

7. Перчаткин В.А., Чернов В.И., Максимов И.В., и др. В: Патология кровообращения и кардиохирургия, 2003, № 2, с. 55-58.
8. Шляхто Е.В. В: Сердечная недостаточность, 2003, № 1, с. 19-21.
9. Яблучанский Н.И., Бильченко А.В. В: Украинский кардиолог. Журнал, 1999, № 5, с. 71-75.
10. Cirillo R., Sacco G., Venturella S. et al. In: J. Cardiovasc. Pharmacol., 2000, vol. 35, p. 100-108.
11. Muraoka S., Miura T. In: Free Radic. Res., 2004, vol. 38, p. 963-968.
12. Nagami K., Yoshikawa T., Suzuki M. et al. In: Jpn. Circ J., 1997, vol. 61, p. 249-255.
13. Nagy A.C., Tolnay E., Nagykalnai T. et al. In: Orv. Hetil., 2004, vol. 145, p. 2171-2176.
14. Szyszka A., Plesinski K., Trojnariska O. et al. Abstract of XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Austria, 1998.

CZU 616.-42-009.72

CREȘTEREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI
CARDIOPATIEI ISCHEMICE PRIN ELABORAREA
ABORDĂRILOR PERSONALIZATE PENTRU
INDICAREA PREPARATELOR
DE ORDIN METABOLIC

Olga CHETRUȘ,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Increasing the effectiveness of ischemic cardiopathy treatment by developing personalized approaches for indication of metabolic drugs

Limiting cell adaptation capacities to restore their own energy and plastic resources reduces the ability of mildronate to manage metabolism in myocardial ischaemia in elderly patients. The mechanism of action of mildronate found in the experiment explains in many aspects the positive effects of this preparation that we obtained in the clinic.

Introducere

Bolile sistemului cardiovascular ocupă primul loc printre cauzele deceselor în majoritatea țărilor lumii [1, 4]. Situația epidemiologică în Republica Moldova este caracterizată prin termenul "supramortalitate", din cauza maladiilor cardiovasculare, comparativ cu țările economic dezvoltate [6]. Între toate bolile cardiovasculare, îndeosebi de răspândită este cardiopatia ischemică (CPI) [7, 11]. În țara noastră, numărul total al bolnavilor de cardiopatie ischemică este de 30-40 mii la 1 milion de populație [2, 5]. 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, cu poziții importante în societate, motiv pentru care maladia dată este considerată drept una cu povară socială semnificativă.

Direcția *medicinii personalizate* se dezvoltă pe larg atât în străinătate [3, 9], cât și în țara noastră [1, 3]. Principalul obiectiv al cercetărilor este factorul genetic, în ciuda faptului că acesta definește doar 50% din capacitatea de reacție individuală la preparatele medicamentoase și 10-20% din șansa de a dezvolta o boală multifactorială [8, 10]. Metodologia medicinei personalizate se reduce la definirea de biomarkeri, realizarea studiilor farmacogenetice și farmacotranscriptomice [7, 12].

În opinia noastră, pentru dezvoltarea abordărilor individualizate de tratament ar trebui să se ia în considerare nu doar factorul genetic, ci și o serie de alte caracteristici fenotipice ale fiecărui pacient în parte. În această cercetare s-a făcut o încercare de a extinde înțelegerea despre medicina personalizată prin dezvoltarea unei direcții separate – *farmacoterapia metabolică personalizată*.

Standardul contemporan de tratament al pacienților cu angină pectorală de efort stabilă este prezentat conform recomandărilor Protocolului clinic național, pregătit de grupul de lucru de experți ai IMSP Institutul de Cardiologie [2, 5, 13]. La determinarea priorităților tratamentului medicamentos, experiența s-a orientat asupra principiilor medicinei bazate pe dovezi, iar la absența datelor de veridicitate înaltă privind o problemă sau alta, se lua în considerație consensul de păreri ale mai multor experți.

Ghidurile contemporane de management al pacienților cu angină pectorală de efort stabilă includ mai multe clase de recomandări și nivele de evidență, care îi permit clinicianului să aprecieze obiectiv beneficiul și eficacitatea diferitor măsuri de diagnostic și de tratament.

Scopul studiului a fost creșterea eficacității tratamentului cardiopatiei ischemice prin elaborarea abordărilor personalizate pentru indicarea preparatelor de ordin metabolic – *Mildronat*.

Material și metode

A fost efectuat un studiu clinic randomizat deschis, ce includea 160 de pacienți cu CPI (117 bărbați și 43 femei), cu vârsta cuprinsă între 37 și 81 de ani. Dintre ei, 142 pacienți aveau angină pectorală de efort stabilă din clase funcționale diferite, iar 21 – angină pectorală instabilă. La majoritatea bolnavilor, angina pectorală era asociată cu hipertensiune arterială (HTA) (143 sau 89,4%), dereglări de ritm (39 sau 24,4%), cardiocleroză postinfarct (CSPI) (78 sau 48,8%), insuficiență cardiacă cronică (ICC) (151 sau 94,4%), la unii – cu diabet zaharat (DZ) tip II (37 sau 23,1%). Vârsta medie a pacienților a fost de 59.26±0.74 ani. În grupul de control au intrat 30 de persoane practic sănătoase. Pacienții s-au aflat la tratament în staționar în secția de cardiologie, în

anii 2011–2015, continuau tratamentul ambulatoriu. Perioada de observație a constituit 6 săptămâni. Fiecare participant a luat cunoștință de programul de cercetare și a semnat un acord informat.

Tratamentul de fond al anginei pectorale instabile (tabelul 1) a inclus în sine indicarea antiagregantelor, anticoagulantelor, beta-adrenoblocantelor, nitraților, la necesitate – a preparatelor antiaritmice [5, 6, 14]. Suplimentar la remediile din terapia de fond, majorității pacienților li s-au indicat corectori metabolici, cu scopul de a spori eficacitatea farmacoterapiei complexe. În cazul anginei pectorale stabile, pacienților li s-a indicat Mildronatul (Firma *Grindex*, Letonia) – corector metabolic, raționamentul utilizării căruia în CPI și ICC, în condiții de efectuare a tratamentului de fond, este demonstrat de un șir de autori [3, 8]. Preparatul a fost administrat în doză de 0.5 g/24 ore, pe o durată de 6 săptămâni: în primele 10 zile preparatul se injecta intravenos în staționar, după care se continua administrarea preparatului ambulatoriu sub formă de capsule. Grupurile de studiu au fost comparabile conform frecvenței indicării preparatelor de fond.

Tabelul 1

Frecvența indicării remediilor de fond în grupurile de studiu al pacienților cu angină pectorală de efort stabilă

Grupa remediilor medicamentoase	Grupurile de studiu			
	Tratament de fond, n=43	Tratament de fond + Mildronat, (non-In) n=52	Tratament de fond + Mildronat, (post-In) n=35	Tratament de fond + Mildronat, (agravat) n=9
Preparate antitrombocitare	43 (100%)	52 (100%)	35 (100%)	9 (100%)
Statine	27 (62%)	32 (61%)	23 (65%)	6 (65%)
Beta-adrenoblocante	34 (80%)	41 (79%)	30 (86%)	8 (84%)
Inhibitori ECA	34 (80%)	40 (77%)	27 (78%)	7 (78%)
Antagoniști de calciu	18 (42%)	21 (40%)	15 (43%)	4 (41%)
Nitrați prolongați	27 (63%)	30 (58%)	21 (59%)	5 (57%)

A fost efectuată selectarea pacienților pentru tratament intervențional. Majorității pacienților cu afectare multivasculară a circuitului coronarian li s-a recomandat bypass coronarian, bolnavilor cu afectare uni- sau bivasculară – intervenție coronariană percutanată sub formă de stentare sau tratament conservativ, în funcție de gradul de stenoză. Eficacitatea farmacoterapiei a fost apreciată până la tratamentul intervențional după criteriile de ameliorare a statutului clinico-hemodinamic, de reducere a clasei funcționale a anginei pectorale, de ameliorare a toleranței la efortul fizic.

Luând în considerație patologii concomitente (HTA, ICC ș.a.), pentru o apreciere mai corectă a

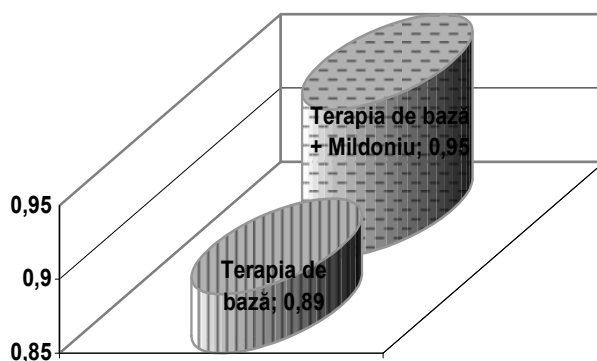
eficacității tratamentului complex al pacienților, s-a aplicat metoda evaluării de către experți și s-a analizat spectrul extins al indicilor, aplicată la pacienții cu angină pectorală de efort [7, 9]. Metoda evaluării de către experți constă în efectuarea evaluării stării pacientului de către un medic-expert conform unui complex de date atât subiective, cât și obiective (fizice, de laborator, instrumentale), cu cuantificarea indicilor obținuți în valori de la 0 la 3 puncte.

Rezultate și discuții

Rezultatele cercetării clinico-experimentale a Mildronatului în ischemia miocardică au fost investigate la pacienți cu diagnostic de cardiopatie ischemică: angină pectorală de efort stabilă, clasele funcționale (CF) I-IV, cardiocleroză post-infarct (la 17 sau 48% pacienți) în combinație cu hipertensiune arterială stadiile II-III, gradele 2-3, complicate cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), stadiile I-II A, CF I-III NYHA, la 8 (23%) bolnavi cu diabet zaharat de tip II concomitent.

Grupul de control a constat din 43 de pacienți care au primit doar tratament de bază (antiagregante, beta-adrenoblocante, statine, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, la necesitate – preparate diuretice, antiaritmice și hipoglicemiante). Mildronatul era indicat, suplimentar tratamentului de bază, câte 500 mg/zi timp de 6 săptămâni: primele 10 zile intravenos în staționar, apoi per os ambulatoriu. Comparând eficacitatea clinică a tratamentului în cele două grupuri, am determinat o eficacitate semnificativ mai înaltă a tratamentului medicamentos cu administrarea suplimentară a Mildronatului.

Eficacitatea comparativă a terapiei de bază și a terapiei de bază cu Mildronat la pacienții cu angină pectorală de efort stabilă



La indicarea suplimentară a Mildronatului, pe ECG s-a înregistrat o ameliorare a fazei de repolarizare, sub forma reducerii adâncimii unei negative "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 Mildronat au putut merge în 6 minute cu 166 de metri mai mult decât înainte de tratament, crescându-și rezultatul de la $310,66 \pm 24,74$ metri la $476,50 \pm 43,5$ metri ($p < 0,05$), pe când bolnavii care au primit doar tratament de bază au putut merge $352,45 \pm 18,28$ metri până la tratament, iar la sfârșitul perioadei de observație practic la fel – $365,00 \pm 5,00$ metri ($p > 0,05$).

Includerea în programul de tratament a Mildronatului oferea efect hemodinamic suplimentar, sub forma scăderii semnificative a tensiunii arteriale: sistolice de la $161,76 \pm 4,39$ mm Hg până la $143,45 \pm 5,13$ mm Hg ($p < 0,05$) și diastolice de la $95,09 \pm 2,88$ mm Hg până la $87,54 \pm 2,52$ mm Hg ($p = 0,06$). Coeficientul sumar de eficacitate a terapiei de bază a alcătuit $15,55 \pm 4,21\%$, iar a farmacoterapiei complexe cu Mildronat – $59,16 \pm 3,31\%$ ($p < 0,001$), adică de 4 ori mai mare.

Pentru a elucida mecanismul de acțiune a Mildronatului privind schimbul de energie în cardiomiocite, s-a efectuat un studiu amplu. Administrarea preparatului a indus creșterea semnificativă a concentrației de ATP în serul sangvin și în eritrocite practic până la nivelul optim, sugerând eliminarea deficitului de energie cauzat de ischemie (tabelul 2).

Tabelul 2

Indicatorii metabolismului miocardic în normă, în cardiopatie ischemică non-infarct și post-infarct ($M \pm m$)

Indicatori		Norma	Tratament de fond	Tratament de fond + Mildronat
Eritrocite	ATP, mcmol/l	664,54±14,49	594,44±5,75	638,88±14,96
	ADP, mcmol/l	315,11±8,78	330,53±16,05	319,27±7,51
	2,3-DFG, mcmol/l	4,82±0,29	7,21±0,32	5,70±0,18
Serul sangvin	ATP, mcmol/l	200,08±3,47	162,81±4,57	192,32±5,36
	ADP, mcmol/l	75,92±1,58	79,31±1,13	77,33±2,29
	piruvat, mcmol/l	58,59±2,26	59,95±1,02	53,44±1,99
	lactat, mcmol/l	0,50±0,03	0,62±0,14	0,59±0,03
	CFK-MB, mccatol/l	0±0	0,25±0,04	0±0
	LDH ₁ , mccatol/l	0,02±0,00	0,09±0,01	0,05±0,0
Mitocondrii	SDH, nmol/min * mg	17,82±1,10	11,83±0,47	13,68±0,65
	CS, nmol/min * mg	3,94±0,23	2,38±0,21	3,12±0,10
	PDH, mcmol-NAD/min * mg	31,04±0,89	21,68±0,90	27,30±0,45

Pe fondul administrării Mildronatului s-a observat o reducere semnificativă a nivelului de 2,3-DFG în eritrocite, ca semn de scădere semnificativă a gradului de hipoxie tisulară. S-a depistat o reducere majoră 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 evidentă a concentrației plasmatice de piruvat, iar în mitocondrii – activarea PDH, indicând la stimularea procesului de decarboxilare oxidativă a piruvatului. De asemenea, în mitocondrii s-a relevat o activare semnificativă a CS și ne semnificativă a SDH.

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 lui în condiții de hipoxie tisulară.

Putem spune că Mildronatul acționează destul de armonios, activând procesele aerobe de aport energetic spre cardiomiocite, conform gradului de reducere a hipoxiei tisulare. În plus, s-au depistat semne de activare a mecanismelor anaerobe de extragere a energiei din carbohidrați prin stimularea procesului de glicoliză, după cum reiese din creșterea activității FFK, și creșterea captării de lactat de către miocard. Astfel, la pacienții cu ischemie miocardică, Mildronatul activează glicoliza, fosforilarea oxidativă și decarboxilarea oxidativă, stabilizează membrana cardiomiocitelor, reduce semnificativ gradul de hipoxie, ceea ce duce la restabilirea nivelului inițial de ATP și la aportul adecvat de energie către miocard.

Analiza particularităților influenței Mildronatului asupra metabolismului cardiomiocitelor în ischemia miocardică la pacienți tineri și bătrâni duce la ideea unei armonii uimitoare de schimbări. Explicația rezultatelor căpătate poate fi mecanismul de acțiune al Mildronatului. Acest preparat medicamentos blochează biosinteza carnitinei din gama butirobetaină, provocând un efect pozitiv dublu [3, 8]. În primul rând, se reduce concentrația de carnitină – transportor de acizi grași prin membrana mitocondrială, ceea ce provoacă efecte de economisire a energiei [1, 9, 11]. În al doilea rând, crește concentrația de gamma-butyrobetaină, ce excită receptorii de acetilcolină și stimulează biosinteza de oxid nitric (NO) – mediatorul sistemului NO-ergice stres-limitante, reglator universal al procesului de adaptare [4, 7, 8].

În studiile noastre clinice a fost demonstrată capacitatea Mildronatului de a oferi un efect adap-

togenic prin reglarea biosintezei de NO [10, 13]. Probabil, acest mecanism are o contribuție anumită la influența atât de armonioasă a preparatului asupra metabolismului cardiomiocitelor în condițiile ischemiei miocardice, atât la pacienții tineri, cât și la cei bătrâni.

Concluzii

Limitarea capacităților de adaptare a celulelor pentru restabilirea resurselor energetice și plastice proprii determină reducerea posibilităților Mildronatului de a corija metabolismul în ischemia miocardică la pacienții bătrâni.

Mecanismele de acțiune ale Mildronatului relevate în experiment explică în multe aspecte efectele lui pozitive obținute în clinică.

Bibliografie

1. *Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования.* Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. В: Вестник аритмологии, 1999, № 11, с. 53-78.
2. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Кетинг Е.В. и др. В: Архив клинической и экспериментальной медицины, 2001, № 3, с. 287-290.
3. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Риджок В.В. В: Вестник неотложной и восстановительной медицины, 2005, № 1, с. 8-11.
4. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. *Суточное мониторирование ЭКГ.* М.: Медпрактика, 1998, 208 с.
5. Капелько В.И., Швалев В.Н., Хаткевич А.Н. и др. В: Кардиология, 1997, № 3, с. 56-62.
6. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и соавт. *Анализ variability ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты).* Киев, 2002, 191 с.
7. Перчаткин В.А., Чернов В.И., Максимов И.В. и др. В: Патология кровообращения и кардиохирургия, 2003, № 2, с. 55-58.
8. Шляхто Е.В. В: Сердечная недостаточность, 2003, № 1, с. 19-21.
9. Яблучанский Н.И., Бильченко А.В. В: Украинский кардиолог. журнал, 1999, № 5, с. 71-75.
10. Cirillo R., Sacco G., Venturella S. et. al. In: J. Cardiovasc. Pharmacol., 2000, vol. 35, p. 100-108.
11. Muraoka S., Miura T. In: Free Radic. Res., 2004, vol. 38, p. 963-968.
12. Nagami K., Yoshikawa T., Suzuki M. et. al. In: Jpn. Circ. J., 1997, vol. 61, p. 249-255.
13. Nagy A.C., Tolnay E., Nagykalnai T. et. al. In: Orv. Hetil., 2004, vol. 145, p. 2171-2176.
14. Szyzka A., Plesinski K., Trojnariska O. et. al. *Abstract of XXth Congress of the European Society of Cardiology.* Vienna (Austria), 1998.

CZU 616.36-002

REGLAREA T CELULARĂ ÎN INFECȚIA CRONICĂ HBV

Elena CHIRVAS,
Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

T cellular regulation in chronic HBV infection

The aim of review is to present modern data on a role of adaptive immune system in development of chronic viral B damage of liver and mechanisms of influence of hepatitis virus B (HBV) on T lymphocytes (TL). There are some mechanisms of HBV suppressing effect on immune response parts, including impairment in TL function.

Introducere

În infecția acută HBV rezolvată, răspunsul sistemului imun înăscut și celui dobândit către VHB este eficient [5]. Imunitatea înăscută joacă rolul principal în controlul asupra infecției imediat după contactul cu antigenul viral, limitând răspândirea infecției și ulterior inițiind dezvoltarea unui răspuns imun dobândit eficient [1]. Eliminarea virală implică inducerea reacției T dobândite puternice prin inițierea efectelor antivirale citolitice dependente și independente, prin intermediul expresiei citokinelor antivirale, precum și prin inducerea producerii de către limfocitele B (LB) a anticorpilor neutralizanți [5].

Deși rezolvarea spontană dezvoltă pe viață imunitate protectivă, urme de ADN HBV apar sporadic în sânge; urmele de ADN viral pot fi infecțioase și pot stimula anticorpii HBV specifici și răspunsurile LT, care, la rândul lor, controlează viremia. Astfel, imunitatea naturală se consideră protectivă, dar nu sterilizantă. Aceasta se întâmplă din cauza că ccc ADN (covalently closed circular DNA) viral se păstrează sub formă de minicromozomi în celulele gazdei [3]. Recuperarea deplină a hepatocitului cu eliminarea VHB din hepatocit depinde de activitatea LT CD8+, care, secretând diverse citokine, inclusiv IFN- γ și TNF- α , inactivează VHB din hepatocitele infectate.

În infecția acută autolimitantă HBV, în sângele periferic al bolnavilor se apreciază o reacție antivirală LT puternică, ce implică CD4+ și CD8+ [4]. Se crede că disfuncția LT HBV-specifică joacă un rol central în patogeneza persistenței cronice a VHB. LT HBV-specifică sunt mai disfuncționale în ficat decât la periferie, ca urmare a efectului inhibitor al diferitor mecanisme. Este posibil să fie active simultan în inflamația hepatică, contribuind la deteriorarea funcției LT [2].

C. Ferrary, în una din lucrările sale [2], a încercat să summarizeze cele mai noi date referitor la reglarea LT în infecția cronică HBV.