

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
”NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

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

CHETRUȘ OLGA

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

321.03. – CARDIOLOGIE

Rezumat științific al tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul catedrei Medicina internă – semiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”

Conducător științific:

Istrati Valeriu, dr. hab. șt. med., profesor universitar IP USMF „Nicolae Testemițanu”, om emerit

Referenți oficiali:

Popovici Mihai, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician aș AȘM

Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., profesor universitar IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

Membri ai consiliului științific specializat aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC prin decizia nr. nr. 03-1195 din 24 mai 2024, în următoarea componență:

Revenco Valeriu, președinte, dr. hab. șt. med., prof. universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;
Cabac-Pogorevici Irina, secretar, dr. șt. med., conf. universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

Caproș Natalia, membru, dr. hab. șt. med., prof. universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

Grib Livi, membru, dr. hab. șt. med., prof. universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

Carauș Alexandru, dr. hab. șt. med., prof. cercetător, Institutul de Cardiologie.

Susținerea va avea loc pe 2 octombrie 2024, ora 14.00, sala 204, în ședința Consiliului științific specializat D 321.03-24 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165).

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (<http://repository.usmf.md/handle/>_____) și pe pagina web a Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare (www.anacec.md).

Autoreferatul a fost expediat la 5. iulie 2024.

Secretar științific
al Consiliului științific specializat,
dr. șt. med., conferențiar universitar

Cabac-Pogorevici Irina

Conducător științific,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

Istrati Valeriu

Autor

Chetruș Olga

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
Actualitatea temei	4
Scopul studiului	4
Obiectivele cercetării	4
Ipoieza cercetării	4
CONTINUTUL TEZEI	6
INTRODUCERE	6
1. STANDARDUL CONTEMPORAN DE TRATAMENT AL PACIENȚILOR CU ANGINĂ PECTORALĂ DE EFORT STABILĂ	7
2. MATERIALE ȘI METODELE DE CERCETARE	7
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale grupului de studiu	7
2.2. Procedeele de examinare clinică a grupurilor de studiu	8
2.3. Stadializarea insuficienței cardiace la bolnavii cercetați	9
2.4. Statusul tensiunii arteriale la pacienții cercetați	9
2.5. Tratamentul standard aplicat pacienților studiați	9
2.6. Metodele specifice de cercetare a pacientului și argumentarea selectării lor	9
2.7. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute	10
3. STUDIUL EFECTELOR CARDIOCITOPROTECTIVE DIRECTE ALE MELDONIULUI	10
3.1. Proprietățile cardioprotective a meldonului	12
3.2. Determinarea funcției diastolice și ventriculare stîngi la pacienții cu tratament cardiocitoprotector (meldoniu)	15
3.3. Dinamica markerilor testului de efort fizic în dependență de tratament	16
3.4. Statutul testului cardiopulmonar ”mers 6 minute” în dependență de tratamentul combinat cu meldoniu	16
4. EVOLUȚIA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI CRITERIILE DE INDIVIDUALIZARE A TRATAMENTULUI CARDIOCITOPROTECTIV	17
4.1. Albumina ischemic modificată și evoluția ei în cadrul tratamentului cardioprotectiv	17
4.2. Dinamica reducerii dialdehidei malonice la pacienții cu angor pectoral sub influența tratamentului cardiocitoprotectiv	17
4.3. Analiza evolutivă a catalazei, superoxid-dismutazei și a oxidului nitric la pacienții cu angină pectorală stabilă de efort	18
4.4. Criterii standard de individualizare a farmacoterapiei cardiopatiei ischemice și relevanța lor în selectarea corectorului metabolic	20
4.5. Sexul și eficacitatea tratamentului cardioprotectiv	20
4.6. Vârsta – ca factor de influență asupra tratamentului cardioprotectiv	22
4.7. Tabagismul și tratamentul cardioprotectiv	23
CONCLUZII GENERALE	25
RECOMANDĂRI PRACTICE	25
BIBLIOGRAFIE	26
Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei	27
ADNOTARE	29
АДНОТАЦІЯ	30
SUMMARY	31

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Bolile sistemului cardiovascular ocupă în majoritatea țărilor lumii primul loc printre cauzele deceselor [3, 5, 18]. Situația epidemiologică în Republica Moldova este caracterizată prin termenul “supramortalitate” din cauza maladiilor cardiovasculare, comparativ cu țările economic dezvoltate [1, 2, 11]. 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 [1, 2]. 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 [12, 16]. 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 [2, 15, 20, 21]. 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 [4, 14]. 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 [5, 8, 20]. În străinătate, preparatele ce nu și-au demonstrat efectul asupra duratei vieții, cu mecanism de acțiune “dubios” sau “filosofic” sau 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 [6, 11, 21]. 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, 13, 19]. Soluția problemei menționate, în viziunea noastră, constă în necesitatea personalizării indicării corectorilor metabolici.

Direcția medicinei individualizate se dezvoltă pe larg în străinătate și în țara noastră [6, 7, 13, 17]. 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 [9, 12, 19]. Metodologia medicinei individualizate se reduce la definirea de biomarkeri, realizarea studiilor farmacogenetice și farmacotranscriptomice [1, 15, 20, 21]. În opinia noastră, pentru dezvoltarea abordărilor individualizate de tratament ar trebui să se ia în considerare nu doar 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

Ipoteza cercetării presupune 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.

Sinteza metodologiei de cercetare. 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.

Noutatea și originalitatea științifică. Pentru prima dată, s-a efectuat o analiză a manifestărilor clinice și enzimatice 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 enzimatice 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, evidente 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 importantă soluționată în domeniul respective 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.

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

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 meldoniului 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 cercetării au fost implementate. Rezultatele obținute au fost implementate 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".

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".

Publicații la tema tezei. Rezultatele cercetării au fost publicate în 13 lucrări științifice (5 fără coautori), inclusiv 5 articole în reviste științifice recenzate naționale, 2 articole în culegeri peste hotare, 6 rezumate ale comunicărilor științifice (3 la foruri internaționale și 3 naționale).

Volumul și structura tezei. Lucrarea conține 118 pagini, fiind constituită din introducerea, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice și bibliografie (176 surse), include - 31 tabele, 28 figuri.

Cuvinte-cheie: cardioprotecție, cardiopatia ischemică, metabolismul cardiac

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCERE

În **Introducere** sunt prezentate reperetele conceptuale ale cercetării: actualitatea și importanța lucrării, scopul și obiectivele studiului, de asemenea s-a indicat noutatea și originalitatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a rezultatelor obținute.

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

În acest capitol și 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 corecților metabolici în tratamentul patologiei cardiace sumează importanța medicală și dimensiunea problemei cardiocitoprotecției în contextul extinderii vertiginose 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 cardiocitoprotectorii 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.

2. MATERIALE ȘI METODELE DE CERCETARE

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. 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, conform designului studiului (Fig. 2.1).

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. 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.

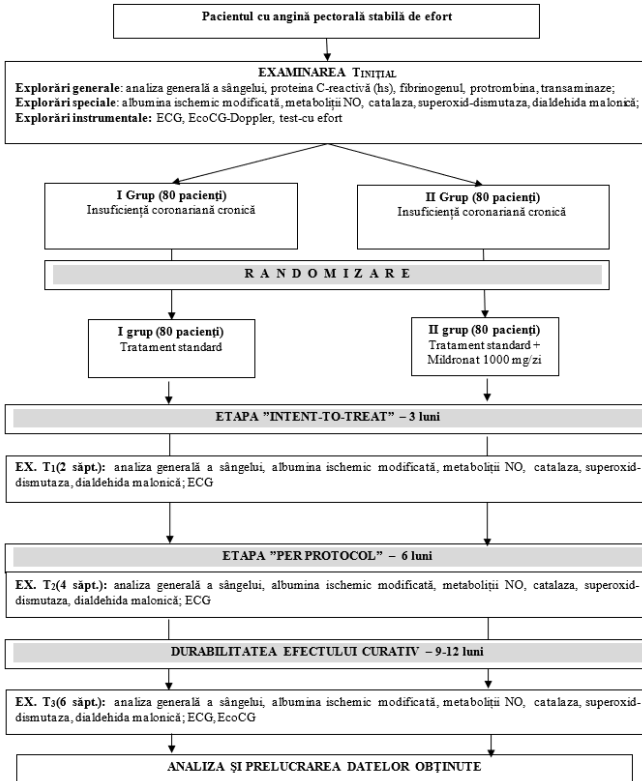


Fig. 2.1. Design-ul studiului

2.2. Procedeele de examinare clinică a grupurilor de studiu

Metodele de examinare clinică au inclus determinarea semnelor clinice subiective și obiective ale anginei pectorale de efort stabile. Au fost aplicate metode instrumentale de evaluare și depistate semne obiective a CPI (angină pectorală stabilă de efort) la pacienții examinați prin ECG în repaus și la efort (treadmil), coronaroangiografia, EcoCG. Au fost aplicate metode de cercetare de laborator pentru determinarea maladiilor concomitente, cu posibilul impact asupra ischemiei miocardului: analiza generală de sânge – hemoglobina, eritrocitele, indicele de culoare, leucocitele, formula leucocitară, trombocitele; analiza generală a urinei și analiza urinei după Neciporenco; s-a investigat profilul lipidic al pacienților (colesterol total, LDL, VLDL, HDL, trigliceride, indexul aterogenic); s-a efectuat investigarea sângelui pentru prezența indicatorilor de lezare cardiomiocitară (troponine, CK fracția MB), cu scopul de a exclude infarctul miocardic acut.

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. La 122 (74.8%) pacienți a fost verificat stadiul clinic III al ICC conform clasificării insuficienței circulatorii cronice.

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. La 17 (10.4%) pacienți s-a determinat lipsa predispoziției 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 predispoziție ereditară către maladiile cardiovasculare.

2.5. Tratamentul standard aplicat pacienților studiați

Tuturor pacienților cu angină pectorală de efort stabilă li s-au indicat preparate de fond conform recomandărilor Societății Europene a Cardiologilor (SEC) din 2018, grupurile de examinare fiind omogene (Tab. 2.1).

Tab. 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 prolungați	63%	58%

Eficacitatea tratamentului la sfârșitul perioadei de studiu a fost apreciată conform valorii coeficientului, care a fost calculat după modelul matematic: $CET = ((\sum p.e.o.) : (\sum p.e.m.)) * 100$, 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).

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. S-a determinat rezistența organismului la insuficiența de oxigen (ROLIO) conform formulei: $ROLIO = FP$ în repaus (bătăi/min)/RRI (sec), unde ROLIO - rezistența organismului la insuficiența de oxigen; FP – frecvența pulsului, RRI – reținerea respirației în inspir.

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-DFG (2,3 – difosfoglicerat), care a fost determinat în eritrocite cu metode spectrofotometrice.

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

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. 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 și aprecierea testului *t-Student*. 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 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: $y = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n$

3. STUDIUL EFECTELOR CARDIOCITOPROTECTIVE DIRECTE ALE MELDONIULUI

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.

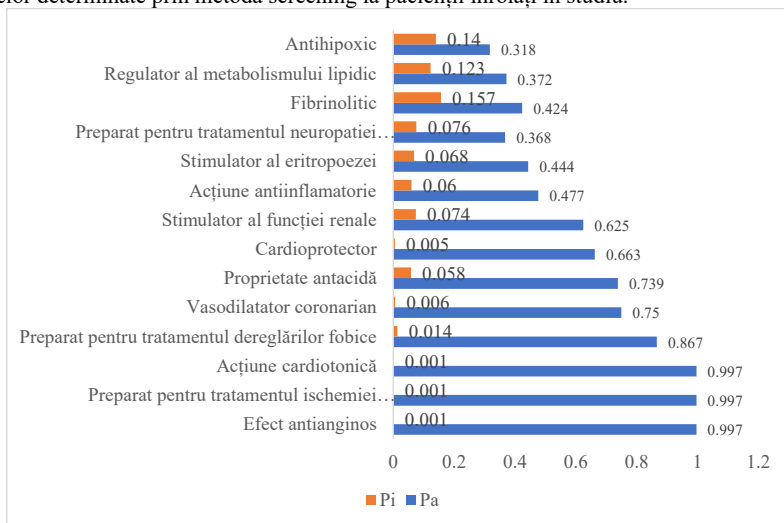


Fig. 3.1. Principalele efecte farmacodinamice ale meldonium

O latură importantă a mecanismului de acțiune a meldoniului este faptul că intensifică acțiunea preparatelor coronarodilatatoare, unor preparate hipotensive, glicozidelor cardiace. Astfel, se poate combina cu preparate antianginoase, anticoagulante, antiagregante, antiaritmice, diuretice, bronholitice (Fig. 3.1, 3.2).

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

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-butirobetain dioxigenazei și carnitin-dehidratazei, iar pe de altă parte stimulator superoxidismutazei, agonist al receptorilor GABA, stimulator al expresiei genice și inhibitorul palmitoiltransferazei carnitinei.

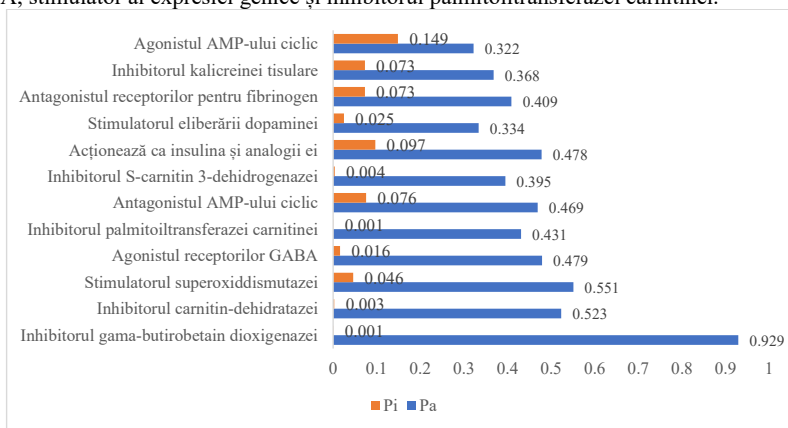


Fig. 3.2. Principalele mecanisme de acțiune ale meldoniului

La indicarea suplimentară a meldoniului 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 ± 24,74 metri la 476,50 ± 43,5 metri ($p < 0,05$), în timp ce pacienții care au primit doar tratament de bază, au parcurs 352,45 ± 18,28 metri până la tratament, iar la sfârșitul perioadei de observație practic la fel de 365,00 ± 5,00 metri ($p > 0,05$). Includerea în programul de tratament a meldoniului oferea efect hemodinamic suplimentar sub forma scăderii semnificative a tensiunii arteriale – sistolice de la 161,76 ± 4,39 mmHg până la 143,45 ± 5,13 mm Hg ($p < 0,05$) și diastolice de la 95,09 ± 2,88 mmHg până la 87,54 ± 2,52 mmHg ($p = 0,06$). Coeficientul sumar de eficacitate a terapiei de bază a alcătuit 15,55 ± 4,21%, iar a farmacoterapiei complexe cu meldoniu 59,16 ± 3,31% ($p < 0,001$), ceea ce de fapt este de 1,33 ori mai mare.

Pe fondul administrării meldoniului 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 – CFK-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 nesemnificativă 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.

3.1. 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 cohörtă, 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 continuă 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. 3.1)

Tabelul 3.1. 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

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 cohörtă 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 $191,11 \pm 17,61$ ms în grupul I vs $184,41 \pm 15,11$ 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. 3.2)

Tabelul 3.2. 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 ($p > 0,05$).

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±7,84 ms (-14,64% de la inițial) vs 105,99±8,67 ms (-21,26%) în grupul II la 6 luni de tratament neîntrerupt, $p < 0,05$; la 9 luni- 104,51±7,44 ms (-19,15%) vs 99,57±9,14ms (-26,68%), $p < 0,001$; la 12 luni- 99,11±9,4 ms (-22,97%) vs 93,25±4,15 ms (-30,46%), $p < 0,001$). Recuperarea TRIV către valorile fiziologice a avut loc către luna a 6-a 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. 3.3)

Tabelul 3.3. 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±12,74	119,09±15,91* -8,01%	110,43±7,84* -14,64%	104,51±7,44* -19,15%	99,11±9,4* -22,97%
Grup II	136,31±12,01	119,12±8,29* -12,15%	105,99±8,67* -21,26%	99,57±9,14* -26,68%	93,25±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).

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 meldoniu: 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 evidentă în grupul, la care s-a administrat asociere meldoniu: 18 pacienți (34,56%) în grupul I vs 3 (5,55%) în grupul II (Tab. 3.4).

Tabelul 3.4. 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%

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 înrolarea în studiu, grupurile au fost omogene după GRPP VS: $0,47 \pm 0,05$ în grupul I vs $0,51 \pm 0,06$ 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 - $0,47 \pm 0,84$ la 6 luni, $0,44 \pm 0,09$ la 9 luni, $0,44 \pm 0,01$ la 12 luni de medicație cu tratament de bază, $p < 0,001$; grupul II - $0,44 \pm 0,01$ la 6 luni, $0,41 \pm 0,01$ la 9 luni și $0,41 \pm 0,03$ 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 statistice semnificative (grupul I - $0,47 \pm 0,95$ și grupul II - $0,49 \pm 0,04$; - 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 .3.5)

Tabelul 3.5. 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	$0,47 \pm 0,05$	$0,47 \pm 0,95^*$ 0%	$0,47 \pm 0,84^{**}$ -2,08%	$0,44 \pm 0,09^{**}$ -6,56%	$0,44 \pm 0,01^{**}$ -10,88%
Grup II	$0,51 \pm 0,06$	$0,49 \pm 0,04^*$ -2,22%	$0,44 \pm 0,01^{**}$ -8,88%	$0,41 \pm 0,01^{**}$ -15,11%	$0,41 \pm 0,03^{**}$ -17,11%

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

VS a fost majorat inițial în ambele grupuri de pacienți, valorile fiind statistic comparabile (181,15±33,54 vs 177,86±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±41,19 g/m² vs 171,45±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 -34,90% vs -44,35%, $p<0,001$ (Fig. 3.3).

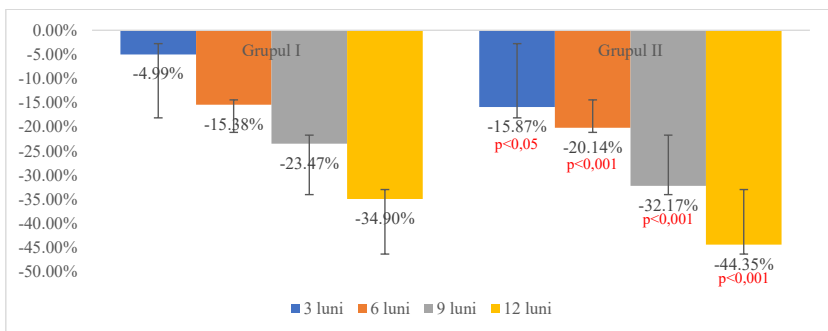


Fig. 3.3. Evoluția indicelui masei miocardului ventricolului stâng (IMM VS) în grupurile de studiu sub acțiunea tratamentului de bază și asociativ cu meldoniu

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.

3.2. 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 maximum semnificației în grupul II.

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 ($p<0,001$).

Astfel, datele obținute au relevat o evoluție pozitivă a capacității fizice la administrarea ambelor tratamente, efectul fiind direct proporțional cu durata medicației, dar cu o exprimare

superioară la asocierea meldonului, 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.

Dacă inițial grupurile nu prezentau diferențe statistic 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. 3.6).

Tab. 3.6. 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 meldonului a influențat benefic toți parametrii determinați la testul de efort fizic dozat, dar utilizarea meldonului a ameliorat mai eficient comparativ cu tratament de bază indicatorii capacității fizice și toleranței la efort.

3.3. 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%, $p < 0,001$. 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.

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 semnaleză existența unei ischemii a miocardului și este un predictor important al amplexării peroxidării lipidice, care are la origine reactivitatea dependentă de endotelul afectat. La înrolarea pacienților în studiu majoritatea din ei au prezentat un nivel ridicat (Tab. 4.1) față de nivelul optim, fiind statistic semnificativ în ambele grupuri grupuri ($p < 0,05$). 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.

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

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) 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

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 reduce catalazei la pacienții cu angină pectorală, care au fost incluși în studiu a semnalat o decompensare în echilibrul de menținere a statutului oxidativ (Fig. 4.1). 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 ($p < 0,05$).

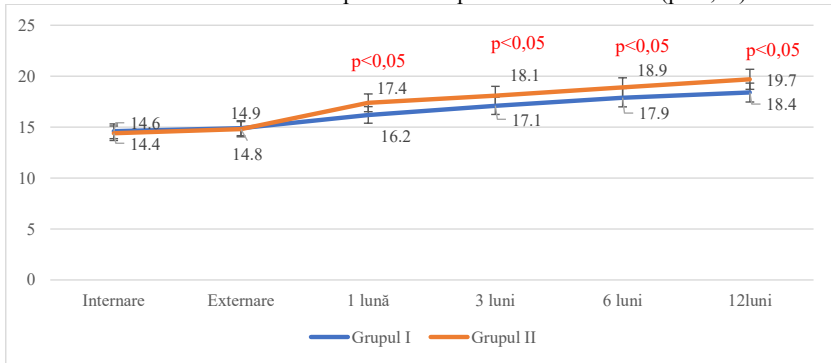


Fig.4.1. Evoluția concentrației serice a catalazei la pacienții din studiu

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.

Până la inițierea tratamentului s-a constatat că echilibrul antioxidant se află într-un profund dezechilibru cu predominarea peroxidării lipidice și decompensarea sistemului antioxidant (Fig. 4.2), la fel, manifestat prin reducerea semnificativă a concentrației SOD în ambele grupuri de cercetare.

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.

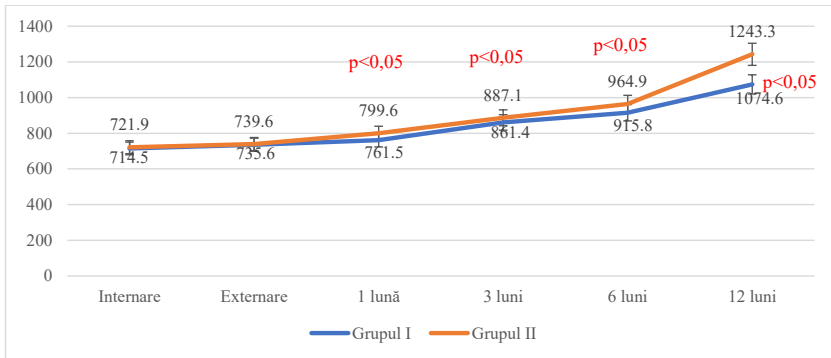


Fig. 4.2. Evoluția concentrației superoxid-dismutazei serice la pacienții din studiu

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.

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 (Fig. 4.3).

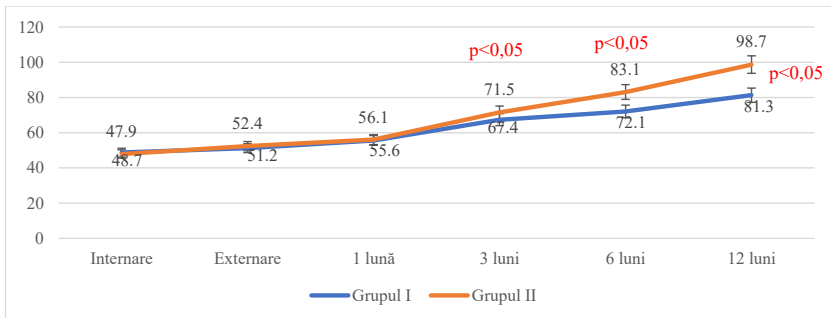


Fig. 4.3. Evoluția concentrației metabolitilor stabili ai oxidului nitric (NO) în serul pacienților în perioada supravegherii

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 ($r = 0,89$, $p < 0,01$).

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. 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 determina 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. 4.3 și Tab. 4.4).

Tabelul 4.3. 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 patogeniza patologiei de bază și în eficacitatea tratamentului acesteia la bărbați și femei. 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.

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.

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 patologii rudelor.

Tabelul 4.4. 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.

Bărbații prezintă semne de modificări organice mai severe în organele țintă comparativ cu femeile: semne subclinice de afectare a aparatului glomerular al rinichilor, mărirea cavităților 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 sintezei 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 meldoninului: 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.

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. 4.4): 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 hipoergiei involutive.

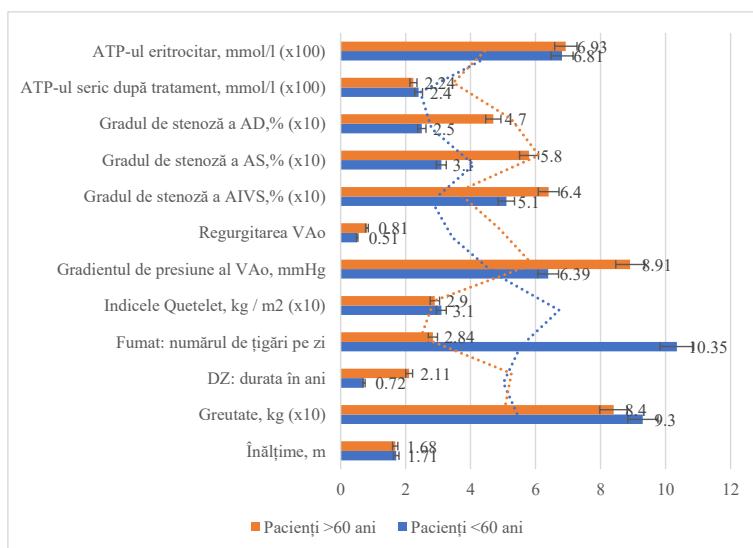


Fig. 4.4. Indicatorii statistic semnificativi ai gradului de eficacitate a tratamentului la pacienții de vârstă medie (<60 ani) și de maturitate (>60 ani)

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. 4.5). 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 4.5. 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
Coefficientul 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. 4.5) conform ecocardiografiei și electrocardiografiei: cavitățile inimii sunt mai dilatate, fracția de ejecție este mai joasă, dereglările contractilității locale sunt mai exprimate, voltajul pe ECG este redus până la nivelul distrofiei miocardice.

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

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.

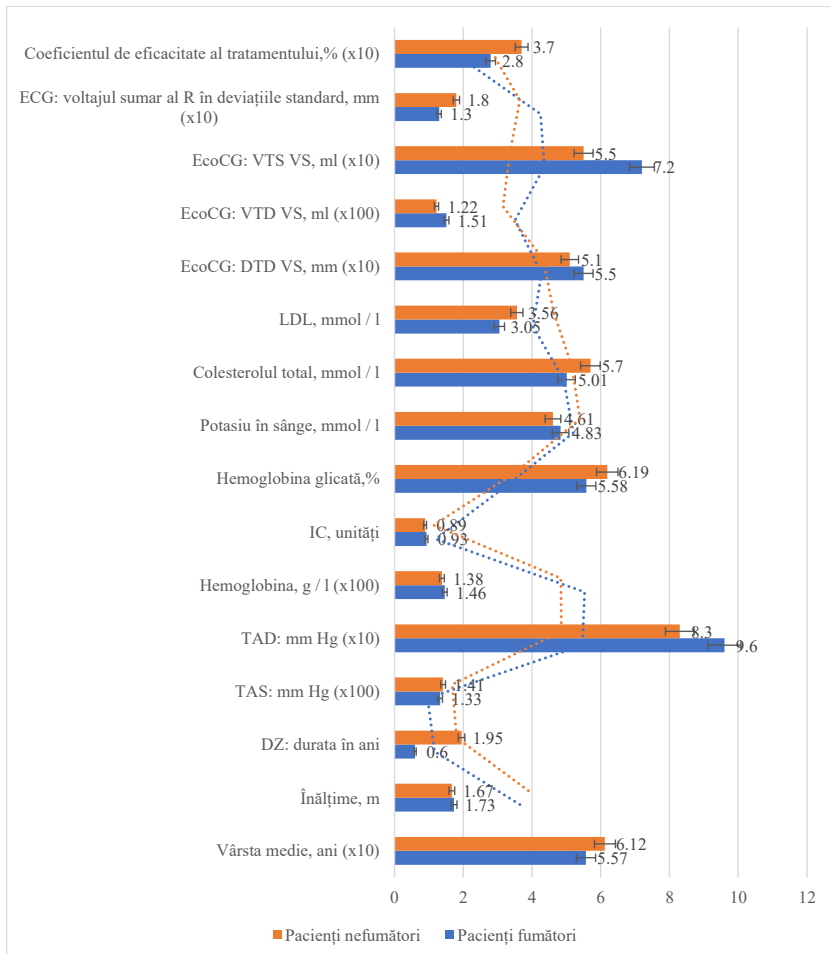


Fig. 4.5. Indicatorii statistic semnificativi ai eficacității tratamentului la pacienții fumători și nefumători

CONCLUZII GENERALE

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 meldoniului.
3. Luând în considerație creșterea semnificativă a concentrației de ATP în serul sanguin și în eritrocite sub acțiunea meldoniului, cu eliminarea deficitului energetic cauzat de ischemie, exprimat prin reducerea nivelului de 2,3-difosfoglicerat (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.

BIBLIOGRAFIE

1. 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
2. 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.
3. CARDEN, D.L., GRANGER, D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. In: *J. Pathol.* 2018, 190(3), 255–266, ISSN 9547-1248.
4. CELLIER, L., TAMAREILLE, S., KALAKECH, H. et al. Remote ischemic conditioning influences mitochondrial dynamics. In: *Shock* 2016, 45(2), 192–197, ISSN 3247-1596.
5. 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
6. 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;
7. 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.
8. 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
9. PARK, J.L., LUCCHESI, B.R. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. In: *Ann. Thorac. Surg.* 2017, 68(5), 1905–1912, ISSN 4791-5478.
10. 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.
11. 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.
12. THIBAUT, H., PIOT, C., STAAT, P. et al. Long-term benefit of postconditioning. In: *Circulation* 2018, 117, 1037–1044, ISSN 0009-7322.
13. 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>;
14. 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;

15. 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.
16. 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.
17. 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).
18. 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.
19. ZHAO, Z.Q., CORVERA, J.S., HALKOS, M.E. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic preconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology.* In: *Heart Circ. Physiol.* 2017, 285(2), H579–H588, ISSN 0987-7124.
20. 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.
21. 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.

Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

1.1. În reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

- 1.1.1. RUSSU, E., CAZAC, V., ȘTEPA, V., AGACHI, S., GOȚONOAGĂ, E., GROPPA L. Genetic Biomarkers with importance in early diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis. În: *Materialele sesiunii a XIX-a a Zilelor uniunii Medicale Balcanice*, Chișinău, 2013. În: Archives of the Balckan Medical Union. Chișinău, 2013, pp. 298-300. ISSN 1584-9244.
- 1.1.2. GROPPA, L., ȘTEPA, V., GONȚA, L., CAZAC, V., CHETRUȘ, O., GOȚONOAGĂ, E. The role of dyslipidemia in early diagnosis of inflammatory arthritis. În: *Materialele sesiunii a XIX-a a Zilelor uniunii Medicale Balcanice*. În: Archives of the Balckan Medical Union. Chișinău, 2013, p.298-300. ISSN 1584-9244

1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei - categoria B

- 1.2.1. CHETRUȘ, O. Cercetarea eficacității și inofensivității farmacoterapiei cardiopatiei ischemice prin indicarea preparatelor de ordin metabolic (mildronat). În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, nr. 3(73), pp. 85-88. ISSN 1729-8687. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/1389>

- 1.2.2. CHETRUȘ, O. Creșterea eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice prin elaborarea abordărilor personalizate pentru indicarea preparatelor de ordin metabolic. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, nr. 3(73), pp. 88-91. ISSN 1729-8687. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/1390>
- 1.2.3. CHETRUȘ, O. Personalized approach to cytoprotective treatment in ischemic heart disease. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, vol. 30(4), pp. 16-21. ISSN 2345-1467. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.4.03> <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24216>
- 1.2.4. CHETRUȘ, O. Cardiocytoprotection with metabolic drugs - study of the effectiveness of meldonium in ischemic heart disease. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, vol. 29(3), pp. 34-38. ISSN 2345-1467 <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24199>
- 1.2.5. CHETRUȘ, O. Cytoprotective effect of meldonium on cardiomyocyte. În: *Arta Medica*. 2023, nr. 4(89), pp. 62-67. pISSN1810-1852. <https://artamedica.md/index.php/artamedica/issue/view/18/25>

2. Teze în culegeri științifice

2.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale

- 2.1.1 SAPOJNIC, N., CARAUSH, A., MOSCALU, A., BITCA, A., SEMIONOV, L., MOISEEVA, A., CHETRUSH, O., RUSSU, E., CARAUSH, M., DURNEA, A. Arterial stiffness and diastolic function alteration in essential hypertension. In: *European Journal of Heart Failure*. 2020, vol. 22 (Suppl.S1), p.191. ISSN: 1879-0844.
- 2.1.2 CHETRUS O., ISTRATI V., RUSSU E. Influența tratamentului citoprotector asupra funcției mușchiului cardiac la pacienții cu patologii articulare degenerative. Materialele celui de al XXI-lea Congres Național de Reumatologie, 1-4 Octombrie 2014. În: *Revista Română de Reumatologie*. București, România, 2014, vol. XXIII (supliment), p. 87. ISSN 1843-0791.
- 2.1.3 CHETRUS O., ISTRATI V., RUSSU E. Dinamica markerilor ischemiei cardiace la pacienții cu patologie coronariană asociată bolilor somatice. Materialele celui de al XXI-lea Congres Național de Reumatologie, 1-4 Octombrie 2014. În: *Revista Română de Reumatologie*. București, România, 2014, Vol. XXIII (supliment), p.92. ISSN 1843-0791.

2.2 în lucrările conferințelor științifice naționale

- 2.2.1 CHETRUȘ, Olga. Evolution of myocardial metabolic markers under the influence of cardioprotective treatment = Evoluția indicatorilor metabolici ai miocardului sub influența tratamentului cardioprotector. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 198. ISBN 978-9975-82-223-7. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/14739>
- 2.2.2 CHETRUȘ, O. Myocardial metabolic changes under the influence of meldonium treatment = Modificările metabolice a miocardului sub influența tratamentului cu Meldoniu. În: *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță", 20-22 octombrie 2021: abstract book*. Chișinău: [s. n.], 2021, p. 139. ISBN 978-9975-82-223-7. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/18659>
- 2.2.3 CHETRUȘ, O. Importanța tratamentului citoprotector la pacienții cu angină pectorală = The importance of cytoprotective treatment in patients with angina pectoris. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, vol. 29(3), Anexa 1, p. 196. ISSN 2345-1467. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24645>

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: studierea 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 meldoniumului 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 enzimactice 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 Тестемичану.

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 - 30 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".

CHETRUȘ OLGA

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

321.03. – CARDIOLOGIE

Rezumat științific al tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 12.06.2024

Hârtie ofset. Tipar digital.

Coli de tipar: 4

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Tiraj 100 ex.

Comanda nr. 35

Tipografia Lexon-Prim
Adresa Pan Halippa 6g, 13a,