

## DINAMICA BIOMARKERILOR ÎN FUNCȚIE DE TERAPIA PACIENȚILOR SUPUȘI ANGIOPLASTIEI CORONARIENE

**Lilia Simionov<sup>1</sup> – doctorandă, Victoria Ivanov<sup>1</sup> – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,**

**Mihail Popovici<sup>1</sup> – dr. hab. în șt. med., prof. univ., acad. al AȘM,**

**Lucia Ciobanu<sup>1</sup> – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,**

**Valeriu Cobet<sup>2</sup> – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,**

**Ion Popovici<sup>1</sup> – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,**

**Artiom Surev<sup>1</sup> – cercet. șt., Nicolae Ciobanu<sup>1</sup> – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,**

**Carolina Dumanschi<sup>1</sup> – dr. în șt. med., Viorica Ochișor<sup>2</sup> – dr. în șt. med., conf. univ.,**

**Galina Bezer<sup>2</sup> – doctorandă**

**<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie,**

**Departamentul „Cardiologie intervențională”**

**<sup>2</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”**

*liliasimionov@mail.ru*

### Rezumat

Aplicarea în ultimele trei decenii a intervențiilor coronariene percutane au contribuit la scăderea mortalității și a morbidității pacienților cu boală coronariană ischemică, însă manevrele instrumentale utilizate în timpul angioplastiei coronariene se asociază cu denudarea endoteliului vascular, iar distenția balonului determină frecvent ischemie tranzitorie responsabilă de amplificarea stresului oxidativ (SO). În studiul actual am apreciat evoluția biomarkerilor SO, disfuncției endoteliale și inflamației pe fondalul asocierilor medicamentoase antioxidante. Rezultatele studiului sugerează că terapia

bazată pe asocierea nebivololului cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) a oferit un beneficiu superior prin ameliorarea tuturor indicilor studiați.

**Cuvinte-cheie:** stresul oxidativ, oxidul nitric, disfuncția endotelială, intervenția coronariană percutană, nebivolol

### **Summary. Dynamics of biomarkers in dependence on therapy applied in patients exposed to coronary angioplasty**

In the last three decades, the use of percutaneous coronary interventions contributed to reducing mortality and morbidity in patients with coronary ischaemic disease, but the instrumental maneuvers used during coronary angioplasty are associated with the denudation of the vascular endothelium, but the ball distenzia frequently causes transient ischemia which triggers the amplification of the oxidative stress (OS). In the current study we assessed the development of the OS biomarkers, endothelial dysfunction and inflammation on the background of antioxidant drug associations. Study results suggest that the therapy based on the combination of nebivolol with a converting enzyme inhibitor provided a superior benefit through the improvement of all the studied indices.

**Key words:** oxidative stress, endothelial dysfunction, nitric oxide, percutaneous coronary intervention, nebivolol

### **Резюме. Динамика биомаркеров в зависимости от терапии применяемой пациентам подвергшимся коронарной ангиопластики**

В течение последних трех десятилетий, использование чрескожных коронарных вмешательств способствовало снижению смертности и заболеваемости у пациентов с ишемической болезнью сердца, но маневры используемые во время коронарной ангиопластики ведут к повреждению сосудистого эндотелия, а также к транзиторной ишемии, что способствует усилению (которые вызывают усиления) оксидативного стресса (ОС). В настоящем исследовании мы оценили влияние ассоциаций антиоксидантных терапий антиоксидативных ассоциации лекарств на биомаркеры ОС, эндотелиальной дисфункции и воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия на основе небивола с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента обеспечила клиническое преимущество за счет улучшения всех изученных показателей.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, дисфункция эндотелия, оксид азота, коронарная ангиопластика, небивола

**Introducere.** Bolile cardiovasculare reprezintă, se arată într-un document publicat în noiembrie 2014, principală cauză de deces în Europa, fiind responsabile de peste 4 milioane de evenimente anual. Dintre acestea, 1,48 milioane apar înaintea vârstei de 75 de ani, cu un procent mai mare pentru femei-51%, față de bărbați-42% [12]. În ultimele trei decenii, folosirea intervențiilor coronariene percutane (PCI) au contribuit la scăderea mortalității și a morbidității pacienților cu boală coronariană ischemică [11]. Revascularizarea percutană are un impact benefic asupra supraviețuirii, calității vieții, ischemiei și funcției ventriculare stângi, însă manevrele instrumentale utilizate în timpul angioplastiei coronariene se asociază cu denudarea endoteliului vascular, iar distenzia balonului determină frecvent ischemie tranzitorie [6, 15]. Hipoxemia intermitentă și ciclurile repetate de hipoxemie-reoxigenare declanșează amplificarea stresului oxidativ (SO) prin generarea în exces a SRO (inițiată de ischemie și susținută de reintroducerea bruscă a oxigenului molecular) [2]. Stresul oxidativ contribuie la progresia disfuncției endoteliale și promovarea inflamației vasculare, aceste elemente formează un cerc vicios, fiind responsabile de repercursiunile patologice postangioplastie, în special induc riscul producerii complicațiilor cardiovasculare majore. Pornind de la aceste premise, au fost testate diferite tratamente antioxidante la pacienții cu cardiopatie ischemică, în

scopul de a reduce stresul oxidativ și pentru a restabili funcția endotelială, dar rezultatele au fost în general dezamăgitoare, înregistrându-se rezultate pozitive doar la administrarea probucolului. Deasemenea au fost evaluate clase de medicamente care cresc biodisponibilitatea NO și inactivează SRO la pacienții cu boală ischemică coronariană (BCI). Acestea includ: inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC); inhibitorii receptorilor de angiotensină; unele Ca- blocante, cum ar fi lercanedipina; statinele; dar și unele β-blocante: nebivololul și carvedilolul.

Analizând IEC, s-a stabilit că această clasă de medicamente inhibă NADPH oxidaza prin intermediul a două mecanisme: atât prin acumulare de bradikinină cât și prin efect direct antioxidant. Acțiunea benefică al IEC pe funcția endotelială la pacienții cu boală ischemică coronariană a fost demonstrat pentru ramipril în studiul HOPE, pentru perindopril în studiul EUROPA și pentru quinapril în studiul BANFF [1,4,7,8]. Deasemenea unele studii relatează despre faptul că administrarea inhibitorii receptorilor de angiotensină blochează acțiunea angiotensinei 2 cu reducerea factorilor de stres oxidativ și activează receptorii T2, cu stimularea eliberării de NO via bradikinină, îmbunătățind semnificativ funcția endotelială la pacienții hipertensivi, dislipidemici sau cu boală coronariană ischemică [9]. Evaluând grupul preparatelor Ca-blocante s-a determinat că doar lercanedipi-

na a acumulat dovezi clinice care-i confirmă acțiunea antioxidantă [14].

Spre deosebire de alte preparate  $\beta 1$  blocante, nebivololul este un  $\beta 1$ -blocant ultracardioselectiv de generația a treia, cu afinitate pentru receptorii  $\beta 1$  adrenergici și neutralitate asupra receptorilor  $\alpha$ , dar adițional este înzestrat cu o gamă de proprietăți heterogene, remarcabilă fiind acțiunea antioxidantă și vasodilatatoare. Nebivololul este constituit din 2 enantiomeri: D-izomerul care posedă selectivitate pentru  $\beta 1$  receptorii și L-izomerul determină stimularea eNOS [13]. Potențialul antioxidant al nebivololului se manifestă prin capacitatea de a neutraliza SRO, astfel fiind restaurată activitatea eNOS.

Axându-ne pe aceste evidențe în studiul actual am apreciat evoluția biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației pe fondalul administrării asocierilor medicamentoase dintre aceste clase de preparate.

**Material și metode:** În studiu au fost incluși 89 de pacienți cu angină pectorală stabilă supuși PCI cu implantare de stent și care conform regimurilor farmacoterapeutice administrate au fost clasati în următoarele subgrupuri: I subgrup – 13 pacienți care au administrat nebivolol în monoterapie, II subgrup – 57 pacienți care au primit nebivolol în asociere cu IEC, III subgrup - 19 pacienți care au efectuat tratament cu nebivolol combinat cu IEC și cu Ca- blocante. Subgrupurile cercetate nu s-au deosebit după vârstă, media constituind  $54,8 \pm 2,02$  vs  $60 \pm 0,92$  vs  $60 \pm 1,73$  ( $p > 0,05$ ).

Conform repartii pe sex au predominat bărbații în toate eşantioanele cercetate: 12(92,3%) vs 46(80,7%) vs 12(63,2%); ( $p > 0,05$ ). Cu istoric de infarct miocardic au fost înregistrați 77% pacienți în subgrupul I, 68,4% în subgrupul II și 47,4% în subgrupul III (tab. 1). Diabetul zaharat a fost diagnosticat la 36 subiecți, iar cu patologia glandei tiroide (inclusiv hipotiroidie) au fost identificați 7 subiecți. Pacienții au fost evaluați preprocedural, postprocedural (după 24 ore), la interval de 1,3,6,12 luni după intervenția coronariană percutană în cadrul laboratorului de cardiologie intervențională al Institutului de Cardiologie.

La pacienți incluși în studiu au fost apreciați în sânge biomarkerii stresului oxidativ: superoxidmutaza (SOD) și dialdehida malonică (DAM); disfuncției endoteliale - oxidul nitric (NO) și statusului inflamator - proteina C reactivă high sensitivity (PCR-hs). Drept indici de referință au servit aceeași markerii apreciați la paternul de referință constituit din persoane sănătoase. Concentrațiile serice ale biomarkerilor evaluați s-au determinat fiind utilizate următoarele metode:

- **Dozarea derivaților oxidului nitric(NO)** s-a efectuat conform procedurii descrise de Метельская В. А., Гуманова Н. Г. (a.2005) în modifi cația lui V. Gudumac ș.a.(a.2010) [10].

- **Determinarea activității superoxidmutazei (SOD)** s-a cercetat după procedeele descrise de Дубинина Е. Е. и др. (a.1988) în modifi cația lui V. Gudumac ș.a. (a.2010) [10].

- **Dozarea dialdehidei malonice** s-a efectuat după metoda descrisă de Atasayar S. et.al. (a.2004) modifi cată de V. Gudumac ș.a. (a.2010) [10].

- **Determinarea PCR-hs.** Aprecierea concentrației proteinei C reactive high sensitivity (PCR-hs) s-a realizat cu analizatorul automat BN 100 al firmei „BEHRING” (Germania) aplicându-se metoda imunofelometrică înalt sensitivă.

#### Rezultatele obținute:

**Evaluarea biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației.** Starea sistemului antioxidant, capabil să contracareze efectele nocive ale stresului oxidativ (SO) și să inhibe reacțiile agresivității speciilor reactive ale oxigenului (SRO), a fost evaluat prin determinarea activității SOD, principalul „scavenger” al anionului superoxid. În studiul actual pre PCI valoarea medie a SOD în subgrupul II a fost micșorată comparativ cu subgrupul I și III, dar și față de paternul de referință ( $887,5 \pm 93,5$  vs  $1104 \pm 98,7$  vs  $1124 \pm 142,1$  față de grupul de control –  $1075,28 \pm 16,49$  u/c;  $p > 0,05$ ). În perioada timpurie după angioplastia coronariană nivelul markerului a continuat să se deprecieze în subgrupul II vs subgrupul I ( $p < 0,01$ ) și subgrupul III ( $p < 0,05$ ). În dinamică la etapa de 1, 3, 6 luni evoluția biomarkerului a fost oscilatorie în subgrupul I, în subgrupul III nivelul

Tabelul 1

#### Caracteristica generală a subgrupurilor de studiu

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

Notă: DZ – diabet zaharat.

SOD s-a micșorat și doar în subgrupul II s-a semnalat creșterea constantă a parametrului ( $p > 0,05$ ). La etapa de 12 luni s-a conturat o tendință pozitivă în subgrupul II, însoțită de elevarea maximală a concentrației markerului și în subgrupul III, dar cu scaderea activității SOD în subgrupul I ( $1253 \pm 115$  vs  $1152 \pm 56,3$  vs  $1077 \pm 43,4$  u/c;  $p > 0,05$ ). Astfel efectul optim privind stimularea activității SOD s-a obținut la administrarea nebivololului în asociere cu IEC, care s-a manifestat pe toată durata medicației (tab. 2).

Dialdehida malonică este un biomarker specific al sistemului prooxidant, care reprezintă unul din produsele finale ale peroxidării lipidelor, fiind precursorul hidroperoxidului tardiv. La estimarea preprocedurală nivelul dialdehidei malonice a fost elevat în toate subgrupurile: de 2,06 ori ; de 2,3 ori și respectiv de 2,2 ori față de paternul de referință (tab. 3). În primele 24 ore după intervenție s-a remarcat activitatea sporită a sistemului prooxidant în subgrupul II, iar în subgrupul I și III markerul nu a suportat modificări vădite:  $8,11 \pm 1,45$  vs  $10,2 \pm 1,8$  vs  $7,77 \pm 0,89$   $\mu\text{M/L}$  ( $p > 0,05$ ). În continuare pe parcursul studiului vectorul modificării parametrului s-a manifestat prin reducerea concentrației serice a DAM, iar la 12 luni decalajul cantitativ al markerului a fost mai exprimat în subgrupul I și II față de subgrupul III:  $4,71 \pm 0,86$  vs

$7,68 \pm 1,73$  vs  $9,48 \pm 5,56$   $\mu\text{M/L}$ ; ( $p > 0,05$ ). Cu toate că spre finele studiului nivelul biomarkerului s-a devalorizat în toate eșantioanele, însă nu s-a documentat o diferență statistic veridică între subgrupuri la toate etapele cercetării.

Oxidul nitric posedă un spectru larg de acțiuni, cea mai notabilă fiind acțiunea vasodilatatoare exprimată la nivelul endoteliului vascular. Nivelurile circulante preprocedurale ale NO au fost în concordanță directă cu valorile indicatorului enzimatic al sistemului defensiv antioxidant. Preprocedural cota valorică a markerului a fost micșorată la toți subiecții incluși în studiu comparativ cu grupul de control:  $66,3 \pm 6,03$  vs  $51,4 \pm 2,1$  vs  $60,3 \pm 5,6$  comparativ cu  $78,67 \pm 2,72$   $\mu\text{M/L}$  (tab. 4.). Postprocedural s-a observat compromiterea nivelului parametrului în toate subgrupurile cercetate:  $52,2 \pm 3,32$  vs  $52,6 \pm 2,22$  vs  $53,9 \pm 4,5$   $\mu\text{M/L}$  ( $p > 0,05$ ). Către perioada de 3 luni markerul a suportat un grad vădit de redresare în toate eșantioanele studiate (depășind nivelul paternului de referință), această schimbare pozitivă s-a menținut și la următoarele etape, iar la perioada de 12 luni a atins următoarele cotații:  $93,8 \pm 2,24$  vs  $97,7 \pm 1,54$  vs  $95,8 \pm 2,98$   $\mu\text{M/L}$  ( $p > 0,05$ ). Cu toate că creșterea biodisponibilității NO s-a remarcat în mod similar în subgrupurile cercetate, la pacienții care au inițiat tratamentul cu nebivo-

Tabelul 2

**Dinamica valorilor superoxidismutazei la toate etapele de studiu**  
**Grupul de control N = 44 M = 1075,28 u/c m = 16,49**

Etape PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			Subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	5	1104	98,7	26	888	93,5	7	1124	142,1	>0,05	>0,05	>0,05
Post	10	1174	89,6	37	812	54,9	12	1106	89,9	<0,01	>0,05	<0,05
1 lună	10	1005	125	41	1016	59,4	12	1043	76,6	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	8	937,5	39,7	36	1031	26,7	8	980	77,3	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	1110	79	31	1050	38,9	8	939	103,6	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	1077	43,4	7	1253	115	3	1152	56,3	>0,05	>0,05	>0,05
d. post	4	33,24	64,6	24	-38,2	85,7	7	-47,2	98,2	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	5	-385	143,6	25	61,8	137	7	-65,6	170,3	<0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	4	-243	169,4	22	147	103,1	4	-12	101,2	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	3	155	56,6	19	204	75,5	4	-129	106,9	>0,05	>0,05	<0,05
d.12 l.	2	89,24	142,2	5	579	220,6	2	256	245	>0,05	>0,05	>0,05
P <sub>d post</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
P <sub>d11</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
P <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
P <sub>d61</sub>	>0,05			<0,05			>0,05					
P <sub>d121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

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

Tabelul 3

**Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu****Grupul de control N = 37 M = 4,26 μM/L m = 0,20**

Etape PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			Subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	M			
Pre	5	8,78	1,95	26	9,64	0,92	7	9,42	3,15	>0,05	>0,05	>0,05
Post	10	8,11	1,45	37	10,2	1,8	12	7,77	0,89	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	10	5,33	1,04	41	7,99	0,91	12	9,4	1,73	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	8	6,99	1,81	36	8,25	0,75	8	8,34	1,8	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	8,4	2,4	31	6,47	0,81	8	8,77	2,42	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	4,71	0,86	7	7,68	1,73	3	9,48	5,56	>0,05	>0,05	>0,05
d. post	4	-1,59	2,05	24	-1,66	1,25	7	-0,5	2,88	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	5	-2,15	0,53	25	-2,48	1,45	7	0,1	4,21	>0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	4	0,41	2,12	22	-2,09	1,22	4	-1,7	6,95	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	3	1,89	2,72	19	-4,99	1,43	4	0,45	3,85	<0,05	>0,05	>0,05
d.12 l.	2	-8,15	4,16	5	-0,44	2,25	2	-6,5	17,4	>0,05	>0,05	>0,05
P <sub>d post</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
P <sub>d11</sub>	<0,05			>0,05			>0,05					
P <sub>d31</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
P <sub>d61</sub>	>0,05			<0,01			>0,05					
P <sub>d121</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica DAM la etapa 1 luni versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica DAM la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica DAM la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica DAM la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d12 l. - semnificația statistică a DAM la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a DAM între subgrupuri.

Tabelul 4

**Indicii Oxidului Nitric și dinamica sa la toate etapele de studiu****Grupul de control N = 12 M = 78,67 μM/L m = 2,72**

Etape PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			Subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	5	66,3	6,03	26	51,4	2,1	7	60,3	5,6	<0,05	>0,05	>0,05
Post	10	52,2	3,32	37	52,6	2,22	12	53,9	4,5	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	10	50,8	4,63	41	59,8	3,05	12	68,3	7,25	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	8	91,2	5,08	36	94,9	1,84	8	88,4	3,81	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	106	6,38	31	98,6	1,79	8	105	3,04	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	93,8	2,24	7	97,7	1,54	3	95,8	2,98	>0,05	>0,05	>0,05
d.post	4	-8,12	8,29	24	2,14	3,01	7	-1,8	4,4	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	5	-18,7	6,16	25	6,59	4,37	7	12	6,89	<0,01	<0,01	>0,05
d. 3 l.	4	23,3	16,49	22	41,1	3,91	4	31,6	8,15	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	3	39,7	10,47	19	49,7	2,51	4	37,7	9,65	>0,05	>0,05	>0,05
d.12 l.	2	25,8	2,22	5	38,2	4,85	2	32,6	6,92	>0,05	>0,05	>0,05
P <sub>d post</sub>	>0,05			>0,05			>0,05					
P <sub>d11</sub>	<0,05			>0,05			>0,05					
P <sub>d31</sub>	>0,05			<0,001			<0,05					
P <sub>d61</sub>	>0,05			<0,001			<0,05					
P <sub>d121</sub>	>0,05			<0,01			>0,05					

Notă: d.post – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica NO la etapa 1 luni versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica NO la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica NO la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica NO la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a NO la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a NO între subgrupuri.

lol combinat cu un IEC markerul a înregistrat o ascensiune statistic semnificativă față de nivelul inițial (p<0,01).

Aprecierea PCR-hs a desemnat un trend tangent cu

activitatea sistemului prooxidant. Astfel, inițial spectrul variațiilor valorile PCR-hs au fost similar în toate subgrupurile (4,16±1,26 vs 5,89±0,84 vs 5,03±1,05 mg/l; p>0,05). Comprimarea mecanică produsă de



Tabelul 5

**Indicii proteinei C reactive înalt senzitive la toate etapele de studiu**

Etape PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			Subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	8	4,16	1,26	36	5,89	0,84	8	5,03	1,05	>0,05	>0,05	>0,05
Post	11	8,97	2,31	45	8,31	1,1	13	6,63	1,33	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	11	5,44	2,18	40	3,09	0,41	9	2,96	0,42	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	7	2,56	0,55	31	2,56	0,37	7	2,89	0,35	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	2,13	0,52	24	2,46	0,18	6	3,47	0,82	>0,05	>0,05	>0,05
12luni	3	2,17	1,12	15	3,51	0,32	4	3,7	0,99	>0,05	>0,05	>0,05
d.post	7	7,07	2,82	35	3,14	0,97	8	3,86	1,38	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	7	2,79	3,93	32	-2,19	0,54	6	-2,5	1,39	>0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	5	-0,88	1,46	27	-3,24	0,71	5	-3,1	1,7	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	5	-3,5	1,87	21	-2,5	0,81	4	-3,28	2,34	>0,05	>0,05	>0,05
d.12 l.	2	-1,5	3,3	15	-2,17	0,99	3	-1,43	1,37	>0,05	>0,05	>0,05
P <sub>d post</sub>	<0,05			<0,01			<0,05					
P <sub>d11</sub>	>0,05			<0,001			>0,05					
P <sub>d31</sub>	>0,05			<0,001			>0,05					
P <sub>d61</sub>	>0,05			<0,01			>0,05					
P <sub>d121</sub>	>0,05			<0,05			>0,05					

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

umflarea balonului și implantarea stentului s-a soldat cu eliberarea unei cantități sporite a biomarkerului din placa de aterom la etapa post PCI, astfel postprocedural s-a depistat sporirea nivelului markerului la toți subiecții (8,97±2,31 vs 8,31±1,1 vs 6,63±1,33 mg/l); dar fără diferențe statistic veridice între eşantioanele evaluate(p>0,05). În dinamică valorile parametrului s-au depreciat în mod echivalent în toate subgrupurile cercetate, la etapa de 12 luni constituind: 2,17±1,12 vs 3,51±0,32 vs 3,7±0,99 mg/l; p>0,05. Aceste rezultate ne permit să concluzionăm, că toate asocierile medicamentoase administrate au manifestat un efect antiinflamator similar (tab. 5).

**Discuții**

Pacienții cu cardiopatie ischemică au un nivel crescut al parametrilor prooxidanți și un nivel redus al apărării antioxidante. Disfuncția endotelială în tandem cu stresul oxidativ și statusul inflamator compromis intervin în toate etapele procesului aterosclerotic de la apariția primelor striuri lipidice până la fazele de placă ateromatoasă complicată [3]. Rezultatele studiului actual reflectă progresia disfuncției endoteliale, activarea stresului oxidativ și a statusului inflamator la pacienții cu angină pectorală stabilă, confirmate prin nivelurile reduse preprocedural ale biomarkerilor NO, SOD și nivel înalt al DAM vs grupul de referință, însoțite de majorarea concentrației serice a PCR-hs. Postprocedural decalajul biomarkerilor disfuncției endoteliale (NO) și sistemului antioxidant (SOD)

este accentuat de barotrauma asociată angioplastiei coronariene. Inițierea tratamentului cu nebivolol administrat în monoterapie cât și în asociere cu alte clase de preparate s-a reflectat prin suprimarea sistemului prooxidant și stimularea sistemului antioxidant, îmbunătățirea disfuncției endoteliale, deasemenea atenuarea răspunsului inflamator. Totodată rezultatele studiului corespund datelor studiilor descrise în literatură, fiind identificate direcțiile strategice ale acțiunii nebivololului, IEC și unor Ca-blocante care per ansamblu favorizează creșterea biodisponibilității NO datorită inactivării SRO (stoparea oxidării BH4, ce duce la recuplarea eNOS și sinteza NO din L-arginină), deasemenea aceste clase de preparate determină regresia procesului inflamator prin suprimarea factorul de transcripție nuclear cu rol pro- inflamator (NF-kβ).

**Concluzii**

1. Rezultatele studiului curent sugerează că terapia combinată, în special asocierea nebivololului cu IEC s-a remarcat prin potențarea activității sistemului antioxidant, confirmată la finalul studiului prin creșterea activității SOD cu 41,1% față de nivelul inițial.
2. Restabilirea activității SOD a contribuit la inactivarea SRO, în special a anionului superoxid, ce a favorizat recuplarea eNOS și creșterea biodisponibilității NO cu 90,1% în grupul pacienților care au inițiat tratamentul cu nebivolol combinat cu IEC.
3. Atât nebivololul administrat în monoterapie cât

și nebivololul asociat cu IEC au neutralizat eficient SRO, ca consecință nivelul circulant al DAM a fost în declin cu 46,4% (subgrupul I) și respectiv cu 20,3% (subgrupul II).

4. La etapa de 12 luni efectul antiinflamator s-a evidențiat în subgrupul I și II comparativ cu subgrupul III, reflectat prin depreciere nivelului circulant a PCR-hs față de etapa inițială cu 47,8% și 40,4% vs 26,4%.

#### Bibliografie

1. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. *Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockers on flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease (BANFF study)*. J Am Coll Cardiol 2000; 35: p.60-66.
2. Bădilă E., Leoveanu L., Weiss E. ș.a. *Update în hipertensiunea arterială*. Revista Română de Cardiologie. Vol.25, Supliment 2015, p.67.
3. Ciobanu L.. *Evaluarea markerilor stresului oxidativ în perioada timpurie după angioplastie coronariană*. Revista Română de Cardiologie. Vol.23, Supliment B, 2013, p.B178-B179.
4. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al. HOPE Investigators. *Effects on ramipril on coronary events in high-risk persons: results on the Heart Outcomes Prevention Evaluation study*. Circulation 2001; 104: p.522-526.
5. Du Bois D., Du Bois E. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. Nutrition, 1989, vol.5, nr.5, p.303-311.
6. Elkahout A., Ispas M., Chincisan C., Serban R. ș.a. *Revascularizarea percutană a unei ocluzii cronice totale a arterei descendente anterioare*. Revista Română de Cardiologie. Vol.22, Supliment A, 2012, p.A77.
7. Fox KM. *European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease. EUROPE Investigators. Efficiency of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled multicentric trial (the EUROPE study)*. Lancet 2003; 362: p.782-788.
8. Ghiadoni L, Viridis A, Magagna A. *Effects of the angiotensin II receptor I blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension*. Hypertension 2000; 35:p.501-506.
9. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. *Different effects of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function*. Hypertension 2003; 41: p.1281-1286.
10. Gudumac V. ș. a. *Investigații biochimice. Elaborare metodică*. Chișinău: Tipogr. Elena-VI, 2010. p.97.
11. Lupașcu L., Popescu B.A., Ginghină C. *Viabilitatea miocardică – diagnostic și implicații terapeutice*. Revista Română de Cardiologie. Vol.XXV, Nr. 4, 2010, p.248.
12. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. *Cardiovascular disease in Europe in 2014 – epidemiological update*. Eur Heart J 2014; 35:2950-2959.
13. Prisant L.M. *Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker*. J Clin Pharmacol. 2008; vol:48(2), p.225-39.
14. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L. *Effects of anti-hypertensive drugs on endothelial dysfunction*. Drugs 2002; 62: p.265-284.
15. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et all. *A treia definiție universală a infarctului miocardic*. Revista Română de Cardiologie. Vol.22, Supliment C, 2012, p.C7-C11.