668X.
56. GOLPANIAN, S., SCHULMAN, I.H., EBERT, R.F. et al. Concise review: review and perspective of cell dosage and routes of administration from preclinical and clinical studies of stem cell therapy for heart disease. In: *Stem Cells Transl. Med.* 2015. 5(2), 186–191, ISSN 5771-5621.
57. GÖTBERG, M., OLIVECRONA, G.K., ENGBLOM, H. et al. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. In: *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018, 8, 7, ISSN 7128-6542.

58. GÖTBERG, M., OLIVECRONA, G.K., KOUL S. et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. In: *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019, 3, 400–407, ISSN 1154-3347.
59. GRĂJDIERU, R., BURSACOVSCI, D., REVENCO, V., GRIB, L., GRAJDIERU, A., IACOMI, V. Updates in diagnosis and treatment of acute pericarditis. In: *Curierul Medical.* Nr. 4(59) / 2016 / ISSN 1875-0666
60. HARE, J.M., TRAVERSE, J.H., HENRY, T.D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 54, 2277–2286, ISSN 0735-1097.
61. HAUSENLOY, D.J. Cardioprotection techniques: preconditioning postconditioning and remote conditioning (basic science). In: *Curr. Pharm. Design.* 2013, 19, 4544–4563, ISSN 4987-5217.
62. HAUSENLOY, D.J., CANDILIO, L., EVANS, R. et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. In: *N. Eng. J. Med.* 2015, 373(15), 1408–1417, ISSN 5517-9638.
63. HAUSENLOY, D.J., WHITTINGTON, H.J., WYNNE, A.M. et al. Dipeptidyl peptidase-inhibitors and GLP-reduce myocardial infarct size in a glucose-dependent manner. In: *Cardiovasc. Diabetol.* 2018, 12(1), 154, ISSN 0097-1482.
64. HAUSENLOY, D.J., YELLON, D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. In: *Nat. Rev. Cardiol.* 2016, 13(4), 193–209, ISSN 0103-8421.
65. HEALY, D.A., CARROLL, P.J., MOLONEY, M.C. et al. Systematic review and meta-analysis of remote ischaemic preconditioning in percutaneous coronary intervention. In: *IJC Metabolic Endocrine* 2013, 1(C), 13–19, ISSN 7851-3347.
66. HEUSCH, G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. In: *Circ. Res.* 2015, 116, 674–699, ISSN 0087-3208.
67. HIRSCH, A., NIJVELDT, R., VAN DER VLEUTEN, P.A. et al. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE trial. In: *Eur. Heart J.* 2019, 32(14), 1736–1747, ISSN 0195-668X.
68. HØFSTEN, D.E., KELBÆK, H., HELQVIST, S. et al. The third DANish study of optimal acute treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: ischemic

- postconditioning or deferred stent implantation versus conventional primary angioplasty and complete revascularization versus treatment of culprit lesion only: rationale and design of the DANAMI trial program. In: *Am. Heart J.* 2019, 169(5), 613–621, ISSN 0002-8703.
69. HOOLE, S.P., HECK, P.M., SHARPLES, L. et al. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) study: a prospective, randomized control trial. In: *Circulation* 2019, 119, 820–827, ISSN 0009-7322.
70. HUIKURI, H.V., KERVINEN, K., NIEMELÄ, M. et al. [for the FINCELL Investigators]. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. In: *Eur. Heart J.* 2018, 29, 2723–2732, ISSN 0195-668X.
71. ISTRATI, V., MANEA, D., et al. Corelația unor marcheri polimorfi ai genelor enzimei de conversie a angiotensinei 1 și a receptorilor tip 1 ai angiotensinei 2 cu extinderea procesului aterosclerotic în arterele coronariene. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2006, nr. 1(5), pp. 64-69. ISSN 1857-0011.
72. JANSSENS, S. Effects of nitric oxide for inhalation in myocardial infarction size (NOMI). Presented at: European Society of Cardiology Congress. Barcelona, Spain, 1 September 2014 (Abstract 4029). www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/NOMI-Nitric-oxide-inhalation-in-heart-attack-patients-sends-mixed-messages-bu.
73. JAVADOV, S.A., CLARKE, S., DAS, M., GRIFFITHS, E.J., LIM, KH.H., HALESTRAP, A.P. Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart. In: *J. Physiol.* 2018, 549(Pt 2), 513–524, ISSN 0022-3751.
74. JONES, D.A., ANDIAPEN, M., VAN-EIJL, T.J.A, et al. The safety and efficacy of intracoronary nitrite infusion during acute myocardial infarction (NITRITE-AMI): study protocol of a randomised controlled trial. In: *BMJ* 2019, 3(4), e002813–e002813, ISSN 0959-8138.
75. KANEMOTO, S., MATSUBARA, M., NOMA, M. et al. Mild hypothermia to limit myocardial ischemia-reperfusion injury: importance of timing. In: *Ann. Thorac Surg.* 2019, 87, 157–163, ISSN 0003-4975.
76. KHAN, M., HASHIM, M., MUSTAFA, H., BANİYAS, M.Y., SUWAIDI, S.K. et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. In: *Cureus.* 2020; 12(7): e9349. doi 10.7759/cureus.9349;

77. KHAN, M., NICKOLOFF, E., ABRAMOVA, T. et al. Embryonic stem cell-derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction. In: *Circ. Res.* 2017, 117, 52–64, ISSN 5412-8547.
78. KIM, P.J., YANG, P.C. Bone marrow cell therapy in clinical trials: a review of the literature. Rev. In: *Recent Clin. Trials* 2019, 7(3), 204–213, ISSN 3645-7523.
79. KIMURA, K., NAKAO, K., SHIBATA, Y. et al. Randomized controlled trial of TY-51924, a novel hydrophilic NHE inhibitor, in acute myocardial infarction. In: *J. Cardiol.* 2015, 67(4), 307–313, ISSN 7741-6523.
80. KITAKAZE, M., ASAKURA, M., KIM, J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. In: *Lancet* 2020, 370(9597), 1483–1493, ISSN 0140-6736.
81. KLONER, R.A. Current state of clinical translation of cardioprotective agents for acute myocardial infarction. In: *Circ. Res.* 2019, 113(4), 451–463, ISSN 4952-3287.
82. KNUUTI, J., REVENCO, V. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. In: *European Heart Journal*. Nr. / 2020 / ISSN 0195-668X. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
83. KROEMER, G., GALLUZZI, L., BRENNER, C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. In: *Physiol. Rev.* 2007, 87(1), 99–163, ISSN 4563-0017
84. KUTRYK, M.J.B., STEWART, D.J. Use of gene modified stem cells for acute myocardial infarction. In: *Stem Cell and Gene Therapy for Cardiovascular Disease*. Perin EC, Miller LW, Taylor DA, Willerson JT (Eds). Academic Press, Boston, MA, USA, 2017, 417–432, ISSN 3223-8174.
85. LEISTNER, D.M., FISCHER-RASOKAT, U., HONOLD, J. et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy. In: *Clin. Res. Cardiol.* 2019, 100(10), 925–934, ISSN 7745-6321.
86. LEOR, J., TUVIA, S., GUETTA, V. et al. Intracoronary injection of in situ forming alginate hydrogel reverses left ventricular remodeling after myocardial infarction in Swine. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 54, 1014–1023, ISSN 0735-1097.
87. LINCOFF, A.M., ROE, M., AYLWARD, P. et al. Inhibition of delta-protein kinase C by delcasertib as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction: results of the PROTECTION AMI randomized controlled trial. In: *Eur. Heart J.* 2019, 35(37), 2516–2523, ISSN 0195-668X.

88. LIPINSKI, M.J., BIONDI-ZOCCAI, G.G., ABBATE, A. et al. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 50(18), 1761–1767, ISSN 0735-1097.
89. LONBORG, J., KELBAEK, H., VEJLSTRUP, N. et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. In: *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010, 3, 34–41, ISSN 1122-9654.
90. LØNBORG, J., KELBÆK, H., VEJLSTRUP, N. et al. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. In: *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019, 5(2), 288–295, ISSN 6520-4983.
91. MA, X., ZHANG, X., LI, C., LUO, M. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction. In: *J. Interv. Cardiol.* 2020, 19, 367–375, ISSN 0602-7532.
92. MAHAFFEY, K.W., PUMA, J.A., BARBAGELATA, N.A. et al. [for the AMISTAD Investigators]. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: The Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 34(6), 1711–1720, ISSN 0735-1097.
93. MALLIARAS, K., MAKKAR, R.R., SMITH, R.R. et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 63(2), 110–122, ISSN 0735-1097.
94. MAMEDOV, M.,N., MITCHENKO, E., I,ISTRATI, V., et. al. Updated european guidelines for the prevention of cardiovascular diseases. *Analytic review. International Heart and Vascular Disease Journal.* 2022; 10 (33): 4–11. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33.1-4-11
95. MARINA, A., CARAUȘ, A., RUDI, V., NEGRU-CEMORTAN, R., MARINA, I., SAPOJNIC, N., CALENICI, O. Hipertensiunea sistolică izolată la vârstnici. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 1(37) / 2013 / ISSN 1857-0011.
96. MARINO, M., RIZZOTTI, D., LEONARDI, S. Cangrelor: review of the drug and the CHAMPION programme (including PHOENIX). In: *Curr. Cardiol. Rep.* 2014, 16(6), 493, ISSN 3054-6210.

97. MARTIN-RENDON, E., BRUNSKILL, S.J., HYDE, C.J., STANWORTH, S.J., MATHUR, A., WATT, S.M. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. In: *Eur. Heart J.* 2019, 29(15), 1807–1818, ISSN 0195-668X.
98. MATSUE, Y., KAGIYAMA, N., YOSHIDA, K. et al. Carperitide is associated with increased in-hospital mortality in acute heart failure: a propensity score-matched analysis. In: *J. Card. Fail.* 2015, 21(11), 859–864, ISSN 0579-0965.
99. MENTZER, R.M. JR., BARTELS, C., BOLLI, R. et al. EXPEDITION study investigators. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. In: *Ann. Thorac Surg.* 2018, 85, 1261–1270, ISSN 5689-3110.
100. MEYER, G.P., WOLLERT, K.C., LOTZ, J. et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. In: *Circulation* 2016, 113, 1287–1294, ISSN 0009-7322.
101. MOISEEVA, A., CARAUȘ, A., CIOBANU, N., POPESCU, L., SAPOJNIC, N., BÎTCA, A., DURNEA, A. Efectul antihipertensiv al desimpatizării arterelor renale versus tratament farmacologic la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 1(65) / 2020 / ISSN 1857-0011
102. MOISEEVA, A., CARAUȘ, M., BÎTCA, A., SAPOJNIC, N., CARAUȘ, A. Impactul desimpatizării arterelor renale asupra patologiilor asociate cu activitatea sportivă a sistemului nervos simpatic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 2(51) / 2016 / ISSN 1857-0011.
103. MONTECUCCO, F., CARBONE, F., SCHINDLER, T.H. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. In: *Eur. Heart J.* 2015, 37(16), 1268–1283, ISSN 0195-668X.
104. MURRY, C.E., JENNINGS, R.B., REIMER, K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. In: *Circulation* 2018, 74(5), 1124–1136, ISSN 0009-7322.
105. NAAIJKENS, B.A., VAN DIJK, A., KAMP, O. et al. Therapeutic application of adipose derived stem cells in acute myocardial infarction: lessons from animal models. In: *Stem Cell Rev. Rep.* 2019, 10(3), 389–398, ISSN 0017-5217.

106. NAZIR, S.A., KHAN, J., MAHMOUD, I.Z. et al. Adenosine and sodium nitroprusside versus control for the attenuation of infarct size and microvascular obstruction: the REFLO-STEMI trial. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 65(10), A216, ISSN 0735-1097.
107. NEWBY, L.K., MARBER, M.S., MELLONI, C. et al. Losmapimod, a novel p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, in non-ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised Phase III trial. In: *Lancet* 2019, 384(9949), 1187–1195, ISSN 0140-6736.
108. NICHOL, G., STRICKLAND, W., SHAVELLE, D. et al. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. In: *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019, 8, e001965, ISSN 8746-5512.
109. OCHIȘOR, V., REVENCO, V., MIHALACHE, G., DARCIUC, R., ABRAȘ, M. Perturbări metabolice și consecințe clinice în sindromul metabolic. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Nr. 3(13) / 2012 / ISSN 1857-1719
110. O'DONOGHUE, M.L., GLASER, R., AYLWARD, P.E. et al. Rationale and design of the LosmApimod To Inhibit p38 MAP kinase as a Therapeutic target and modify outcomes after an acute coronary syndrome trial. In: *Am. Heart J.* 2015, 169(5), 622.e6–630.e6, ISSN 0002-8703.
111. O'NEILL, W.W. Cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction (COOLMI). Presented at: Transcatheter Cardiovascular *Therapeutics Session*. Washington, DC, USA, 15–19 September 2017, ISSN 4428-8337.
112. O'NEILL, W.W., MARTIN, J.L., DIXON, S.R. et al. Acute myocardial infarction with hyperoxemic therapy (AMIHOT). In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 50(5), 397–405, ISSN 0735-1097.
113. OTTANI, F., LATINI, R., STASZEWSKY, L. et al. Cyclosporine A in reperfused myocardial infarction. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 67(4), 365–374, ISSN 0735-1097.
114. PADFIELD, G.J., NEWBY, D.E., MILLS, N.L. Understanding the role of endothelial progenitor cells in percutaneous coronary intervention. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 55(15), 1553–1565, ISSN 0735-1097.

115. PALII, I., EȘANU, V., REVENCO, N., VUDU, L., REVENCO, V. Remodelarea cardiacă la copiii cu sindrom metabolic. In: *Buletin de Perinatologie*. Nr. 2(87) / 2020 / ISSN 1810-5289
116. PARK, J.L., LUCCHESI, B.R. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. In: *Ann. Thorac. Surg.* 2017, 68(5), 1905–1912, ISSN 4791-5478.
117. PATEL, A.N., HENRY, T.D., QUYYUMI, A.A. et al. Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial. In: *Lancet* 2016, 387(10036), 2412–2421, ISSN 0140-6736.
118. PEI, H., WU, Y., WEI, Y., YANG, Y., TENG, S., ZHANG, H. Remote ischemic preconditioning reduces perioperative cardiac and renal events in patients undergoing elective coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. In: *PLoS ONE* 2019, 9(12), e115500, ISSN 2157-3999.
119. PIOT, C., CROISILLE, P., STAAT, P. et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. In: *N. Engl. J. Med.* 2018, 359(5), 473–481, ISSN 0028-4793.
120. PRZYKLENK, K., BAUER, B., OVIZE, M., KLONER, R.A., WHITTAKER, P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. In: *Circulation* 1993, 87(3), 893–899, ISSN 0009-7322.
121. REVENCO, V., ABRAȘ, M., OCHIȘOR, V., MIHALACHE, G. Eficacitatea antihipertensivă a blocantelor canalelor de calciu (lercanidipină VS amlodipină) la pacienții cu sindrom metabolic și hipertensiune arterială ușoară și moderată. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Nr. 1(46) / 2015 / ISSN 1857-0011
122. REVENCO, V., CABAC-POGOREVICI, I. Afectarea renală, hepatică și pancreatică: amprenta viscerală a sindromului metabolic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Nr. 2(43) / 2014 / ISSN 1857-0011
123. REVENCO, V., MIHALACHE, G., OCHIȘOR, V., ABRAȘ, M. Insulinorezistența la pacienții cu hipertensiune arterială și influența agoniștilor receptorilor imidazolinici II. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Nr. 1(33) / 2012 / ISSN 1857-0011
124. REVENCO, V., PASCAL, R., RUSU, S., RUSSU, E., SAPOJNIC, N. Nonatherosclerotic myocardial infarction without ST-elevation. In: *Arta Medica*. Nr. 1(22) / 2007 / ISSN 1810-1852 / ISSN 1810-1879

125. ROSS, A.M., GIBBONS, R.J., STONE, G.W., KLONER, R.A., ALEXANDER, R.W. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 45(11), 1775–1780, ISSN 0735-1097.
126. ROUBILLE, F., PRUNIER, F., BARRERE-LEMAIRE, S. et al. What is the role of erythropoietin in acute myocardial infarct? Bridging the gap between experimental models and clinical trials. In: *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017, 27(4), 315–331, ISSN 0920-3206.
127. SAHOO, S., LOSORDO, D.W. Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction. In: *Circ. Res.* 2014, 114(2), 333–344, ISSN 2218-9941.
128. SAITO, Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. *J. Cardiol.* 2019, 56(3), 262–270, ISSN 3317-7751.
129. SAPOJNIC, N. Funcția diastolică a ventriculului stang și rolul ei în performanța cardiaca. In: *Arta Medica*. Nr. 4(37) / 2009 / ISSN 1810-1852 / ISSNe 1810-1879.
130. SAPOJNIC, N., BÎTCA, A., CARAUȘ, A., CARAUȘ, M. Boala mitrală mixomatoasă: în căutarea unor soluții noi. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Nr. 1(58) / 2018 / ISSN 1857-0011.
131. SAPOJNIC, N., CARAUȘ, A., MOSCALU, V., CIOBANU, N., SIMIONOV, L., BÎTCA, A., CARAUȘ, M., VÎZDOAGĂ, V., NACU, N. Rolul imagisticii prin rezonanță magnetică în patologia cardiovasculară. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* Nr. 1(65) / 2020 / ISSN 1857-0011
132. SAPOJNIC, N., CARAUȘ, A., MOSCALU, V., DABIJA, V., CARAUȘ, M. Determinantele genetice ca și soluții personalizate în managementul hipertensiunii arteriale esențiale. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* Nr. 1(65) / 2020 / ISSN 1857-0011
133. SAPOJNIC, N., CARAUȘ, A., ROIBU, C., CARAUȘ, M. Considerații moderne ale fiziopatologiei insuficienței cardiace. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Nr. 3(55) / 2017 / ISSN 1857-0011.
134. SAPOJNIC, N., CARAUȘ, A., SASU, D., MOSCALU, V., SIMIONOV, L., DABIJA, V., GONȚA, V., HAREA, GH., RUSSU, E., CARAUȘ, M. Eficiența tratamentului de durată cu ramipril și eprosartan în disfuncția diastolică, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată și insulinorezistență. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr. 3(81) / 2019 / ISSN 1729-8687 / ISSNe 2587-3873

135. SAPOJNIC, N., CIOBANU, N., CARAUȘ, A. The influence of ramipril and eprosartan on artery elasticity indices in hypertensive diastolic dysfunction of left ventricle during 12-month following. In: *Archives of the Balkan Medical Union Suppliment*. Nr. S3(48) / 2013 / ISSN 0041-6940.
136. SAPOJNIC, N., MOISEEVA, A., BÎTCA, A., CARAUȘ, A. Desimpatizarea arterelor renale în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă. In: *Curierul Medical*. Nr. 4(57) / 2014 / ISSN 1875-0666.
137. SASABUCHI, Y., YASUNAGA, H., MATSUI, H., LEFOR, A.K., FUSHIMI, K., SANUI, M. Carperitide increases the need for renal replacement therapy after cardiovascular surgery. *J. Cardiothorac. In: Vasc. Anesth.* 2019, 29(6), 1426–1431, ISSN 5472-4100.
138. SASU, D., GAVRILIUC, S., ISTRATI, V. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 2(62), pp. 104-110. ISSN 1857-0011.
139. SATESSA, G.D., LENJISA, J.L., GEBREMARIAM, E.T., WOLDU, M.A. Stem cell therapy for myocardial infarction: challenges and prospects. In: *J. Stem Cell Res. Ther.* 2015, 5(3), 1–5, ISSN 6217-4523.
140. SEDAIA, E., GUȚAN, I., REVENCO, V. Indicii obezității viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr. 1(79) / 2019 / ISSN 1729-8687 /ISSNe 2587-3873
141. SEDAIA, E., REVENCO, V. Rolul ecocardiografiei de stres în evaluarea viabilității miocardului. In: *Curierul Medical*. Nr. 6(57) / 2014 / ISSN 1875-0666
142. SEDAIA, E., REVENCO, V. Țesutul adipos epicardic și riscul cardiovascular la pacienții cu sindrom metabolic. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr. 2(66) / 2016 / ISSN 1729-8687 /ISSNe 2587-3873
143. SEDAIA, E., ZOTA, V., REVENCO, V. Rolul indicelui adipozității viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr. 1(79) / 2019 / ISSN 1729-8687 /ISSNe 2587-3873
144. SINGLA, D.K.. Stem cells and exosomes in cardiac repair. In: *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016, 27, 19–23, ISSN 3278-9661.
145. SJAKSTE, N., GUTCAITS, A., KALVINSH, I. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications. In: *CNS Drug Rev.* 2005 Summer;11(2):151-68. doi: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00267.x. PMID: 16007237; PMCID: PMC6741751.

146. SORENSSON, P., SALEH, N., BOUVIER, F. et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. In: *Heart* 2019, 96, 1710–1715, ISSN6149-3568.
147. STAAT, P., RIOUFOL, G., PIOT, C. et al. Postconditioning the human heart. In: *Circulation* 2015, 112(14), 2143–2148, ISSN 0009-7322.
148. STONE, G.W., DIXON, S.R., GRINES, C.L. et al. Predictors of infarct size after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction from pooled analysis from four contemporary trials. In: *Am. J. Cardiol.* 2017, 100(9), 1370–1375, ISSN 0735-1097.
149. STONE, G.W., MARTIN, J.L., DE BOER, M.J. et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. In: *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019, 2(5), 366–375, ISSN 7542-3214.
150. STRAUER, B.E., STEINHOFF, G. Cell therapy for acute myocardial infarction. In: *Urgent Interventional Therapies*. Kipshidze N (Ed.). John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2014, 497–501, ISSN 1478-2548.
151. STUB, D., SMITH, K., BERNARD, S. et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. In: *Circulation* 2019, 131(24), 2143–2150, ISSN 0009-7322.
152. SUERDER, D., MANKA, R., TURCHETTO, L. et al. Intracoronary injection of bone marrow derived mononuclear cells, early or late after acute myocardial infarction: long-term effects on global left ventricular function – twelve months MRI and long-term clinical results of the SWISS-AMI trial. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 64(S), B45, ISSN 0735-1097.
153. TALAN, M.I., AHMET, I., LAKATTA, E.G. Did clinical trials in which erythropoietin failed to reduce acute myocardial infarct size miss a narrow therapeutic window? In: *PLoS ONE* 2019, 7(4), e34819, ISSN 2157-3999.
154. TARANTINI, G., FAVARETTO, E., MARRA, M.P. et al. Postconditioning during coronary angioplasty in acute myocardial infarction: the POST-AMI trial. In: *Int. J. Cardiol.* 2018, 162, 33–38, ISSN 0167-5273.
155. TAȘNIC, M., REVENCO, V. Moartea subită cardiacă la tineri. Infarctul miocardic acut la tineri. (revista literaturii). In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Nr. 3(14) / 2013 / ISSN 1857-1719
156. THAKKER, R., YANG, P. Mesenchymal stem cell therapy for cardiac repair. In: *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2018, 16(7), 323–328, ISSN 0078-3117.

157. The Lancet Editors. Expression of concern: the SCIPIO trial. *Lancet* 2014, 383(9925), 1279, ISSN 0140-6736.
158. THIBAUT, H., PIOT, C., STAAT, P. et al. Long-term benefit of postconditioning. In: *Circulation* 2018, 117, 1037–1044, ISSN 0009-7322.
159. TIMMERS, L., HENRIQUES, J.P., DE KLEIJN, D.P. et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 53, 501–510, ISSN 0735-1097.
160. TIMMIS, A., VARDAS, P., TOWNSEND, N., TORBICA, A., KATUS, H. et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*. 2022; 43:716–799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac064>;
161. TODOROVIĆ, Z., ĐURAŠEVIĆ, S., STOJKOVIĆ, M., GRIGOROV, I., PAVLOVIĆ, S., JASNIĆ, N., TOSTI, T., MACUT, J.B., THIEMERMANN, C., ĐORĐEVIĆ, J. Lipidomics Provides New Insight into Pathogenesis and Therapeutic Targets of the Ischemia-Reperfusion Injury. In: *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 10;22(6):2798. doi: 10.3390/ijms22062798. PMID: 33801983; PMCID: PMC7999969.
162. TRAVERSE, J.H., HENRY, T.D., ELLIS, S.G. et al. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells to weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: the LateTIME randomized trial. In: *JAMA* 2019, 306(19), 2110–2119, ISSN 0157-7214.
163. TRAVERSE, J.H., HENRY, T.D., PEPINE, C.J. et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: the TIME randomized trial. In: *JAMA* 2018, 308, 2380–2389, ISSN 0098-7484.
164. TURA, O., SKINNER, E.M., BARCLAY, G.R. et al. Late outgrowth endothelial cells resemble mature endothelial cells and are not derived from bone marrow. In: *Stem Cells* 2018, 31(2), 338–348, ISSN 6421-3471.
165. VADUGANATHAN, M., MENSAH, G.A., TURCO, J.V., FUSTER, V., ROTH, G.A. The Global Burden of Cardio-vascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. In: *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80(25):2361-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005;
166. VAN DE HOEF, T.P., NIJVELDT, R., VAN DER EN, M. et al. TCT-Pressure-controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion (PICSO) in acute ST-segment elevation myocardial infarction: final results of the prepare RAMSES study. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 64(11), B6–B7, ISSN 0735-1097.

167. WALSH, S.R., TANG, T.Y., KULLAR, P., JENKINS, D.P., DUTKA, D.P., GAUNT, M.E. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. In: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018, 34, 985–994, ISSN 9412-4587.
168. WANG, D., LIU, F., YANG, W., SUN, Y., WANG, X., SUI, X., YANG, J., WANG, Q., SONG, W., ZHANG, M., XIAO, Z., WANG, T., WANG, Y., LUO, Y. Meldonium Ameliorates Hypoxia-Induced Lung Injury and Oxidative Stress by Regulating Platelet-Type Phosphofructokinase-Mediated Glycolysis. In: *Front Pharmacol.* 2022 Apr 5;13:863451. doi: 10.3389/fphar.2022.863451. PMID: 35450040; PMCID: PMC9017743.
169. WHITE, S.K., FROHLICH, G.M., SADO, D.M. et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. In: *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018, 8, 178–188, ISSN 2217-9654.
170. WILLIAMS, A.R., HARE, J.M. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. In: *Circ. Res.* 2017, 109(8), 923–940, ISSN 2317-9521.
171. WOO, J.S., KIM, W., HA, S.J. et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019, 33(9), 2252–2260, ISSN 3317-0008.
172. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/.
173. YANG, X.C., LIU, Y., WANG, L.F. et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention. In: *J. Invasive Cardiol.* 2020, 19, 424–430, ISSN 3218-5523.
174. YANG, X.M., LIU, Y., CUI, L. et al. Platelet P2Y₁₂ blockers confer direct postconditioning-like protection in reperfused rabbit hearts. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2017, 18(3), 251–262, ISSN 5514-1100.
175. YELLON, D.M., DOWNEY, J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. In: *Physiol. Rev.* 2003, 83, 1113–1151, ISSN 0002-9149.

176. YU, B., KIM, H.W., GONG, M. et al. Exosomes secreted from GATA-overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. In: *Int. J. Cardiol.* 2015, 182, 349–360, ISSN 0167-5273.
177. ZEYMER, U., RAO, S.V., KRUCOFF, M.W. et al. PRESERVATION I: Bioabsorbable cardiac matrix for the prevention of remodeling of the ventricle after large ST-segment elevation myocardial infarction. Presented at: European Society of Cardiology (ESC) Congress. London, UK, 29 August–2 September 2015 (Abstract 6007).
178. ZEYMER, U., SURYAPRANATA, H., MONASSIER, J.P. et al. The Na⁺/H⁺ exchange inhibitor eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Results of the evaluation of the safety and cardio-protective effects of eniporide in acute myocardial infarction (ESCAMI) trial. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020, 38, 1644–1650, ISSN 0735-1097.
179. ZHAO, Z.Q., CORVERA, J.S., HALKOS, M.E. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. American Journal of Physiology. In: *Heart Circ. Physiol.* 2017, 285(2), H579–H588, ISSN 0987-7124.
180. ZHU, H., JIANG, X., LI, X. et al. Intramyocardial delivery of VEGF via a novel biodegradable hydrogel induces angiogenesis and improves cardiac function after rat myocardial infarction. In: *Heart Vessels* 2017, 31(6), 963–975, ISSN 4418-3247.
181. ZHU, Y., ZHANG, G., ZHAO, J., LI, D., YAN, X., LIU, J., LIU, X., ZHAO, H., XIA, J., ZHANG, X., LI, Z., ZHANG, B., GUO, Z., FENG, L., ZHANG, Z., QU, F., ZHAO, G. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. In: *Clin Drug Investig.* 2013 Oct;33(10):755-60. doi: 10.1007/s40261-013-0121-x. PMID: 23949899.

ACTE DE IMPLEMENTARE



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Proector pentru activitate de cercetare,
USMF "Nicolae Testemițanu" din RM
academician al AȘM,
prof. univ. dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA
2023

ACTUL nr.124 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** "EXAMINAREA ALBUMINEI ISCHEMIC MODIFICATE PENTRU DETERMINAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI CITOPROTECTIV AL CARDIOPATIEI ISCHEMICE"
- Autori:** ISTRATI Valeriu, dr.hab.șt.med., prof. univ., CHETRUȘ Olga, asistent univ., SÂRBU Oxana, dr.șt.med asistent univ.
- Numărul inovației:** Nr. 6094 din 23 Iunie 2023
- Unde și când a fost implementată:** Departamentul Medicină internă, Disciplina Medicină internă - semiologie IP USMF "Nicolae Testemițanu" și IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, mun. Chișinău, în perioada anilor 2014 - 2023.
- Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în aprecierea eficacității tratamentului cardiocitoprotector la pacienții cu cardiopatie ischemică, prin evaluarea albuminei ischemic modificate serice și ajustarea tacticii terapeutice în stadii incipiente ale bolii cu abordare multidisciplinară și multifactorială, va avea efect benefic asupra micșorării riscului cardiovascular și reducerea mortalității și morbidității premature la pacienții cu cardiopatie ischemică; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil internistic, medicina de familie și cardiologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea serviciului cardiorecuperator.
- Rezultatele:** Implimentarea examinării albuminei ischemic modificate pentru determinarea eficacității tratamentului citoprotectiv al cardiopatiei ischemice va avea efect benefic asupra micșorării riscului cardiovascular și reducerea mortalității și morbidității premature la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP Spitalul Clinic
al Ministerului Sănătății

Igor CUROV

6



APROB

Profesor pentru activitate de cercetare,
USMF "Nicolae Testemițanu" din RM
academician al AȘM,
prof. univ. dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA

2023

ACTUL nr.125
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "DOZAREA CATALAZEI SERICE PENTRU GRADAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI CITOPROTECTIV AL CARDIOPATIEI ISCHEMICE"
 2. Autori: ISTRATI Valeriu, dr.hab.șt.med., prof. univ., CHETRUȘ Olga, asistent univ., SÂRBU Oxana, dr.șt.med asistent univ.
 3. Numărul inovației: Nr. 6095 din 23 Iunie 2023
 4. Unde și când a fost implementată: Departamentul Medicină internă, catedra Medicină internă - semiologie IP USMF "Nicolae Testemițanu" și IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, mun. Chișinău, în perioada anilor 2014 - 2023.
 5. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în aprecierea eficacității tratamentului cardiocitoprotector la pacienții cu cardiopatie ischemică, prin evaluarea catalazei serice și ajustarea tacticii terapeutice în diferite stadii ale bolii cu abordare multidisciplinară și multifactorială, va avea efect benefic asupra micșorării riscului cardiovascular și reducerea mortalității și morbidității premature la pacienții cu cardiopatie ischemică; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil internistic, medicina de familie și cardiologie și activitatea practică - cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea serviciului cardiorecuperator.
 6. Rezultatele: Implementarea examinării catalazei serice pentru determinarea eficacității tratamentului citoprotectiv al cardiopatiei ischemice va avea efect benefic asupra micșorării riscului cardiovascular și reducerea mortalității și morbidității premature la acești pacienți.
- Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Departamentul Cercetare, Șef departament,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP Spitalul Clinic
al Ministerului Sănătății

Igor CUROV



APROB

Proiector pentru activitate de cercetare,
Catedra de Farmacie Testemițanu din RM
Academician a ASM,
prof. univ. dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA

2023

ACTUL nr.126
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "APRECIEREA DIALDEHIDEI MALONICE PENTRU GRADAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI CITOPROTECTIV AL CARDIOPATIEI ISCHEMICE"
2. **Autori:** ISTRATI Valeriu, dr.hab.șt.med., prof. univ., CHETRUȘ Olga, asistent univ., SÂRBU Oxana, dr.șt.med asistent univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6096 din 23 Iunie 2023
4. **Unde și când a fost implementată:** Departamentul Medicină internă, catedra Medicină internă - semiologie IP USMF "Nicolae Testemițanu" și IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, mun. Chișinău, în perioada anilor 2014 - 2023.
5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în aprecierea eficacității tratamentului cardiocitoprotector la pacienții cu cardiopatie ischemică, prin evaluarea dialdehidei malonice serice și ajustarea tacticii terapeutice în diferite stadii ale bolii cu abordare multidisciplinară și multifactorială, va avea efect benefic asupra micșorării riscului cardiovascular și reducerea mortalității și morbidității premature la pacienții cu cardiopatie ischemică; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil internistic, medicina de familie și cardiologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea serviciului cardiorecuperator.
6. **Rezultatele:** Implimentarea examinării dialdehidei malonice serice pentru determinarea eficacității tratamentului citoprotectiv al cardiopatiei ischemice va avea efect benefic asupra micșorării riscului cardiovascular și reducerea mortalității și morbidității premature la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

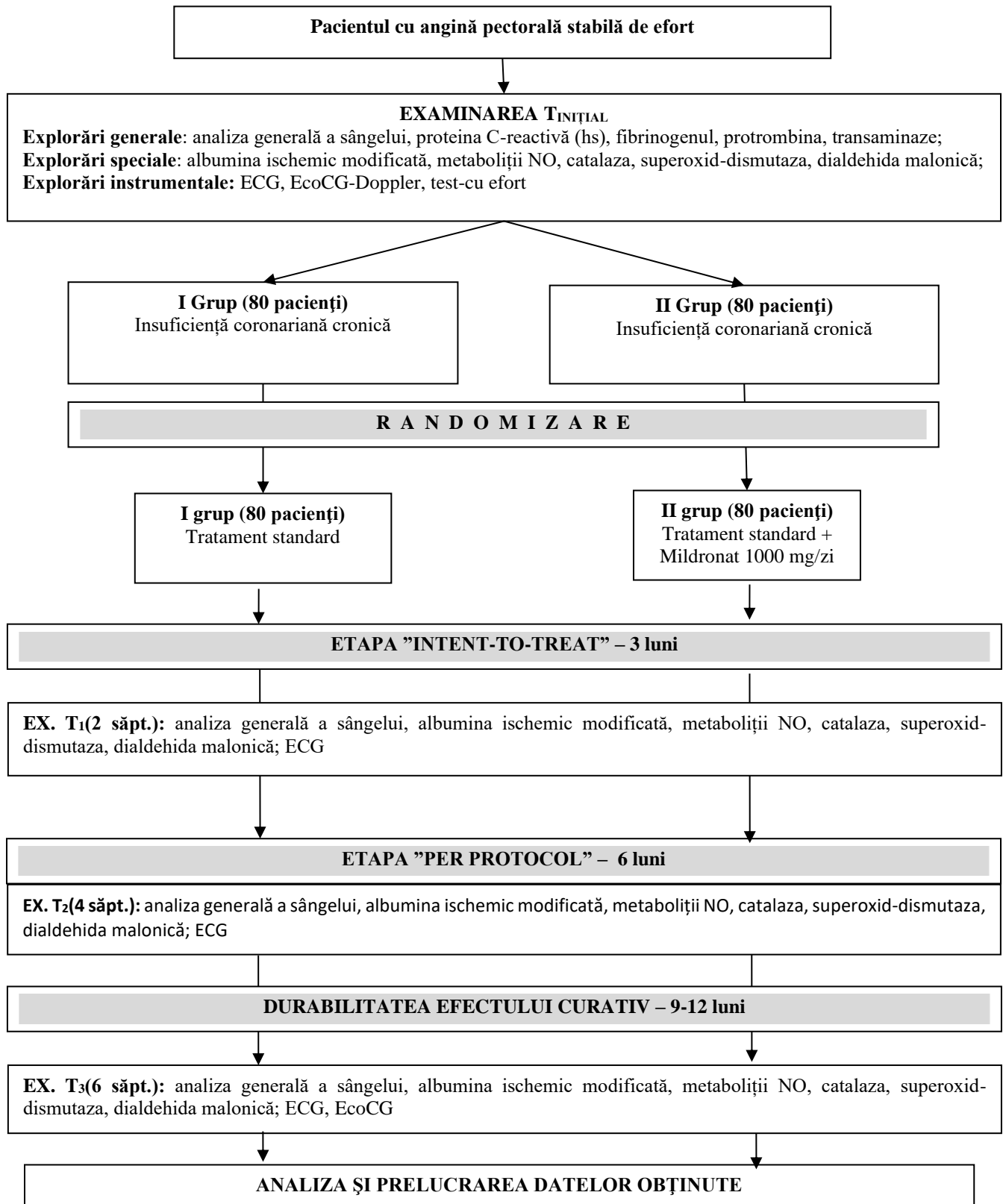
Director IMSP Spitalul Clinic
al Ministerului Sănătății

Igor CUROV

Stanislav Groppa



Anexa 1. Designul studiului



Anexa 2. Pacienții cu angină și/sau dispnee și suspiciune de BAC. Algoritmul de abordare diagnostică.

Pasul 1	Evaluati simptomele și efectuați investigațiile clinice	Angină instabilă	Urmați ghidul pentru SCA
Pasul 2	Luați în considerare comorbiditățile și calitatea vieții	Revascularizarea inutilă	Terapia medicamentoasă
Pasul 3	ECG de repaus, analize biochimice, radiografia toracică la pacienți selectați, ecocardiografia de repaus	FEVS < 50%	Pacienții cu debut recent al insuficienței cardiace sau disfuncție de VS
Pasul 4	Evaluati PPT și probabilitatea clinică de BAC	Alte cauze ale durerii toracice?	Tratați corespunzător sau evaluați alte cauze
Pasul 5	<p>Utilizarea testelor de diagnostic</p> <p>Angio-CT coronarian Testele funcționale (preferabil imagistice) Angiografia coronariană invazivă</p> <p>Foarte scăzută Probabilitatea clinică de BAC Foarte înaltă</p>		
Pasul 6	Selectați terapia optimă în funcție de simptome și riscul de evenimente		

<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15473-PCN-742020APS202B2B2B.pdf>

Anexa 3. Clasificarea severității anginei pectorale conform Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare

Clasa	Simptomatologia
Clasa I	Activitățile zilnice obișnuite nu produc angina Angină doar la efort mare sau rapid sau prelungit
Clasa II	Limitarea ușoară la activitățile zilnice obișnuite Angină la mers sau urcatul rapid al scărilor, postprandial, la temperaturi scăzute, la stres emoțional sau în primele ore după trezire
Clasa III	Limitare marcată a activităților zilnice obișnuite Angină la urcatul a două etaje*
Clasa IV	Incapacitatea de a efectua orice activitate zilnică* sau angină de repaus

*Echivalentul a 100-200 m.

<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15473-PCN-742020APS202B2B2B.pdf>

Anexa 4. Evaluarea biochimică inițială a pacienților cu suspiciune de BAC

Recomandări	Clasa	Nivel
Dacă evaluarea sugerează instabilitate clinică sau SCA, dozarea repetată a troponinelor, preferabil folosind tehnici sensibile sau ultrasensibile, este recomandată pentru excluderea leziunii miocardice asociate cu SCA	I	A
Următoarele analize sanguine sunt recomandate pentru toți pacienții		
Analiza generală a sângelui (inclusiv hemoglobina)	I	B
Dozarea creatininei și estimarea funcției renale	I	A
Profilul lipidic (inclusiv LDL-C)	I	A
Este recomandat screening-ul pentru diabetul zaharat tip 2 la pacienții cu SCC suspectat sau confirmat prin dozarea HbA1 și glicemiei bazale, precum și a TTOG dacă rezultatele celorlalte evaluări sunt neconcludente	I	B
Evaluarea funcției tiroidiene este recomandată în cazul suspiciunii clinice de patologie a glandei tiroide	I	C

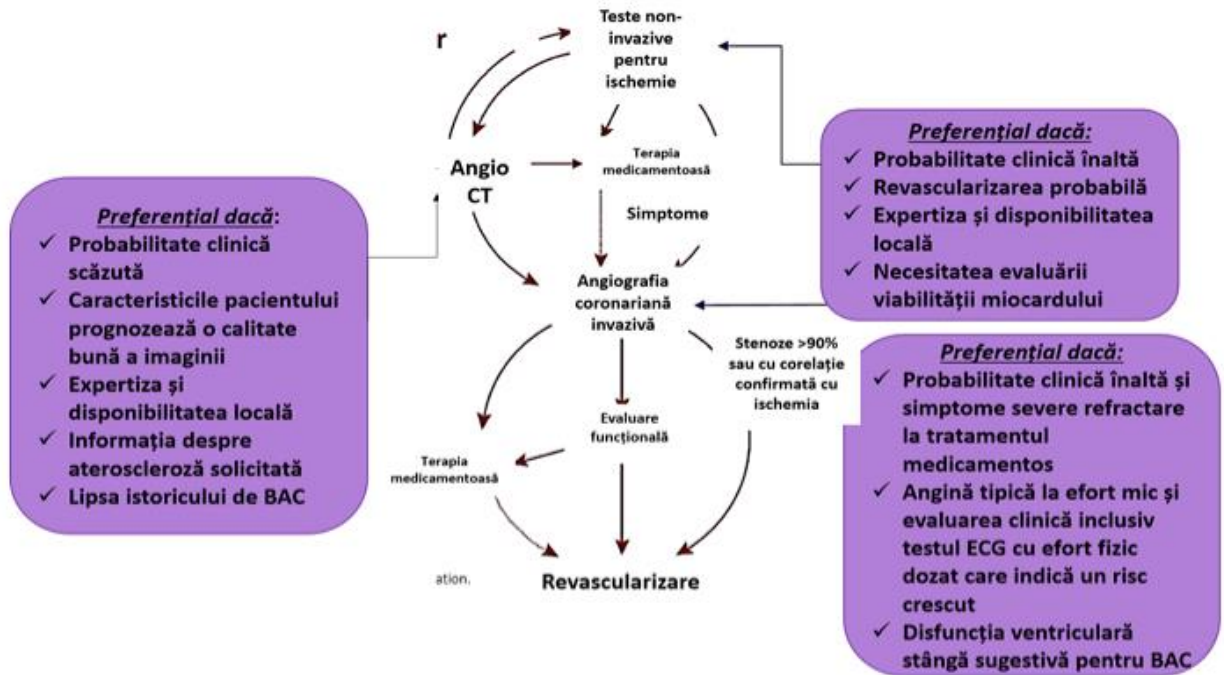
<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15473-PCN-742020APS202B2B2B.pdf>

Anexa 5. PPT a bolii coronariene obstructive la pacienți simptomatici în funcție de vârstă, sex și natura simptomelor.

Vârsta	Tipică		Atipică		Non-anginoasă		Dispnee	
	Bărbați	Femei	Barbați	Femei	Bărbați	Femei	Femei	Bărbați
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15473-PCN-742020APS202B2B2B.pdf>

Anexa 6. Căile principale de diagnostic la pacienții simptomatici cu suspiciune BAC



<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15473-PCN-742020APS202B2B2B.pdf>

Anexa 7. Utilizarea testelor ECG cu efort fizic dozat pentru managementul diagnostic al pacienților simptomatici cu suspiciune de boală a arterelor coronare

Recomandări	Clasa	Nivel
Testul ECG cu efort fizic dozat este recomandat pentru evaluarea toleranței la efort, a simptomelor, aritmiilor, răspunsului TA și riscului de evenimente la pacienți selectați	I	C
Testul ECG cu efort fizic dozat ar putea fi luat în considerare ca un test alternativ pentru confirmarea sau excluderea BAC când metodele imagistice non-invazive nu sunt disponibile	IIb	B
Testul ECG cu efort fizic dozat ar putea fi luat în considerare pe fundal de tratament pentru evaluarea controlului simptomelor și ischemiei	IIb	C
Testul ECG cu efort fizic dozat nu este recomandat cu scopuri diagnostice la pacienții cu subdenivelarea segmentului ST $\geq 0,1\text{mV}$ pe ECG de repaus tratați cu digoxină	III	C

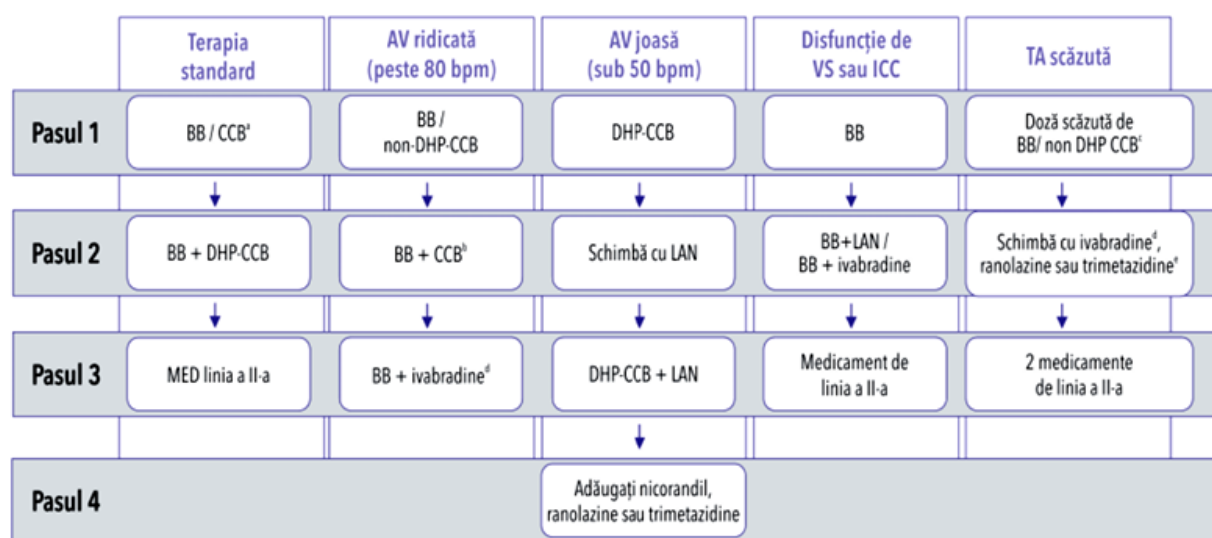
<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15473-PCN-742020APS202B2B2B.pdf>

Anexa 8. Utilizarea testelor diagnostic pentru managementul diagnostic al pacienților simptomatici cu suspiciune de boală a arterelor coronare

Recomandări	Clasa	Nivel
Evaluarea imagistică funcțională non-invazivă pentru aprecierea ischemiei miocardice sau angio-CT coronarian este recomandat ca test inițial pentru diagnosticarea BAC la pacienții simptomatici la care BAC obstructivă nu poate fi exclusă doar prin evaluare clinică	I	B
Este recomandată selectarea metodei inițiale de evaluare non-invazivă în funcție de probabilitatea clinică și alte caracteristici ale pacientului care influențează acuratețea testului, experiența locală și disponibilitate	I	C
Imagistica funcțională pentru ischemia miocardică este recomandată dacă angio-CT coronarian a relevat BAC de importanță funcțională incertă sau nu este relevant	I	B
Angiografia invazivă este recomandată ca evaluare alternativă pentru diagnosticarea BAC la pacienții cu probabilitate clinică înaltă, simptome severe refractare la terapia medicamentoasă sau angina tipică la efort mic, iar evaluarea clinică indică un risc crescut. Evaluarea funcțională invazivă trebuie să fie disponibilă și utilizată pentru evaluarea stenozelor până la revascularizare, cu excepția stenozelor de grad foarte avansat (>90% din diametru)	I	B
Angiografia coronariană invazivă cu evaluarea funcțională invazivă ar trebui luată în considerare pentru confirmarea diagnosticului de BAC la pacienții cu un diagnostic incert la evaluarea non-invazivă	IIa	B
Angio-CT coronarian ar trebui luat în considerare ca alternativă a angiografiei invazive dacă alte teste non-invazive sunt echivoce sau neconcludente	IIa	C
Angio-CT coronarian nu este recomandat în cazul calcificărilor coronariene extensive, pulsului aritmic, obezității semnificative, incapacitatea de colaborare cu respectarea indicațiilor de reținere a respirației, sau oricare alte condiții care periclitează obținerea unor imagini acceptabile	III	C
Detectarea calciului coronarian prin CT nu este recomandată pentru identificarea pacienților cu BAC obstructivă	III	C

<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15473-PCN-742020APS202B2B2B.pdf>

Anexa 9. Strategia sugerată pentru tratamentul medicamentos pe termen lung al pacienților cu sindrom coronarian cronic.



Strategia trebuie adaptată fiecărui pacient în parte. BB = beta-blocant; bpm = batai pe minut; CCB = [orice clasa] calciu blocant; DHP-CCB = blocant de calciu dihidropiridinic; ICC-insuficiență cardiacă congestivă; LAN = nitrat cu acțiune retard; VS = ventricul stâng; non-DHP-CCB = blocant de calciu non-dihidropiridinic. Combinația BB+CCB reprezintă primul pas. Combinația BB/CCB și medicament de linia a II-a pot fi considerate ca alternativă pentru primul pas. Combinația BB+DHP-CCB trebuie să înceapă cu doze mici de fiecare medicament, adaptate în funcție de toleranță (AV și TA). Ivabradina nu trebuie combinată cu non-DHP-CCB. Considerați adăugarea medicamentului ales la pasul 2 dacă TA rămâne neschimbată.

<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15473-PCN-742020APS202B2B2B.pdf>

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe propria mea răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele, prenumele

Chetruș Olga

Semnătura

Data

CV AUTORULUI

Nume și prenume Chetruș Olga

Data de naștere 03 Februarie 1969

• **Cetățenie** Republica Moldova

• Studii

• Data (de la – până la)	1992 – 1994
• Locul studiului	Universitatea de Stat de Medicină și farmacie "Nicolae Testemițanu" Catedra Medicină Internă N1, str. Ștefan cel Mare, 165, Chișinău, R. Moldova
• Specialitatea, departamentul	Studii postuniversitare în Medicina Internă prin Internatură <i>Certificat №51</i>
• Titlul de calificare	Medicină internă

• Data (de la – până la)	1986 – 1992
• Locul studiului	Universitatea de Stat de Medicină și farmacie "Nicolae Testemițanu" Catedra Medicină Internă N1, str. Ștefan cel Mare, 165, Chișinău, R. Moldova
• Specialitatea, departamentul	Facultatea Medicina Generală <i>Diploma Seria E №4535</i> <i>Nota generală 9,2 (nouă, 2)</i>
• Titlul de calificare	Diploma de Doctor de profil general

• Data (de la – până la)	Din 1997
	S-a conferit categoria de calificare "medic-internist" a "doua" din 18.07.1997 nr.73

• **Domenii de interes științific** – Medicina internă

• Stagieri

• Data (de la – până la)	17.04.-10.06. 2000
• Denumirea Stagiului	Probleme actuale în cardiologie
• Data (de la – până la)	04.02.-18.02.2002

• • Denumirea Stagiului	Actualități în tiroidologie
• Data (de la – până la)	April 2005
• • Denumirea Stagiului	Continuing Medical Education Activity “Cardio-vascular pathology and Diabetes Mellitus – preventions and therapeutic management.”
• Data (de la – până la)	May 2005
• • Denumirea Stagiului	Continuing Medical Education Activity “Modern therapeutic options in cardio-vascular pathology.”
• Data (de la – până la)	Martie 18 - 21, 2009
• • Denumirea Stagiului	Continuing Medical Education Activity The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) <i>Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis</i>
• Data (de la – până la)	Anul 2010
• • Denumirea Stagiului	Patologia cardiovasculară în medicina internă, diagnosticul și tratamentul

• **Lucrări științifice și științifico-metodice publicate** – 6 articole

• **Date de contact** (adresă, telefon, e-mail)

Adresa Republica Moldova, Chișinău, 2002, str. Colina Pușchin 27a

Telefonul (373)-22-293-449 (home); (373)- 069066700 (GSM)

E-mail olga.chetrus@usmf.md