

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U:616.127:615.22:575.174.015.3

DOGOT MARTA

**RĂSPUNSUL CLINIC LA CLOPIDOGREL ÎN FUNCȚIE DE
POLIMORFISMELE GENEI CYP2C19 LA PACIENȚII CORONARIENI
DUPĂ IMPLANTARE DE STENT FARMACOLOGIC**

321.03 – CARDIOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de Sinteze clinice, Departamentul de Medicină internă, Laboratorul de genetică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul de Cardiologie

Conducător științific

Caproș Natalia,
doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Conducător științific prin cotutelă

Curocichin Ghenadie,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Membrii comisiei de îndrumare:

Vataman Eleonora,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Bacinschi Nicolae,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Grib Andrei,
asistent universitar, șef Departament Cardiologie
Intervențională și Chirurgie Endovasculară, SCM "Sfânta Treime"

Susținerea va avea loc la 14.02.2024, ora 14:00 în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 05.12.2023 (proces verbal nr. 28).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Istrati Valeriu,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Secretar:

Cabac-Pogorevici Irina,
doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Membri:

Caproș Natalia,
doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar
Curocichin Ghenadie,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Ivanov Victoria,
doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Referenți oficiali:

Revenco Valeriu,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Vataman Eleonora,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Sacară Victoria,
doctor habilitat în științe biologice, conferențiar cercetător

Autor

Dogot Marta

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	5
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	9
INTRODUCERE.....	11
1. TRATAMENTUL ANTIPLACHETAR DUPĂ INTERVENȚIA CORONARIANĂ PERCUTANĂ.....	20
1.1 Durata terapiei duble antiplachetare după PCI.....	20
1.2 Alegerea inhibitorului P2Y ₁₂	25
1.3 Clopidogrelul ca antiagregant.....	27
1.4 Hiporăspunsul la clopidogrel în cadrul dublei terapii antiplachetare	27
1.5 Terapia antiplachetară dublă bazată pe genotip.....	31
1.6 Strategii de reducere a riscului de sângerare	37
1.7 Sinteza la Capitolul 1.....	41
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE	42
2.1 Caracteristica studiului și calcularea loturilor	42
2.2 Caracteristica materialului clinic	43
2.3 Metode de investigare.....	47
2.4 Caracteristica materialului biologic.....	54
2.5 Genotiparea.....	56
2.6 Prelucrarea matematică și statistică a materialului.....	60
2.7 Sinteza la Capitolul 2.....	60
3. STUDIAREA ASPECTELOR GENETICE, CLINICO-PARACLINICE LA PACIENȚII CORONARIENI CARE AU NECESITAT TRATAMENT DUBLU ANTIPLACHETAR (ASPIRINĂ + CLOPIDOGREL).....	62
3.1 Frecvența genotipică a polimorfismului CYP2C19 la pacienți coronarieni din Republica Moldova.....	62
3.2 Frecvența genotipică a polimorfismului CYP2C19 la subiecții sănătoși din Republica Moldova.....	65
3.3 Caracteristica demografică și a factorilor de risc a pacienților din lotul total de cercetare și din subploturile SL I-III în funcție de fenotipul CYP2C19.....	68
3.4 Rezultatele evaluărilor instrumentale și de laborator la pacienții coronarieni, care au necesitat tratament dublu antiplachetar (aspirină + clopidogrel) după intervenția coronariană percutană.....	75
3.5 Sinteza la Capitolul 3.....	87

4. EVENIMENTE ISCHEMICE RECURENTE ȘI DE SÂNGERARE SURVENITE LA PACIENȚII CORONARIENI, CE AU ADMINISTRAT DAPT PE O PERIOADĂ DE 6-12 LUNI DUPĂ INTERVENȚIA CORONARIANĂ PERCUTANĂ	89
4.1 Aprecierea riscului de hemoragie (cu ajutorul scorului PRECISE-DAPT) la pacienții coronarieni care au beneficiat de intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic	89
4.2 Evenimente ischemice recurente și de sângerare determinate la pacienții din lotul general pe o perioadă de urmărire de 6-12 luni după intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic.....	90
4.3 Evenimente majore ischemice recurente și evenimente de sângerare pentru subloturile de pacienți	91
4.4 Modele predictive bazate pe fenotipul CYP2C19	95
4.5 Sinteza la Capitolul 4.....	100
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	101
CONCLUZII GENERALE.....	105
RECOMANDĂRI PRACTICE	107
BIBLIOGRAFIE.....	108
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	122
CURRICULUM VITAE	136

LISTA ABREVIERILOR

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
aCX	Circumflex artery/artera circumflexă
AD	Atriul drept
ALAT	Alaninaminotransferaza
API	Angină pectorală instabilă
ARC-HBR	Academic Research Consortium for High Bleeding Risk
ARA	Antagoniști ai receptorilor angiotensinei
AS	Atriul stâng
ASAT	Aspartataminotransferaza
AVC	Accident vascular cerebral
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BCV	Boală cardiovasculară
BCC	Blocant al canalelor de calciu
BMS	Bare Metal Stent/stent metalic
CPI	Cardiopatie ischemică
CT	Colesterolul total
CK-MB	Fracția MB a creatinkinazei
DAPT	Dual antiplatelet therapy/dubla terapie antiplachetară
DES	Drug Eluting Stent/stent farmacologic
DIA	Diagonal artery/artera diagonală
DTD	Diametrul telediastolic
DTS	Diametrul telesistolic
DZ	Diabet zaharat
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ECG	Electrocardiograma
eRFG	Rata filtrării glomerulare
ESC	European Society of Cardiology/Societatea Europeană de Cardiologie
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace
FE VS	Fracția de ejeție a ventriculului stâng
Hb	Hemoglobina
HBR	High Bleeding Risk/risc hemoragic înalt
HDL-c	Lipoproteine cu densitate înaltă

Ht	Hematocrit
HTA	Hipertensiune arterială
HTPR	Reactivitate plachetară ridicată
HVS	Hipertrofie ventriculară stângă
ICC	Insuficiență cardiacă cronică
IECA	Inhibitorii enzimei de conversie al angiotensinei
IM	Intermediate metabolizer/metabolizator intermediar
IMA	Infarct miocardic acut
IMC	Indicele masei corporale
IPP	Inhibitorii pompei de protoni
LAD	Left anterior descending artery/artera descendentă anterioară
LDL –c	Lipoproteine cu densitate joasă
LM	Left main/trunchi comun al arterei coronare stângi
LT	Lot total de pacienți
MACE	Major adverse cardiac events/evenimente cardiovasculare majore
NM	Normal metabolizer/metabolizator normal
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
NSTEMI	Infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST
NSTE-SCA	Sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST
OM	Oblique marginal/ram marginal
PCI	Intervenția coronariană percutană
PM	Poor metabolizer/metabolizator lent
PPVS	Peretele posterior al ventriculului stâng
RCA	Right coronary artery/artera coronariană dreaptă
RCT	Randomized controlled trial/studii clinice randomizate
RM	Rapid metabolizer/metabolizator rapid
SCA	Sindrom coronarian acut
SCC	Sindrom coronarian cronic
SIV	Sept interventricular
SL	Sublot de pacienți
STEMI	Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
TA	Tensiune arterială
TAD	Tensiunea arterială diastolică
TAS	Tensiunea arterială sistolică

TIMI	Trombolysis in Myocardial Infarction
TG	Trigliceride
TS	Tromboză de stent
UM	Ultrarapid metabolizer/metabolizator ultrarapid
VD	Ventriculul drept
vs	versus
VTD	Volum telediastolic
VTS	Volum telesistolic

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1 Listă de criterii clinice pentru definirea pacienților cu risc crescut de sângerare conform <i>Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR)</i>	21
Tabelul 1.2 Criterii pentru risc crescut de sângerare conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie privind sindroamele coronariene cronice (2019).....	22
Tabelul 1.3 Factori care cresc riscul de evenimente ischemice recurente conform ghidurilor ESC/EACTS privind revascularizarea miocardică (2018).....	22
Tabelul 1.4 Factori de risc ischemic bazat pe ghidurile ESC privind SCC (2019), modificați în ghidurile ESC privind NSTE-SCA (2020).....	23
Tabelul 1.5 Scoruri de risc validate pentru luarea deciziei în terapia duală antiplachetară, conform Ghidului ESC din 2017.....	24
Tabelul 1.6 Terapia antiplachetară bazată pe statutul de metabolizare hepatică a clopidogrelului conform Consorțiumul de Implementare a Farmacogeneticii Clinice (2022).....	32
Tabelul 2.1 Clasificarea funcțională a insuficienței cardiace cronice New York Heart Association pe baza severității simptomelor și a activității fizice.....	48
Tabelul 2.2 Clasificarea tensiunii arteriale și definirea gradelor de HTA.....	48
Tabelul 2.3 Primeri utilizați pentru genotipare.....	57
Tabelul 2.4 Componenta mixului de reacție pentru tehnica ADN-ului uscat.....	58
Tabelul 2.5 Etapele PCR în timp real.....	59
Tabelul 3.1 Frecvența alelică și genotipică a polimorfismului 681G>A, rs4244285 și 636G>A, rs4986893 la pacienții coronarieni din Republica Moldova.....	63
Tabelul 3.2 Frecvența alelică și genotipică a polimorfismului -806C>T, rs12248560 la pacienții coronarieni din Republica Moldova.....	64
Tabelul 3.3 Frecvența polimorfismului genetic CYP2C19 la pacienții coronarieni din Republica Moldova.....	65
Tabelul 3.4 Frecvența alelică și genotipică a polimorfismului 681G>A, rs4244285 și 636G>A, rs4986893 la subiecții sănătoși din Republica Moldova.....	66
Tabelul 3.5 Frecvența alelică și genotipică a polimorfismului -806C>T, rs12248560 la subiecții sănătoși din Republica Moldova.....	67
Tabelul 3.6 Distribuția pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19, a datelor demografice și a prezenței factorilor de risc.....	72
Tabelul 3.7 Distribuția pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și parametrii de laborator.....	76
Tabelul 3.8 Distribuția pacienților în dependență de fenotipul CYP2C19 și caracteristicile angiografice.....	85
Tabelul 3.9 Tratamentul medicamentos indicat la externare.....	87
Tabelul 4.1 Evenimente majore ischemice acute la pacienții din lotul general.....	91

Tabelul 4.2 Model predictiv pentru determinarea probabilității apariției evenimentelor ischemice recurente	96
Tabelul 4.3 Model predictiv pentru determinarea probabilității evenimentelor de sângerare....	98

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1 Algoritm pentru terapie antiplachetară dublă la pacienții cu intervenție coronariană percutană, conform Ghidului ESC 2017.....	26
Figura 1.2 Metabolizarea clopidogrelului.....	27
Figura 1.3 Algoritm de schimb între P2Y12 în situații acute conform ghidului ESC din 2017 privind terapia antiplachetară dublă în boala arterială coronariană.....	40
Figura 1.4 Algoritm de schimb între P2Y12 în situații cronice conform ghidului ESC din 2017 privind terapia antiplachetară dublă în boala arterială coronariană.....	40
Figura 2.1 Repartiția pacienților din lotul total în dependență de gen.....	45
Figura 2.2 <i>Disig</i> -nul cercetării	46
Figura 2.3 Structura plăcii QC fișa 1	57
Figura 2.4 Structura plăcii QC fișa 2	58
Figura 3.1 Rezultatele genotipării SNP-ului CYP2C19_rs424428.....	62
Figura 3.2 Rezultatele genotipării SNP-ului CYP2C19_rs4986893.....	63
Figura 3.3 Rezultatele genotipării SNP-ului CYP2C19_rs12248560.....	64
Figura 3.4 Rezultatele genotipării CYP2C19*2, 681G>A, rs4244285	66
Figura 3.5 Rezultatele genotipării CYP2C19*3, 636G>A, rs4986893	67
Figura 3.6 Rezultatele genotipării SNP-ului CYP2C19_rs12248560.....	68
Figura 3.7 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și gen.....	69
Figura 3.8 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și mediul de viață.....	70
Figura 3.9 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și indicele masei corporale	71
Figura 3.10 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și prezența diabetului zaharat	73
Figura 3.11 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și prezența bolii renale cronice moderat-severe.....	74
Figura 3.12 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și prezența infarctului miocardic vechi în antecedente.....	75
Figura 3.13 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și valoarea volumului telediastolic a VS.....	77
Figura 3.14 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și valoarea fracției de ejeție a ventriculului stâng	78

Figura 3.15 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și valorile presiunii în artera pulmonară.....	80
Figura 4.1 Repartizarea pacienților conform punctajului acumulat la calcularea scorului PRECISE-DAPT	89
Figura 4.2 Prezența compozitului de deces cardiovascular apărut pe parcursul perioadei de administrare a terapiei antiplachetare duble (aspirină+clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19.....	92
Figura 4.3 Prezența compozitului de infarct miocardic apărut pe parcursul perioadei de administrare a terapiei antiplachetare duble (aspirină+clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19.....	92
Figura 4.4 Prezența compozitului de tromboză de stent apărută pe parcursul perioadei de administrare a terapiei antiplachetare duble (aspirină+clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19.....	93
Figura 4.5 Prezența compozitului de angină pectorală instabilă apărută pe parcursul perioadei de administrare a terapiei antiplachetare duble (aspirină+clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19.....	93
Figura 4.6 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și necesitatea revascularizării repetate prin PCI	94
Figura 4.7 Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și evenimentele de sângerare apărute pe durata terapiei antiplachetare duble	94
Figura 4.8 Curba ROC a modelului predictiv a apariției evenimentelor ischemice recurente la pacienții cu terapie antiplachetară dublă după PCI în funcție de portajul alelelor CYP2C19*2 și *3.....	97
Figura 4.9 Curba ROC a modelului predictiv a apariției evenimentelor de sângerare la pacienții cu terapie antiplachetară dublă după PCI în funcție de portajul alelei CYP2C19*17	99

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

De-a lungul decadelor, peste jumătate de miliard de indivizi din întreaga lume continuă să fie afectați de bolile cardiovasculare (BCV), reprezentând astfel principala cauză de deces la nivel mondial. În anul 2021, 20.5 milioane de persoane au decedat din cauza BCV, cifră reprezentând aproximativ o treime din totalul deceselor la nivel global [1,2]. Boala cardiovasculară ocupă prima poziție în rândul cauzelor de deces în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie, cu un număr puțin sub 2.2 milioane de decese la femei și puțin peste 1.9 milioane de decese la bărbați, conform datelor din 2021. În această categorie, boala coronariană ischemică (BCI) se distinge ca fiind principala cauză de deces în rândul afecțiunilor cardiovasculare, reprezentând 38% din totalul deceselor la femei și 44% la bărbați [3].

În Republica Moldova, bolile aparatului circulator rămân constant pe primul loc în clasamentul cauzelor de deces, contribuind cu 58.0% la mortalitatea totală [4]. În anul 2022, incidența bolilor cardiovasculare a atins 1 997.3 de cazuri la 100 de mii de locuitori, înregistrând o creștere cu 1.2 ori comparativ cu anul 2021 (1 681.8 cazuri la 100 de mii de locuitori). Prevalența acestor boli a constituit 29 793.2 cazuri la 100 de mii de locuitori, în comparație cu 28 302.5 cazuri la 100 de mii de locuitori în anul 2021 [5].

Boala coronariană ischemică este un proces patologic caracterizat de acumularea obstructivă sau nonobstructivă a plăcii aterosclerotice în arterele epicardice. Aceasta poate manifesta perioade lungi și stabile de evoluție, dar poate deveni instabilă în orice moment, ca urmare a rupturii sau erodării plăcii, conducând la apariția unui eveniment aterotrombotic acut. Natura dinamică a procesului BCI presupune prezentări clinice variate, ce pot fi clasificate fie ca sindroame coronariene acute (SCA), fie ca sindroame coronariene cronice (SCC) [6,7].

Revascularizarea miocardică joacă un rol central în gestionarea sindroamelor coronariene, alături de tratamentul medicamentos. Scopurile principale ale revascularizării includ ameliorarea simptomelor la pacienții cu angină pectorală și/sau îmbunătățirea prognosticului acestora. Un alt obiectiv important este asigurarea unui tratament adecvat pentru pacienții coronarieni după sindromul coronarian acut și/sau intervenția coronariană percutană, prin utilizarea dublei terapii antiplachetare (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral al receptorilor plachetari P2Y₁₂ pentru adenosin 5'-difosfat (ADP). Acest tratament are ca scop prevenirea evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE), cum ar fi moartea, tromboza de stent, infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral [8].

Conform estimărilor populaționale din 2015, în Europa, între 1 400 000 și 2 200 000 de pacienți pe an pot avea indicație de DAPT după intervenție coronariană sau infarct de miocard [9]. Clopidogrelul rămâne cel mai utilizat și prescris inhibitor P2Y₁₂. Cu toate acestea, la aproape un sfert dintre pacienți, efectele antiplachetare induse de clopidogrel nu sunt adecvate, putând prezenta un risc crescut de evenimente ischemice recurente [10]. Ghidurile de practică clinică recomandă utilizarea inhibitorilor P2Y₁₂ mai potenți, cum ar fi prasugrelul și ticagrelorul, față de clopidogrel, pentru a reduce evenimentele ischemice după sindroamele coronariene acute [11]. Cu toate acestea, acești inhibitori pot crește riscul de complicații hemoragice în comparație cu clopidogrelul [12,13].

Clopidogrelul este un promedicament, iar pentru a se transforma în metabolitul activ care inhibă agregarea plachetară, trebuie să fie metabolizat prin intermediul izoenzimelor citocromului P450 [14]. Principala enzimă hepatică implicată în această conversie a clopidogrelului în metabolitul său activ este CYP2C19 (citocrom P450, familia 2, subfamilia C, polipeptida 19 a citocromului P450). Această enzimă prezintă o mare varietate polimorfică, având mai mult de 35 de alele diferite [15]. Studiile retrospective au demonstrat că alelele cu pierdere a funcției CYP2C19*2 și CYP2C19*3 au fost asociate cu o reactivitate trombocitară crescută în timpul tratamentului cu clopidogrel și cu complicații ischemice recurente [16,17].

Deoarece există o variație genetică semnificativă între pacienți, fiecare individ poate reacționa diferit la clopidogrelul prescris în mod obișnuit. Personalizarea terapiei antiplachetare prin cunoașterea fenotipului CYP2C19 al unui pacient ne permite să anticipăm potențiala eficacitate a tratamentului, să prescriem antiagregantul optim și să maximizăm beneficiile prin reducerea riscului de evenimente cardiovasculare recurente și minimizarea efectelor adverse, cum ar fi sângerările [18]. Având în vedere aceste aspecte, ar fi rațional să evaluăm prezența polimorfismelor enzimei CYP2C19 la pacienții coronarieni care au fost supuși revascularizării miocardice prin implantare de stent în Republica Moldova și să investigăm impactul acestora asupra apariției evenimentelor cardiovasculare ischemice majore și a sângerărilor după 6 -12 luni de terapie dublă antiplachetară cu aspirină și clopidogrel.

Scopul lucrării constă în evaluarea aspectelor clinico-paraclinice, riscului ischemic și hemoragic al pacienților coronarieni care au beneficiat de intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic și impactul răspunsului clinic la clopidogrel în cadrul dublei terapii antiplachetare în funcție de polimorfismele genei CYP2C19.

Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele **obiective**:

1. Identificarea frecvenței polimorfismului CYP2C19, ce determină metabolismul hepatic a clopidogrelului, la pacienții coronarieni care au beneficiat de intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic în funcție de frecvența polimorfismului CYP2C19 și la subiecții sănătoși din Republica Moldova;
2. Studiarea aspectelor clinico-paraclinice, a factorilor de risc cardiovasculari la pacienții coronarieni care au beneficiat de PCI cu implantare de stent farmacologic în funcție de frecvența polimorfismului CYP2C19;
3. Aprecierea riscului de hemoragie (cu ajutorul scorului PRECISE-DAPT) și riscul ischemic (prin scorul DAPT) la pacienții coronarieni care au beneficiat de intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic;
4. Estimarea impactului polimorfismului CYP2C19 pe statutul pacienților de metabolizator al clopidogrelului: lent/intermediar, normal și rapid/ultrarapid, în asociere cu evenimentele hemoragice și cardiovasculare majore (moarte cardiovasculară, infarct nonfatal, AVC, angor recurent sever, tromboza de stent definită, revascularizare repetată) în perioada de 6-12 luni;
5. Analiza corelației a potențialilor predictorii de apariție a evenimentelor ischemice recurente și de sângerare la pacienții cu terapie dublă antiplachetară (aspirină+clopidogrel) după PCI și elaborarea modelelor de prognostic pentru determinarea probabilității apariției evenimentelor ischemice și hemoragice.

Importanța și relevanța temei sunt evidente în contextul gestionării pacienților, care au beneficiat de PCI cu implantare de stent farmacologic și care sunt sub tratament cu terapie dublă antiplachetară. Prin evaluarea factorilor genetici, în special polimorfismul CYP2C19, studiul contribuie la înțelegerea individualizată a răspunsului la terapia dublă antiplachetară. Acest aspect este crucial pentru optimizarea tratamentului și reducerea riscului de evenimente ischemice și hemoragice. Stabilirea rolului factorilor genetici și a markerilor serici și instrumentali permite o abordare personalizată a managementului pacienților coronarieni post-PCI. Prin identificarea riscului ischemic și de sângerare, se pot lua decizii informate în ceea ce privește ajustarea terapiei pentru fiecare pacient în parte. Studiul oferă o perspectivă asupra potențialelor complicații, inclusiv cele fatale și nonfatale, la pacienții cu stenturi farmacologice active care primesc terapie dublă antiplachetară. Această anticipare poate contribui la prevenția și gestionarea eficientă a acestor complicații. Prin identificarea markerilor de risc, inclusiv a polimorfismului CYP2C19, studiul contribuie la dezvoltarea unor strategii preventive care să reducă riscul de evenimente ischemice și hemoragice. Aceasta este o abordare esențială pentru îmbunătățirea calității vieții

pacienților. Rezultatele acestui studiu aduc contribuții semnificative la baza de cunoștințe științifice, în special în domeniul cardiologiei și al terapiei antiplachetare. Informațiile obținute pot servi drept fundament pentru dezvoltarea viitoarelor protocoale de tratament. Astfel, studiul are o importanță crucială în contextul evoluției terapiei pentru pacienții coronarieni post-PCI și subliniază necesitatea unei abordări personalizate și bazate pe dovezi în gestionarea acestor cazuri.

Problema științifică rezolvată constă în evaluarea frecvențelor polimorfismului CYP2C19, responsabil pentru metabolismul hepatic al clopidogrelului, la pacienții coronarieni care au fost supuși intervenției coronariene percutanate cu implantare de stent farmacologic și la subiecții sănătoși din Republica Moldova. Impactul acestui polimorfism asupra statusului de metabolizare al clopidogrelului a fost evaluat în trei categorii: lent/intermediar, normal și rapid/ultrarapid. Acest impact a fost asociat cu evenimente hemoragice și cardiovasculare majore (cum ar fi moartea cardiovasculară, infarctul miocardic nonfatal, accidentul vascular cerebral, angor recurent sever, tromboza de stent definită și revascularizarea repetată pe vasul țintă) în perioada de 6-12 luni. Rezultatele evaluării au permis elaborarea unor strategii de predicție pentru evenimentele majore ischemice acute și hemoragice în cadrul terapiei duble antiplachetare personalizată la nivel genomic, având la bază polimorfismul CYP2C19. Un aspect semnificativ este crearea a două modele predictive: elaborarea *Modelului de predicție a evenimentelor majore ischemice acute* ce permite anticiparea acestor evenimente la pacienții coronarieni post-PCI care sunt sub tratament cu DAPT (aspirină+clopidogrel). Predicțiile sunt formulate pe baza fenotipului de metabolizator lent-intermediar, prezenței în antecedente a infarctului miocardic vechi, circumferinței abdominale și lungimii stentului pe leziune. *Modelul predictiv a evenimentelor de sângerare* furnizează o probabilitate estimată pentru apariția evenimentelor de sângerare în perioada de 6-12 luni la pacienții coronarieni post-PCI care administrează DAPT (aspirină+clopidogrel). Baza predicțiilor constă în fenotipul de metabolizator rapid-ultrarapid și nivelul hemoglobinei. Prin aceste modele, se oferă o abordare personalizată și adaptată genetic pentru gestionarea terapiei antiplachetare la pacienții cu afecțiuni coronariene post-PCI. Acest demers poate contribui la optimizarea tratamentului și prevenirea evenimentelor majore ischemice și hemoragice, având în vedere particularitățile genetice ale fiecărui pacient.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute constau în ajustarea criteriilor de predicție a evenimentelor majore ischemice acute și de sângerare la pacienții coronarieni post-PCI care sunt sub tratament cu terapie dublă antiplachetară – aspirină și clopidogrel. Această ajustare se bazează pe dovezi și se concentrează pe factorul genotipic CYP2C19. Rezultatele evaluării aduc argumente solide în favoarea adoptării unei abordări personalizate a terapiei antiplachetare duble, ținând cont de polimorfismul genetic al CYP2C19 la pacienții coronarieni

post-PCI care administrează aspirină și clopidogrel. Studiul a realizat, în premieră, următoarele aspecte: 1) identificarea frecvențelor alelice ale CYP2C19 și fenotipurilor subiecților sănătoși în funcție de polimorfismul CYP2C19; 2) estimarea frecvențelor alelice ale CYP2C19 și fenotipurilor pacienților coronarieni post-PCI care administrează terapie dublă antiplachetară (aspirină+clopidogrel) în funcție de polimorfismul CYP2C19; 3) evaluarea factorilor de risc cardiovasculari, parametrilor clinici, paraclinici, ce pot influența terapia dublă antiplachetară (aspirină+clopidogrel) cu ajutorul scorurilor DAPT și PRECISE-DAPT în perioadă de 6-12 luni; 4) abordarea evenimentelor majore ischemice acute și de sângerare în perioadă de 6-12 luni ale pacienților post-PCI care administrează terapie dublă antiplachetară (aspirină+clopidogrel) în dependență de polimorfismul CYP2C19; 5) crearea *Modelului de predicție a evenimentelor majore ischemice acute la pacienții coronarieni post-PCI care administrează terapie dublă antiplachetară (aspirină+clopidogrel)* și 6) elaborarea *Modelului predictiv a evenimentelor de sângerare în perioadă de 6-12 luni la pacienții coronarieni post-PCI care administrează terapie dublă antiplachetară (aspirină+clopidogrel)*. Aceste realizări reprezintă un pas important în direcția personalizării tratamentului și înțelegerii mai profunde a modului în care polimorfismul genetic al CYP2C19 poate influența răspunsul la terapia dublă antiplachetară al pacienților cu afecțiuni coronariene post-PCI.

Semnificația teoretică a cercetării este evidentă în contextul evidențierii variabilității interindividuale a răspunsului la clopidogrel și a evenimentelor trombotice recurente după intervenția coronariană percutanată. Variația genetică a CYP2C19 a fost identificată ca un factor determinant în hiporăspunsul la acest agent antiplachetar. Rezultatele obținute sprijină și confirmă datele conceptului teoretic existent în literatură. Prin demonstrarea avantajelor medicinei personalizate, studiul aduce o contribuție semnificativă la înțelegerea modului în care variabilitatea genetică poate influența eficacitatea tratamentului antiplachetar la pacienții care au beneficiat de PCI cu implantare de stent farmacologic. Cercetarea subliniază și confirmă datele existente în literatură cu privire la variabilitatea răspunsului la clopidogrel și riscul de evenimente trombotice recurente după PCI. Variabilitatea genetică a CYP2C19 este identificată ca unul dintre factorii principali responsabili pentru hiporăspunsul la clopidogrel. Această identificare adaugă o dimensiune esențială în înțelegerea individualizată a răspunsului la tratament. Rezultatele studiului vin în susținerea ideii de medicină personalizată, subliniind importanța adaptării tratamentului antiplachetar în funcție de caracteristicile genetice ale fiecărui pacient. Prin evidențierea avantajelor medicinei personalizate, cercetarea subliniază importanța acestei abordări în prevenirea eșecului tratamentului antiplachetar la pacienții post-PCI cu implantare de DES.

Valoarea aplicativă a cercetării este semnificativă și se reflectă în mai multe aspecte practice și clinice:

1. Elaborarea *Modelului de predicție a evenimentelor majore ischemice acute la pacienții coronarieni post-PCI care administrează DAPT (aspirină+clopidogrel)*. Utilizarea regresiei multivariate pentru dezvoltarea unui model de predicție aduce un instrument util în identificarea pacienților coronarieni post-PCI care administrează terapie antiplachetară duală. Acest model se bazează pe fenotipul de metabolizator lent-intermediar, prezența în antecedente a infarctului miocardic vechi, circumferința abdominală și lungimea stentului pe leziune. Clinicienii pot utiliza acest model pentru a estima riscul fiecărui pacient în parte.
2. Dezvoltarea *Modelului predictiv a evenimentelor de sângerare pe o perioadă de 6-12 luni* adaugă o dimensiune crucială în gestionarea terapiei duble antiplachetare. Acest model se bazează pe fenotipul de metabolizator rapid-ultrarapid și valoarea hemoglobinei la diferite etape ale asistenței medicale. Clinicienii pot utiliza aceste informații pentru a personaliza și ajusta terapia antiplachetară, minimizând riscul de sângerare.
3. Recomandări pentru integrarea genotipării în fișa medicală electronică: propunerea genotipării CYP2C19 și includerea fenotipului persoanei în fișa medicală electronică reprezintă o recomandare importantă. Aceasta permite clinicienilor să aibă acces rapid la informații genetice relevante în procesul de luare a deciziilor, în special atunci când se ia în considerare revascularizarea prin PCI cu implantare de stent farmacologic.
4. Recomandări pentru genotiparea CYP2C19 în situații specifice: recomandarea genotipării CYP2C19 pentru pacienții cu sindrom coronarian acut cu risc crescut de ischemie și sângerare, care necesită terapie antiplachetară personalizată înaintea începerii tratamentului cu clopidogrel, oferă o abordare orientată către pacient în managementul acestor cazuri complexe.

Prin aceste recomandări și modele predictive, cercetarea contribuie la o practică medicală mai eficientă și personalizată, având un impact semnificativ asupra managementului pacienților coronarieni post-PCI și a deciziilor clinice în contextul terapiei antiplachetare duală.

Implementarea rezultatelor

Rezultatele științifice au fost implementate în Departamentul de Cardiologie Intervențională și Chirurgie Endovasculară IMSP SCM “Sf. Treime”, secția cardiochirurgie și reabilitare cardiacă IMSP Institutul de Cardiologie.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele esențiale au fost comunicate și discutate la diverse evenimente științifice de nivel național și internațional: 7th Intern. Medical Congress for Students and Young Doctors “MedEspera” (Chisinau, 2018), Congresul internațional “Pregătim viitorul promovând excelența”

(Iași, 2019), Conferința științifică anuală, consacrată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 15-18 octombrie 2018), Conferința științifică anuală, consacrată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 15-18 octombrie 2019), Al 58-lea Congres al Societății Române de Cardiologie (Sinaia, România, 2019), 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering – Proceedings of ICNBME-2023 (Chisinau, Moldova, September 20–23, 2023).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Departamentului de Medicină Internă, Disciplina Sinteze Clinice, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr.3 din 09 octombrie 2023) și Seminarului Științific de profil 321.03. Cardiologie (proces verbal nr.4 din 22 noiembrie 2023).

Publicații la tema tezei. Materialele studiului au fost reflectate 16 publicații științifice dintre care: 10 articole, inclusiv 3 articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale, 6 articole – categoria B, 1 articol – categoria C, rezumate – 6 în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale. Din totalul publicațiilor 2 articole sunt fără coautori.

Sumarul compartimentelor tezei

În compartimentul ”**Introducere**” se conturează contextul actual și importanța temei studiului, evidențiind reperele ce susțin necesitatea cercetării. Scopul și obiectivele cercetării sunt definite, iar în mod distinct sunt expuse noutatea științifică, importanța teoretică, valoarea aplicativă și modalitățile de validare a rezultatelor.

În **primul capitol** al lucrării, am realizat o sinteză a informațiilor relevante extrase din literatura de specialitate cu privire la tratamentul antiagregant aplicat pacienților care au beneficiat de intervenții coronariene percutane cu implantare de stent farmacologic, cu accent pe identificarea hiporăspunsului la tratamentul cu clopidogrel în cadrul schemei de dublă terapie antiplachetară. Am acoperit aspecte epidemiologice esențiale, explorând atât factorii genetici, cât și cei nongenetici care contribuie la apariția fenomenului de hiporăspuns la clopidogrel. Un focus deosebit s-a pus pe analiza impactului polimorfismului CYP2C19 asupra răspunsului la clopidogrel, evidențiind metodele de gestionare în situația identificării pacienților cu alele cu pierdere de funcție. Am investigat în detaliu rezultatele mai multor studii clinice (trialuri) care au demonstrat beneficiile administrării unei duble terapii antiagregante personalizate în funcție de genotip. Prin adaptarea tratamentului antiplachetar la specificul genotipului individual, s-a evidențiat un echilibru delicat între reducerea riscului de evenimente ischemice majore și minimizarea riscului de evenimente de sângerare asociate. Acest capitol reprezintă o analiză exhaustivă a literaturii de specialitate, evidențiind progresele și direcțiile relevante în domeniul tratamentului antiagregant în contextul intervențiilor coronariene percutane cu implantare de stent

farmacologic, oferind o perspectivă detaliată asupra provocărilor și soluțiilor personalizate în gestionarea pacienților coronarieni.

În cadrul **Capitolului 2** al studiului, am detaliat *design*-ul acestuia, inclusiv criteriile riguroase de includere și excludere pentru selecția participanților în cercetare. Am prezentat detaliat investigațiile instrumentale și de laborator utilizate în procesul de colectare a datelor, evidențiind aspectele tehnice esențiale și etapele genotipării materialului biologic pentru identificarea polimorfismului CYP2C19. Am expus compoziția lotului general de pacienți inclus în studiu și modul în care aceștia au fost repartizați în subploturi de studiu în funcție de polimorfismul CYP2C19. Am descris în amănunt instrumentele de bază utilizate în calcularea riscului hemoragic și ischemic, precum și în determinarea duratei optime a terapiei antiplachetare pentru pacienții care au beneficiat de intervenție coronariană percutană pentru sindromul coronarian acut. De asemenea, am detaliat metodele de evaluare aplicate pacienților incluși în studiu la intervalul de 6-12 luni de tratament cu terapie dublă antiplachetară. Am prezentat modalitatea de procesare statistică a datelor obținute, subliniind rigurozitatea și obiectivitatea analizei, astfel încât să furnizăm rezultate valide și semnificative în contextul cercetării efectuate. Această secțiune asigură o înțelegere clară a metodologiei studiului și a pașilor critici implicați în desfășurarea cercetării.

În **Capitolul 3** al studiului, am detaliat caracteristicile clinice ale pacienților incluși atât în lotul general de cercetare, cât și în subploturile de cercetare, luând în considerare criteriile de repartizare în funcție de polimorfismul genei CYP2C19 și statutul de metabolizator al clopidogrelului: lent/intermediar, normal și rapid/ultrarapid. Această secțiune a fost concepută pentru a oferi o imagine detaliată a profilului clinic al pacienților implicați în studiu, evidențiind aspecte relevante și particularități în funcție de variabilitatea genotipică și de răspunsul la tratamentul cu clopidogrel. Am analizat rezultatele obținute în ceea ce privește evoluția clinică a pacienților, descriind și interpretând aceste date în contextul polimorfismului genei CYP2C19 și al statusului de metabolizator al clopidogrelului. Am pus accent pe diferențele semnificative observate între categoriile de metabolizatori, evidențiind astfel impactul direct al polimorfismului asupra evoluției clinice a pacienților care au suferit intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic. Această analiză a oferit informații importante privind asocierea dintre genotip și fenotip în cadrul studiului nostru, contribuind la o mai bună înțelegere a relației dintre caracteristicile genetice individuale și răspunsul la terapia antiplachetară la pacienții coronarieni.

În **Capitolul 4** al studiului, am analizat și prezentat punctele finale relevante în evoluția pacienților coronarieni care au administrat terapie dublă antiplachetară cu aspirină și clopidogrel

în perioada de 6-12 luni de la revascularizarea miocardică prin intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic activ. Am inclus și corelat aceste date cu fenotipul CYP2C19, evidențiind astfel impactul polimorfismului genetic asupra punctelor finale înregistrate. Punctele finale analizate au inclus moartea cardiovasculară, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, tromboza de stent definită, angina agravată, revascularizarea repetată și evenimente de sângerare. Am detaliat modelele de predicție elaborate pentru evenimentele ischemice și de sângerare la pacienții coronarieni care au administrat terapia dublă antiplachetară (aspirină+clopidogrel), având în vedere fenotipul CYP2C19. Această secțiune a furnizat o imagine clară și comprehensivă a rezultatelor obținute, permițând înțelegerea detaliată a impactului polimorfismului genetic asupra evoluției pacienților și a evenimentelor relevante în contextul terapiei antiplachetare. Modelele de predicție au adus o contribuție semnificativă la înțelegerea variabilității răspunsului individual la tratamentul antiplachetar, ajutând la identificarea pacienților cu risc crescut și optimizarea strategiilor terapeutice.

Sinteza rezultatelor obținute cuprinde o interpretare și confruntare concludentă a datelor obținute în contiguitate cu rezultatele altor studii în domeniu.

În **Concluzii generale** și **Recomandări** sunt prezentate concluziile finale bazate pe rezultatele obținute, precum și formulate recomandările practice.

Cuvinte-cheie: Dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu clopidogrel și aspirină, polimorfismele genei CYP2C19, intervenție coronariană percutană (PCI).

1. TRATAMENTUL ANTIPLACHETAR DUPĂ INTERVENȚIA CORONARIANĂ PERCUTANĂ

Intervenția coronariană percutană (PCI) reprezintă strategia predominantă de revascularizare pentru pacienții cu stenoze coronariene limitatoare de flux și este considerată cea mai modernă și larg utilizată metodă în tratamentul bolilor arterelor coronariene [8]. Baza tratamentului medical al pacienților coronarieni supuși intervenției coronariene percutane cu implantare de stent farmacologic, menită să asigure permeabilitatea stentului și să prevină evenimentele ischemice recurente, constă în dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral al receptorilor plachetari P2Y₁₂ pentru adenosin 5'-difosfat (ADP) [19,20].

1.1 Durata terapiei duble antiplachetare după PCI

Cu scopul de a personaliza tratamentul antiplachetar și a deplasa echilibrul în favoarea diminuării complicațiilor, până în prezent, au fost elaborate mai multe scoruri clinice validate în populații mari de pacienți cu boală coronariană și recomandate de ghiduri pentru a evalua riscul de sângerare și a individualiza tipul și durata terapiei antitrombotice după PCI [21].

La pacienții cu sindrom coronarian acut tratați prin implantare de stent, dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor de P2Y₁₂ este recomandată pentru 12 luni. Cu toate acestea, în anumite situații clinice, durata standard poate fi redusă la mai puțin de 12 luni sau prelungită la peste 12 luni. La cei cu boală coronariană stabilă și stentați, DAPT este recomandată pentru 6 luni, indiferent de tipul de stent. Similar, în anumite situații clinice, durata DAPT poate fi scurtată la mai puțin de 6 luni sau extinsă la peste 6 luni [6,8,22].

Utilizarea DAPT necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc. O durată mai lungă a DAPT duce la scăderea riscului ischemic, în comparație cu o durată mai scurtă, în schimbul unui risc crescut de sângerare. În general, DAPT de durată mai scurtă poate fi luată în considerare pentru pacienții cu risc hemoragic înalt și cu un risc ischemic mic, iar DAPT cu o durată mai lungă poate fi rezonabilă pentru pacienții cu risc ischemic mai mare și risc hemoragic mic [23]. În plus, Consortiumul de Cercetare Academică (ARC) a definit riscul crescut de sângerare (HBR) folosind criteriile clinice validate care informează asupra deciziilor clinice. Aceste criterii clinice pot fi utilizate pentru a identifica pacienții cu risc crescut de sângerare conform definiției ARC-HBR și pentru a ghida deciziile privind terapia antiplachetară și anticoagulantă pentru acești pacienți. Riscul crescut de sângerare este definit ca un risc de sângerare BARC 3 sau 5 de $\geq 4\%$ la 1 an sau un risc de hemoragie intracraniană de $\geq 1\%$ la 1 an, HBR = ≥ 1 criteriu major sau ≥ 2 criterii minore [24].

Tabelul 1.1. Listă de criterii clinice pentru definirea pacienților cu risc crescut de sângerare conform *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR)* [24]

<p>Crite- rii mi- nore</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Vârsta ≥ 75 ani; ✓ Insuficiența renală moderată (eRFG, 30-59 ml/min/1.73 m²); ✓ Hemoglobina 11-12.9 g/dl pentru bărbați sau 11-11.9 g/dl pentru femei; ✓ Sângerare spontană care a necesitat spitalizare și/sau transfuzie în ultimele 12 luni, care nu îndeplinește criteriul major; ✓ Orice accident ischemic cerebral în orice moment, care nu îndeplinește criteriul major; ✓ Utilizarea cronică a medicamentelor antiinflamatoare nonsteroidiene orale sau a corticosteroizilor;
<p>Crite- rii ma- jore</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Insuficiență renală severă sau stadiul terminal a insuficienței renale (eRFG <30 ml/min/1.73 m²); ✓ Ciroza hepatică cu hipertensiune portală; ✓ Malignitate activă (cu excepția cancerului de piele non-melanom) în ultimele 12 luni; ✓ Hemoglobina <11 g/dl; ✓ Trombocitopenie moderată sau severă (număr de trombocite <100 × 10⁹/l); ✓ Hemoragie intracraniană spontană în antecedente; ✓ Hemoragie intracraniană traumatică în ultimele 12 luni; ✓ Prezența unei malformații arteriovenoase cerebrale; ✓ Accident ischemic cerebral moderat sau sever în ultimele 6 luni; ✓ Diateza hemoragică cronică; ✓ Sângerare spontană care a necesitat spitalizare și/sau transfuzie în ultimele 6 luni sau în orice moment, în caz de recurență; ✓ Utilizarea anticipată a anticoagulantului oral pe termen lung; ✓ Intervenție chirurgicală majoră care nu poate fi amânată în timp ce pacientul este sub terapie antiplachetară duală; ✓ Intervenție chirurgicală majoră recentă sau traumatism major în ultimele 30 de zile înainte de intervenția coronariană percutanată.

Ghidurile ESC privind sindroamele coronariene cronice (SCC) enumeră, de asemenea, un set de criterii pentru risc crescut de sângerare [23], care sunt rezumate în tabelul 1.2.

Tabelul 1.2. Criterii pentru risc crescut de sângerare conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie privind sindroamele coronariene cronice, 2019 [23]

Predictori ai riscului crescut de sângerare:
✓ Antecedente anterioare de hemoragie intracerebrală sau accident ischemic cerebral;
✓ Antecedente de alte patologii intracraniene;
✓ Sângerare gastrointestinală recentă sau anemie din cauza unei posibile pierderi de sânge gastrointestinale;
✓ Alte patologii gastrointestinale asociate cu risc crescut de sângerare;
✓ Insuficiență hepatică;
✓ Diateza hemoragică sau coagulopatie;
✓ Vârsta extrem de înaintată sau fragilitate;
✓ Insuficiență renală care necesită dializă sau cu eRFG <15 ml/min/1.73 m ² .

În ghidurile ESC/EACTS pentru revacularizarea miocardică din 2018, s-au descris factorii de risc care pot crește riscul evenimentelor ischemice după PCI, aceștia fiind enumerați în tabelul 1.3.

Tabelul 1.3. Factori care cresc riscul de evenimente ischemice recurente conform ghidurilor ESC/EACTS privind revascularizarea miocardică, 2018 [8]

Predictori ai riscului crescut de apariție a evenimentelor ischemice după PCI:
✓ Tromboza stentului anterioară în timpul terapiei antiplachetare adecvate;
✓ Stentarea ultimei artere coronariene păstrate;
✓ Boală multivasculară difuză, în special la pacienții diabetici;
✓ Insuficiență renală cronică (clearance-ul creatininei <60 ml/min/1.73 m ²);
✓ Cel puțin trei stenturi implantate;
✓ Cel puțin trei leziuni tratate;
✓ Bifurcație cu două stenturi implantate;
✓ Lungime totală stentată >60 mm;
✓ Tratamentul unei ocluzii totale cronice;
✓ Antecedente de infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST.

Este important să se realizeze o evaluare detaliată a riscului ischemic pentru fiecare pacient în parte, pentru a selecta cea mai potrivită strategie antiplachetară și pentru a preveni evenimentele ischemice după PCI. Factorii care cresc riscul ischemic și pot favoriza DAPT de durată mai lungă,

enumerați în ghidurile ESC pentru sindroamele coronariene cronice și pentru sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST sunt enumerați în tabelul 1.4.

**Tabelul 1.4. Factorii de risc ischemic bazat pe ghidurile ESC privind SCC (2019),
modificați în ghidurile ESC privind NSTE-SCA, 2020 [25]**

Risc înalt	<p>Factorii clinici:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diabet zaharat necesitând tratament medicamentos; ✓ Antecedente de infarct miocardic recurent; ✓ Boală coronariană multivasculară; ✓ Boală polivasculară (boală coronariană ischemică + boală arterială periferică); ✓ Boală coronariană prematură (<45 de ani) sau accelerată (o nouă leziune într-un interval de 2 ani); ✓ Boală inflamatorie sistemică concomitentă (HIV, lupus eritematos sistemic, artrită); ✓ Boală renală cronică cu eRFG între 15 și 59 ml/min/1.73 m². <p>Factori procedurali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cel puțin trei stenturi implantate; ✓ Cel puțin trei leziuni tratate; ✓ Lungime totală a stenturilor >60 mm; ✓ Antecedente de revascularizare complexă (stentarea trunchiului coronar stâng, arterei descendente anterioare proximale sau a ultimei artere coronariene păstrate; implantarea necorespunzătoare a stentului; bifurcație cu cel puțin două stenturi implantate; tratamentul ocluziei totale cronice); ✓ Tromboză de stent anterioară în timpul terapiei antiplachetare adecvate.
Risc moderat	<p>Factori clinici:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diabet zaharat necesitând tratament medicamentos; ✓ Antecedente de infarct miocardic recurent; ✓ Boală polivasculară; ✓ Boală renală cronică cu eRFG între 15 și 59 ml/min/1.73 m².

Este acum posibilă reducerea duratei terapiei duble antiplachetare (DAPT) prin utilizarea platformelor de calcul al raportului risc/beneficiu pentru stenturile cu eliberare de medicamente (DES) de ultimă generație.

Instrumentul de evaluare a duratei DAPT – scorul PRECISE-DAPT (*Predicting Bleeding Complications in Patients Subgoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy*), dezvoltat pentru a prezice riscul de sângerare la pacienții tratați cu DAPT după PCI include 5 parametri: vârsta, numărul leucocitelor, nivelul hemoglobinei, clearance-ul creatininei și antecedente de sângerare spontană. Un scor înalt PRECISE-DAPT de ≥ 25 puncte înseamnă un risc ridicat de sângerare și un beneficiu potențial din durata scurtă a DAPT [26,27].

Tabelul 1.5. Scoruri de risc validate pentru luarea deciziei în terapia duală antiplachetară, conform Ghidului ESC din 2017 [30,31]

	Scorul PRECISE-DAPT	Scorul DAPT
Aplicabilitate	În spital	După 1 an de DAPT fără apariția sângerărilor
Durata DAPT Strategii evaluate	DAPT scurtă (3-6 luni) vs DAPT standard/de lungă durată (12-24 luni)	DAPT standard (12 luni) vs DAPT de lungă durată (30 luni)
Număr parametri	5	9
Parametri	Hemoglobina; Leucocite; Clearance-ul creatininei; Vârsta; Sângerare în antecedente.	Vârsta; Fumat; Diabet zaharat; Infarct miocardic la momentul prezentării; PCI sau infarct miocardic în antecedente; Paclitaxel-eluting stent; Stent cu diametru <3 mm; ICC sau FEVS <30%; Stent pe graft venos.
Limitele de variație ale scorului	0-100 puncte	2 până la 10 puncte
Valoare cut-off sugerată pentru stabilirea deciziei	Scor ≥ 25 puncte, DAPT scurtă Scor <25 puncte, DAPT standard/de lungă durată	Scor ≥ 2 puncte, DAPT de lungă durată Scor <2 puncte, DAPT standard
Calculator	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

Notă: ICC – insuficiență cardiacă congestivă; FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng; PRECISE-DAPT – PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual AntiPlatelet Therapy (prevenirea complicațiilor hemoragice la pacienții cu implant de stent și terapie dublă antiplachetară consecutivă).

Scorul DAPT este recomandat de ghidul european cu scopul de predicție a evenimentelor ischemice și include 9 parametri: vârsta, insuficiență cardiacă congestivă/FEVS redusă, infarct miocardic la prezentare, infarct miocardic sau PCI în antecedente, diabet zaharat, diametrul stentului <3 mm, fumatul și prezența stentului cu eluție de paclitaxel. Un scor DAPT ≥ 2 puncte la

pacienții care au primit un curs de 12 luni de DAPT fără a prezenta evenimente ischemice sau hemoragice favorizează prelungirea la 30 de luni, tabelul 1.5 [28,29].

Durata optimă a DAPT este încă o problemă de dezbatere. *Hong SJ. și colab.* au efectuat un studiu randomizat unde s-a evaluat ipoteza conform căreia DAPT de 1 lună urmată de monoterapie cu aspirină după implantarea de stenturi acoperite cu medicamente fără polimeri nu este inferioară față de DAPT de 6 până la 12 luni după PCI cu implantare de DES cu polimer biodegradabil pentru rezultatul compozit de 1 an al evenimentelor cardiovasculare ischemice sau sângerări. În studiu au fost incluși 3 020 pacienți cu diagnosticul angină stabilă sau instabilă cu leziuni coronariene necomplexe. Obiectivul principal a apărut la 5.9% pacienți din grupul cu DAPT de 1 lună și la 6.5% din grupul cu DAPT de 6 până la 12 luni. Apariția sângerărilor majore nu a fost diferită (1.7% vs 2.5%; $p=0.136$). Nu a existat nicio diferență în apariția trombozei de stent (0.7% vs 0.8%; $p=0.842$) [32].

O meta-analiză efectuată de *Costa F. și colab.* au evaluat impactul unui regim DAPT abreviat la pacienții cu risc crescut de sângerare. Au fost incluse un total de 11 studii, inclusiv 9006 pacienți. DAPT abreviat a redus sângerările non-majore (RR: 0.76, 95% IC 0.61, 0.94; $I^2=28\%$, sângerare majoră (RR: 0.80, 95% CI 0.64, 0.99, $I^2=0\%$) și mortalitate cardiovasculară (RR: 0.79, 95% CI 0.65, 0.95, $I^2=0\%$), comparativ cu DAPT standard. Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză, evenimentele cardiovasculare adverse majore, infarctul miocardic sau tromboza stentului [33].

1.2 Alegerea inhibitorului P2Y₁₂

Ghidurile de practică clinică, pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore (MACE), cum ar fi decesul, tromboza de stent, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral recomandă inhibitorul de receptor de P2Y₁₂ clopidogrel pentru procedurile de stentare electivă, iar după SCA, inhibitori P2Y₁₂ mai potenți ca: prasugrelul sau ticagrelorul față de clopidogrel, iar clopidogrelul ar trebui utilizat în cazul, în care prasugrel și ticagrelor nu sunt disponibile, nu pot fi tolerate sau sunt contraindicate și poate fi luat în considerare la pacienții mai în vârstă de 70-80 de ani [8,9]. Figura 1 sumarizează medicația antiagregantă utilizată la pacienții cu boală coronariană stabilă și SCA care au fost supuși revascularizării miocardice prin PCI.

Pentru pacienții cu SCA supuși intervenției coronariene percutane se recomandă:

- Prasugrel, la pacienții fără tratament cu inhibitori P2Y₁₂ (60 mg doză de încărcare, apoi 10 mg/zi doză de întreținere) pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 60 kg și vârstă < 75 ani. Pentru pacienții cu vârstă ≥ 75 de ani sau cu o greutate corporală < 60 kg, doza de întreținere recomandată este de 5 mg pe zi, clasa de recomandări I, nivel de evidență A;

- Ticagrelor, indiferent de tratamentul anterior cu inhibitor P2Y₁₂ (180 mg doză de încărcare, 90 mg x 2 ori pe zi doza de întreținere), clasa de recomandări I, nivel de evidență A;
- Clopidogrel (600 mg doza de încărcare, 75 mg doza zilnică) numai atunci când prasugrelul sau ticagrelorul nu sunt disponibile sau sunt contraindicate, clasa de recomandări I, nivel de evidență B [34].

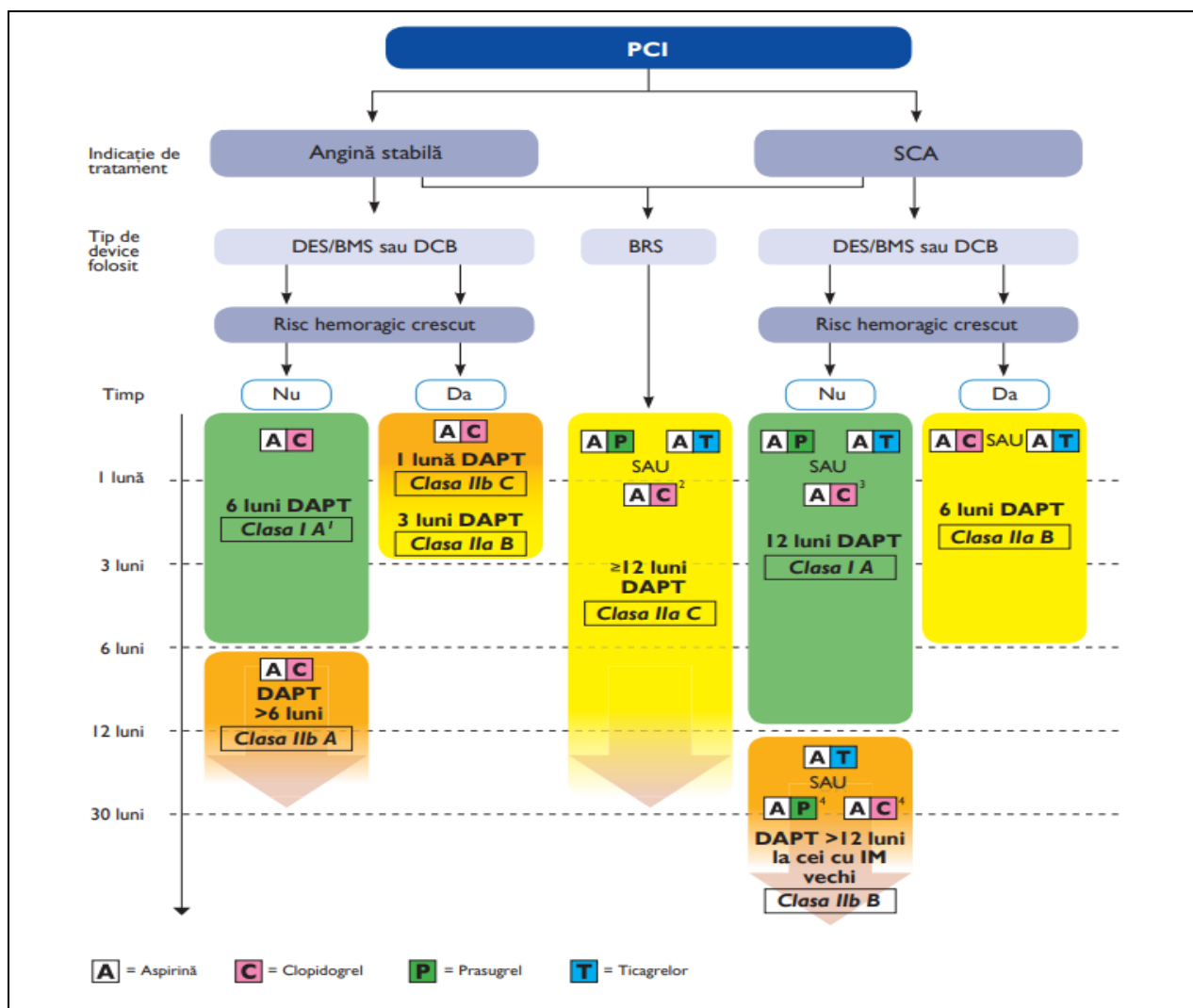


Figura 1.1. Algoritm pentru terapia antiplachetară dublă la pacienții cu intervenție coronariană percutană, conform Ghidului ESC 2017 [9]

Notă. SCA – sindrom coronarian acut; BMS – stent metalic; BRS – stent bioresorbabil; DCB – balon acoperit cu substanțe active; DES – stent farmacologic activ; PCI – intervenție coronariană percutană.

Totuși, dintre cei trei inhibitori majori P2Y₁₂ disponibili în prezent, clopidogrelul rămâne a fi cel mai utilizat agent antiplachetar, datorită costului scăzut, disponibilității și a modalității ușoare de utilizare [35]. Beneficiul dublei antiagregări cu clopidogrel, în comparație cu aspirina în monoterapie a fost demonstrat în 35 de studii clinice randomizate, ce au inclus 225 000 pacienți, inclusiv studiile: CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*) [36], PCI-

CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events PCI Subgroup*) [37], COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*) [38] și altele.

Yusuf S. și colab. au constatat că utilizarea aspirinei în combinație cu clopidogrelul la pacienții cu SCA poate reduce evenimentele coronariene adverse cu 20% [16].

1.3 Clopidogrelul ca antiagregant

Clopidogrelul este un antiplachetar din grupa tienopiridinelor, care în ficat se transformă în substanță activă, ce inhibă în mod ireversibil fixarea adenozindifosfatului (ADP) pe receptorii plachetelor sangvine și face imposibilă agregarea plachetară [39]. Acest agent antiagregant este metabolizat prin două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze și cealaltă mediată de enzimele citocromului P450. După absorbția clopidogrelului în intestin, 85% este hidrolizat de carboxilesterază 1 (CES1) la metaboliți inactivi și excretat în urină sau fecale. Restul 15% din clopidogrel este supus activării metabolice în două etape în ficat. Prima etapă oxidativă implică inserarea unui atom de oxigen în clopidogrel cu participarea CYP2C19 și într-o măsură mai mică CYP1A2 și CYP2B6, cu formarea unui metabolit intermediar (2-oxo-clopidogrel) – un metabolit de tiolactonă. A doua etapă de oxidare implică bioactivarea suplimentară a metabolitului de tiolactonă de către de CYP2C19, CYP2C9, CYP2C9, CYP2C9, 6 și CYP3A24B cu producerea metabolitului activ, ce se leagă la receptorul plachetar P2Y₁₂ pentru a inhiba ireversibil activarea și agregarea plachetelor, figura 1.2 [34, 40].

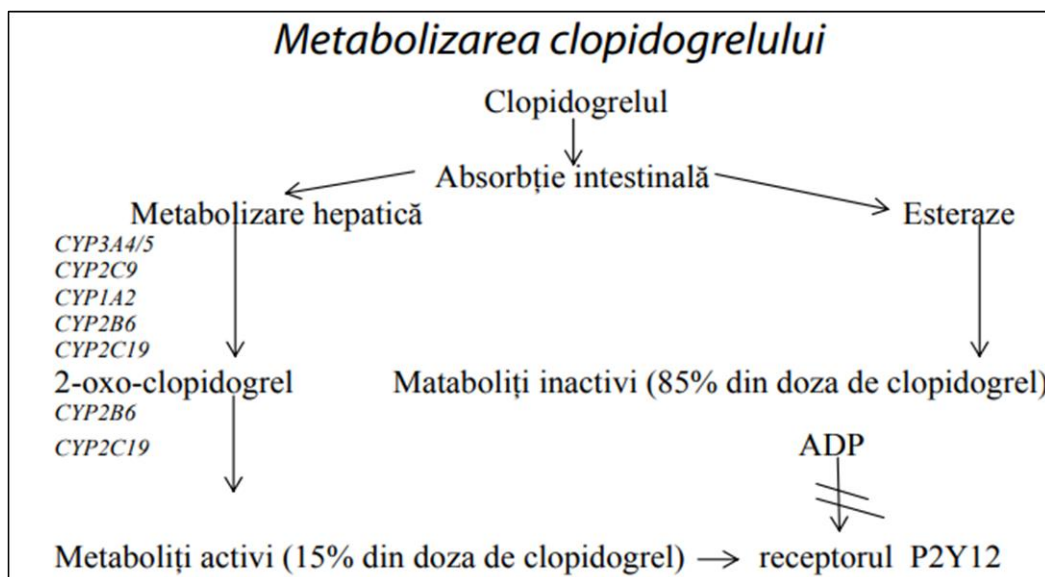


Figura 1.2 Metabolizarea clopidogrelului [41]

1.4 Hiporăspunsul la clopidogrel în cadrul dublei terapii antiplachetare

În ciuda eficacității clinice dovedite a terapiei standard, fie în monoterapie sau în asocieră cu aspirină, unii pacienți pot dezvolta evenimente ischemice recurente, precum tromboza de stent,

infarctul miocardic în timpul tratamentului cu clopidogrel. Unul din motivele apariției acestor complicații este hiporăspunsul/rezistența la clopidogrel, demonstrată în numeroase studii: *Muller și colab.* (2003) au constatat că 4.7% dintre pacienții care administrează clopidogrel după PCI au rate scăzute de inhibare a trombocitelor, ceea ce este asociat cu un risc crescut de tromboză clinică [42].

Hiporăspunsul la clopidogrel a fost arătat de *Templin C. și colab.*, 2006 [43]; *Sulimov V. A.*, 2012 [44]; *Maximov D. și colab.*, 2011 [45]; *Braga da Silva F. și colab.*, 2012 [46]. Conform rapoartelor din literatură, incidența rezistenței la clopidogrel în țările occidentale este de 5% până la 44%, în timp ce în populațiile asiatice, aceasta poate fi de la 20 până la 65% [47-49].

Tromboza de stent (TS) este mai puțin frecventă, dar constituie cea mai temută complicație după PCI. Incidența sa este acum mai mică de 1% în decursul primului an de la stentare, datorită apariției și folosirii pe larg a stenturilor farmacologice (DES) de generație nouă. Cu toate acestea, în ciuda unei incidențe atât de scăzute a TS, aceasta nu trebuie subestimată, deoarece consecințele ei sunt foarte grave, având ca rezultat infarctul miocardic cu unda Q și chiar moartea cardiacă subită. Cauzele trombozei de stent sunt multiple și diverse, ținând de pacient, de tehnica implantării, de leziunile coronariene, dar și de tipul stentului [50]. Aceste evenimente nedorite sunt mai frecvente la pacientul diabetic, cu boală cronică renală, cu disfuncție de ventricul stâng, cu polimorfisme a genei CYP2C19, la pacientul care întrerupe prematur dubla terapie antiagregantă, în leziunile complexe: calcificate, leziuni lungi, bifurcații [27,51].

Factori nongenetici care influențează răspunsul la clopidogrel

Datele unor studii sugerează că vârsta și obezitatea au avut o influență semnificativă asupra răspunsului la clopidogrel [52,53]. Indicele masei corporale (IMC) mare este asociat cu rezistența la clopidogrel la pacienții cu boală cardiacă ischemică [54]. *Puccini M. și colab.* au arătat că pacienții cu SCA și un $IMC \geq 25$ kg/m² au o reactivitate mai mare a trombocitelor în timpul tratamentului cu DAPT (cu aspirină și clopidogrel) decât cei cu un $IMC < 25$ kg/m² [55].

Pacienții diabetici au un efect antiplachetar slab al tratamentului cu clopidogrel în comparație cu pacienții nondiabetici. Când efectul antiagregant plachetar al clopidogrelului este influențat de diabet zaharat, se poate lua în considerare trecerea la agenți antiplachetari alternativi. *Sweeny JM. și colab.* au arătat că în timpul tratamentului cu ticagrelor în comparație cu clopidogrel, s-a obținut o inhibare mai rapidă a trombocitelor la pacienții cu diabet și fără diabet [56].

Boala renală cronică (BCR) pare să fie corelată cu rezistența la clopidogrel. *Wu Y. și colab.* au arătat asocierea apariției evenimentelor cardiovasculare adverse la pacienții cu boala renală cronică când sunt tratați cu clopidogrel. Comparativ cu pacienții ce au o funcție renală normală,

pacienții cu insuficiență renală cronică au avut un risc semnificativ mai mare de apariție a evenimentelor ischemice (RR 2.99, 95% IC 1.19 până la 7.53; $p < 0.00001$), infarct miocardic (RR 1.74, 95% IC 1.29, 2.33; $p = 0.0002$) și tromboză de stent (RR 2.98, 95% IC 1.42, 6.26; $p = 0.004$) [57]. Reactivitatea plachetară crescută (HPR) la clopidogrel și boala renală cronică (BCR) sunt recunoscute ca factori de risc puternici pentru rezultate adverse la pacienții cu boală coronariană care beneficiază de PCI. Acest fapt a fost arătat și de *Mangiacapra F. și colab.*, într-o altă meta-analiză care a cuprins 22 464 de pacienți [58].

Reducerea eficacității clopidogrelului poate fi influențată și de interacțiunea cu un alt medicament, în special cu cel, care interferează cu activitatea CYP2C19, enzima cheie implicată în metabolismul clopidogrelului. Este cunoscut faptul, că în metabolizarea clopidogrelului sunt implicate o varietate de izoenzime, dar cele mai importante sunt: CYP3A4 și CYP2C19, care contribuie la formarea metabolitului activ al clopidogrelului. Astfel, utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 și CYP2C19 poate afecta metabolismul clopidogrelului [59]. În afară de clopidogrel, calea metabolică CYP3A4 metabolizează și statinele, blocantele canalelor de calciu, în timp ce calea CYP2C19 metabolizează inhibitorii de pompă de protoni (IPP) [60]. Studiile clinice au constatat că inhibiția efectului antiplachetar a clopidogrelului este redusă la utilizarea simultană a IPP. Această utilizare combinată a fost asociată cu evenimente cardiace adverse semnificativ mai mari, cum ar fi evenimentele cardiovasculare majore adverse (MACE) și infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI) după PCI [61].

Factori genetici care influențează răspunsul la clopidogrel și polimorfismul CYP2C19

CYP2C19 reprezintă principala enzimă implicată direct în conversia clopidogrelului în metabolitul său activ [62,63]. Aceasta este o enzimă foarte polimorfă, cu mai mult de 35 de alele. Cele mai frecvente alele mutante ale CYP2C19 sunt: CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, și duc la o variabilitate substanțială între pacienții care administrează clopidogrelul ca agent antitrombotic. CYP2C19*2 și CYP2C19*3 nu sunt alele funcționale. Ele produc o enzimă inactivă din punct de vedere metabolic. CYP2C19*2 (rs4244285, c.681G>A) schimbă locul de îmbinare la joncțiunea intron 4/axon 5 și termină prematur traducerea proteinelor. CYP2C19*3 (rs4986893, c.636G>A) formează un codon prematur în axonul 4. CYP2C19*7 (rs12248560, -806C>T) este o alelă cu funcție crescută care îmbunătățește metabolismul clopidogrelului [64,65].

După cum este definit de *Consortiul de Implementare a Farmacogenomicii Clinice (CPIC)*, în baza alelelor CYP2C19 se identifică 5 fenotipuri majore: metabolizator ultrarapid (UM), metabolizator rapid (RM), metabolizator normal (NM), metabolizator intermediar (IM) și metabolizator lent (PM). Metabolizatorii normali ai CYP2C19 au două alele cu funcție normală (CYP2C19*1/*1), iar metabolizatorii intermediari (IM) CYP2C19 sunt caracterizați prin prezența

a unei alele cu funcție normală și o alele fără funcție (CYP2C19*1/*2). Date limitate sugerează că alela cu funcție crescută CYP2C19*17 nu poate compensa alelele fără funcție, cum ar fi CYP2C19*2, și astfel de diplotipuri, care conțin o alele fără funcție și o alele cu funcție crescută (CYP2C19*2/*17) sunt, de asemenea, definiți ca IM. Metabolizatorii lenți ai CYP2C19 sunt caracterizați prin prezența a două alele fără funcție (CYP2C19 *2/*3). Diplotipurile care conțin o alele cu funcție normală și una cu funcție crescută (CYP2C19*1/*17) sunt clasificate ca metabolizatori rapizi (RM), iar diplotipurile care conțin două alele cu funcție crescută (CYP2C19*17/*17) sunt clasificate ca metabolizatori ultrarapizi (UM) [66].

Metabolizatorii lenți de inhibitori ai receptorului P2Y12 (*2/*2 și *2/*3) și intermediari (*1/*2,*1/*3,*2/*17 și*3/*17) prezintă o activitate absentă sau redusă a enzimei hepatice, fiind numiți și rezistenți la clopidogrel, și asociindu-se cu afectarea bioactivării clopidogrelului, cu scăderea inhibării plachetare și cu risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) și tromboză de stent în comparație cu metabolizatorii normali după PCI pentru SCA [51,67,68]. Aceste afirmații sunt bazate pe numeroase studii retrospective.

Meta-analiză efectuată de *Mega JL. și colab.*, a evaluat impactul variantei genetice CYP2C19*2 asupra pacienților tratați cu clopidogrel. Meta-analiza a inclus date din 9 studii cu un total de 9 685 de pacienți cărora li s-a administrat clopidogrel (91.3% cu PCI și 54.5% cu sindrom coronarian acut). Rezultatele au indicat că pacienții purtători ai alelei CYP2C19*2 au un risc crescut de a experimenta evenimente cardiovasculare majore, cum ar fi decesul cardiovascular, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. S-a observat că: purtătorii unei alele CYP2C19 cu pierdere de funcție au avut un risc crescut de tromboză stent (HR, 2.67; 95% CI 1.69, 4.22; p<0.0001), iar purtătorii a două alele CYP2C19 cu pierdere de funcție au avut un risc și mai mare de tromboză stent (HR, 3.97; 95% CI 1.75, 9.02; p=0.001) [69].

Un alt grup de autori au evaluat impactul polimorfismului CYP2C19 asupra riscului de evenimente clinice adverse prin realizarea unei meta-analize care a inclus un total de 21 de studii și au implicat 23 035 de pacienți. Purtătorii alelei cu pierdere de funcție CYP2C19, s-au dovedit a avea un risc crescut de evenimente clinice adverse (OR 1.50, 95% CI 1.21, 1.87; p = 0.0003), infarct miocardic (OR 1.62, 95% CI 1.35, 1.95); p<0.00001), tromboză de stent (OR 2.08, 95% CI 1.67, 2.60; p<0.00001), accident vascular cerebral ischemic (OR 2.14, 95% CI 1.36, 3.38; p=0.001), dar nu a mortalității (p=0.500) și a evenimentelor hemoragice (p=0.930). Ei au concluzionat că polimorfismul CYP2C19 este asociat semnificativ cu riscul de evenimente clinice adverse la pacienții tratați cu clopidogrel [70].

O meta-analiză a studiilor privind farmacogenetica clopidogrelului, a obținut rezultate asemănătoare și a relevat faptul că prezența polimorfismului CYP2C19*2 crește semnificativ

riscul de complicații, cum ar fi mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic, tromboza stentului, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu [71].

În studiul *TRITON-TIMI 38*, pacienții care au administrat clopidogrel după PCI au prezentat un risc de trei ori mai mare de tromboză de stent, dacă au fost purtători ai unei alele CYP2C19 cu pierdere de funcție. Acești pacienți au avut o creștere cu 50% a riscului de a dezvolta un eveniment ischemic major (infarct miocardic, accident vascular cerebral și deces cardiovascular). A fost notat eșecul terapeutic chiar și atunci, când pacientul era purtător doar a unei alele cu pierdere de funcție [72]. Unele studii retrospective au raportat că portajul alelei CYP2C19*17 (c-806C>T; rs12248560) duce la creșterea răspunsului antiplachetar și la un risc crescut de sângerare [73-75]. Alte studii au arătat că nu s-a observat nicio diferență între evenimentele aterotrombotice sau cele hemoragice, când se compară metabolizatorii rapizi sau ultrarapizi cu metabolizatorii normali, tratați cu clopidogrel [76].

1.5 Terapia antiplachetară dublă bazată pe genotip

Având în vedere, că clopidogrelul este preparatul de elecție în combinație cu aspirina pentru persoanele care beneficiază de intervenție coronariană cu implantare de stent și este metabolizat hepatic de către CYP2C19 la un metabolit activ, iar eficacitatea acestuia este dependentă de polimorfismele CYP2C19 [28], în 2010, *Administrația Americană pentru Alimente și Medicamente (FDA)* a emis un avertisment cu privire la clopidogrel, referindu-se la faptul că 2% până la 14% dintre pacienți sunt metabolizatori lenți datorită variantelor alelice ale genei CYP2C19. Acești pacienți, având o metabolizare redusă a clopidogrelului, au un risc mai mare de dezvoltare a unui accident vascular cerebral, infarct miocardic sau deces în comparație cu pacienții care îl metabolizează în mod normal. În acest sens, *FDA* a recomandat luarea în considerare a terapiilor alternative la pacienții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2C19. Deoarece avertismentul din caseta *FDA* nu necesită testare genetică pentru a iniția terapia cu clopidogrel, dacă genotipul unui pacient nu este cunoscut, decizia de a efectua testarea CYP2C19 este la discreția clinicianului care tratează.

Fundația *American College of Cardiology, American Heart Association și Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare (ACCF/AHA/SCAI)* recomandă ca testarea genetică CYP2C19, cu utilizarea de prasugrel sau ticagrelor la pacienții cu fenotip de IM și PM ai CYP2C19, să poată fi luată în considerare la pacienți supuși PCI, care prezintă un risc crescut de rezultat slab din cauza inhibării inadecvate a trombocitelor (clasa de recomandare IIB, nivel de dovezi C) [10].

În domeniul bolilor cardiovasculare, farmacogenetica clopidogrelului a fost studiată pe larg.

Consořtiul de implementare a Farmacogeneticii Clinice (CPIC) a lansat recomandările terapeutice pentru DAPT cu tienopiridine la pacienții coronarieni cu SCA și PCI (tabelul 1.6). Acesta recomandă utilizarea terapiei alternative (prasugrel sau ticagrelor) pentru pacienții metabolizatori lenți sau intermediari în lipsa contraindicațiilor [66].

Tabelul 1.6. Terapia antiplachetară bazată pe statutul de metabolizare hepatică a clopidogrelului conform CPIC, 2022 [66]

Fenotip	Detalii fenotip	Exemple de diplotipuri CYP2C19	Recomandări terapeutice pentru clopidogrel în ACS/PCI
Metabolizator ultrarapid	Creșterea formării metabolitului activ al clopidogrelului; Activitate enzimatică normală sau crescută. Nu este asociat cu risc riscut de sângerare	*17/*17	Se recomandă utilizarea dozei standard de 75 mg/zi.
Metabolizator rapid	Formarea normală sau crescută a metabolitului activ al clopidogrelului; nu există o asociere cu un risc crescut de sângerare.	*1/*17	Se recomandă utilizarea dozei standard de 75 mg/zi.
Metabolizator normal	Activitate enzimatică normală. Formarea normală a metabolitului activ al clopidogrelului; reactivitatea trombocitelor în timpul tratamentului este normală.	*1/*1	Se recomandă utilizarea dozei standard de 75 mg/zi.
Metabolizator intermediar	Reducerea formării metabolitului activ al clopidogrelului; creșterea reactivității trombocitelor în timpul tratamentului; creșterea riscului de evenimente cardiace și cerebrovasculare adverse.	*1/*2 *1/*3 *2/*17	Se recomandă terapia alternativă antiplachetară recomandată dacă nu există contraindicații (de exemplu prasugrel, ticagrelor).
Metabolizator lent	Formare semnificativ redusă a metabolitului activ al clopidogrelului; creștere a reactivității trombocitelor în timpul tratamentului; creștere a riscului de evenimente cardiace și cerebrovasculare adverse.	*2/*2 *2/*3 *3/*3	Se recomandă terapia alternativă antiplachetară recomandată dacă nu există contraindicații (de exemplu prasugrel, ticagrelor).

Consořtiul de Implementare a Farmacogeneticii Clinice (CPIC) nu recomandă adaptarea pe scară largă a DAPT ghidată de CYP2C19 pentru toți pacienții, aceasta fiind limitată preponderant la pacienții cu SCA ce beneficiază de PCI [66].

Conform ghidului actualizat în 2018 al Grupului de Lucru Olandez de Farmacogenetică (DPWG), se recomandă utilizarea unei terapii antiplachetare alternative pentru persoanele identificate ca fiind metabolizatori intermediari (IM) sau metabolizatori lenți (PM) CYP2C19. Această recomandare se bazează probabil pe eficacitatea redusă a terapiilor standard antiplachetare la acești indivizi datorită profilurilor lor genetice de metabolism. Pentru metabolizatori intermediari CYP2C19, DPWG sugerează luarea în considerare a dublării dozei de întreținere de

clopidogrel la 150 mg/zi, după o doză inițială de încărcare de 600 mg. Această ajustare a dozei are ca scop compensarea activării metabolice reduse a clopidogrelului la IM, îmbunătățind potențial eficacitatea acestuia [77].

Luată împreună, ghidurile actuale de practică deschid ușa clinicienilor de a utiliza genotiparea CYP2C19 pentru a ghida deciziile de prescriere a antiagregantelor după PCI la pacienții selectați cu atenție și cu risc ischemic ridicat. Cu toate acestea, recomandările împotriva utilizării de rutină a testelor genetice au fost determinate de lipsa unor studii clinice mari controlate randomizat care demonstrează utilitatea clinică a unei strategii ghidate de genotip [78].

Cele mai eficiente tratamente antiplachetare pentru pacienții cu SCA, purtători de alele CYP2C19 cu pierdere de funcție, care sunt supuși PCI sunt până în prezent dezbătute și conflictuale.

Numeroase studii au urmărit eficacitatea și siguranța pentru acești pacienți tratați cu blocați mai potenți ai receptorilor P2Y₁₂ (de exemplu, prasugrel sau ticagrelor) față de clopidogrel.

În meta-analiza realizată de *Biswas M. și colab.*, care a inclus 16 132 de pacienți cu SCA supuși PCI, s-a demonstrat că la pacienții tratați cu prasugrel sau ticagrelor s-a redus semnificativ riscul de MACE (RR 0.58, 95% CI 0.45, 0.76; $p < 0.0001$) în comparație cu pacienții tratați cu clopidogrel purtători de alele CYP2C19 cu pierdere de funcție. Evenimentele de sângerare nu au fost găsite semnificativ diferite între aceste grupuri (RR 1.06, IC 95% 0.88, 1.28, $p = 0.55$) [79].

Tratamentul antiplachetar personalizat la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) sau supuși intervenției coronariene percutanate rămâne o provocare în practica clinică.

Mai multe studii clinice randomizate au examinat impactul terapiei antiplachetare ghidate de genotip asupra rezultatelor clinice. *Kheiri B. și colab.* au efectuat o meta-analiză ce a inclus treisprezece studii clinice randomizate, cu un total de 6 845 de pacienți, la care au evaluat terapia ghidată de genotip și/sau fenotip în boala coronariană tratată cu PCI. Rezultatele nu au arătat diferențe semnificative în ceea ce privește MACE între opțiunile de tratament (genotip ghidat vs. standard de îngrijire; OR 0.64; 95% CI 0.38, 1.05) și (fenotip vs standard de îngrijire; OR 0.93 95% CI 0.54, 1.37). În plus, nu au fost demonstrate diferențe semnificative în ceea ce privește evenimentele hemoragice genotip ghidat vs terapia standard (OR 0.73, 95% CI 0.45, 1.25) și fenotip vs terapia standard (OR 0.90, 95% CI 0.62, 1.39) [80].

O altă meta-analiză care a inclus opt studii randomizate controlate cu implicarea a 6 708 pacienți cu SCA supuși PCI a arătat că terapia antiplachetă ghidată de genotipul CYP2C19 a fost ușor superioară terapiei antiplachetare convenționale în reducerea riscului de MACE (RR 0.71, 95% IC 0.51, 0.98), $p = 0.04$. Incidența hemoragiilor majore/minore au fost comparabile între cele două grupuri. La pacienții cu SCA și PCI, terapia antiplachetă ghidată de genotipul CYP2C19 a

prezentat beneficii față de terapia antiagregantă convențională în reducerea riscului de MACE și infarct miocardic, fără a crește riscul de sângerare [81].

Jun L. și colab. au efectuat o meta-analiză în care au fost incluse 9 studii (5 RCT și 4 non-RCT) și un total de 3 377 de pacienți, în care strategia antiplachetară cu inhibitorului P2Y₁₂ ghidat de genotip a fost comparată cu strategia standard la pacienții cu SCA supuși PCI. Obiectivele au fost reactivitatea plachetară ridicată la tratament (HTPR), evenimente cardiovasculare adverse majore, inclusiv mortalitatea de orice cauză, infarct miocardic, tromboză de stent, accident vascular cerebral, revascularizare a vasului țintă și sângerările majore [82]. S-a concluzionat că tratamentul antiplachetar ghidat de genotip ar putea scădea riscurile de HTPR, mortalitate de orice cauză, infarct miocardic și tromboză de stent la pacienții cu SCA și PCI [73].

Galli M. și colab. au evaluat siguranța și eficacitatea selecției ghidate versus standard a terapiei antiplachetare la pacienții supuși PCI. Au fost verificate 3 656 de articole potențial relevante. Analiza a inclus 11 studii randomizate controlate și trei studii observaționale cu datele ale 20 743 de pacienți. Comparativ cu terapia standard, selecția ghidată a terapiei antiagregante plachetare a fost asociată cu o reducere a evenimentelor cardiovasculare adverse majore (RR 0.78, 95% CI 0.63, 0.95, p=0.015) și reducerea sângerării (RR 0.88, 95% IC 0.77, 1.01, p=0.069). Decesul cardiovascular (RR 0.77, 95% CI 0.59, 1.00, p=0.049), infarctul miocardic (RR 0.76, 95% 0.60, 0.96, p=0.021), tromboza de stent (RR 0.64, 95% IC 0.46, 0.89, p=0.011), accidentul vascular cerebral (RR 0.66, 95% IC 0.48, 0.91, p=0.010) și sângerarea minoră (RR 0.78, 95% IC 0.67, 0.92, p=0.0030) au fost reduse cu terapia ghidată comparativ cu terapia standard. Selecția ghidată a terapiei antiplachetare a îmbunătățit atât rezultatele compozite, cât și cele individuale de eficacitate, cu un profil de siguranță favorabil, determinată de o reducere a sângerării minore, susținând utilizarea funcției trombocitelor sau a testelor genetice pentru a optimiza alegerea agentului la pacienții supuși PCI [83].

O alta meta-analiză care a inclus 15 studii randomizate cu participarea a 61 898 pacienți au comparat diferiți inhibitori orali P2Y₁₂, recomandați în prezent în tratamentul SCA (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel). S-a determinat că terapia ghidată de genotip față de terapia standard cu inhibitori P2Y₁₂ mai potenți a fost asociată cu siguranță și eficacitate. Reieșind din aceste rezultate, autorii susțin o abordare de selecție ghidată, pe baza testării funcției trombocitelor sau pe baza testelor genetice pentru a se alege cel mai bun tratament pentru pacienții cu SCA [84].

Un alt grup de autori efectuând o meta-analiză care a inclus 11 studii și 18 465 de pacienți au arătat că selecția ghidată a terapiei antiplachetare a redus incidența evenimentelor ischemice majore, infarctului de miocard, trombozei de stent, accidentului vascular cerebral și a sângerărilor

minore în comparație cu terapia antiplachetară standard. Aceștia susțin implementarea testelor genetice, fie testarea funcției trombocitelor pentru a selecta cel mai optim agent antiplachetar [85].

În studiul clinic randomizat *TAILOR-PCI* care a inclus 5 302 pacienți supuși PCI pentru sindroame coronariene acute (SCA) sau boala coronariană stabilă, printre purtătorii CYP2C19 cu pierdere de funcție cu SCA și boală coronariană stabilă supuși PCI, selecția ghidată de genotip a unui inhibitor P2Y₁₂ oral, în comparație cu terapia convențională cu clopidogrel fără genotipare la punctul de îngrijire, nu a dus la nicio diferență semnificativă statistic într-un punct final compozit de deces cardiovascular, infarct miocardic, accident vascular cerebral, tromboză stent și ischemie recurentă severă [86].

Zheng L. și colab. pentru a evalua dacă terapia antiplachetă ghidată de genotip reduce ratele evenimentelor cardiovasculare și evenimentelor hemoragice la pacienții cu SCA, au efectuat o analiză în care au fost incluse în total cinci studii și au implicat 2 900 de pacienți. În comparație cu grupul convențional, grupul ghidat de genotip a avut un risc scăzut de MACE (RR= 0.54, 95% CI 0.41, 0.72; I2 = 30%), deces (RR = 0.54, 95% CI 0.32, 0.94; I2 = 21%), infarct miocardic (RR = 0.52, 95% CI 0.31, 0.88; I2 = 49%), revascularizarea vasului țintă (RR = 0.59, 95% CI 0.35, 0.98; I2 = 0%), dar nu pentru accident vascular cerebral (RR = 0.53; IC 95% 0.22, 1.24; I2 = 0%) și evenimentele de sângerare (RR = 0.80, IC 95% 0.51, 1.25; I2 = 33%). Ei au concluzionat că strategiile ghidate de genotip ar putea reduce ratele evenimentelor cardiovasculare fără a crește evenimentele de sângerare în comparație cu tratamentul convențional în SCA [87].

O altă meta-analiză care a inclus 15 949 pacienți (77% supuși PCI și 98% cu SCA) din 7 studii randomizate controlate de terapie antiplachetară ghidată de genotip au prezentat că tratamentul cu prasugrel sau ticagrelor a redus evenimente ischemice în comparație cu clopidogrel la pacienții cu fenotipul de matabolizator intermediar și lent (RR 0.70, 95% IC 0.59, 0.83), în timp ce nu s-a observat nicio diferență la pacienții care nu erau purtători a alelei cu pierdere de funcție (RR 1.0, 95% IC 0.80, 1.25). Testul de interacțiune pe baza stării genotipului CYP2C19 a fost semnificativ statistic (p=0.013), sugerând că genotipul CYP2C19 a modificat efectul. Aceste rezultate susțin testarea genetică înainte de prescrierea terapiei cu inhibitori P2Y₁₂ [88].

Tang B. și colab. au efectuat o meta-analiză pentru a evalua dacă strategia antiplachetă ghidată de genotip este superioară terapiei standard la pacienții cu CPI sau supuși PCI. A fost cercetate unsprezece studii randomizate controlate care au implicat 11 740 de pacienți. Rezultatele lor au dus la concluzia că tratamentul antiplachetar ghidat de genotip ar putea reduce riscul de MACE fără a crește riscul de evenimente hemoragice în comparație cu tratamentul standard la acești pacienți [89].

Alegerea terapiei antiplachetare după PCI la pacienții cu SCA este complicată. Această alegere are implicații clinice și economice radicale care implică un compromis marcat între diferențele de costuri ale medicamentelor, evenimente trombotice și sângerări majore.

AlMukdad S. și colab., au efectua o analiză, pentru a identifica toate evaluările economice, legate de terapia ghidată de genotip în comparație cu utilizarea universală a antiplachetarelor la pacienții cu SCA. Analiza s-a bazat pe 13 articole, în care tratamentul ghidat de genotip a fost comparat cu clopidogrel universal, ticagrelor sau prasugrel. Șase studii au arătat că terapia ghidată de genotip a fost rentabilă în comparație cu clopidogrelul universal, în timp ce 5 studii au arătat că este dominantă. Un studiu a precizat că terapia ghidată de genotip cu ticagrelor este rentabilă atât la metabolizatorii intermediari ai CYP2C19, cât și la metabolizatorii lenți. Terapia ghidată de genotip a fost dominantă în comparație cu prasugrel universal, ticagrelor sau ambele în 5, 1 și, respectiv, 3 studii. Doar 2 studii au raportat că ticagrelorul universal a fost rentabil în comparație cu tratamentul ghidat de genotip. Pe baza evaluărilor ei au concluzionat că implementarea terapiei ghidate de genotipul CYP2C19 este o abordare eficientă din punct de vedere al costurilor în ghidarea selecției medicamentelor la pacienții cu SCA supuși PCI [90].

Există câteva studii clinice pe scară largă, care au evaluat dacă personalizarea terapiei antiplachetare pe baza profilului genetic oferă beneficii pacienților.

Studiul POPular-Genetics, care a implicat 2 488 de pacienți, s-a axat pe pacienții supuși PCI după un infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. Acest studiu a evaluat eficacitatea unei strategii de tratament personalizat în funcție de genotip. În cadrul acestei abordări, pacienții purtători de alele CYP2C19 cu pierdere de funcție au fost tratați cu ticagrelor sau prasugrel, în timp ce pacienții care nu aveau această variantă genetică au primit clopidogrel. Rezultatele au indicat că această strategie personalizată, în care tratamentul era adaptat în funcție de genotipul pacientului, nu a fost inferioară terapiei universale cu ticagrelor sau prasugrel în ceea ce privește riscul de evenimente cardiovasculare majore sau complicații hemoragice majore după PCI primară [91]. Rezultatele *studiului POPular Genetics* demonstrează eficacitatea clinică a încorporării genotipării CYP2C19 în deciziile de prescriere a terapiei antiplachetare după PCI și demonstrează că terapia antiplachetă ghidată de CYP2C19 este o strategie rentabilă pentru pacienții cu SCA supuși PCI.

Deși utilizarea prasugrelului și a ticagrelorului a crescut în contextul post-SCA/PCI în ultimii ani, un număr semnificativ de pacienți încă nu sunt candidați ideali pentru acești agenți antiplachetari alternativi din cauza riscului de sângerare mai mare, tolerabilității mai scăzute, dificultății de aderență și acces, precum și costuri mai mari în comparație cu clopidogrelul. Datele cumulate sugerează că, atunci când clopidogrelul este prescris ca parte a terapiei antiplachetare

duale post-PCI în SCA, genotipul CYP2C19 trebuie evaluat pentru a evita utilizarea clopidogrelului la pacienții purtători de alele cu pierdere de funcție din cauza riscului crescut de evenimente aterotrombotice majore [92,93]. Ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2020 pentru managementul SCA consideră terapia antiplachetă ghidată de CYP2C19 o alternativă la 12 luni de terapie antiplachetă duală cu prasugrel sau ticagrelor, pe baza rezultatelor din *POPular Genetics*.

Utilizarea inhibitorilor P2Y₁₂ de generație nouă este asociată cu costuri crescute și cu un risc mai mare de sângerare [94-96], precum și cu efecte adverse nehemoragice: dispnee la utilizarea ticagrelor [97,98]. Studiul *CHANGE DAPT* la pacienții cu SCA tratați prin PCI a arătat că DAPT cu ticagrelor a fost asociat cu un risc crescut de evenimente adverse clinice și cerebrale în comparație cu clopidogrel [99]. Dar studiul *PLATO* a arătat o scădere a acestor evenimente cu ticagrelor [51]. În ultimii ani, complicațiile trombotice au scăzut odată cu utilizarea de stenturi cu eluție de medicamente (DES) de ultimă generație și inhibitori mai puternici ai P2Y₁₂, în timp ce conștientizarea impactului complicațiilor hemoragice asupra rezultatelor adverse, inclusiv mortalitatea, a crescut [100]. Beneficiul ischemic atribuit DAPT, apare în detrimentul sângerării care se acumulează treptat odată cu expunerea prelungită și este asociat cu risc mare de mortalitate și morbiditate după revascularizarea miocardică prin PCI [101].

1.6 Strategii de reducere a riscului de sângerare

Mai multe strategii de reducere a sângerării au fost propuse și testate în studii clinice, care au avut ca scop scăderea sângerării, păstrând în același timp eficacitatea antiischemică a DAPT. Acestea includ terapia antitrombotică dublă cu durată foarte scurtă (1 până la 3 luni), urmată de monoterapie antiplachetară, retragerea precoce a aspirinei urmată de monoterapie cu inhibitor P2Y₁₂ și de-escaladare. Conform Registrului *PARIS* pe parcursul DAPT, apare riscul sângerării care se acumulează treptat odată cu expunerea prelungită și este asociat cu risc mare de mortalitate și morbiditate după revascularizarea miocardică prin PCI [102]. Studiul *MASTER DAPT*, cu 4.434 de pacienți cu risc crescut de sângerare, a comparat un regim scurt de DAPT cu unul standard. Pacienții au fost împărțiți aleatoriu în două grupuri: unul a întrerupt DAPT după o perioadă scurtă, iar celălalt a continuat tratamentul standard pentru încă două luni. Într-o perioadă de urmărire de aproximativ un an, regimul scurt de DAPT a redus incidența sângerărilor (6.5% comparativ cu 9.4% în grupul standard; p<0.001), menținând eficacitatea în prevenirea evenimentelor ischemice (6.1% comparativ cu 5.9% în grupul standard; p<0.001). Aceste rezultate sugerează că un regim mai scurt de DAPT poate fi la fel de eficient în prevenirea evenimentelor ischemice, cu un risc redus de sângerare pentru pacienții cu risc crescut

[103]. *Mehran R. și colab.* au prezentat că pacienții cu risc înalt de sângerare supuși PCI cu stenturi cu eluție de everolimus cu polimer durabil sau polimer biodegradabil, durata DAPT timp de 1 sau 3 luni nu a fost inferioară față de cea de 6 sau 12 luni în ceea ce privește rezultatele ischemice și poate fi asociată cu sângerări mai puțin majore și o incidență scăzută a trombozei de stent [104]. În cazul pacienților cu un risc mai mare de sângerare care au fost supuși PCI și la care s-au utilizat stenturi cu eliberare de everolimus din polimeri bioresorbabili, s-a observat că un tratament de scurtă durată cu terapie duală antiplachetară de doar o lună este eficient și sigur [105].

Retragerea precoce a aspirinei după 1 până la 3 luni de DAPT urmată de monoterapie cu inhibitor P2Y₁₂ este o altă abordare în scăderea riscului de sângerare. În *studiul GLOBAL LEADERS*, pacienții care au terminat 1 lună de DAPT după PCI au fost randomizați să primească ticagrelor în monoterapie pentru încă 2-3 de luni, comparativ cu o strategie antiplachetară convențională. Sângerarea de tip 3 sau 5, definită de Consorțiul de Cercetare Academică, a apărut la 28 de pacienți (0.8%) care au continuat ticagrelor în monoterapie și la 54 de pacienți (1.5%) care au primit ticagrelor + aspirină (HR, 0.52; 95% IC, 0.33, 0.81, p=0.004). Prin urmare, DAPT cu aspirină și ticagrelor cu durata între 1 și 12 luni după PCI pentru SCA, a fost asociată cu risc crescut de sângerare și nu a dus la beneficii ticagrelorului asupra evenimentelor ischemice [106].

Studiul TWILIGHT a arătat că DAPT prescurtată (3 luni), urmată de monoterapie cu ticagrelor timp de 12 luni, a scăzut evenimentele de sângerare în comparație cu DAPT de durată mai lungă la pacienții cu PCI și cu risc ridicat de ischemie sau de sângerare, unde ratele ischemice au îndeplinit criteriile de non-inferioritate [107]. În schimb, monoterapia cu clopidogrel a fost asociată cu un risc de aproximativ de două ori mai mare atât pentru infarct miocardic, cât și pentru tromboza stentului în comparație cu clopidogrel plus aspirină la pacienților cu SCA supuși PCI, care au administrat doar 1 lună DAPT [108].

Ghidurile actuale recomandă ca la selectarea DAPT să se ia în considerare raportul beneficiu/risc între riscul de evenimente ischemice și de sângerare. Necesitatea unui echilibru optim între beneficiul ischemic și riscul de sângerare, precum și reducerea riscului de reacții adverse fără sângerare, cum ar fi, dispneea legată de ticagrelor și/sau costurile asociate cu utilizarea pe termen lung a noului P2Y₁₂ inhibitor, a condus la dezvoltarea „de-escaladării” (adică trecerea de la un inhibitor P2Y₁₂ mai puternic la unul mai puțin puternic, de obicei clopidogrel, sau reducerea dozei unui inhibitor puternic P2Y₁₂ în timp ce se menține DAPT) [109]. Strategia de de-escaladare a fost adoptată pentru a diminua riscul de hemoragii pe durate medii și lungi la pacienții care au beneficiat de PCI. Aceasta devine relevantă atunci când riscul de ischemie se reduce, dar riscul de sângerare crește. Mai mult, această abordare se adresează pacienților care nu sunt considerați candidați ideali pentru tratamente antiplachetare puternice și costisitoare pe termen

îndelungat, cum ar fi cei cu un risc crescut de sângerare sau cei cu un statut socioeconomic redus. Studiile clinice au evaluat beneficiile de-escalării DAPT la pacienții cu SCA. [110-112]. De-escaladarea poate fi ghidată, folosind rezultatele testării funcției trombocitelor sau a genotipului, sau poate fi nedirijată. Astfel, studiul *TOPIC* a evaluat efectele la pacienți cu SCA (n=646), care au fost schimbați la clopidogrel la o lună după SCA, comparativ cu cei care au continuat tratamentul cu prasugrel sau ticagrelor. La un an de la SCA, obiectivul principal combinat – care includea decesul din cauze cardiovasculare, accidentul vascular cerebral, spitalizările neplanificate ducând la revascularizare, sau evenimente de sângerare de gradul ≥ 2 conform clasificării BARC – a fost observat la un număr semnificativ mai mare de pacienți care au menținut tratamentul cu prasugrel sau ticagrelor comparativ cu cei care au fost schimbați pe clopidogrel. De asemenea, nu s-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește complicațiile ischemice între grupurile tratate cu prasugrel sau ticagrelor și grupul tratat cu clopidogrel după un an, sugerând un beneficiu clinic net în favoarea trecerii la DAPT pe bază de clopidogrel [113].

Studiul TALOS-AMI, cel mai mare și recent de acest fel, a evaluat siguranța și eficacitatea de-escalării de la ticagrelor la clopidogrel după un IMA. Acest studiu a inclus 2 697 de pacienți la o lună după revascularizarea miocardică prin PCI pentru SCA. Inițial, toți pacienții au primit DAPT cu aspirină și ticagrelor, fără evenimente ischemice sau hemoragice majore. Apoi, au fost repartizați aleatoriu să continue cu aspirină și ticagrelor pentru 12 luni sau să treacă la clopidogrel și aspirină după prima lună. La 12 luni, evenimentele primare (deces cardiovascular, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau sângerare de tip 2, 3 sau 5 conform criteriilor BARC) au fost mai reduse în grupul cu clopidogrel (4.6%) comparativ cu grupul ticagrelor (8.2%) (non-inferioritate $p < 0.001$; HR 0.55, 95% CI 0.40, 0.76, superioritate $p = 0.0001$). Sângerările conform criteriilor BARC 2, 3 sau 5 au fost mai rare în grupul cu de-escaladare a tratamentului (3.0% vs 5.6%, HR 0.52; 95% CI 0.35, 0.77, $p = 0.00012$). Studiul a concluzionat că un regim DAPT cu inhibitori P2Y₁₂ mai potenți este necesar în prima lună post-SCA, aceasta fiind perioada cu cel mai mare risc de evenimente ischemice, iar trecerea la clopidogrel după o lună este eficientă pentru reducerea sângerărilor [114].

De-escaladarea DAPT ghidată, fie de testarea funcției plachetare, sau de genotipul CYP2C19, poate fi considerată o alternativă a DAPT cu inhibitori P2Y₁₂ mai potenți, în special în cazurile prezenței unui risc crescut de sângerare, apariției efectelor adverse (apariția dispneii indusă de ticagrelor), statutul socioeconomic scăzut al pacientului [115,116].

Dacă se ia decizia efectuării de-escalării în situații acute (≤ 30 zile de la SCA), se necesită administrarea unei doze de încărcare de 600 mg clopidogrel la 24 h după ultima doză de ticagrelor sau prasugrel. În situații cronice (> 30 zile de la SCA), se recomandă o doză de încărcare de 600

mg clopidogrel la 24 h după ultima doză de ticagrelor, iar trecerea de la prasugrel la clopidogrel nu necesită doză de încărcare [9,117].

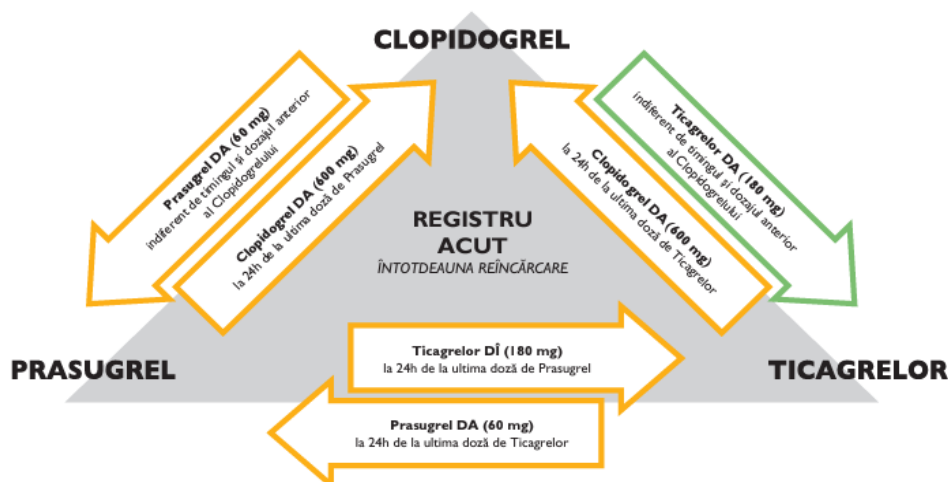


Figura 1.3. Algoritm de schimb între P2Y12 în situații acute conform ghidului ESC din 2017 privind terapia antiplachetară dublă în boala arterială coronariană [9]

Notă. DA – doză de atac (încărcare); DÎ – doză de încărcare. Codul culorilor se referă la clasa ESC de recomandare (verde – clasa I, portocaliu – clasa IIb). Săgeata verde de la clopidogrel la ticagrelor indică singurul algoritm pentru schimbare la care există date de prognostic disponibile în SCA. Nu există date disponibile despre prognostic pentru ceilalți algoritmi (săgeți portocalii). Se consideră status acut schimbarea făcută în timpul spitalizării.

Ghidurile actuale recomandă utilizarea ticagrelor în detrimentul clopidogrelului la pacienții cu SCA, în principal pe baza rezultatelor studiului randomizat PLATO.

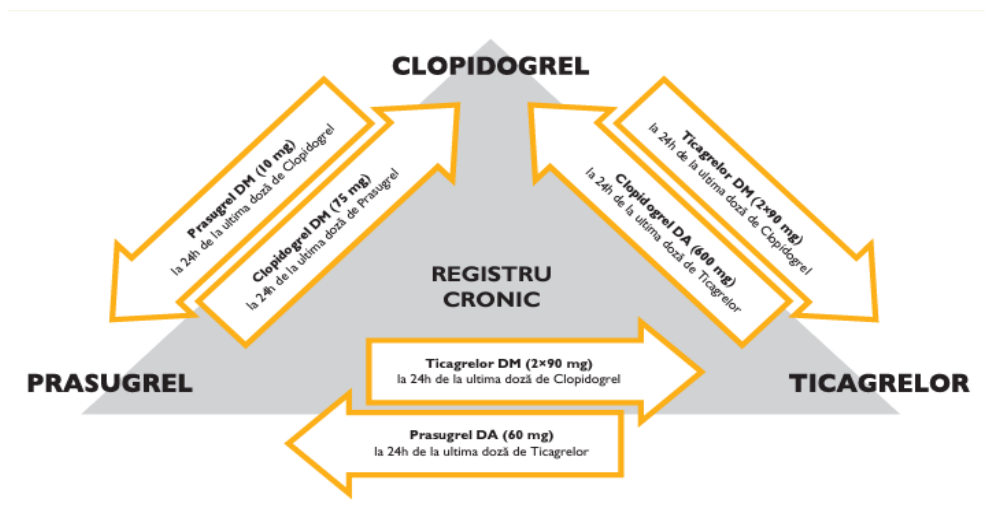


Figura 1.4. Algoritm de schimb între P2Y12 în situații cronice conform ghidului ESC din 2017 privind terapia antiplachetară dublă în boala arterială coronariană [9]

Notă. DA – doză de atac (încărcare); DÎ – doză de încărcare; DM – doză de menținere. Codul culorilor se referă la clasa ESC de recomandare (verde – clasa I, portocaliu – clasa IIb). Săgeata verde de la clopidogrel spre ticagrelor indică singurul algoritm pentru schimbare pentru care există date disponibile despre prognostic în sindromul coronarian acut. Nu există date disponibile de prognostic pentru ceilalți algoritmi (săgeți portocalii).

Având în vedere dovezile puternice care susțin eficacitatea, siguranța și rentabilitatea clopidogrelului pentru DAPT în mai multe setări clinice diferite, familiaritatea sa în comunitatea medicală, disponibilitatea sa largă și costul redus, clopidogrelul rămâne un medicament important în practica clinică și un pilon al terapiei antiplachetare [118].

1.7 Sinteza la Capitolul 1

Având în vedere argumentele consistente care susțin eficacitatea, siguranța și rentabilitatea clopidogrelului în terapia antiplachetară dublă în diverse contexte clinice, precum și familiaritatea acestuia în comunitatea medicală, disponibilitatea extinsă și costul redus, clopidogrelul rămâne un element esențial în practica clinică, reprezentând un pilon al terapiei antiplachetare.

Deși utilizarea prasugrelului și ticagrelorului a înregistrat o creștere în perioada după sindrom coronarian acut sau intervenție coronariană percutană în ultimii ani, o proporție semnificativă a pacienților rămâne potrivită pentru tratamentul cu clopidogrel. Aceasta se datorează riscului mai mare de sângerare, tolerabilității reduse, dificultăților de aderență și acces, precum și costurilor mai ridicate asociate cu prasugrelul și ticagrelorul, în comparație cu clopidogrelul.

Datele acumulate indică faptul că, atunci când se prescrie clopidogrelul ca parte a terapiei antiplachetare după PCI în sindrom coronarian acut, este crucială evaluarea genotipului CYP2C19 pentru a evita administrarea la pacienții purtători de alele CYP2C19 cu pierdere de funcție, datorită riscului crescut de evenimente aterotrombotice majore.

Ghidurile actuale de practică permit clinicienilor să utilizeze genotiparea CYP2C19 pentru a ghida deciziile privind prescrierea antiagregantelor după PCI la pacienții selectați cu atenție și cu un risc ischemic ridicat. Totuși, recomandările împotriva utilizării de rutină a testelor genetice au fost stabilite pe baza lipsei unor studii clinice ample, controlate randomizat, care să demonstreze utilitatea clinică a unei strategii ghidate de genotip. Dezbateră cu privire la cele mai eficiente tratamente antiplachetare pentru pacienții cu sindrom coronarian acut, purtători de alele CYP2C19 cu pierdere de funcție, care sunt supuși intervenției coronariene percutane, rămâne în prezent subiect de discuție și controversă.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1 Caracteristica studiului și calcularea loturilor

Pentru realizarea scopului propus a fost efectuat un studiu de cohortă analitic observațional prospectiv care a fost desfășurat în perioada anilor 2018-2021 în IMSP “Institutul de Cardiologie”, SCM “Sfânta Treime” din municipiul Chișinău și Laboratorul de genetică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Cercetarea a respectat Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale din 1975, revizuită în 1983 și a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, fiind examinată la ședința din 14 mai 2018, cu emiterea avizului favorabil nr. 61 din 21.05.2018. Aspectul științific și practic al cercetării s-a bazat pe recomandările și ideile stipulate în ghidurile internaționale și protocoale clinice naționale.

A fost stabilit numărul necesar (volumul eșantionului) de participanți pentru includerea în studiu conform următoarei formule:

Volumul eșantionului pentru cercetare a fost calculat după următoarea formulă:

Studiu de cohortă analitic observațional prospectiv.

Pentru a determina numărul necesar de pacienți pentru cercetare a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = (Z)^2 \frac{P(1 - P)}{e^2}$$

unde:

A). Conform datelor bibliografice recente polimorfismul genei CYP2C19 care produce enzime cu activitate redusă (metabolizanți lenți) este întâlnit cu o frecvență de 5% la caucazieni, ce constituie în mediu 5% ($p=0.05$).

$Z = 1.96$ pentru intervalul de încredere de 95.0%;

$e=0.05$ - eroarea acceptată;

$n= 0.05 \times 0.95 (1.96/0.05)^2 = 72.9$.

B). Conform datelor Atlasului European de Cardiologie, PCI în Republica Moldova în 2014 a constituit 29.7 la 100 000 populație, ceea ce constituie în medie 3% ($p=0.03$).

$Z = 1.96$ pentru intervalul de încredere de 95.0%;

$e=0.05$ - eroarea acceptată; $n=50$.

Prin urmare lotul de cercetare va constitui 100 de pacienți coronarieni care au beneficiat de intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic și administrează dubla terapie antiplachetară. Pentru a crește puterea statistică numărul de pacienți din lotul total poate fi crescut.

Criterii de includere:

1. Pacienți care au necesitat administrarea terapiei antiplachetare (aspirină+inhibitor P2Y₁₂ – clopidogrelul) după revascularizare miocardică prin PCI pentru SCA.
2. Consimțământ informat acordat.

Criterii de excludere:

- 1) Pacienții care administrează tratament cu anticoagulante;
- 2) Pacienții coronarieni cu implantare de stent metalic (BMS, bare metal stent) sau cei care nu au fost revascularizați prin PCI;
- 3) Pacienții care au beneficiat de revascularizare coronariană prin bypass aortocoronarian;
- 4) Pacienții cu istoric de boală gastrointestinală sau chirurgie (cu excepția apendectomiei simple sau a operațiilor pentru hernie), la care ar putea influența absorbția medicamentului la nivelul tractului gastrointestinal;
- 5) Malignitate;
- 6) Antecedente de trombocitopenie semnificativă clinic sau persistentă;
- 7) Pacienți cu sângerare activă sau cu creșterea semnificativă a riscului de hemoragie, cum ar fi insuficiența hepatică severă, ulcerul peptic prezent, retinopatia diabetică proliferativă, antecedentele de sângerare sistemică severă, sângerarea gastrointestinală, macrohematuria, hemoragia intraoculară, accidentul hemoragic sau sângerarea intracraniană) sau coagulopatie;
- 8) Insuficiență renală care necesită dializă;
- 9) Insuficiență cardiacă avansată, FE VS<30%;
- 10) Factorii medicali, geografici sau sociali care ar face imposibilă participarea la studiu, cum ar fi incapacitatea de a furniza consimțământul informat în scris și de a înțelege sensul complet al consimțământului informat sau refuzul pacientului de a participa la studiu;
- 11) Utilizarea în mod curent a antidepresantelor (fluoxetină, fluvoxamină sau moclobemidă), utilizarea preparatelor pentru a trata anumite forme de epilepsie (carbamazepină sau oxcarbazepină), utilizarea inhibitorii pompei de protoni (omeprazol).

2.2 Caracteristica materialului clinic

În cercetare au fost incluși inițial 211 de pacienți care au necesitat tratament dublu antiplachetar cu aspirină și clopidogrel după revascularizare miocardică prin PCI și implantare de stent farmacologic activ pentru SCA.

Pe parcursul supravegherii a 6-12 luni de la revascularizarea miocardică prin PCI, 39 de pacienți au fost excluși din studiu din cauza aparițiilor condițiilor de excludere din cercetare (ex.: au necesitat inițierea tratamentului cu anticoagulante orale din cauza apariției fibrilației atriale,

trombului în regiunea anevrismului VS) și din cauza lipsei informației despre pacient la finele perioadei de urmărire.

În final au fost evaluați 172 pacienți care au necesitat tratament dublu antiplachetar cu aspirină și clopidogrel după revascularizare miocardică prin PCI cu implantare de DES pentru sindrom coronarian acut. Pacienții cu SCA au primit în cele din urmă diagnosticul de infarct miocardic acut sau diagnosticul de angină instabilă. Diagnosticul final s-a stabilit în baza simptomelor, modificărilor pe traseul electrocardiografic, markerilor de necroză miocardică și a rezultatelor examinărilor imagistice. Diagnosticul de infarct miocardic acut s-a stabilit în baza următoarelor criterii: dinamică enzimatică a biomarkerilor cardiaci (troponina) cu cel puțin o unitate deasupra percentilei 99 a limitei superioare de referință alături de cel puțin unul din următoarele criterii: simptome de ischemie miocardică; noi modificări de segment ST-T sau bloc de ram stâng (BRS) nou apărut; apariția de unde Q patologice pe ECG; dovada imagistică a unei pierderi noi de miocard viabil sau apariția unei noi regiuni cu anomalie de cinetică segmentară; identificarea trombului intracoronarian proaspăt la coronarografie). Diagnosticul clinic de angină instabilă a fost definit în baza prezenței ischemiei miocardice în repaus sau la efort fizic minim în absența necrozei acute a cardiomiocitelor [34]. Din acei 172 pacienți incluși în studiu – 121 (70.3%) au avut diagnosticul de lucru – SCA cu supradenivelare de segment ST și 51 (29.7%) diagnosticul de SCA fără supradenivelare de ST. Această se explică posibil prin faptul că pacienții cu NSTEMI rămân subdiagnosticați în centrele raionale și sunt transferați în instituția terțiară cel mai des pacienții cu STEMI.

Pacienții cu diagnosticul de SCA cu supradenivelare de segment ST și cei fără de supradenivelare de segment ST cu risc foarte înalt au beneficiat de terapie de reperfuzie imediată prin PCI. Pacienții cu SCA fără supradenivelare de ST cu risc înalt li s-a recomandat reperfuzie invazivă prin PCI precoce (până la 24 h). Necesitatea de revascularizare miocardică prin PCI a fost emisă conform ghidului actual al Societății Europene de Cardiologie din 2018: *ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization* [8].

Terapia duală antiplachetară (aspirină plus clopidogrel) a fost indicată conform ghidului: *2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)* [9]. Pacienții au primit o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel și 300 mg aspirină, apoi s-a continuat cu o doză de întreținere – aspirină 75-100 mg și 75 mg clopidogrel pe zi.

La externare, majoritatea pacienților din studiu, au avut un diagnostic de infarct miocardic acut – în 88.4% cazuri, iar în 11.5% cazuri li s-au stabilit diagnosticul de angină instabilă.

Din cei 172 pacienți incluși în cercetare, marea majoritate au fost bărbații – 140 de cazuri, ceea ce constituie 81.4% (95% IC 75.1, 86.7) (figura 2.1). Cel mai tânăr pacient care a fost revascularizat prin PCI a avut vârsta de 31 ani, cel mai vârstnic a avut 85 de ani. Vârsta medie a constituit 61 ± 10 ani, mediana fiind 61 (AIQ=11), datele având o distribuție normală. În dependență de proveniență, 108 (62.8%) (95% IC 55.4, 69.8) au fost din mediul urban, iar 64 (37.2%) (95% IC 30.2, 44.6) din pacienți au fost de proveniență rurală.

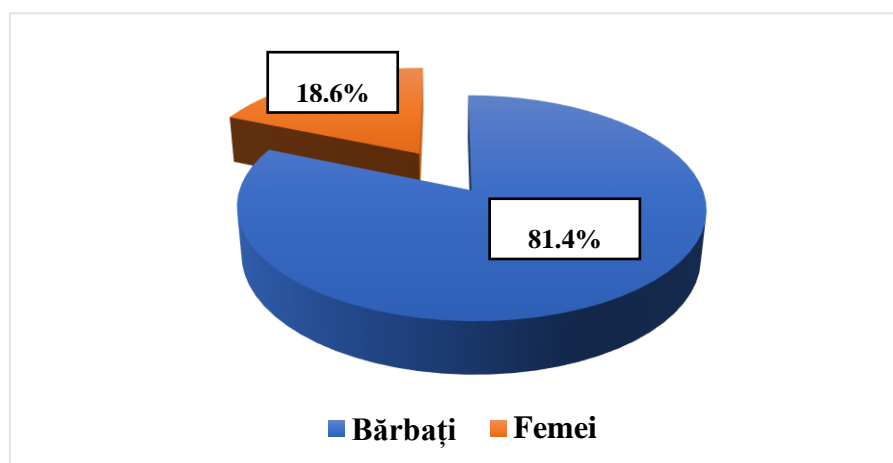


Figura 2.1 Repartiția pacienților din lotul total în dependență de gen

Pentru a determina frecvența polimorfismelor CYP2C19 și la persoanele fără patologie cardiovasculară s-a înrolat în cercetare și un lot de 430 subiecți aparent sănătoși (LS), înmatriculați în anul 2011 la facultățile Medicină Generală, Farmacie și Stomatologie la USMF „Nicolae Testemițanu” cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani.

Subiecții sănătoși au fost selectați din baza de date a proiectelor instituționale „Studiul polimorfismului molecular genetic al factorilor de risc metabolic la populația tânără din Republica Moldova”, cu cifrul 11.817.09.21A, realizat în perioada 2011-2014 și „Identificarea și validarea Biomarkerilor Genetici și Epigenetici în bolile cronice Non-Transmisibile cu impact major asupra sănătății publice”, cu cifrul 15.817.04.42A, 2015-2018 (conducător de proiect Ghenadie Curocichin, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Participarea în studiu a fost voluntară.

Criterii de includere în studiu în lotul de subiecți sănătoși au fost: tinerii înmatriculați la USMF „Nicolae Testemițanu” și acordul informat explicit al participantului în studiu.

Criterii de excludere din studiu în lotul de subiecți sănătoși au fost: tinerii care nu dețin cetățenia Republicii Moldova înmatriculați la USMF „Nicolae Testemițanu”, refuzul individului de a participa la studiu și gravidele.

Din cele peste 3000 probe de ADN, selectarea celor 430 probe de ADN s-a efectuat prin metoda randomizată, utilizând limbajul de programare Rx64, versiunea 3.5.1.

Design-ul studiului este redat schematic în figura 2.2.

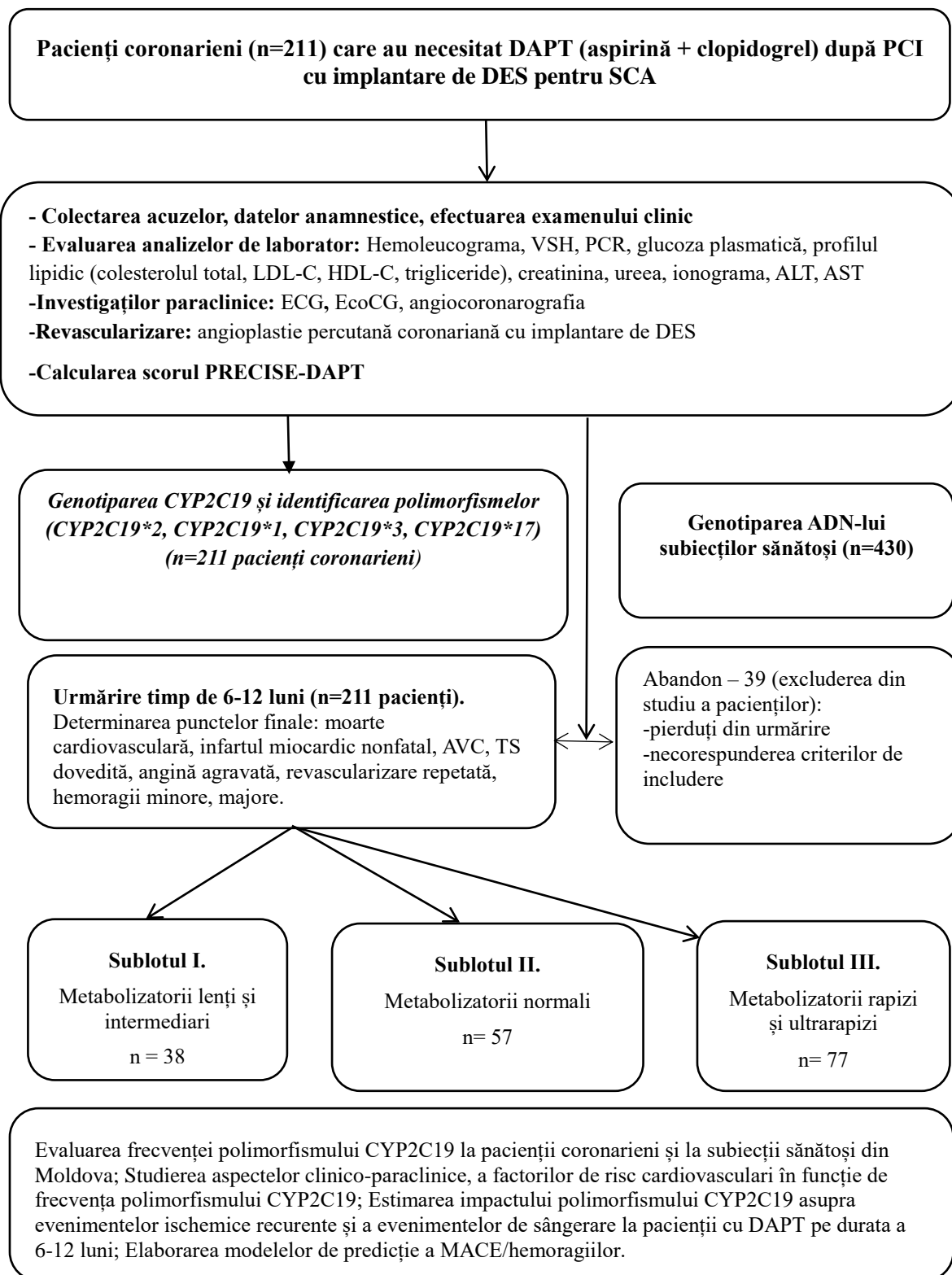


Figura 2.2. *Design*-ul cercetării

Inițial, la **etapa I** a avut loc anchetarea pacientului, examenul clinic, colectarea datelor paraclinice, calcularea scorului PRECISE-DAPT pentru a individualiza durata DAPT, și colectarea de la subiect câte o probă de sânge (cca. 5 ml) pentru efectuarea genotipării.

După obținerea genotipului și a fenotipului, toți pacienții au fost repartizați în trei loturi de cercetare:

I lot - a fost alcătuit din pacienții care au avut următorul genotip: CYP2C19*1/*2, *2/*2, *2/*17; *3/*17, adică incluzând pacienții cu un fenotip de metabolizator intermediar și lent;

Lotul II – a fost constituit de pacienții care au avut genotipul CYP2C19*1/*1, metabolizatorii normali (extensivi);

Lot III - a inclus pacienții cu genotipul CYP2C19*1/*17, CYP2C19*17/*17, adică metabolizatorii rapizi și ultrarapizi.

La etapa a II s-a apreciat punctele finale în subploturile de studiu: evenimentele cardiovasculare (moarte cardiovasculară, infarct miocardic nonfatal, tromboză de stent, angină agravată cu respitalizare, revascularizare repetată) și sângerări majore sau minore la pacienții coronarieni care au beneficiat de PCI, în corelație cu polimorfisme ale genei CYP2C19 în termen de urmărire timp de 6-12 luni. Cu prelucrarea statistică a datelor, obținerea rezultatelor și efectuarea concluziilor.

2.3 Metode de investigare

Anchetarea a fost efectuată prin interogarea pacientului, rezultatele fiind incluse într-un chestionar special elaborat, care a inclus datele demografice (vârstă, sex, mediu de trai), acuzele pacientului cu caracterizarea durerilor anginoase (sediul, iradierea și caracterul durerii; condițiile de apariție; durata accesului dureros; modul în care durerea răspunde la repaus, nitroglicerină), anamnestical, prezența factorilor de risc, statutul de fumător, prezența comorbidităților, cât și despre starea generală. S-a examinat și tratamentul administrat cu excluderea pacienților din studiu care utilizează cronic preparate antidepresante (fluoxetină, fluvoxamină sau moclobemidă), preparate pentru a trata anumite forme de epilepsie (carbamazepină sau oxcarbazepină).

În baza anchetării s-au identificat simptomele insuficienței cardiace: dispneea, ortopneea, dispnee paroxistică nocturnă, toleranță redusă la efort, fatigabilitate, oboseală, timp crescut de recuperare după efort, umflarea gleznelor, bendopnee, tuse nocturnă etc.

În baza simptomatologiei s-a evaluat clasa funcțională a insuficienței cardiace conform tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Clasificarea funcțională a insuficienței cardiace cronice New York Heart Association pe baza severității simptomelor și a activității fizice

Clasa I	Nicio limitare a activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu provoacă dispnee, oboseală sau palpitații excesive
Clasa II	Ușoară limitare a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea fizică obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa III	Limitare marcată a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea mai redusă decât cea obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa IV	Incapabil să desfășoare orice activitate fizică fără apariția vreunui discomfort. Pot fi prezente simptome în repaus. Disconfortul se accentuează la efectuarea oricărei activități fizice.

Prin anchetare s-au stabilit factorii de risc și prezenta comorbidităților. Un fumător a fost definit ca un subiect care este efectiv fumător la momentul când este chestionat și care practică fumatul de cel puțin 6 luni sau a întrerupt cu ≤ 6 luni înainte de spitalizare. Exfumătorii sunt subiecții care la momentul interogării nu fumează deloc de cel puțin 6 luni de la oprirea definitivă a fumatului. Nefumători au fost pacienții care nu au fumat niciodată, cel mult au încercat să fumeze, dar nu au încercat zi de zi și în total nu au încercat mai mult de 100 de țigări vreodată [119].

Hipertensiunea arterială este definită ca utilizarea recentă a medicamentelor hipotensive, o tensiune arterială sistolică ≥ 140 mmHg și/sau o tensiune arterială diastolică ≥ 90 mmHg. Gradele hipertensiunii arteriale a fost stabilite în conformitate cu ghidul actual de hipertensiune arterială al Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2018. Clasificarea tensiunii arteriale și definirea gradelor de hipertensiune arterială sunt prezentate în tabelul 2.2.

Tabelul 2.2. Clasificarea tensiunii arteriale și definirea gradelor de HTA

Categorie	TA sistolică (mmHg)		TA diastolică (mmHg)
Optimă	<120	și	<80
Normală	120-129	și/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
Hipertensiune grad 1	140-159	și/sau	90-99
Hipertensiune grad 2	160-179	și/sau	100-109
Hipertensiune grad 3	≥ 180	și/sau	≥ 110
\geq Hipertensiune sistolică izolată	≥ 140	și	<90

A fost efectuată anamneza patologică cu identificarea accidentului vascular cerebral ischemic sau hemoragic suportat, prezența diabetului zaharat, bolii renale cronice, aritmiilor ventriculare și supraventriculare, infartului miocardic vechi, antecedente de revascularizare miocardică prin PCI sau bypass aortocoronarian, dispozitive electrice cardiace implantate.

Boala cronică renală a fost definită ca o scădere a ratei filtrării glomerulare (eRFG) < 60 ml/min/1.73 m² pe parcursul a 3 și mai multe luni, în prezența sau lipsa altor semne de afectare renală [120].

Diabetul zaharat a fost definit ca utilizarea recentă a medicamentelor antidiabetice, ca și o glicemie bazală ≥ 7.0 mmol/l, glicemia postprandială la 2 ore ≥ 11.1 mmol/l, apreciată prin testul de toleranță a glucozei, sau hemoglobina glicozilată (HbA1c) $\geq 6.5\%$ [121].

Anchetarea a fost efectuată pe parcursul și la finele tratamentului dublu antiplachetar prin identificarea apariției evenimentelor ischemice și de sângerare, spitalizărilor repetate și cauzei acestora. Metoda de contact cu pacientul a fost prin telefon, în clinică sau prin medicul de familie.

Examenul clinic a inclus evaluarea clasică a pacientului cu aprecierea datelor pe sisteme de organe, determinarea indicilor hemodinamici (TAS, TAD, FCC). Valorile tensionale au fost determinate folosind sfigomanometrul. Acestea au fost măsurate la ambele brațe, folosind o dimensiune adecvată a manșetei pentru circumferința brațului și utilizând faza I și V (aparitia/disparitia) a zgomotelor Korotkoff pentru identificarea TA sistolice și, respectiv, diastolice, după 5 minute de repaus în poziție șezând. S-au efectuat minimum 2 măsurări la interval de 1-2 minute. La prima măsurare, valorile tensionale s-au determinat la 1 min și 3 min de la schimbarea poziției din poziție șezândă în poziție ortostatică pentru a se exclude hipotensiunea ortostatică [122].

În baza examenului obiectiv s-a determinat prezența semnelor de insuficiență cardiacă, ca presiune venoasă jugulară crescută, reflux hepatojugular, zgomotul III cardiac (galop), șoc apexian deplasat lateral, suflu cardiac, edeme periferice, raluri crepitante pulmonare, hepatomegalie, creștere în greutate (>2 kg/săptămână) și alte [123, 124].

Antropometria. Indicii antropometrici analizați au fost: înălțimea (h), greutatea corporală (m), indicele masei corporale (IMC), circumferința abdominală (cm). IMC s-a calculat prin împărțirea greutății corporale (exprimată în kilograme) la pătratul înălțimii (exprimat în m²), conform formulei: $IMC = m(kg)/h(m)^2$ (formula lui Quetelet). Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și Asociației Americane a Inimii (AHA), normoponderalii sunt persoanele cu un IMC între 18.5 și 24.9, supraponderalii au un IMC între 25.0 și 29.9, obezitatea de gradul I se consideră prezența unui IMC între 30.0 și 34.9, obezitatea de gradul II – între 35.0-39.9 și obezitate grad III – un IMC ≥ 40.0 [125]. Măsurarea circumferinței abdominale s-a efectuat

cu ajutorul unei benzi centimetrice non-elastice și se determină în punctul de mijloc dintre marginea inferioară a ultimei coaste palpabile și creasta iliacă laterală. La o circumferință a taliei ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei, s-a atestat un risc pentru obezitate abdominală, iar circumferința taliei ≥ 102 cm la bărbați și ≥ 88 cm la femei reprezintă prezența obezității abdominale [126].

Investigațiile de laborator. S-au efectuat analize de laborator: analiza generală a sângelui, glucoza plasmatică, profilul lipidic, proteina C-reactivă (PCR), ALT, AST, creatinina, ureea, ionograma, troponina cantitativă, troponina cantitativă, CK-MB, NT-proBNP. Hemoleucograma și testele biochimice au fost prelevate a jeun. Analiza generală a sângelui s-a apreciat la analizatorul automat pe principiul citometriei de flux cu fluorescență, folosind LASER semiconductor și focusare hidrodinamică, dar și metoda de numărare a celulelor. Hemoglobina sangvină a fost testată prin metoda de spectrofotometrie și metoda cantitativă Drapkin cu aplicarea Hb-metrelor “Минигем 540”. Anemia a fost definită ca scăderea valorilor hemoglobinei (Hb) < 120 g/l la femei și Hb < 130 g/l la bărbați.

Glicemia bazală s-a determinat prin metoda de glucooxidare.

Profilul lipidic a inclus determinarea colesterolului total, lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL-C), lipoproteinelor de densitate joasă (LDL-C) și a trigliceridelor, colesterolul și lipoproteinele cu densitate înaltă s-a apreciat prin metoda enzimatică fotometrică, pentru determinarea nivelului de trigliceride s-a folosit metoda colorimetrică enzimatică prin aplicarea glicerol-3 fosfatazei, iar nivelul LDL-colesterolului s-a determinat după metoda Friedewald:

$$\text{LDL-colesterol (mmol/l)} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{trigliceride} / 2.2.$$

Dislipidemia a fost definită ca utilizarea recentă a preparatelor hipolipemiente, o valoare a trigliceridelor ≥ 1.7 mmol/l, HDL colesterol de < 1.0 mmol/l pentru bărbați și < 1.2 mmol/l pentru femei, LDL colesterol > 1.4 mmol/l pentru pacienții cu risc foarte înalt [127].

Pentru stabilirea diagnosticului de infarct miocardic s-a necesitat colectarea nivelului seric de enzime cardiace: troponinele – test cantitativ, apreciată prin metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență (ECLIA)2 și test calitativ (pozitiv, negativ), apreciată prin metoda imunocromatografică și fracția MB a creatinkinazei (CK-MB), determinate prin metoda cinetică Humalzer 2000 cu reactive Diasis.

Astfel, diagnosticul clinic de infarct miocardic a fost definit în baza identificării unei creșteri și/sau scăderi a valorilor cTn cu cel puțin o unitate deasupra percentilei 99 a limitei superioare de referință alături de cel puțin unul din următoarele criterii: simptome de ischemie miocardică, modificări ischemice nou apărute pe ECG, apariția de unde Q patologice pe ECG, dovada imagistică a unei pierderi noi de miocard viabil sau apariția unei noi regiuni cu anomalie de

cinetică regională, identificarea trombului intracoronarian proaspăt la coronarografie, sau prin autopsie [128].

Creatinina a fost apreciată prin metoda cinetică fără deproteinizare, ureea prin metoda enzimatică, colorimetrică, ionograma – prin metoda enzimatică.

Clasificarea bolii renale cronice a fost efectuată în funcție de rata filtrării glomerulare (eRFG), iar RFG a fost calculate conform formulei “Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)” utilizând 4 variabile: concentrația creatininei serice, vârsta, sex, masă. Aprecierea eRFG după Cockroft și Gault (ml/min/1.73m²) pentru bărbați = (140–vârsta(ani)) x masa (kg)/Creatinina serică (μmol/l) x 72. Iar aprecierea eRFG după Cockroft și Gault (ml/min/1.73m²) pentru femei = (140–vârsta(ani)) x masa (kg) x 0.85/creatinina serică(μmol/l) x 72. Astfel, stadiile bolii renale cronice K/DOQI sunt următoarele:

- Stadiul 1. ≥ 90 ml/min/1.73 m²: afectare renală cu eRFG normală
- Stadiul 2. 60-89 ml/min/1.73 m²: afectare renală cu eRFG ușor scăzută
- Stadiul 3. 30-59 ml/min/1.73 m²: scăderea moderată a eRFG
- Stadiul 4. 15-29 ml/min/1.73 m²: scădere severă
- Stadiul 5. <15 ml/min/1.73 m²: insuficiență renală terminală

Investigații instrumentale

Examenul electrocardiografic (ECG) de repaos în 12 derivații standard a fost efectuată la aparatul “CARDIOLINE AR1200adv” (Cardioline S.p.A, Italia) în poziția de decubit dorsal a examinatului, conform metodei standard cu viteza de înregistrare de 25 mm/s. Traseul electrocardiografic a fost analizat pentru aprecierea ritmului cardiac, pentru determinarea dereglărilor de ritm și de conducere, prezența modificărilor caracteristice ischemiei miocardului – segmentului ST și undei T și a undei Q.

Sindromul coronarian acut cu supradenivelare de segment ST a fost definit ca supradenivelarea de segment ST nou apărută (măsurate la nivelul punctului J) în cel puțin două derivații concordante cu supradenivelare a segmentului ST ≥ 2.5 mm la bărbații <40 de ani ≥ 2 mm pentru bărbații ≥ 40 de ani, sau ≥ 1.5 mm la femei în derivațiile V2-V3 și/sau ≥ 1.0 mm în celelalte derivații în absența hipertrofiei ventriculare stângi sau a blocului de ramură stângă; bloc de ram stâng recent apărut, în contextul clinic sugestiv ischemiei de miocard. Sindromul coronarian acut fără supradenivelare de ST a fost definit ca subdenivelarea orizontală a segmentului ST ≥ 0.5 mm și/sau inversia undei T în 2 sau mai multe derivații în contextul sugestiv al ischemiei miocardice [129].

Infarctul miocardic cu unda Q a fost definit ca necroza miocardică asociată cu formare de unda Q la ECG, iar infarctul miocardic fără unda Q – necroza miocardică fără formarea unei Q la ECG [130].

Examenul ecocardiografic transtoracic reprezintă o metodă imagistică neinvazivă și neiradiantă care utilizează ultrasunetele pentru a recompune în timp real imagini în mișcare ale aparatului cardiovascular. A fost efectuată la aparatul “PHILIPS Hd11 Xe” (Koninklijke Philips N.V., Olanda) în regim M, B și Doppler cu transductor de 2.0-2.5 mHz. Au fost analizați următorii parametri: dimensiunile cavitațiilor atrului stâng (AS), atrului drept (AD), ventriculul drept (VD), ventriculul stâng: diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTD VS), diametrul telesistolic al ventriculului stâng (DTS VS), grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS), grosimea septului interventricular (SIV), fracția de ejeție a ventriculului stâng (FE VS), funcția aparatului valvular (stenoze, regurgitări), prezența dereglărilor de cinetică globală și regională (hipokinezia, akinezia, diskinezie); presiunea în artera pulmonară (PsAP) [131].

Conform FEVS, determinată la examenul ecocardiografic, s-a identificat fenotipul insuficienței cardiace: prezervată (FEVS \geq 50%), ușor redusă (40-49%), redusă (<40%) [132].

Examenul ecocardiografic prin măsurarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PsAP), a permis identificarea pacienților cu hipertensiune pulmonară improbabilă (PsAP<36mmHg), hipertensiune pulmonară posibilă (PsAP=36-49mmHg), hipertensiune pulmonară probabilă (PsAP \geq 50 mmHg) [133].

Radiografia toracică a permis evaluarea cordului și a cavitațiilor sale, a oferit date despre circulația pulmonară și aorta toracică, la fel și potențialele afecțiuni pulmonare asociate [110].

Coronarografia a fost efectuată în cadrul laboratorului de cateterism cardiac de la IMSP Institutul de Cardiologie și SCM “Sf. Treime” de către medicii cardiologi intervenționiști în echipă cu asistenții medicali. Aparatajul utilizat a fost de marca General Electric INNOVA și Siemens Artis One. Abordul pentru coronarografie și angioplastie ulterioară a constituit artera radială dreaptă, artera femurală comună dreaptă. Hemostaza s-a realizat prin compresie manuală, în cazul abordului radial și sistemul de închidere a locului de puncție Angio-Seal (Terumo, Japonia), când coronarografia s-a efectuat prin abord femural. Prin această metodă s-a putut examina întregul arbore coronarian (atât arterele coronare native, cât și grefele de bypass), extinderea leziunilor aterosclerotice – afectare mono-, bi- sau triconariană și determinarea leziunii vinovate pentru apariția sindromului coronarian și aprecierea gradului de stenoză. Leziunile coronariene au fost repartizate în dependență de gradul de stenoză în leziuni neimportante cu un grad de stenoză <25%, leziuni moderate – 25-50% stenoză, leziuni moderat-severe – cu un grad de stenoză de 51-75%,

leziuni severe – 76-90%, leziuni critice – unde gradul de stenoză a fost 91-99% și ocluzie – unde gradul de stenoză a fost 100%.

Stenozele semnificative hemodinamic au fost definite stenozele >70% pentru toate arterele coronare, cu excepția arterei coronare principale stângi, unde stenoza >50% este considerată semnificativă. Leziunea “culprit” sau “vinovată” a fost definită stenoza coronariană care a fost responsabilă pentru sindromul coronarian acut, simptomele pacientului cu boală coronariană [7].

Angioplastia coronariană. Leziunea “vinovată” se traversează cu un ghid de calibru 0.014”, apoi se practică trombaspirația mecanică, dacă s-au depistat semne angiografice de mase trombotice masive, când vasul s-a ocluzionat acut fără vizualizarea clară a segmentelor distale, sau se efectua predilatarea a unei leziuni severe rigide, folosindu-se baloane semicompliante de diferite diametre (1.2-3.0mm) și lungimi (8-30mm), care s-au înflat la 10-18 atm. timp de 15 sec. Apoi se recurge la implantarea directă a stentului.

Pentru angioplastia coronariană s-au utilizat stenturile farmacologice (DES – drug eluting stent) cu diametru la 2.25 până la 5mm: de diametru mic – 2.25-2.75mm; diametru mediu – 3.0-3.75mm și de diametru mare – 4.0-5.0mm. Lungimea stenturilor a fost de la 8 la 38 mm: scurt – 8-15mm; de lungime medie – 16-25mm; lung – 26-48mm. Stenturile farmacologice folosite: “Xience” (Abbot) – substanța activă everolimus, “Resolute Integrity” (Medtronic) – zotarolimus, “Promus” (Boston Scientific) – everolimus, “Biomime” (Merit Medical) – sirolimus, “Ultimaster” – sirolimus, “Angiolite” – sirolimus, “Biomatrix” – biolimus.

Gradul de reperfuzie coronariană post PCI a fost determinat prin valorile indicelui TIMI (*The Thrombolysis in Myocardial Infarction*). Un flux TIMI 0 (fără reperfuzie) reprezintă absența oricărui flux anterograd dincolo de o ocluzie coronariană. TIMI 1 (penetrare fără perfuzie) este un flux lent coronarian anterograd dincolo de ocluzie, cu umplere incompletă a patului coronarian distal. TIMI 2 (reperfuzie parțială) este un flux întârziat sau anterograd lent cu umplere completă a teritoriului distal. TIMI 3 este un flux normal care umple complet patul coronarian distal.

Leziunile complexe au fost definite ca: implatarea a ≥ 3 stenturi și/sau tratate a ≥ 3 de leziuni, revascularizare a leziunii cronice de ocluzie totală, leziuni difuze lungi (lungimea totală a stentului ≥ 60 mm, leziuni de bifurcație cu 2 stenturi implantate, leziuni grave calcificate

Determinarea riscului hemoragic prin scorul PRECISE-DAPT

Durata DAPT a fost determinată folosind scorul PRECISE-DAPT, calculat online accesând link-ul: <http://www.precisedaptscore.com>, conținând cei 5 parametri: vârsta, numărul leucocitelor, nivelul hemoglobinei, clearance-ul creatininei și antecedente de sângerare spontană. Pacienții care au obținut un scor PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte au administrat DAPT pe o perioadă de 6 luni de la

PCI pentru SCA. DAPT pentru o perioadă de 12 luni post-PCI pentru SCA s-a administrat la pacienții care au obținut un scor PRECISE-DAPT <25puncte.

Evenimentele de sângerare determinate la pacienții care au administrat DAPT timp de 6-12 luni au fost evaluate conform clasificării BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) [134].

- ✓ Tip 0: Absența hemoragiei
- ✓ Tip 1: Sângerare clinic nesemnificativă
- ✓ Tip 2: Orice sângerare ce necesită ajutor medical
- ✓ Tip 3:
 - a. Hemoragie + scăderea hemoglobinei de la 3 până <5 g/dL
 - b. Hemoragie + scăderea hemoglobinei <5 g/dL (+cardiotonice; +hemostază chirurgicală; tamponadă cardiacă)
 - c. Hemoragie intracraniană confirmată
- ✓ Tip 4: Hemoragie asociată cu bypass coronarian în primele 48h
- ✓ Tip 5:
 - a. Hemoragie posibil fatală
 - b. Hemoragie fatală (confirmată prin autopsie sau imagistică)

Pacienții care au ajuns la 12 luni de tratament dublu antiplachetar cu aspirină și clopidogrel s-a calculat riscul ischemic cu ajutorul scorului DAPT pentru a determina nevoia de prelungire a acestei terapii. La acumularea unui scor DAPT ≥ 2 , DAPT va fi indicată pe o perioadă mai mare de 1 an.

La fel s-a colectat o probă de sânge (5 ml) în vacutainer ce conține EDTA ca anticoagulant pentru genotiparea CYP2C19. Probele de sânge au fost prelevate din vena cubitală.

2.4 Caracteristica materialului biologic

De la fiecare pacient s-a colectat câte o probă de sânge (5 ml) în vacutainer ce conține EDTA ca anticoagulant. Probele de sânge au fost prelevate din vena cubitală. Eprubetele au fost transportate în geți frigorifice pe gheață în Laboratorul de genetică, USMF “N. Testemițanu”. Perioada până la congelare nu a depășit 6 ore. În laborator, conținutul eprubetelor a fost transferat și alicotat în criotuburi de 2 ml, apoi congelat la -20°C până la analiză.

Extracția ADN-ului

Pentru extracția ADN-ului din amestecul – sânge venos uman integral și EDTA cu ajutorul setului de reactivi *Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification Kit#0722*, s-a necesitat următoarele aparate și materiale:

- Mănuși, halat;
- Set de reactivi *Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification Kit#0722*;
- Eprubete Eppendorf: 1.5 ml;
- Pipete cu volum variabil: 20-100 μ l;
- Pipete cu volum variabil: 100-1000 μ l;
- Vârfuri pentru pipete: 20-100 μ l;
- Vârfuri pentru pipete: 100-1000 μ l;
- Vortex, centrifugă, capacitate: 6000 xg, 8000xg, 12000xg;
- Baie de apă, temperatură.

S-au efectuat următoarele etape:

1. Tubul de stocare a sângelui integral, păstrat la -20°C , s-a extras din congelator pentru decongelare completă la temperatura camerei.
2. Cu ajutorul unei pipete-dozator, din eprubeta-container, s-a transferat un volum de 200 μ l de sânge venos integral anticoagulat cu soluție EDTA într-o eprubetă tip *Eppendorf* de 1.5 ml, marcată corespunzător. Apoi s-a adăugat 400 μ l soluție liză (*Lysis Solution*) și 20 μ l soluție de Proteinază K (*Proteinase K solution*). Conținutul obținut s-a amestecat prin pipetare și vortexare până la obținerea unei suspensii omogene.
3. Apoi acest conținut (sânge și reagenți) s-a incubat la baia cu apă la 56°C , periodic (la fiecare 5 min) conținutul se agită și se supune din nou incubării, până când celulele au atins grad le liză maximal (≥ 20 min).
4. După aceasta, s-a necesitat adăugarea a 200 μ l de etanol 96%, amestecând conținutul prin vortexare sau pipetare.
5. Amestecul (celulele după liză) s-a transferat cu ajutorul pipetei deasupra membranei Coloanei *GeneJet* inserate în tubul de colectare (*Collection Tube*) de 2 ml, inclus în setul #0722. Coloana s-a centrifugat timp de 2 min la 8 mii rotații per minut, apoi conținutul tubului de colectare s-a aruncat, iar coloana *GeneJet* s-a introdus într-un nou Tub de colectare.
6. Coloana *GeneJet* s-a spălat cu 500 μ l soluție de spălare (Wash Buffer I) la care în prealabil s-a adăugat etanol 96%. Conținutul s-a centrifugat timp de 5 min la 9.5 mii rotații per minut. Conținutul tubului de colectare s-a aruncat din tub și coloana *GeneJet* s-a introdus din nou în acest tub.
7. La etapa a doua de spălare se adaugă în coloana *GeneJet* s-a adăugat 500 μ l soluție de spălare II (Wash Buffer II). Conținutul s-a centrifugat timp de 3 min la viteza de 13 mii rotați per min.

Apoi tubul de colectare s-a aruncat, iar coloana *GeneJet* s-a introdus într-o nouă eprubetă de 1.5 ml.

8. În centrul coloanei *GeneJet* s-a adăugat 50 µl Soluție tampon de eluare, apoi s-a incubat 5 min la temperatura camerei cu capacul închis și s-a centrifugat timp de 2 min la 9.5 mii rotații per min.

9. Coloana *GeneJet* s-a îndepărtat, iar ADN-ul extras a fost stocat la -20°C .

2.5 Genotiparea

În cadrul protocolului de genotipare au fost efectuate câteva etape:

-analiza cantitativă și calitativă prin metoda spectrofotometrică a ADN-ului izolat

-Real Time PCR cu sonde TaqMan pentru identificarea variantelor alelice, *tehnica ADN-ului uscat*

-analiza și interpretarea rezultatelor

Analiza calității ADN-ului extras

Probele de ADN extras, care au fost stocate în criotuburi și păstrate la -20°C , s-au preluat din congelator și au fost decongelate complet la temperatura camerei. Apoi, prin metoda spectrofotometrică utilizând aparatul *NanoDrop 2000c* a fost măsurat conținutul și calitatea ADN la lungimile de undă 230, 260 și 280 nm. S-au luat câte 2 µl de soluție ADN, care a fost plasată cu ajutorul pipetei pe suportul de măsurare, iar în calitate de blank s-a utilizat soluția tampon de eluție (*Elution Buffer*) în care s-a dizolvat anterior probele de ADN. Cu ajutorul soft-ului *NanoDrop Software*, toate datele obținute au fost colectate și stocate pe calculator. S-au evaluat criteriile de calitate, precum concentrația extrasului și raportul A260/A280. Probele care au avut concentrația de cel puțin 2 ng/µl și cu valoarea purității ADN $A260/A280=(1.7; 2.1)$ au fost considerate valabile pentru analizele ulterioare.

În etapa următoare, pentru realizarea tehnicii TaqMan, toate probele au fost ajustate cu ajutorul soluției de eluție la concentrația teoretică calculată 2 ng/µl (concentrație considerată suficientă pentru realizarea acestei tehnici).

Real Time PCR cu sonde TaqMan pentru identificarea variantelor alelice

Evidențierea polimorfismelor mononucleotidice s-a efectuat prin reacția Real time PCR cu sonde TaqMan. Această tehnică este bazată pe setul de primeri și sonde oligonucleotidice cu fluorescent și constă din trei etape: denaturarea, atașarea primerilor și extensia.

Pentru identificarea polimorfismelor s-a utilizat sistemul QuantStudio™ 6 Real-Time PCR (Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific), care a permis amplificarea și măsurarea nivelului semnalului fluorescent în timp real. A fost utilizat setul TaqMan SNP Genotyping Assay (*Assay*

ID C__3054799_10, Catalog nr. 4351379, Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific) cu descrierea tehnică prezentată mai jos.

Tabelul 2.3. Primeri utilizați pentru genotipare

Denumirea genei	Codul NCBI SNP	Mutația	Secvența contextuală [VIC/FAM]
CYP2C19*2	rs4244285	681G>A, rs4244285	TTCCCACTATCATTGATTATTTCCC[A/G] GGAACCCTAACAAATTACTTAAAA
CYP2C19*3	rs4986893	636G>A, rs4986893	ACATCAGGATTGTAAGCACCCCCTG[A/G] ATCCAGGTAAGGCCAAGTTTTTTTGC
CYP2C19*17	rs1224860	-806C>T, rs1224860	AAATTTGTGTCTTCTGTTCTCAAAG[C/T] ATCTCTGATGTAAGAGATAATGCGC

TaqMan® SNP Genotyping Assays utilizează activitatea 5' nucleazică pentru amplificarea și detectarea alelelor specifice SNP în proba de ADN genomic. Fiecare *TaqMan® SNP Genotyping Assays* conține:

- secvențe de primeri *forward* și *reverse* pentru amplificarea secvenței de interes
- 2 sonde TaqMan: o sondă marcată cu VIC™ pentru a detecta secvența alelei 1 și o sondă marcată cu FAM™ pentru a detecta secvența alelei 2.

Prezența sau absența SNP-ului se atestă pe baza schimbării fluorescenței coloranților asociați sondelor. Atunci când este prezent doar un singur semnal fluorescent starea este homozigotă, fie pentru alela 1, fie pentru alela 2. Apariția semnalelor fluorescente pentru ambii coloranți semnifică starea de heterozigozitate.

Reacțiile s-au desfășurat în placa de 384 godeuri, cu prezența probelor cu 16 controale negative și 20 probe în duplicat, pentru testarea fiecărui SNP (figura 2.2, figura 2.3)

384 well= 16NTC / 1SNP / 348 probe / 20x2 replicate samples

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A		md.13	md.16	md.43	md.58	md.73	md.76	md.103	md.117	md.133	md.149		A		md.187	md.203	1593	2247	2417	2537	2605	2698			
B	md.01	md.14	md.28	md.44	md.59	md.74	md.88	md.104	md.118	md.134	md.150	md.164	B	md.175	md.188	md.192	1594	2270	2307	2551	2607	2649			
C	md.02	md.15	md.29	md.45	md.60	md.75	md.89	md.105	md.119	md.135	md.151	md.153	C	md.176	md.189	md.204	1595	2274	2421	2555	2632	2700			
D	md.03	md.16	md.30	md.46	md.61	md.76	md.90	md.106	md.120	md.136	md.152	md.165	D	md.177	md.190	md.205	1596	2286	2422	2557	2634				
E	md.04	md.17	md.31	md.33	md.62	md.77	md.91	md.93	md.121	md.137	md.153	md.166	E	md.178	md.191	md.206	1597	2303	2423	2560	2644				
F	md.05	md.18	md.32	md.47	md.63	md.78	md.92	md.107	md.122	md.138	md.154	md.167	F	md.179	md.192	md.207	1598	2307	2427	2562	2649				
G	md.06	md.19	md.33	md.48	md.64	md.79	md.93	md.108	md.123	md.139	md.155	md.168	G	md.180	md.193	md.208	1599	2313	2431	md.189	2653				
H		md.20	md.34	md.49	md.65	md.80	md.94	md.109	md.124	md.140	md.156		H		md.194	md.209	1600	2326	2446	2569	2657				
I		md.21	md.35	md.50	md.66	md.81	md.95	md.110	md.125	md.141	md.157		I		md.195	md.210	1601	2331	2450	2570	2664				
J	md.07	md.22	md.36	md.51	md.67	md.82	md.96	md.111	md.126	md.142	md.158	md.169	J	md.181	md.196	md.211	1602	2332	2452	2574	2677				
K	md.08	md.23	md.37	md.52	md.68	md.83	md.97	md.112	md.127	md.143	md.159	md.170	K	md.182	md.197	1588	md.210	2337	2455	2578	2570				
L	md.09	md.24	md.38	md.53	md.69	md.84	md.98	md.113	md.128	md.144	md.160	md.171	L	md.183	md.198	1589	2210	2377	2474	2589	2688				
M	md.10	md.25	md.39	md.54	md.70	md.85	md.99	md.114	md.129	md.145	md.161	md.172	M	md.184	md.199	1590	2219	2379	2493	2591	2691				
N	md.11	md.07	md.40	md.55	md.51	md.86	md.100	md.96	md.130	md.146	md.142	md.173	N	md.185	md.200	1591	2223	2380	2496	2596	2693				
O	md.12	md.26	md.41	md.56	md.71	md.35	md.101	md.115	md.131	md.147	md.162	md.174	O	md.186	md.201	1592	2225	2394	2501	2602	2695				
P		md.27	md.42	md.57	md.72	md.87	md.102	md.116	md.132	md.148	md.163		P		md.202	md.199	2242	2415	2534	2493	2696				

Figura 2.3. Structura plăcii QC fișa 1

384 well= 16NTC / 1SNP / 348 probe / 20x2 replicate samples																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	NTC	682	685	713	728	746	749	776	791	807	823	NTC	NTC	922	939	953	968	1463	1481	1500	1517	1537	1556	NTC
B	666	683	697	714	729	747	761	777	792	808	824	899	910	923	928	954	969	974	1482	1502	1506	1538	1557	1561
C	669	684	699	715	730	748	762	778	793	809	832	839	911	924	940	955	970	1464	1483	1503	1518	1540	1558	1576
D	670	685	700	716	731	749	763	779	794	810	838	900	912	925	941	956	972	1465	1484	1504	1519	1541	1559	1577
E	671	686	701	717	732	750	764	766	795	811	839	901	913	926	942	957	973	1466	1485	1505	1521	1542	1560	1578
F	672	687	702	717	733	751	765	780	796	812	842	902	914	928	943	958	974	1467	1487	1506	1522	1543	1561	1579
G	674	688	703	718	734	752	766	781	797	813	844	903	915	929	944	959	1452	1468	924	1507	1524	1544	1562	1580
H	NTC	689	704	719	735	753	767	782	798	814	875	NTC	NTC	930	945	960	1453	1469	1489	1508	1525	1545	1563	NTC
I	NTC	690	705	720	737	754	768	783	799	815	876	NTC	NTC	931	946	961	1454	1470	1490	1509	1526	1548	1569	NTC
J	675	691	706	721	739	755	769	784	800	816	893	904	916	932	947	962	1455	1471	1491	1510	1527	1549	1570	1582
K	676	692	707	722	740	756	770	785	801	817	894	905	917	933	948	963	1456	1472	1493	1490	1528	1550	1571	1583
L	677	693	708	723	742	757	771	786	802	818	895	906	918	934	949	963	1458	1473	1494	1512	1529	1551	1572	1584
M	679	694	709	724	743	758	772	788	803	819	896	907	919	935	950	964	1459	1474	1495	1513	1530	1552	1573	1585
N	680	675	710	725	721	759	773	769	804	820	816	908	920	936	951	965	1460	1477	1497	1514	1534	1553	1574	1586
O	681	695	711	726	744	705	774	789	805	821	897	909	921	937	952	966	1461	1478	1498	1515	1535	1554	1575	1587
P	NTC	696	712	727	745	760	775	790	806	822	898	NTC	NTC	938	935	967	1462	1480	1474	1516	1536	1555	1552	NTC

Figura 2.4. Structura plăcii QC fișa 2

Pregătirea plăcii pentru genotipare. Placa pentru genotipare se pregătește prin pipetarea a câte 2 μ l de ADN cu concentrația de 2 ng/ μ l și se lasă pentru uscarea ADN-ului timp de cca 30 ore la temperatura camerei, într-o boxă acoperită pentru a evita pătrunderea impurităților.

Pregătirea mixului de reacție pentru tehnica ADN uscat. Ulterior, a urmat pregătirea mixului de reacție, conform tabelului 2.4. După formula de mai jos s-a calculat volumului total necesar:

volumul (2X TaqMan Master Mix) = 2.5 μ l x N + 10%

volumul (40X TaqMan SNP Genotyping Assay) = 0.125 μ l x N + 10%

volumul (dH₂O) = 2.375 μ l x N + 10%

unde N este numărul de godeuri testate pentru un SNP.

Tabelul 2.4. Componenta mixului de reacție pentru tehnica ADN-ului uscat

Reagenți	2X TaqMan® Master Mix	40X Assay Working Stock	Apă Nuclease-Free	Volumul total per godeu
384-well (volumul reacției 5 μ l)	2.5 μ l	0.125 μ l	2.375 μ l	5.0 μ l

În fiecare godeu, mixul de reacție s-a picurat în volum de câte 5 μ l. Ulterior, placa a fost acoperită cu o peliculă optic transparentă (*MicroAmp Optical Adhesive Film*) și apoi a fost vortexată timp de 10 secunde la 2000 rpm, și centrifugată vertical în regim *Spin-Mix-Spin*, timp de 3 min, 30 secunde, 3 min, corespunzător. După toate aceste manipulări, placa a fost încărcată în aparat.

Programul de amplificare. Au fost utilizate următoarele condiții în realizarea tehnicii PCR în timp real (tabelul 2.5):

Tabelul 2.5. **Etapele PCR în timp real**

Etape	Parametri		
	Temperatura	Durata	Nr. de cicluri
Etapa de pregătire	60°C	30 sec	1
Denaturarea ADN și activarea enzimei polimeraza AmpliTaq Gold®	95°C	10 min	HOLD
Denaturare	92°C	15 sec	20
Normalizare	60°C	1 min	
Denaturare	89°C	15 sec	30
Normalizare	60°C	90 sec	
Extensie	60°C	30 sec	1

Design-ul plăcii, Programul de amplificare, colectarea și analiza datelor s-a realizat cu ajutorul programei *QuantStudio Real-Time PCR Software* (v.1.3., Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific) opțiunea Allelic Discrimination Plot.

Interpretarea rezultatelor genotipării

Cu ajutorul soft-ului *QuantStudio Real-TimePCR Software* (v.1.3., Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific) datele obținute au fost interpretate în condiții de analiză a rezultatelor *Pre-PCR* și *Post-PCR Read* și au fost validate în baza datelor tehnice precum *Quality*, care exprimă calitatea semnalului fluorescent determinat de echipament, respectând criteriul de calitate 95% pentru determinarea automată a genotipului. Probele care nu au respectat această condiție au fost eliminate din analiza curentă și au fost supuse genotipării repetate.

Probele validate au fost încărcate în aplicația *TaqMan Genotyper Software* (v.1.3.1., Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific), analizându-se parametrul *Call rate*. Probele cu determinare duală sau nedeterminate automat, fiind eliminate, astfel ca acest parametru să atingă valoarea 100%.

A urmat determinarea statistică a frecvenței fiecărei din alelele SNP-ului analizat, frecvența observată a genotipurilor, estimarea χ^2 și valorii P pentru evaluarea Echilibrului Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE). Condițiile de respectare a HWE sunt χ^2 calculat ≤ 3.84 și valoarea $p \geq 0.05$. Prelucrarea statistică a datelor obținute a fost efectuată și cu ajutorul programului Microsoft Excel și limbajului de programare R [135].

La 6, 12 luni de tratament dublu antiplachetar cu aspirină și clopidogrel a fost calculat riscul ischemic cu ajutorul scorului DAPT pentru a determina nevoia de prelungire a acestei terapii. La acumularea unui scor DAPT ≥ 2 puncte, DAPT a fost informat pacientul în vederea posibilității continuării DAPT pe o perioadă mai mare de 6 luni -1 an.

2.6 Prelucrarea matematică și statistică a materialului

Datele colectate au fost prelucrate folosind programul IBM SPSS Statistics versiunea 26. Pentru parametrele continui au fost estimate valoarea minimală, valoarea maximală, valoarea medie, devierea standard, valoarea medianei și abaterea interquartilă (diferența între percentila 75 și percentila 25), indicatorii enumerați fiind partea componentă a statisticilor descriptive. Evaluarea comparativă pentru parametrii continui a fost efectuată prin intermediul testelor neparametrice în funcție de numărul de grupe formate (testul Mann-Whitney U sau testul Kruskal-Wallis pentru loturile independente, la necesitate fiind aplicate comparații multiple cu corecții după Bonferroni). Vizualizarea pentru acest tip de parametru a fost realizată prin intermediul box-plot. Pentru variabilele categoriale au fost estimate frecvențele absolute, frecvențele relative, precum și 95% intervale de încredere pentru acestea. Vizualizarea a fost realizată prin intermediul graficelor barplot. Testarea ipotezelor a fost efectuată prin intermediul testului Pearson Chi-square și testului Fisher. Pentru totalitatea testelor statistice aplicate în cadrul lucrării prezente, valoarea prag (α) a fost considerată valoarea 0.05.

Factorii de risc pentru complicațiile cercetate precum și factorii de risc pentru deces în timp de un an au fost analizate în cadrul analizei multivariate. Luând în considerație natura dihotomica a variabilei dependente a fost aplicată regresia logistică. Ipoteza nulă a fost testată prin Omnibus Test pentru coeficienții din model, completată de indicatorul de determinare (Nagelkerke R Square), de raportul șanselor (Odds ratio) cu 95% interval de încredere pentru fiecare parametru din modelul predictiv final. Capacitatea discriminativă modelelor a fost estimată prin construirea curbelor ROC.

2.7 Sinteza la Capitolul 2

A fost efectuat un studiu de cohortă, analitic, observațional, prospectiv, care a fost desfășurat în perioada anilor 2018-2021 în IMSP “Institutul de Cardiologie” și SCM “Sfânta Treime” din municipiul Chișinău. Cercetarea a respectat Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale din 1975, revizuită în 1983 și a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „N. Testemițanu”, fiind examinată la ședința din 14 mai 2018, cu emiterea avizului favorabil nr. 61 din 21.05.2018.

În cercetare au fost incluși inițial 211 de pacienți care au necesitat DAPT cu aspirină și clopidogrel pentru sindrom coronarian acut cu intervenție coronariană percutană (PCI) și implantare de stent farmacologic (DES). După obținerea genotipului și a fenotipului, toți pacienții din lotul total au fost repartizați în trei subloturi (SL) de cercetare: SL I – a fost alcătuit din pacienții care au avut următorul genotip: CYP2C19*1/*2, *2/*2, *2/*17; *3/*17, adică incluzând pacienții

cu un fenotip de metabolizator intermediar și lent; SL II – a fost constituit de pacienții care au avut genotipul CYP2C19*1/*1, metabolizatorii normali (extensivi); SL III – a inclus pacienții cu genotipul CYP2C19*1/*17, CYP2C19*17/*17, adică metabolizatorii rapizi și ultrarapizi.

Pentru a determina frecvența polimorfismelor CYP2C19 și la persoanele fără patologii cardiovasculare s-a înrolat în cercetare și un lot de 430 subiecți aparent sănătoși (LS), înmatriculați în anul 2011 la facultățile Medicină Generală, Farmacie și Stomatologie la UMSF “Nicolae Testemițanu” cu vârsta cuprinsă între 17 și 33 ani.

Datele colectate au fost prelucrate folosind programul IBM SPSS Statistics versiunea 26. Pentru parametrele continue au fost estimate valorile: minimală, maximală, medie, devierea standard, valoarea medianei și abaterea intercuartilă (diferența între percentila 75 și percentila 25), indicatorii enumerați fiind parte componentă a statisticelor descriptive. Testele neparametrice, cum ar fi testul Mann-Whitney U sau testul Kruskal-Wallis, au fost utilizate pentru evaluarea comparativă a parametrilor continui, iar pentru variabilele categorice s-au estimat frecvențele absolute și relative, precum și intervalele de încredere 95%. Vizualizarea acestor parametri a fost realizată prin intermediul analizei boxplot. Pentru variabilele categorice au fost estimate frecvențele absolute, frecvențele relative, precum și intervale de încredere 95%.

3. STUDIAREA ASPECTELOR GENETICE, CLINICO-PARACLINICE LA PACIENȚII CORONARIENI CARE AU NECESITAT TRATAMENT DUBLU ANTIPLACHETAR (ASPIRINĂ + CLOPIDOGREL)

3.1 Frecvența genotipică a polimorfismului CYP2C19 la pacienți coronarieni din Republica Moldova

Luând în considerare că răspunsul la clopidogrel este influențat de polimorfismele genetice a enzimelor, ce participă la metabolizarea acestui medicament și se constată variații interetnice și interindividuale, s-au analizat cele mai frecvente polimorfisme ale genei CYP2C19 la pacienții incluși în această cercetare: CYP2C19*2, CYP2C19*3 și CYP2C19*17. Cele două alele mutante ale CYP2C19*2 și CYP2C19*3, după cum deja s-a menționat, sunt principale, care pot duce la reducerea sau pierderea completă a activității enzimei CYP2C19, astfel încât metabolismul clopidogrelului este inhibat. CYP2C19*17 este alela cu câștig de funcție și îmbunătățește metabolismul clopidogrelului. Polimorfismul 681G>A, rs424428 al genei CYP2C19, localizat în poziția 94781859 a cromozomului 10, a fost analizat la 211 pacienți coronarieni care au necesitat administrarea terapiei antiplachetare (aspirină + clopidogrel). Alela CYP2C19*2 a fost prezentă la 47 de pacienți, dintre care 41 (19.4%) au fost heterozigoți CYP2C19*1/*2 și 6 (2.8%) au fost CYP2C19*2/*2 homozigoți (figura 3.1).

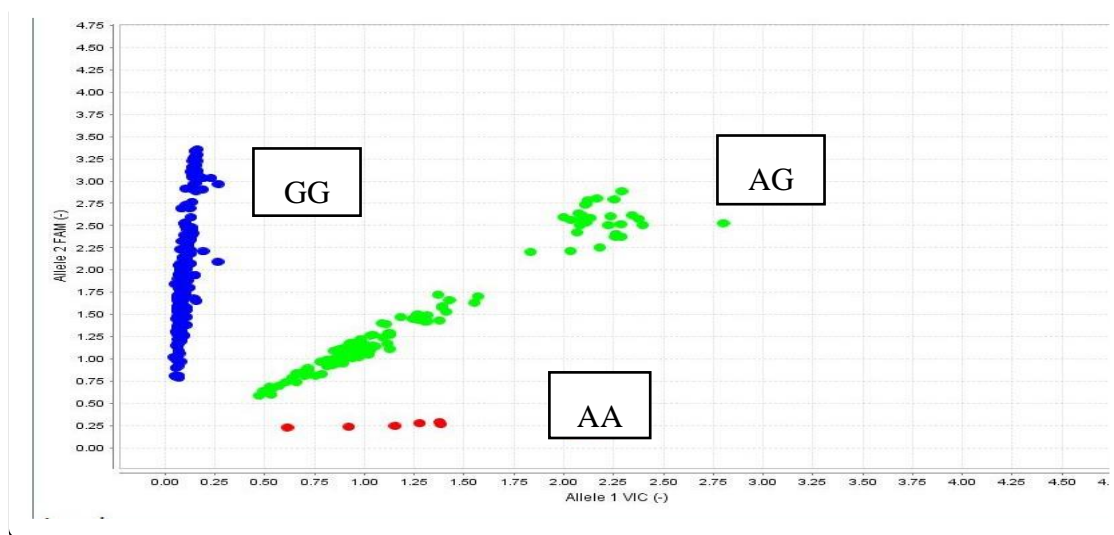


Figura 3.1. Rezultatele genotipării SNP-ului CYP2C19_rs424428

Polimorfismul CYP2C19*3 nu a fost determinat la niciun pacient în stare homozigotă și doar la un singur pacient în stare heterozigotă (figura 3.2).

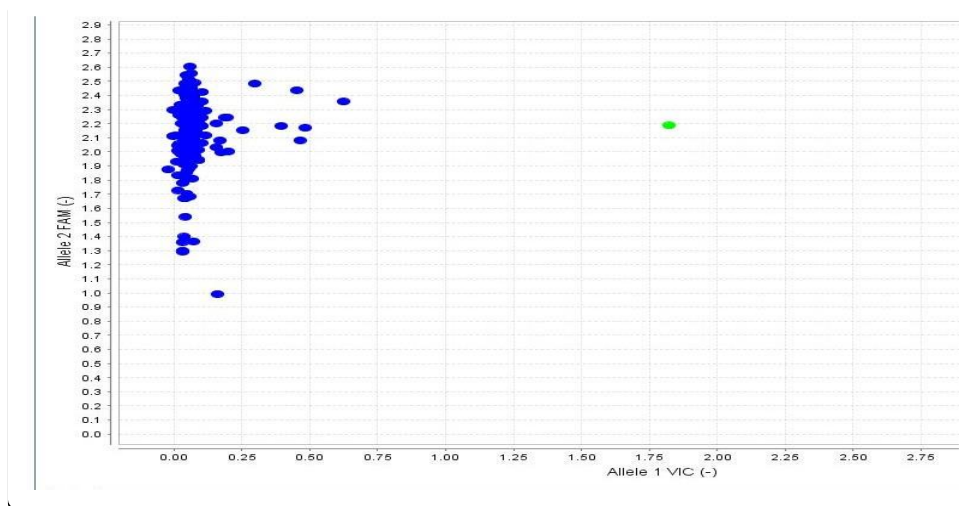


Figura 3.2. Rezultatele genotipării SNP-ului CYP2C19_ rs4986893

Frecvența alelelor pentru CYP2C19*2 a fost 12.6%, iar pentru CYP2C19*3 a fost 0.2%. Distribuția genotipurilor și frecvențelor pentru alele CYP2C19*2 și *3 sunt prezentate în tabelul 3.1

Tabelul 3.1. Frecvența alelică și genotipică a polimorfismului 681G>A, rs4244285 și 636G>A, rs4986893 la pacienții coronarieni

Polimorfism	Frecvența alelelor, %		Frecvența genotipului determinat, n %			χ^2	HWE p-value
	A	G	Homozigot AA	Heterozigot AG	Homozigot GG		
CYP2C19*2, 681G>A, rs4244285	12.6%	87.4%	n=6 (2.8%)	n=41 (19.4%)	n=164 (77.7%)	2.805	0.094
CYP2C19*3, 636G>A, rs4986893	0.2%	99.8%	0.0%	n=1 (0.5%)	n=210 (99.5%)	0.001	0.975

Notă: HWE – Hardy-Weinberg Equilibrium/echilibrul Hardy-Weinberg; n–numărul de pacienți.

Polimorfismul -806C>T, rs12248560, localizat în poziția 94761900 a cromozomului 10 s-a reușit a fi analizat la 210 pacienți și s-a constatat următoarea frecvență: 16 pacienți (7.6%) au fost homoziгоți TT după alela anormală, heterozigoți (CT) au fost 92 (43.8%), iar 102 (48.6%) au fost homoziгоți după alela normală (figura 3.3). Frecvența alelelor C și T ale genei CYP2C19 la pacienții din cercetare au fost de 70.5% și respectiv 29.5% (tabelul 3.2).

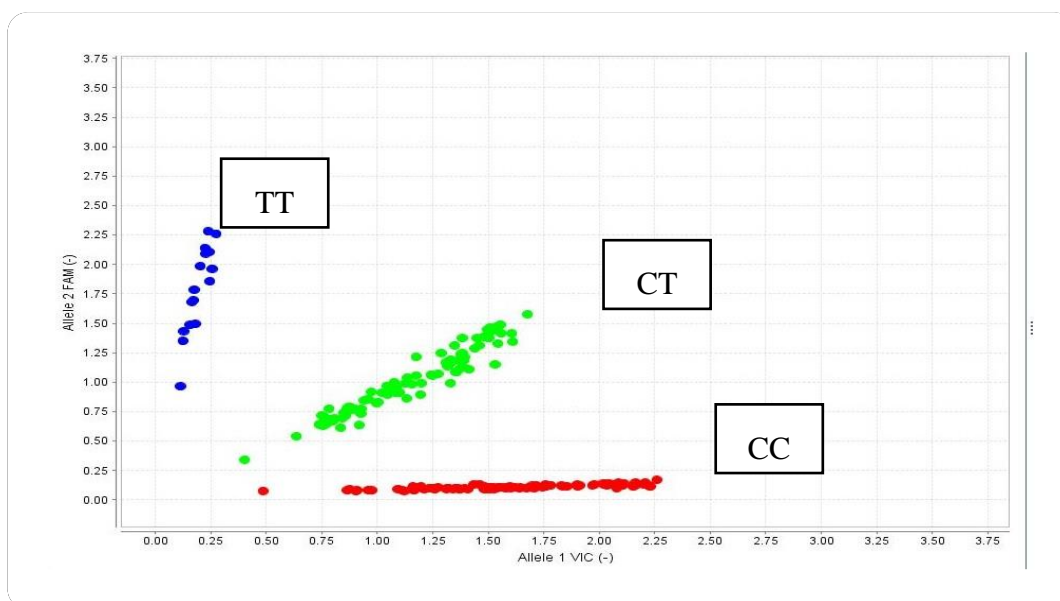


Figura 3.3. Rezultatele genotipării SNP-ului CYP2C19_ rs12248560

În ceea ce privește genotipul CYP2C19, 68 (32.2%, 95% IC 26.2, 38.7) pacienți din 211 au fost purtători CYP2C19*1/*1, clasificați ca metabolizatori normali (NM), genotipul CYP2C19*1/*17 a fost determinat la 79 (37.4%, 95% IC 31.1, 44.1) pacienți, clasificați ca metabolizatori rapizi (RM) și 16 (7.6%, 95% IC 4.6, 11.7) pacienți cu genotipul CYP2C19*17/*17 care fiind clasificați ca metabolizatori ultrarapizi (UM).

Tabelul 3.2. Frecvența alelică și genotipică a polimorfismului -806C>T, rs12248560 la pacienții coronarieni

Polimorfism	Frecvența alelelor, %		Frecvența genotipului determinat, n %			χ^2	HWE p-value
	T	C	Homozigot TT	Heterozigot CT	Homozigot CC		
CYP2C19*17, -806C>T, rs12248560	29.5%	70.5%	n=16 (7.6%)	n=92 (43.8%)	n=102 (48.6%)	0.584	0.445

Notă: HWE –Hardy-Weinberg Equilibrium/echilibrul Hardy-Weinberg; n–numărul de pacienți.

Genotipul CYP2C19*2/*2 a fost prezent la 6 (2.8%, 95% IC 1.2, 5.8) din totalul de 211 pacienți genotipați, fiind clasificați ca metabolizatori lenți (PM). Genotipul CYP2C19*1/*2 fiind determinat la 30 (14.2%, IC 10.0, 19.4) pacienți, la 11 (5.2%, 95% IC 2.8, 8.8) pacienți a fost prezent genotipul CYP2C19*2/*17, iar genotipul CYP2C19*3/*17 a fost identificat la doar 1 pacient, ceea ce contituie 0.5% (95% IC 0.1, 2.2), aceștia fiind clasificați ca metabolizatori intermediari (IM) conform Consorțiului de Implementare a Farmacogenomicii Clinice (CPIC). Astfel, fenotipul de metabolizator lent a fost determinat la 6 (2.8%, 95% IC 1.2, 5.8) pacienți,

fenotipul de metabolizator intermediar – la 42 (19.9%, 95% IC 14.9, 25.7) pacienți, metabolizatori normali au fost 68 (32.2%, 95% IC 26.2, 38.7) pacienți, metabolizatori rapizi – 79 (37.4%, 95% IC 31.1, 44.1) pacienți și metabolizatori ultrarapizi au fost 16 (7.6%, 95% IC 4.6, 11.7) din cei 211 pacienți coronarieni (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Frecvența polimorfismului genetic CYP2C19 la pacienții coronarieni din Republica Moldova

		n	%	95.0% IC
Fenotip	Lent	6	2.8%	1.2, 5.8
	Intermediar	42	19.9%	14.9, 25.7
	Normal	68	32.2%	26.2, 38.7
	Rapid	79	37.4%	31.1, 44.1
	Ultrarapid	16	7.6%	4.6, 11.7
Genotip	*2/*2	6	2.8%	1.2, 5.8
	*1/*2	30	14.2%	10.0, 19.4
	*3/*17	1	0.5%	0.1, 2.2
	*2/*17	11	5.2%	2.8, 8.8
	*1/*1	68	32.2%	26.2, 38.7
	*1/*17	79	37.4%	31.1, 44.1
	*17/*17	16	7.6%	4.6, 11.7

Notă: n – numărul pacienților; % – numărul pacienților exprimat în procente; 95% IC – intervalul de încredere.

Analizând datele obținute, rezultă că la pacienții coronarieni care au necesitat tratament dublu antiplachetar (aspirină+clopidogrel), frecvența alelelor pentru CYP2C19*2 a fost 12.6%, pentru CYP2C19*3 a fost 0.2%, iar pentru CYP2C19*17 – 29.5%. Iar conform fenotipului, printre acești pacienți, predomină metabolizarea rapizi – depistați în 37.4% cazuri, urmați de metabolizatorii normali – identificați în 32.2% cazuri. Metabolizatori ultrarapizi au constituit 7.6% din cei 211 pacienți, metabolizatorii intermediari au fost depistați în 19.9% cazuri, iar metabolizatorii lenți au fost determinați în doar 2.8% cazuri. Frecvențele genotipurilor CYP2C19 la pacienții coronarieni din Republica Moldova, nu se abate de la echilibrul Hardy-Weinberg [136].

3.2 Frecvența genotipică a polimorfismului CYP2C19 la subiecții sănătoși din Republica Moldova

În cercetare fiind incluși 430 de studenți aparenti sănătoși, dintre care 302 subiecți de sex feminin (68.64%) și 128 de sex masculin (31.36%) și au avut vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani, mediana fiind 19 ani, valoarea întâlnită la 231 de persoane (52.5%).

Polimorfismul 681G>A, rs4244285, s-a reușit a fi analizat la 428 persoane sănătoase. Alela CYP2C19*2 a fost prezentă la 119 subiecți, dintre care 112 (26.2%) au fost heterozigoți CYP2C19*1/*2, și 7 (1.6%) au fost CYP2C19*2/*2 homozigoți.

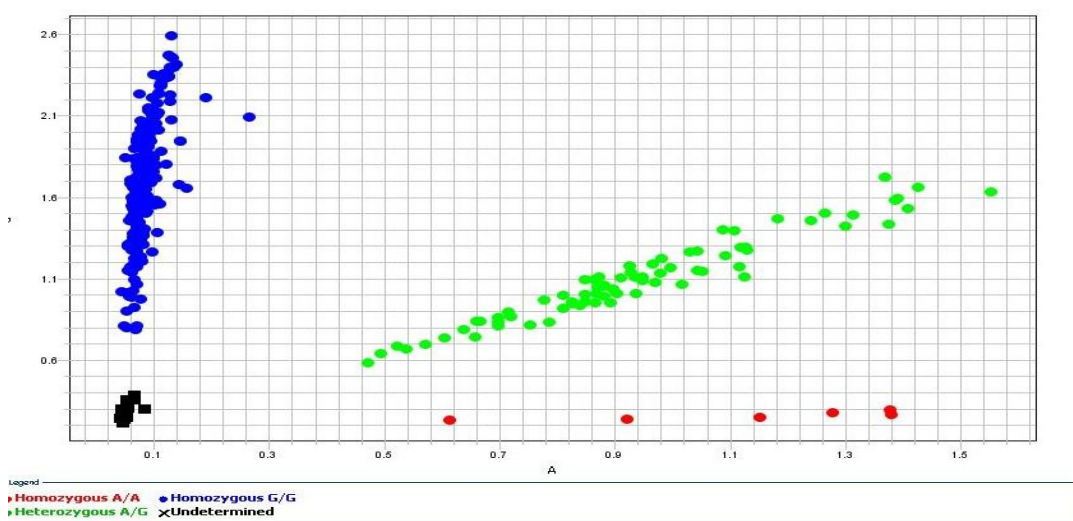


Figura 3.4. Rezultatele genotipării CYP2C19*2, 681G>A, rs4244285

Polimorfismul 636G>A, rs4986893, s-a reușit a fi analizat la 424 persoane sănătoase. Alela CYP2C19*3 nu a fost determinat la niciun subiect în stare homozigotă și la un singur subiect, adică în 0.2% cazuri în stare heterozigotă. Frecvența alelelor pentru CYP2C19*2 a fost 14.7%, iar pentru CYP2C19*3 a fost 0.1%. Distribuția genotipurilor și frecvențelor pentru alele CYP2C19*2 și *3 sunt prezentate în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Frecvența alelică și genotipică a polimorfismului 681G>A, rs4244285 și 636G>A, rs4986893 la subiecții sănătoși din Republica Moldova

Polimorfism	Frecvența alelelor, %		Frecvența genotipului determinat, n %			χ^2	HWE p-value
	A	G	Homozigot AA	Heterozigot AG	Homozigot GG		
CYP2C19*2, 681G>A, rs4244285	14.7%	85.3%	n=7 (1.6%)	n=112 (26.2%)	n= 309 (72.2%)	0.766	0.381
CYP2C19*3, 636G>A, rs4986893	0.1%	99.9%	0.0%	n=1 (0.2%)	n=423 (99.8%)	0.001	0.975

Notă: HWE – Hardy-Weinberg Equilibrium/echilibrul Hardy-Weinberg, n – numărul de subiecți.

Astfel, conform fenotipului, printre subiecții tineri sănătoși predomină metabolizării normale, matabolizatorii intermediari au fost în 26.4% cazuri, iar metabolizatorii lenți au fost doar 1.6%.

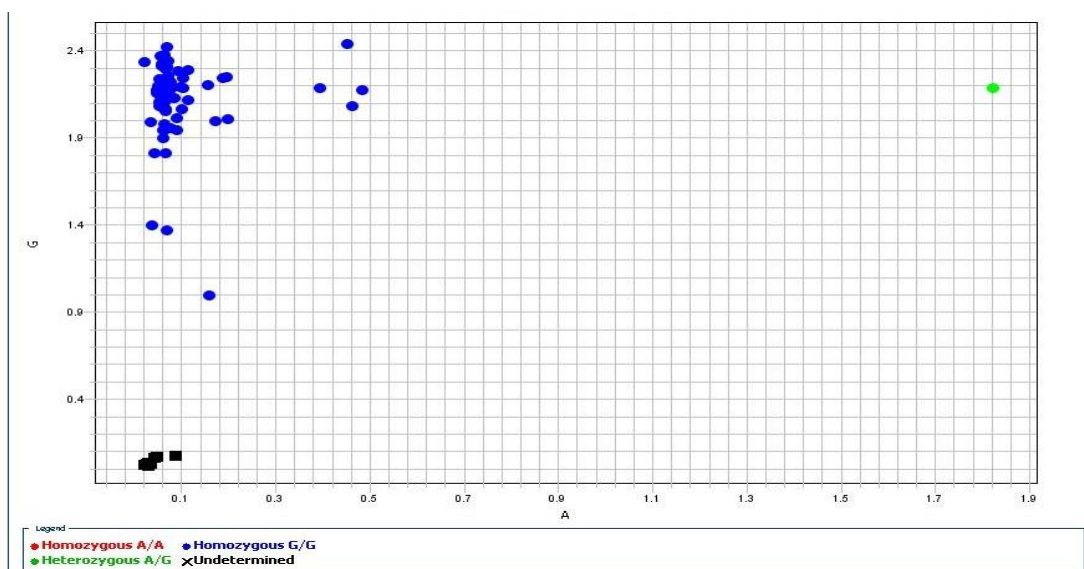


Figura 3.5. Rezultatele genotipării CYP2C19*3, 636G>A, rs4986893

Polimorfismul -806C>T, rs12248560, s-a reușit a fi analizat la 419 persoane sănătoase. Au fost detectați 31 (7.4%) subiecți homozigoți TT după alela anormală, 119 (28.4%) subiecți heterozigoți (CT) și 269 (64.2%) persoane homozigote după alela normală (figura 3.6). Frecvența alelelor C și T ale genei CYP2C19 la pacienții din cercetare au fost de 70.5% și respectiv 29.5% (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Frecvența alelică și genotipică a polimorfismului -806C>T, rs12248560 la subiecții sănătoși din Republica Moldova

Polimorfism	Frecvența alelelor, %		Frecvența genotipului determinat, n %			χ^2	HWE p-value
	T	C	Homozigot TT	Heterozigot CT	Homozigot CC		
CYP2C19*17, -806C>T, rs12248560	21.6%	78.4%	n=31 (7.4%)	n=119 (28.4%)	n=269 (64.2%)	10.917	0.001

Notă: HWE – Hardy-Weinberg Equilibrium/ echilibrul Hardy-Weinberg; n–numărul de subiecți.

Comparând frecvențele genotipurilor observate și cele preconizate cu ajutorul testului chi-pătrat a fost evaluată relația de echilibru Hardy-Weinberg. Pentru polimorfismele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 nu au fost identificate devieri de la HWE ($p > 0.05$, $\chi^2 < 3.84$), distribuția frecvențelor genotipice în lotul dat a prezentat valoarea $p = 0.381$, $\chi^2 = 0.766$ pentru polimorfismul CYP2C19*2, iar pentru polimorfismul CYP2C19*3, $p = 0.001$, $\chi^2 = 0.975$ [137].

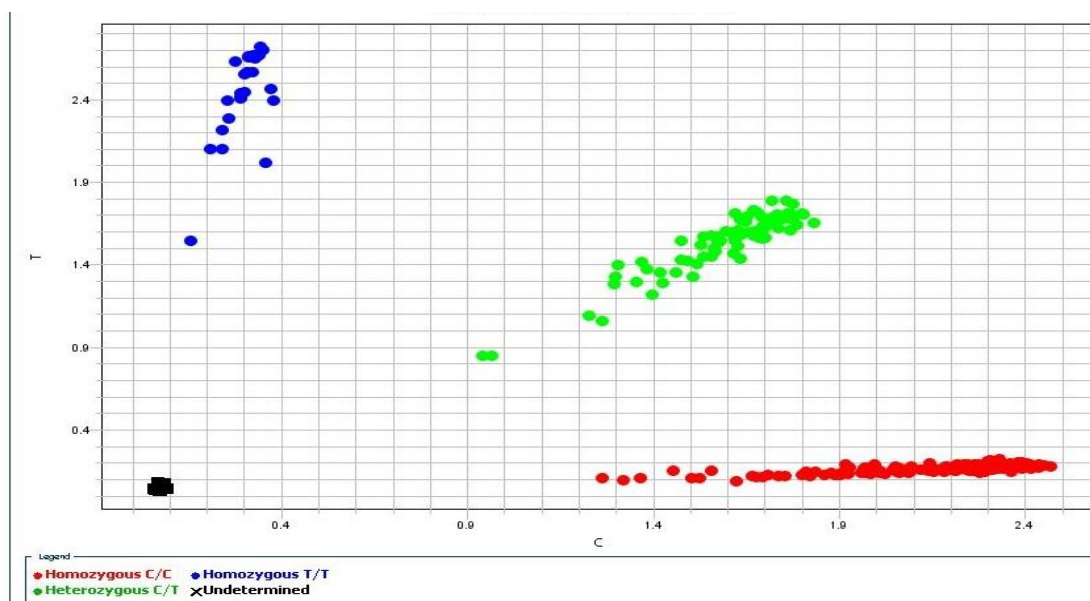


Figura 3.6. Rezultatele genotipării SNP-ului CYP2C19_ rs12248560

Conform datelor autorilor *Petrović J. și a altor colab.*, în Europa, frecvența alelei cu pierdere de funcție *CYP2C19*2* a fost cea mai mare în Cipru (21%) și Malta (20%), în timp ce cea mai scăzută prevalență a fost raportată în Republica Cehă (8%). În plus, frecvențele au fost ridicate la persoanele de etnie romă (20.8%). În general, alela cu pierdere de funcție *CYP2C19*2* a fost puțin mai răspândit în țările din nordul și vestul Europei, cum ar fi Finlanda (17.5%), Insulele Feroe (18.8%) și Franța (17.7%), în comparație cu țările de pe coasta Mediteranei, inclusiv Italia (11.8%) și Turcia (11.3%). Dimpotrivă, varianta alelică cu câștig de funcție *CYP2C19*17* a fost cel mai frecvent în Europa Centrală, cu cele mai înalte frecvențe în Slovacia (33%), Polonia (29.8%) și Republica Cehă (29%). În schimb, frecvențele au fost mai scăzute în țările din sudul Europei, cum ar fi Spania (17.1%), Grecia (18.2%) și Cipru (11%), precum și în Scandinavia (19-22%) și Rusia (15%) [138].

3.3 Caracteristica demografică și a factorilor de risc a pacienților din lotul total de cercetare și din subploturile SL I-III în funcție de fenotipul CYP2C19

Conform Designului studiului lotul total (172 pacienți) a fost divizat în subploturile SL I-III în funcție de fenotipul CYP2C19 a pacienților. Sublotul I a fost constituit din 38 pacienți cu un fenotip de metabolizator lent sau intermediar, dintre care 29 bărbați, ceea ce constituie 76.3% (95% IC 61.2,87.6) și 9 (23.7%)(95% IC 12.4, 38.8) femei, subplotul II – fiind reprezentat de 57 pacienți cu un fenotip de metabolizator normal, dintre care 49 (86.0%) (95% IC 75.3, 93.1) bărbați și 8 (14.0%) (95% 6.9, 24.7) femei, subplotul III – a fost alcătuit de 77 pacienți metabolizatori rapizi și

ultrarpizi, dintre care 62 (80.5%) (95% IC 70.6, 88.2) au fost bărbați și 15 (19.5%) (95% IC 11.8, 29.4) femei.

Astfel s-a evidențiat că în toate în subloturile I, II, III au predominat bărbații comparativ cu femeile. Diferențe statistic semnificative nu s-au evidențiat (testul Pearson Chi-Square, $p=0.479$) (figura. 3.7).

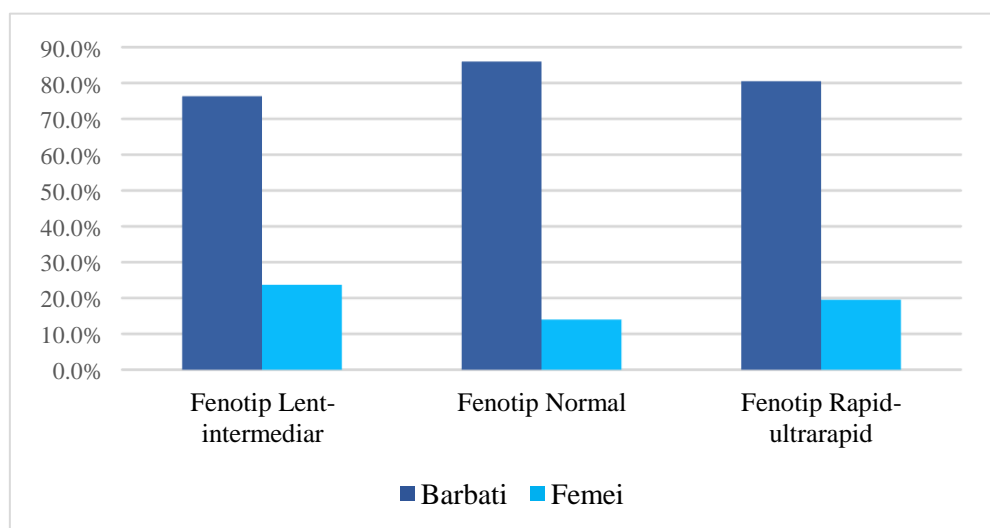


Figura 3.7. **Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și gen**

Conform datelor, în ceea ce privește boala coronariană, cei mai puternici factori de risc sunt sexul masculin și vârsta. Potrivit Societății Americane de Cardiologie, infarctul miocardic la adulți cu vârsta cuprinsă între 60-79 ani, 11.5% dintre bărbați au avut infarct miocardic diagnosticat, în timp ce femeile au avut acest diagnostic doar în 4.2% cazuri. Ratele de diagnostic a infarctului miocardic sunt, de asemenea, mai mari la bărbații peste 80 ani în comparație cu femeile [139]. Bărbații au de obicei o incidență de 2 ori mai mare a bolilor coronariene decât femeile [140]. Bărbații au de 3-4 ori mai mare riscul de a suporta infarct miocardic decât femeile, dar după 75 ani, femeile reprezintă majoritatea pacienților [141].

În baza datelor clinice, anamnestice, datelor paraclinice, la pacienții din SL I în 86.8% (95% IC 73.5, 94.8) cazuri a fost stabilit diagnosticul clinic de infarct miocardic acut, dintre care 63.2% (95% IC 47.3, 77.1) – infarct miocardic cu unda „Q” și 23.7% (95% IC 12.4, 38.8) – infarct miocardic fără unda „Q”. La pacienții din SL II diagnosticul clinic de IMA a fost stabilit în 89.5% (95% IC 79.6, 95.5) cazuri, dintre care 75.4% (95% IC 63.2, 85.2) a fost IMA cu unda „Q”, iar 14.0% (95% IC 6.9, 24.7) cazuri a fost IMA fără unda „Q”, iar în SL III – IMA fiind diagnosticat la 88.3% (95% IC 79.8, 94.1) pacienți (dintre care 70.1% (95% IC 59.3, 79.5) cazuri a fost IMA cu unda „Q” și 18.2% (95% IC 10.8, 27.9) a fost IMA fără unda „Q”. Diagnosticul de angină pectorală instabilă a fost prezent la 13.1% (95% IC 4.0, 34.7) din pacienții din SL I, la 10.5% (95%

IC 9.1, 26.6) pacienți din SL II și la 11.7% (95% IC 4.3, 25.5) pacienți din SL III. Comparând distribuția pacienților din subloturile L I-III în funcție de diagnosticul clinic stabilit, diferențe semnificative între subloturi nu s-au determinat, arătându-se omogenitatea acestora (testul Pearson Chi-Square, $p=0.898$).

Vârsta medie a pacienților metabolizatori lenți-intermediari a fost 62 ± 10 ani, a pacienților metabolizatori normali a fost 60 ± 10 ani, iar a pacienților metabolizatori rapizi-ultrarapizi a fost 62 ± 9 ani. Nu a fost determinată nici o diferență statistic semnificativă (testul Kruskal-Wallis, $p=0.580$).

Repartizarea pacienților din SL I-III în funcție de fenotipul CYP2C19 a pacienților și mediul de viață a adus în evidență predominarea pacienților urbani vs rurali în subloturile de studiu. În SL I, pacienții din mediu urban au constituit 68.4% (95% IC 52.7, 81.4) vs 31.6% (95% IC 18.6, 47.3) pacienți din mediu rural, în SL II cei din mediu urban au constituit 59.6% (95% IC 46.7, 71.6), iar cei din mediu rural 40.4% (95% IC 28.4, 53.3). Aceeași distribuție a fost în structura SL III cu predominarea pacienților din mediu urban vs rural: 62.3% (95% IC 51.2, 72.5) vs 37.7% (95% IC 27.5, 48.8) respectiv (figura 3.8). Comparând repartizarea pacienților din subloturile I-III în funcție de fenotip și mediul de viață diferențe semnificative între subloturi nu s-au estimat, dovedind omogenitatea lor (testul Pearson Chi-Square, $p=0.683$).

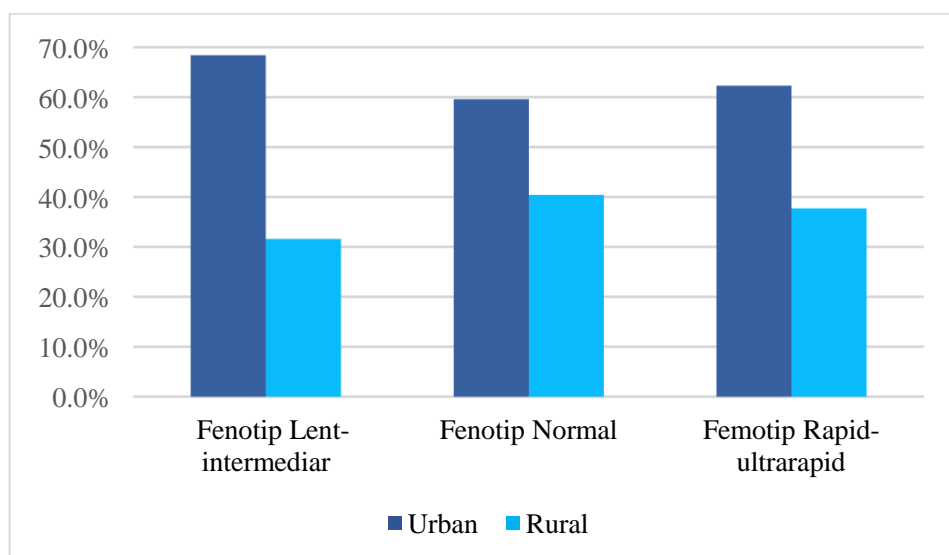


Figura 3.8. Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și mediul de viață

Divizarea pacienților din lotul general conform prezenței obezității, apreciată în baza IMC, a estimat 63 obezi, ceea ce constituie 36.6% (95% IC 29.7, 44.0), iar la 109 pacienți, adică în 63.4% (95% IC 56.0, 70.3) cazuri – lipsa obezității. Componenta subloturilor de studiu SL I, SL II, SL

III în funcție de prezența obezității a fost prezentă astfel: 36.8% (95% IC 22.9, 52,7) vs 43.9% (95% IC 31.5, 56.8) vs 31.2% (95% IC 21.7, 42.1) pacienți, (testul Pearson Chi-Square, $p=0.321$). Mediana IMC în SL I a constituit 27.43 kg/m^2 (AIQ=5.02), în SL II – 29.41 kg/m^2 (AIQ=4), iar în SL III – mediana a fost 28.08 kg/m^2 (AIQ=4.15) (testul Kruskal-Wallis, $p=0.202$) (figura 3.9). Astfel, distribuția pacienților din subploturile I-III în funcție de prezența obezității, apreciată în baza IMC, diferențe semnificative între subploturi nu s-au estimat, dovedind omogenitatea acestora.

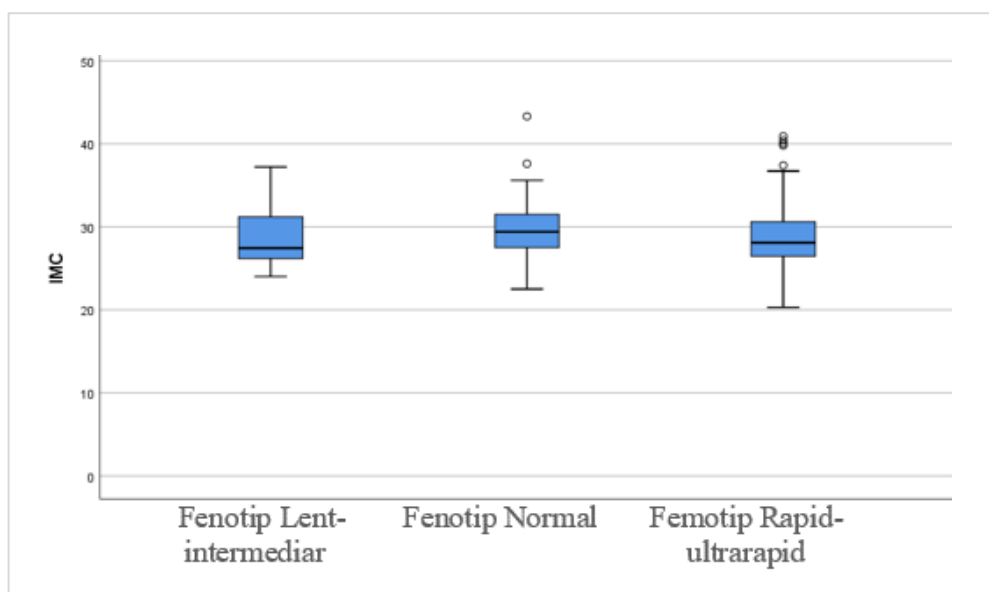


Figura 3.9. Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și indicele masei corporale

Ca rezultat al investigației antropometrice, obezitatea abdominală a fost determinată la 72 pacienți din lotul general, ceea ce reprezintă 41.9% (95% IC 34.7, 49.3). Distribuția pacienților din subploturile de cercetare, în funcție de prezența obezității abdominale a constatat că au prezentat obezitate abdominală 47.4% (95% IC 32.2, 62.9) de pacienți metabolizatori lenți-intermediari, 45.6% (95% IC 33.2, 58.5) din metabolizatorii normali și 36.4% (95% IC 26.3, 47.5) din metabolizatorii rapizi-ultrarapizi. Riscul de apariție a obezității abdominale s-a constatat la 10.5% (95% IC 3.7, 23.1) pacienți din SL I, 14.0% (95% IC 6.9, 24.7) din SL II și la 16.9% (95% IC 9.8, 26.4) pacienții din SL III. Obezitatea abdominală nu a fost constatată la 42.1% (27.5, 57.9) pacienți din SL I, la 40.4% (95% IC 28.4, 53.3) pacienți din SL II și la 46.8% (95% IC 35.9, 57.8) din pacienți din SL III. Astfel, s-a evidențiat că în toate subploturile I, II, III obezitatea abdominală a pacienților a variat nesemnificativ, iar subploturile au fost omogene (testul Pearson Chi-Square, $p=0.721$).

Distribuția pacienților din subploturile I-III în funcție de fenotipul CYP2C19, a datelor demografice și a prezenței factorilor de risc este prezentată în tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Distribuția pacienților din subloturile I-III în funcție de fenotipul CYP2C19, a datelor demografice și a prezenței factorilor de risc

		Fenotip						p
		Lent-Intermediar (n =38)		Normal (n=57)		Rapid-Ultrarapid (n=77)		
		n, %	(95% IC)	n, %	(95% IC)	n, %	(95% IC)	
Gen	Bărbați	29 (76.3%)	(61.2, 87.6)	49 (86.0%)	(75.3, 93.1)	62 (80.5%)	(70.6, 88.2)	0.479
	Femei	9 (23.7%)	(12.4, 38.8)	8 (14.0%)	(6.9, 24.7)	15 (19.5%)	(11.8, 29.4)	
Mediul de viață	Urban	26 (68.4%)	(52.7, 81.4)	34 (59.6%)	(46.7, 71.6)	48 (62.3%)	(51.2, 72.5)	0.683
	Rural	12 (31.6%)	(18.6, 47.3)	23 (40.4%)	(28.4, 53.3)	29 (37.7%)	(27.5, 48.8)	
Obezitate	Nu	24 (63.2%)	(47.3, 77.1)	32 (56.1%)	(43.2, 68.5)	53 (68.8%)	(57.9, 78.3)	0.321
	Da	14 (36.8%)	(22.9, 52.7)	25 (43.9%)	(31.5, 56.8)	24 (31.2%)	(21.7, 42.1)	
Obezitate abdominală	Nu	16 (42.1%)	(27.5, 57.9)	23 (40.4%)	(28.4, 53.3)	36 (46.8%)	(35.9, 57.8)	0.721
	Risc	4 (10.5%)	(3.7, 23.1)	8 (14.0%)	(6.9, 24.7)	13 (16.9%)	(9.8, 26.4)	
	Prezentă	18 (47.4%)	(32.2, 62.9)	26 (45.6%)	(33.2, 58.5)	28 (36.4%)	(26.3, 47.5)	
Fumatul	Nu	21 (55.3%)	(39.6, 70.2)	26 (45.6%)	(33.2, 58.5)	37 (48.1%)	(37.1, 59.10)	0.914
	Da	8 (21.1%)	(10.5, 35.8)	16 (28.1%)	(17.7, 40.6)	20 (26.0%)	(17.2, 36.5)	
	Ex-fumător	9 (23.7%)	(12.4, 38.8)	15 (26.3%)	(16.3, 38.7)	20 (26.0%)	(17.2, 36.5)	
HTA	Nu este	5 (13.25%)	(5.2, 26.5)	13 (22.8%)	(13.4, 34.9)	15 (19.5%)	(11.8, 29.4)	0.658
	Gradul I	0 (0.0%)	–	0 (0.0%)	–	2 (2.6%)	(0.5, 8.1)	
	Gradul II	22 (57.9%)	(42.1, 72.5)	28 (49.1%)	(36.5, 61.9)	37 (48.1%)	(37.1, 59.1)	
	Gradul III	11 (28.9%)	(16.5, 44.5)	16 (28.1%)	(17.7, 40.60)	23 (29.9%)	(20.5, 40.7)	
AVC	Cons.–	3 (7.9%)	(2.3, 19.6)	3 (5.3%)	(1.5, 13.4)	3 (3.9%)	(1.1, 10.00)	0.083
	Cons.+	2 (5.3%)	(1.1, 15.8)	0 (0.0%)	–	0 (0.0%)	–	
DZ	Nu	24 (63.2%)	(47.3, 77.1)	36 (63.2%)	(50.2, 74.8)	56 (72.7%)	(62.1, 81.7)	0.412
	Da	14 (36.8%)	(22.9, 52.7)	21 (36.8%)	(25.2, 49.8)	21 (27.3%)	(18.3, 37.9)	
BCR	Nu	33 (86.8%)	(73.5, 94.8)	51 (89.5%)	(79.6, 95.5)	67 (87.0%)	(78.2, 93.1)	0.893
	Da	5 (13.2%)	(5.2, 26.5)	6 (10.5%)	(4.5, 20.4)	10 (13.0%)	(6.9, 21.8)	
IMV	Nu	29 (76.3%)	(61.2, 87.6)	48 (86.0%)	(75.3, 93.1)	63 (81.8%)	(72.1, 89.2)	0.487
	Da	9 (23.7%)	(12.4, 38.8)	8 (14.0%)	(6.9, 24.7)	14 (18.2%)	(10.8, 27.9)	
PCI în antecedente	Nu	33 (86.8%)	(73.5, 94.8)	48 (84.2%)	(73.2, 91.9)	71 (92.2%)	(84.6, 96.7)	0.341
	Da	5 (13.2%)	(5.2, 26.5)	9 (15.8%)	(8.1, 26.8)	6 (7.8%)	(3.3, 15.4)	

Notă: n – numărul de pacienți; % - numărul de pacienți exprimați în procente; 95% IC – intervalul de încredere; BCR – boala cronică renală; IMV – infarct miocardic vechi; AVC – accident vascular cerebral, cons. – fără consecințe, cons. + – cu prezența consecințelor.

La pacienții incluși în studiu, în baza anamnezei, datelor clinice, s-a determinat prezența a mai multor factori de risc și a patologiilor concomitente. În acest context, divizarea pacienților lotului total în baza tabagismului a estimat 25.6% (95% IC 19.5, 32.5) de fumători, 25.6% (95% IC 19.5, 32.5) de ex-fumători și 48.8% (95% IC 41.4, 56.3) de nefumători. Fumatul activ s-a evidențiat în 21.1% (95% IC 10.5, 35.8) în SL I, în SL II – în 28.1% (95% IC 17.7, 40.6), iar în SL

III – în 26% (95% IC 17.2, 36.5) cazuri. Însă nu s-a înregistrat o deosebire statistic semnificativă (testul Pearson Chi-Square, $p=0.914$).

Hipertensiunea arterială (HTA), ca factor de risc cardiovascular, a fost diagnosticată în toate cele trei subloturi de cercetare și s-a evidențiat predominarea HTA de grad II și III. Prezența HTA gr. III a fost datată la 29.1% (95% IC 22.7, 36.2) pacienți, hipertensivi de gr.II au fost 50.6% (95% IC 43.2, 58.0) și doar 1.2% (95% IC 0.2, 3.7) sufereau de HTA de gr.I, iar 19.2 (95% IC 13.8, 25.6) au fost normotensivi. La pacienții din SL I, HTA gr. III a fost diagnosticată în 28.9 (95% IC 16.5, 44.5) cazuri, la pacienții din SL II – în 28.1% (95% IC 17.7, 40.6%), iar la pacienții din SL III – în 29.9% (95% IC 20.5, 40.7) cazuri. În sublotul I, HTA gr. II au manifestat 57.9% (95% IC 42.1, 72.5) pacienți, în sublotul II – 49.1% (95% IC 36.5, 61.9), iar în sublotul III – 48.1% (95% IC 37.1, 59.1). Hipertensiunea arterială de gr. I a fost întâlnită doar la pacienții din SL III în 2.6% (95% IC 0.5, 8.1) cazuri. Nu sufereau de hipertensiune arterială – 13.2% (95% IC 5.2, 26.5) pacienți din SL I, 22.8% (95% IC 13.4, 34.9) pacienți din SL II și 19.5% (95% IC 11.8, 29.4) pacienți din SL III. Valorile date au variat nesemnificativ (testul Pearson Chi-Square, $p=0.658$) prin urmare, subloturile au fost omogene în ceea ce privește repartiția în funcție de prezența HTA.

Prin anchetare, s-a stabilit că prezența maladiilor concomitente la pacienții incluși în cercetare s-a prezentat uniformă în subloturile de cercetare. Diagnosticul de diabet zaharat a fost determinat la 32.6% (95% IC 25.9, 39.8) pacienți din lotul general. Distribuirea statutului diabetic în subloturile de cercetare a relevat predominarea pacienților diabetici în SL I și SL II comparativ cu SL III: 36.8% (95% IC 22.9, 52.7) vs 36.8% (95% IC 25.2, 49.8) vs 27.3% (95% IC 18.3, 37.9), respectiv (figura 3.10). Însă diferențe statistic semnificative între subloturi nu s-au estimat, acestea fiind similare (testul Pearson Chi-Square, $p=0.412$).

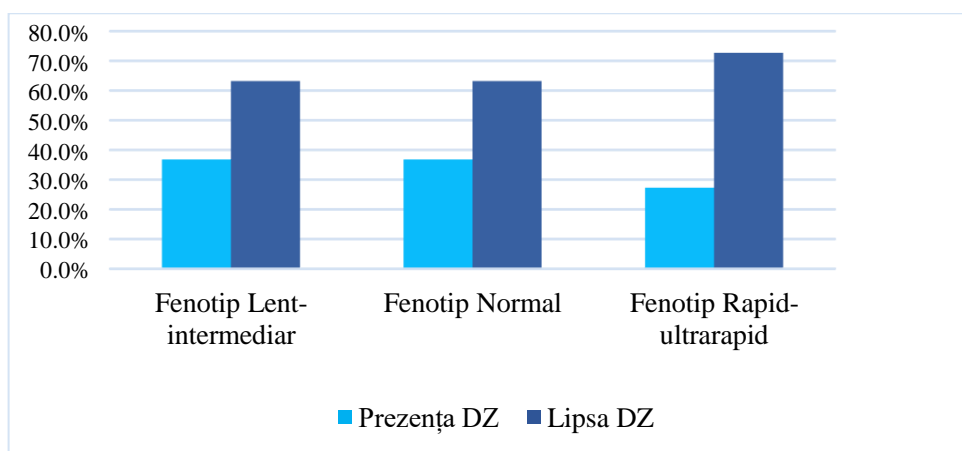


Figura 3.10. Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și prezența diabetului zaharat

Boala cronică renală moderat-severă a fost determinată la 12.2% pacienți din lotul general. La pacienții cu fenotipul de metabolizator lent-intermediar a fost întâlnită în 13.2% (95% IC 5.2, 26.5) cazuri, la pacienții cu fenotipul de metabolizator normal a fost determinată în 10.5% (95% IC 4.5, 20.4) cazuri și la 13.0% (95% IC 6.9, 21.8) pacienți cu fenotipul de metabolizator rapid-ultrarapid (testul Pearson Chi-Square, $p=0.893$) (figura 3.11).

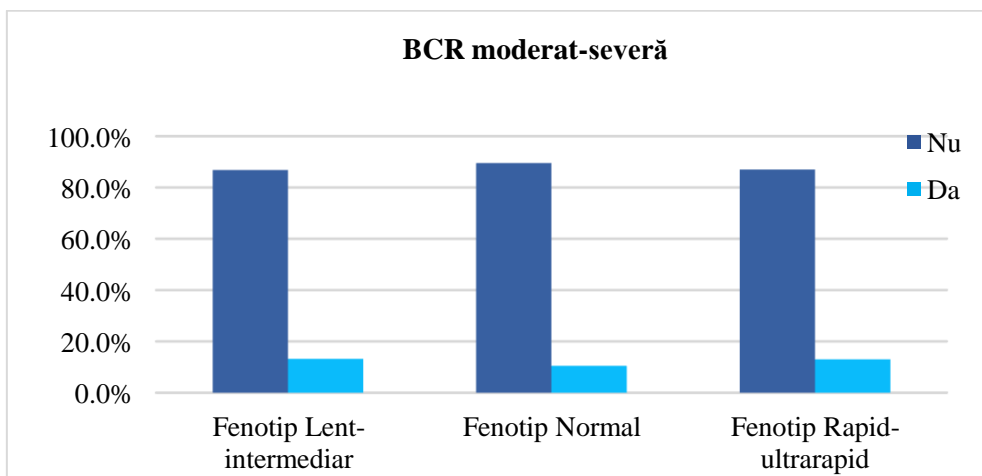


Figura 3.11. **Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și prezența bolii renale cronice moderat-severe**

În baza anamneșticului, documentației medicale, datelor obiective s-au atestat antecedente de accident vascular cerebral (AVC) fără consecințe la 5.2% (95% IC 2.6, 9.3) pacienți și cu prezența consecințelor – la 1.2% (95% IC 0.2, 3.7) pacienți din lotul general. AVC fără consecințe a prevalat la pacienții din SL I vs SL II vs SL III: 7.9% (95% IC 2.3, 19.6) vs 5.3% (95% IC 1.5, 13.4) vs 3.9% (95% IC 1.1, 10.0) respectiv. AVC cu prezența consecințelor a fost determinat doar la pacienții din SL I în 5.3% (95% IC 1.1, 15.8) cazuri (testul Pearson Chi-Square, $p=0.083$).

Infarctul miocardic vechi a fost întâlnit la 18.0% (95% IC 12.8, 24.3) din pacienți din lotul general, iar la repartizarea în subloturi de cercetare, s-a observat că metabolizatorii lenți-intermediari au avut cel mai frecvent în anamneștic prezența infarctului miocardic vechi în comparație cu metabolizatorii rapizi-ultraraizi și cei normali: 23.7% (95% IC 12.4, 38.8) vs 18.2% (95% IC 10.8, 27.9) vs 14% (95% IC 6.9, 24.7) pacienți, respectiv, însă diferențe statistice semnificative nu au fost determinate (testul Pearson Chi-Square, $p=0.487$) (figura 3.12).

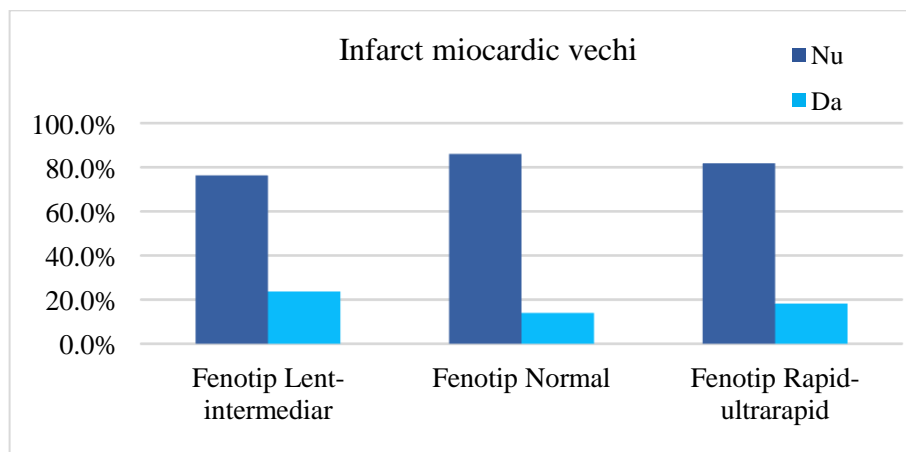


Figura 3.12. **Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și prezența infarctului miocardic vechi în antecedente**

Revascularizarea miocardică în anamneză prin PCI a fost determinată la 11.6% (95% IC 7.5, 17.0) pacienți, iar prin bypass aortocoronarian – la 1.2% (95% IC 0.2, 3.7) pacienți din lotul general din cercetare. Pacienții din SL I au beneficiat în antecedente de angioplastie coronariană prin PCI în 13.2% (95% IC 5.2, 26.5) cazuri, iar în 2.6% (95% IC 0.3, 11.6) au fost revascularizați prin bypass aortocoronarian, pacienții din SL III au fost revascularizați în antecedente prin PCI în 7.8% (95% IC 3.3, 15.4) cazuri, iar prin bypass aortocoronarian în 1.3% (95% IC 0.1, 5.9) cazuri. În SL II – angioplastia coronariană prin PCI a fost întâlnită în anamneză la 15.8% (95% IC 8.1, 26.8) pacienți (testul Pearson Chi-Square, $p=0.341$).

3.4 Rezultatele evaluărilor instrumentale și de laborator la pacienții coronarieni, care au necesitat tratament dublu antiplachetar (aspirină + clopidogrel) după intervenția coronariană percutană

Examinând valorile medianei ale unor parametri ai analizei generale de sânge, s-a observat că acestea au variat nesemnificativ în cele trei subloturi de cercetare. Mediana hemoglobinei în SL I a fost de 139 g/l (AIQ=19), în SL II 136 g/l (AIQ=24) și în SL III a constituit 138 g/l (AIQ=20). De asemenea, valorile leucocitelor și VSH nu s-au deosebit semnificativ. Utilizând testul Kruskal-Wallis, s-a determinat, că nu au existat diferențe semnificative statistic între variabilele date la pacienții din aceste subloturi ($p>0.05$).

Nici valorile biomarkerilor de leziune miocardică (troponina cantitativă, fracția MB de creatinkinază) nu s-au deosebit important (test Kruskal-Wallis, $p=0.721$, $p=0.951$, respectiv).

Nivelurile serice ale NT-proBNP, care sunt strâns legate de funcția ventriculară stângă, au fost mai înalte la pacienții din SL I și SL III comparativ cu valorile serice a NT-proBNP la pacienții din SL II: Mn=1461 (AIQ=2615) vs 1432 (AIQ=1758) vs 1163 (AIQ=1835) pg/ml, respectiv.

Valoarea mediane în lotul general a NT-proBNP a fost 1294 pg/ml (AIQ=1792), valoarea minimă a fost 64 pg/ml, cea maximă 35000 pg/ml. Diferențe statistic semnificative nu s-au obținut (test Kruskal-Wallis, p=0.257).

Analiza valorilor glicemiei, creatininemiei și a clearancelui creatininei la pacienții din SL I,II,III a arătat că au fost comparabile (test Kruskal-Wallis, p>0.05).

Valorile serice ale componentelor lipidogramei (CT, LDL-C, TG), au arătat lipsa diferențelor statistic semnificative (test Kruskal-Wallis, p>0.05) în aceste trei subloturi de cercetare. Distribuția pacienților din subloturile I-III în funcție de fenotipul CYP2C19 și a parametrilor de laborator este prezentată în tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. Distribuția pacienților din subloturile I-III în funcție de fenotipul CYP2C19 și parametrii de laborator

Parametri de laborator	Fenotip Lent-intermediar (n =38)	Fenotip Normal (n=57)	Fenotip Rapid-ul-trarapid (n=77)	p
Hemoglobina, g/l (mediana, AIQ)	139 (19)	136 (24)	138 (20)	0.866
Leucocite, 10 ⁹ /L (mediana, AIQ)	8.45 (4.2)	8.20 (2.6)	8.80 (2.9)	0.453
VSH, mm/h (mediana, AIQ)	17.0 (19.0)	20.0 (26.0)	20.0 (24.0)	0.617
Proteina C reactivă, mg/ml (mediana, AIQ)	13.0 (18.90)	7.92 (12.77)	8.32 (7.98)	0.178
Gluciza, mmol/l (mediana, AIQ)	6.47 (2.3)	6.10 (2.5)	6.10 (1.5)	0.540
Creatinina, μmol/l (mediana, AIQ)	88.7 (21.0)	91.3 (24.0)	89 (23.0)	0.780
eRFG, ml/min/1.73m ² (mediana, AIQ)	89 (23.0)	89 (37.0)	88 (33.0)	0.686
Colesterolul total, mmol/l (mediana, AIQ)	4.80 (1.90)	5.44 (2.09)	5.40 (1.71)	0.191
LDL-colesterol, mmol/l (mediana, AIQ)	2.81 (1.55)	3.20 (1.78)	3.10 (1.33)	0.311
Trigliceride, mmol/l (mediana, AIQ)	1.59 (1.08)	1.56 (1.08)	1.67 (0.99)	0.717
CK-MB, U/L (mediana, AIQ)	54.5 (85.23)	54.0 (67.18)	63.0 (104.44)	0.951
Troponinina cantitativă, (mediana, AIQ)	13.49 (34.79)	15.17 (23.28)	12.17 (26.06)	0.721
NT-proBNP, pg/ml (mediana, AIQ)	1461 (2615)	1163 (1835)	1432 (1758)	0.257

Notă: AIQ – abaterea interquartilică; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

În lotul total valorile mediane a colesterolului total au constituit 5.29mmol/l (AIQ=1.9), LDL-colesterolului – 3.05mmol/l (AIQ=1.53), a trigliceridelor – 1.63mmol/l (AIQ=1.11). Analizând datele ecocardiografice ale pacienților din cercetare, s-a constatat că dimensiunile cavitaților cordului au fost comparabile în cele trei subloturi de cercetare. Mediana dimensiunilor atriului drept (AD) la pacienții din SL I a constituit 42 mm (AIQ =7), la pacienții din SL II – 42

mm (AIQ =7) și la pacienții din SL III – 40 mm (AIQ = 5), nefiind determinată nicio semnificație statistică (testul Kruskal-Wallis, $p=0.524$). Valoarea medianei a dimensiunilor atriului stâng (AS) a fost 40 mm (AIQ=8) la pacienții din SL I, 41mm, (AIQ =7) la pacienții din SL II și 40 mm (AIQ=6) la pacienții din SL III, valorile fiind fără semnificație statistică (testul Kruskal-Wallis, $p=0.424$).

Funcția ventriculului stâng a fost determinată prin aprecierea volumelor și diametrelor telediastolice și telesistolice și calcularea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (VS) prin metoda Simpson. Valoarea medianei a dimensiunilor diametrului telesistolic (DTS) al VS la pacienții din cele trei subloturi a fost 40 mm (AIQ=13) vs 40 mm (AIQ=11) vs 39 mm (AIQ=8), respectiv, diferență statistică semnificativă nefiind determinată (testul Kruskal-Wallis, $p=0.164$). La compararea valorilor diametrului telediastolic (DTD) al VS, s-au detectat valori mai mari la pacienții din SL I vs SL II vs SL III: Mn=27 mm (AIQ=6) vs Mn=27mm (AIQ=4) vs Mn=26 mm (AIQ=3), respectiv, însă nu s-a obținut diferență statistic semnificativă (testul Kruskal-Wallis, $p=0.127$).

S-a estimat tendință de prevalare a valorilor diametrului telesistolic (DTS) al VS la compararea indicilor la pacienții SL I vs SL II vs SL III: Mn=145ml (AIQ =50) vs Mn=142 ml (AIQ = 25) vs Mn=134ml (AIQ=36), respectiv, dar diferențe statistic semnificative nu s-au constatat (testul Kruskal-Wallis, $p=0.253$). Au fost identificate valori mai mari a VTS al VS la pacienții din SL II vs SL I vs SL III: Mn=75 ml (AIQ=41) vs Mn=68 ml (AIQ=60) vs Mn=65 ml (AIQ=32), respectiv, nefiind determinată deferență statistic semnificativă (testul Kruskal-Wallis, $p=0.142$).

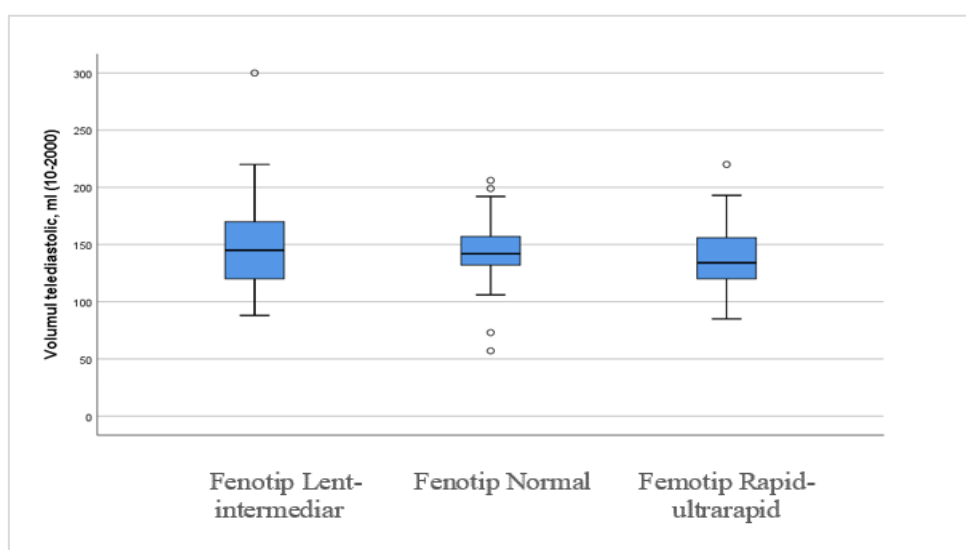


Figura 3.13. Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și valoarea volumului telediastolic al ventriculului stâng

Fracția de ejeție (FE) prezervată a VS a fost apreciată cel mai frecvent la pacienții din SL III vs SL I vs SL II: 29 (37.7%, 95% IC 27.5, 48.8) vs 12 (31.6%, 95% 18.6, 47.3) vs 16 (28.1, 95% 17.7, 40.6), respectiv, pacienți. Fracția de ejeție ușor redusă a VS s-a înregistrat predominant la pacienții din SL II vs SL III vs SL I: 22 (38.6%, 95% IC 26.8, 51.5) vs 27 (35.1, 95% 25.1, 46.1) vs 13 (34.2%, 95% IC 20.7, 50.0), respectiv, pacienți. Iar fracția de ejeție redusă a VS a fost constatată preponderent la pacienții din SL I vs SL II vs SL III: 13 (34.2%, 95% IC 20.7, 50.0) vs 19 (33.3%, 95% IC 22.2, 46.2) vs 21 (27.3%, 95% IC 18.3, 37.9), respectiv, pacienți, însă nu s-a deosebit statistic semnificativ (Pearson Chi-Square 1.677, $p=0.795$). În SL I valoarea medianei FE VS a constituit Mn=42% (AIQ =19) la pacienții din SL I, Mn=44% (AIQ=15) la pacienții din SL II și Mn=46% (AIQ = 15) la pacienții din SL III (figura 3.15). Astfel, nu se atestă diferențe statistic semnificative între loturi (testul Kruskal-Wallis, $p=0.282$).

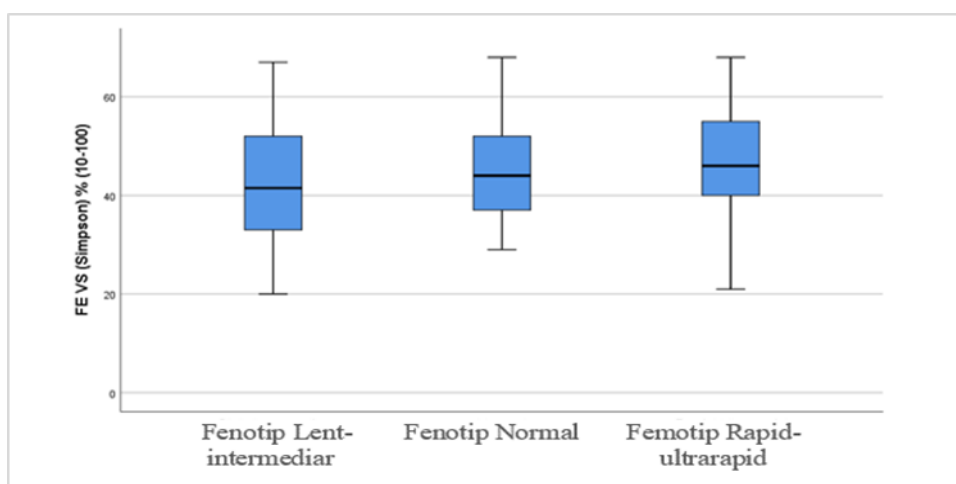


Figura 3.14. Repartizarea pacienților în funcție de fenotipului CYP2C19 și valoarea fracției de ejeție a VS

Gradul de hipertrofie a miocardului VS a fost apreciat prin măsurarea grosimii septului interventricular (SIV) și a peretelui posterior (PP) al VS. Valoarea medianei a grosimii SIV al VS la pacienții cu metabolism lent-intermediar a constituit Mn=11 mm (AIQ =2), iar a PPVS – Mn=10mm (AIQ=3.5), la pacienții cu metabolism normal – Mn=11mm (AIQ = 2) și a PPVS – Mn=10mm (AIQ=2), la pacienții cu metabolism rapid-ultrarapid – valoarea medianei a valorilor SIV a fost Mn=11mm, (AIQ=1.5), iar a PPVS – Mn=10mm (AIQ = 2), valorile fiind fără semnificație statistică (testul Kruskal-Wallis, $p=0.484$) și (testul Kruskal-Wallis, $p=0.632$), respectiv.

Echocardiografic, regurgitarea de valvă mitrală s-a vizualizat la majoritatea pacienților studiați, predominând regurgitarea de valvă mitrală grad II și III. Cel mai frecvent, regurgitarea de

valvă mitrală gr. II a fost determinată la pacienții din SL II vs SL I vs SL III: 48 (84.2%, 95% IC 73.2, 91.9) vs 29 (76.3%, 95% IC 61.2, 87.6) vs 52 (67.5%, 95% IC 56.6, 77.2), respectiv. Regurgitarea de valvă mitrală grad III a predominat la pacienții din SL I vs SL III vs SL II: 7 (18.4%, 95% IC 8.6, 32.8) vs 9 (11.7%, 95% IC 5.9, 20.2) vs 5 (8.8%, 95% IC 3.4, 18.2), respectiv, pacienți, însă nu s-au detectat diferențe statistic semnificative (Pearson Chi-Square 12.146, $p=0.059$). Regurgitarea de valvă tricuspidă a fost preponderent de grad I și II. Regurgitarea de valvă tricuspidă gr. II a fost comparabilă în toate cele trei subloturi, determinându-se la 32 pacienți (84.2%, 95% IC 70.3, 93.1) din SL I, la 51 pacienți (89.5%, 95% IC 79.6, 95.5) din SL II și la 68 pacienți (88.3%, 95% IC 79.8, 94.1) din SL III. Regurgitarea de valvă tricuspidă gr. III a fost determinată mai rar – în 2.6 cazuri (95% IC 0.3, 11.6) în SL I, în 5.3% cazuri (95%, IC 1.5, 13.5) în SL II și în 1.3% cazuri (95%, IC 0.1, 5.9) în SL III. Diferențe statistic semnificative nu s-au înregistrat (Pearson Chi-Square 4.171, $p=0.654$).

Stenoza moderată de valvă aortică a fost constatată în 2.6% cazuri (95% IC 0.3, 11.6) la pacienții metabolizatori lenți-intermediari, în 3.5% cazuri (95% IC 0.7, 10.8) la pacienții metabolizatori normali și în 2.6 cazuri (95% IC 0.5, 8.1) la metabolizatorii rapizi-ultrarapizi. Stenoza severă de valvă aortică s-a înregistrat în 1.8% cazuri (95% IC 0.2, 7.9) doar la pacienții metabolizatori normali, dar diferențe statistic semnificative nu s-au determinat (Pearson Chi-Square 2.152, $p=0.708$).

Semne ecografice de hipertensiune pulmonară au fost constatate mai frecvent la pacienții din SL III vs SL I vs SL II: 30 (39.0%, 95% IC 28.6, 50.1) vs 14 (36.8%, 95% IC 22.9, 52.7) vs 14 (24.6%, 95% IC 14.8, 36.8), respectiv, pacienți. Pacienții metabolizatori normali au fost mai frecvent diagnosticați cu probabilitate înaltă de hipertensiune pulmonară în baza valorilor presiunii în artera pulmonară față de cei lenți-intermediari și cei rapizi-ultrarapizi: 8 (14.0%, 95% IC 6.9, 24.7) vs 4 (10.5%, 95% IC 3.7, 23.1) vs 4 (5.2%, 95% IC 1.8, 11.9), respectiv, pacienți. Iar cu probabilitate moderată de hipertensiune pulmonară au fost diagnosticați cel mai des pacienții metabolizatorii rapizi-ultrarapizi față de cei lenți-intermediari și normali: 27 (35.1%, 95% IC 25.1, 46.1) vs 10 (26.3%, 95% IC 14.4, 41.7), respectiv, pacienți, dar nu s-au deosebit statistic semnificativ (Pearson Chi-Square 9.105, $p=0.059$). Valoarea medianei a valorilor presiunii în artera pulmonară nu s-a deosebit statistic în cele trei subloturi de studiu, fiind respectiv $Mn=33\text{mmHg}$ ($AIQ=15$) la pacienții din SL I vs de $Mn=32\text{mmHg}$ ($AIQ=9$) la pacienții din SL II vs $Mn=35\text{mmHg}$ ($AIQ=12$) la pacienții din SL III (testul Kruskal-Wallis, $p=0.302$) (figura 3.15).

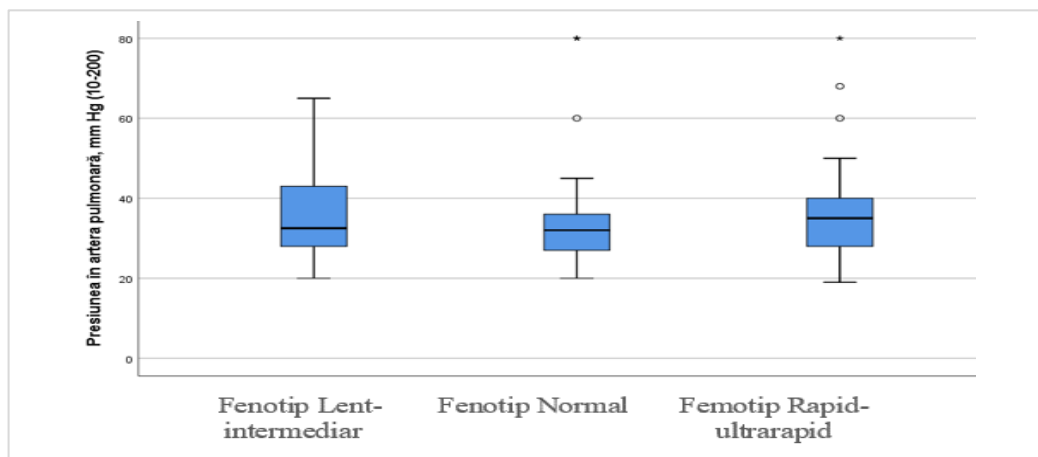


Figura 3.15. Repartizarea pacienților în funcție de fenotipul CYP2C19 și valorile presiunii în artera pulmonară

Funcția contractilă regională a fost apreciată prin examinarea contractilității tuturor segmentelor VS. Normokinezia a fost detectată la 6 pacienți (15.8%, 95% IC 6.9, 29.7) din SL I, la 8 pacienți (14.0%, 95% IC 6.9, 24.7) din SL II și la 12 pacienți (15.6%, 95% IC 8.8, 24.9) din SL III. Zone de hipokinezie au fost determinate cel mai frecvent la pacienții din SL III vs SL I vs SL II: 27 (35.1%, 95% IC 25.1, 46.1) vs 12 (31.6%, 95% IC 18.6, 47.3) vs 14 (24.6%, 95% IC 14.8, 36.8), respectiv, pacienți. Zone de akinezie au fost vizualizate preponderent la pacienții din SL vs SL II vs SL III: 8 (21.1%, 95% IC 10.5, 35.8) vs 10 (17.5%, 95% IC 9.4, 28.9) vs 12 (15.6%, 95% IC 8.8, 24.9), respectiv, pacienți. Zone de akinezie și diskinezie concomitent au fost depistate preponderent la pacienții metabolizatori lenți-intermediari și normali față de cei rapizi-ultrarapizi: 6 (15.8%, 95% IC 6.9, 29.7) vs 9 (15.8%, 95% IC 8.1, 26.8) vs 10 (13.0%, 95% IC 6.9, 21.8), respectiv, pacienți. Iar zone de akinezie și hipokinezie au fost determinate mai frecvent la pacienții din SL II vs SL III vs SL I: 16 (28.1%, 95% IC 17.7, 40.6) vs 16 (20.8%, 95% IC 12.9, 30.8) vs 6 (15.8%, 95% IC 6.9, 29.7), respectiv, pacienți, dar nu s-au deosebit statistic semnificativ (Pearson Chi-Square 3.580, $p=0.893$).

Coronarografia invazivă a fost metoda de bază pentru examinarea întregul arbore coronarian, extinderea leziunilor aterosclerotice și determinarea leziunii vinovate pentru apariția sindromului coronarian și aprecierea gradului de stenoză. Această motodă explorativă a fost efectuată la toți pacienții incluși în cercetare și care a fost urmată prin intervenția de revascularizare miocardică prin implantare de stent farmacologic. În majoritatea cazurilor, efectuarea investigației și a revascularizării ulterioare a miocardului s-a realizat prin abord radial. Avantajul acestui tip de abord fiind complicații hemoragice minime și mobilizarea pacientului imediat după procedură. Astfel, acest tip de acces s-a folosit la 37 (97.6%) (95% IC 88.4, 99.7) pacienți din subplotul I, 57

(100%) în subplotul II și 77 (100%) în subplotul III. Calea de abord prin artera femurală comună dreaptă a fost aplicată foarte rar, doar în 2.6% cazuri în subplotul I (Pearson Chi-Square 3.547, $p=0.170$).

Extinderea aterosclerotică evaluată prin coronaroangiografie a fost descrisă astfel: leziuni monocoronariene au fost detectate în 13.2% (95% IC 5.2, 26.5) cazuri la pacienții din subplotul I, 10.5% (95% IC 4.5, 20.4) cazuri în subplotul II și în subplotul III – în 15.6% (95% IC 8.8, 24.9) cazuri. Leziuni bicoronariene au fost înregistrate la 18.4% (95% IC 8.6, 32.8) din pacienți din subplotul I, în subplotul II au fost la 15.8% (95% IC 8.1, 26.8) pacienți, iar în subplotul III – au fost întâlnite la 18.2% (95% IC 10.8, 27.9) pacienți. Afectarea aterosclerotică tricononariană a fost cel mai frecvent detectată în subploturile de studiu la 68.4% (95% IC 52.7, 81.4) pacienți cu fenotipul de metabolizator lent-intermediar, în 73.7% (95% IC 61.3, 83.7) cazuri din metabolizatorii normali și 66.2% (95% IC 55.2, 76.0) – din metabolizatorii rapizi-ultrarapizi (Pearson Chi-Square 1.030, $p=0.905$).

Leziune aterosclerotică pe artera coronară dreaptă (RCA) s-a determinat la 148 (86.04%) din cei 172 pacienți incluși în cercetare, preponderent pe RCA II. Distribuția pacienților în baza leziunii aterosclerotice pe RCA și a fenotipului CYP2C19 a arătat prevalarea leziunii pe RCA II la pacienții SL III vs SL I și SL II: 51.9% (95% IC 40.9, 62.9) vs 50.0% (95% IC 34.6, 65.4) vs 33.3% (95% 22.2, 46.2) respectiv. Leziunea aterosclerotică pe RCA I a fost mai frecventă în SL II vs SL I vs SL III: 21.1% (95% IC 12.1, 32.9) vs 18.4% (95% IC 8.6, 32.8) vs 7.8% (95% IC 3.3, 15.4) respectiv. Leziune aterosclerotică pe RCA III a fost prezentă la 10.5% (95% IC 3.7, 23.1) din pacienți a subplotului I, la 15.8% (95% IC 8.1, 26.8) din pacienții a subplotului II și 5.2% (95% IC 1.8, 11.9) din pacienții a subplotului III. Afectarea de ≥ 2 segmente a fost determinată doar la pacienții din SL II – în 10.5% (95% IC 4.5, 20.4) cazuri și la pacienții din SL III – în 10.4% (95% IC 5.0, 18.6) cazuri. Leziunea aterosclerotică pe artera descendentă posterioară a fost atestată mai frecvent în SL I vs SL III vs SL II: 10.5% (95% IC 3.7, 23.1) vs 7.8% (95% IC 3.3, 15.4) vs 7.0% (95% IC 2.4, 15.8). Astfel, subploturile de cercetare au fost omogene din punct de vedere a afectării aterosclerotice a RCA (Pearson Chi-Square 16.189, $p=0.094$).

Ocluzia acută a RCA a fost determinată cel mai frecvent la pacienții din SL II vs SL I vs SL III: 28% (95% IC 17.7, 40.6) vs 21.1% (95% IC 10.5, 35.8) vs 19.5% (95% IC 11.8, 29.4) respectiv. Pacienții din SL III au avut stenozare critică pe RCA mai frecvent decât cei din SL II și SL I: 18.2% (95% IC 10.8, 27.9) vs 8.8% (95% IC 3.4, 18.2) vs 7.9% (95% IC 2.3, 19.6) respectiv, pacienți.

Stenoza severă a RCA a fost detectată mai frecvent la metabolizatorii normali în comparație cu metabolizatorii lenți-intermediari și metabolizatorii rapizi-ultrarapizi: 21.1% (95% IC 12.1, 32.9) vs 13.2% (95% IC 5.2, 26.5) vs 10.4% (95% IC 5.0, 18.6) respectiv, pacienți. Un grad de stenoză $\geq 50\%$ la $2 \geq$ segmente s-a observat în 13.2% (95% IC 5.2, 26.5) cazuri în SL I, 8.8% (95% IC 3.4, 18.2) cazuri în SL II și 7.8% (95% IC 3.3, 15.4) cazuri la pacienții din SL III. În dependență de gradul de stenoză pe RCA, diferențe statistic semnificative nu au fost înregistrate, astfel se prezintă omogenitatea repartizării subploturilor de cercetare (Pearson Chi-Square 12.292, $p=0.583$).

Leziunea aterosclerotică pe trunchiul comun al arterei coronariene stângi (LM) a fost evidențiată la 31 (18.1%) din cei 172 pacienți incluși în studiu, iar 141 (81.9%) pacienți nu au prezentat stenoze pe LM. La repartizarea în subploturi a pacienților, leziuni stenozante pe LM au fost prezente la 18.4% (95% IC 8.6, 32.8) pacienți din SL I, la 19.3% (95% IC 10.7, 30.9) pacienți din SL II și la 16.9% (95% IC 9.8, 26.4%) pacienți din SL III (Pearson Chi-Square 0.135, $p=0.935$). Dintre acestea, au prevalat stenozele nesemnificative și cele moderate (Pearson Chi-Square 7.595, $p=0.474$).

Leziune aterosclerotică pe artera descendentă anterioară (LAD) s-a determinat la 159 (92.4%) din cei 172 pacienți incluși în cercetare, preponderent pe LAD II și LAD I, LAD III – la 8 (4.7%), IR – la 21 (12.3%), iar cu ≥ 2 segmente – la 15 (8.8%) pacienți. În urma distribuției pacienților în baza leziunii aterosclerotice pe LAD și fenotipul CYP2C19, prezența leziunii pe LAD II a fost mai des întâlnită la pacienții din SL I vs SL II vs SL III: 55.3% (95% IC 39.6, 70.2) vs 48.1% (95% IC 37.1, 59.1) vs 43.9% (95% IC 31.5, 56.8) respectiv. Stenoze pe LAD I s-au evidențiat aproape egal în cele 3 subploturi: în SL I – 21.1% (95% IC 10.5, 35.8) cazuri, 19.3% (95% IC 10.7, 30.9) și în SL III – 19.5% (95% IC 11.8, 29.4) cazuri, respectiv. Leziunile stenozante pe LAD III au prevalat la pacienții din SL II vs SL III și SL I: 5.3% (95% IC 1.5, 13.4) vs 5.2% (95% IC 1.8, 11.9) vs 2.6% (95% IC 0.3, 11.6) respectiv.

Afectarea aterosclerotică pe ram intermediar (IR) a fost mai des observată la metabolizatorii normali în comparație cu cei ce au un metabolism rapid-ultrarapid sau lent-intermediar: 15.8% (95% IC 8.1, 26.8) vs 13.0% (95% IC 6.9, 21.8) vs 2.6% (95% IC 0.3, 11.6) respectiv. Afectarea a $2 \geq$ segmente a arterei descendente anterioare s-a detectat în 10.5% (95% IC 3.7, 23.1) cazuri din SL I, la 10.5% (95% IC 4.5, 20.4) din SL II și la 5.2% (95% IC 1.8, 11.9) din SL III. Distribuția pacienților în baza leziunii aterosclerotice pe LAD și fenotipul CYP2C19 nu a arătat diferență statistic semnificativă (Pearson Chi-Square 6.829, $p=0.742$).

Stratificarea pacienților în baza gradului de stenoze pe LAD și fenotipul CYP2C19 a evidențiat prevalența pacienților din SL II vs SL III vs SL I cu stenoza critică: 19.3% (95% IC 10.7, 30.9) vs 15.6% (95% IC 8.8, 24.9) vs 7.9% (95% IC 2.3, 19.6) pacienți. Stenoza moderată pe LAD s-a observat preponderent la pacienții din SL III vs SL II vs SL I: 11.7% (95% IC 5.9, 20.2) vs 10.5% (95% IC 4.5, 20.4) vs 2.6% (95% IC 0.3, 11.6) respectiv. Stenoza severă pe LAD a fost determinată cel mai frecvent la pacienții din SL I vs SL II vs SL III: 23.7% (95% IC 12.4, 38.8) vs 17.5% (95% IC 9.4, 28.9) vs 6.5% (95% IC 2.5, 13.6) respectiv. Stenoza critică cel mai des a fost observată la pacienții din SL II – în 19.3% (95% IC 10.7, 30.9) cazuri. Ocluzia acută s-a determinat preponderent la pacienții din SL I vs SL III vs SL II: 36.8% (95% IC 22.9, 52.7) vs 24.7% (95% IC 16.1, 35.1) vs 15.8% (95% IC 8.1, 26.8) respectiv, pacienți. Ocluzia cronică pe LAD a fost întâlnită la 2.6% (95% IC 0.3, 11.6) pacienți din SL I. Afectarea polisegmentară s-a evidențiat la 14.0% (95% IC 6.9, 24.7) pacienți din SL II și la 13% (95% IC 6.9, 21.8) pacienți din SL III. Sub acest aspect, diferențe statistice semnificative s-au constatat între subloturile de cercetare (Pearson Chi-Square 27.555, p=0.036).

Leziunea aterosclerotică pe artera circumflexă (aCX) s-a determinat la 130 (75.6%) din cei 172 pacienți din lotul total, preponderent pe CX II – la 44 (30,8%), CX I – 32 (22.4%), CX III – la 17 (11.9%), stenoze pe ram M – la 33 (23.0%), iar cu ≥ 2 segmente – la 17 (11.9%) pacienți, respectiv. Segmentul proximal al aCX a fost afectat la 10.5% (95% IC 3.7, 23.1) din metabolizatorii lenți-intermediari, la 21.1% (95% IC 12.1, 32.9) din metabolizatorii normali și la 18.2% (95% IC 10.8, 27.9) din metabolizatorii rapizi-ultrarapizi. Leziunea aterosclerotică pe segmentul mediu aCX prevala la pacienții din SL III vs SL II și SL I: 28.6% (95% IC 19.4, 39.3) vs 22.8% (95% IC 13.4, 34.9) vs 15.8% (95% IC 6.9%, 29.7%) respectiv, de pacienți, iar pe segmentul distal al aCX leziunea aterosclerotică a fost preponderent la pacienții din SL I vs SL III vs SL II: 13.2% (95% IC 5.2, 26.5) vs 9.1% (95% IC 4.2, 17.0) vs 3.5% (95% IC 0.7, 10.8) cazuri, respectiv. Afectarea ≥ 2 segmente ale aCX a fost observată mai des la pacienții din SL III – în 10.4% (95% IC 5.0, 18.6) cazuri, iar afectarea pe ramul M al aCX fost evident preponderentă la SL I și SL II vs SL III: 23.7% (95% IC 12.4, 38.8), 21.1% (95% IC 12.1, 32.9) vs 10.4% (95% IC 5.0, 18.6) cazuri, respectiv (Pearson Chi-Square 10.203, p=0.423).

Distribuția pacienților din LT în baza gradului de stenoze pe aCX a relevat stenoza severă – la 29 (20,3%) din cei 143 pacienți care au prezentat leziuni aterosclerotice pe aCX, moderată – la 26 (18,2%), nesemnificativă – la 25 (17.5%), moderat-severă – la 22 (15.4%), critică – 14 (9.8%) pacienți. Ocluzia acută pe aCX s-a observat în 13 (9.1%) în lotul total, ocluzia cronică – la 11 (7.7%), iar afectarea a ≥ 2 segmente a fost la 3 (2.0%) pacienți.

Stratificarea pacienților în baza gradului de stenoze pe aCX și fenotipul CYP2C19 a evidențiat prevalența pacienților din SL II vs SL III cu stenoza critică: 17.5% (95% IC 9.4, 28.9) vs 6.5% (95% IC 2.5, 13.6) respectiv, pacienți. Ocluzia acută pe aCX s-a determinat la pacienții din SL II vs SL III, astfel în SL II – fiind determinată în 3.5% (95% IC 0.7, 10.8) cazuri și în SL III – în 9.1% (95% IC 4.2, 17.0) cazuri. Ocluzia cronică s-a găsit doar la 2.6% (95% IC 0.3, 11.6) pacienți din SL I. Diferențe statistic semnificative nu au fost determinate între subploturile de cercetare în baza gradului de stenoze pe aCX (Pearson Chi-Square 22.429, p=0.130).

Distribuția pacienților în baza numărului de vase cu stenoze semnificative și fenotipul CYP2C19 a arătat că pacienții din SL I au avut afectare trivasculară și monovasculară mai des decât bivasculară. Pacienții din SL II au avut afectare trivasculară și bivasculară mai des decât monovasculară. Pacienții din SL III au avut afectare monovasculară mai des decât trivasculară și bivasculară. Diferențe statistic semnificative între subploturile de cercetare sub acest aspect nu s-au constatat (Pearson Chi-Square 6.870, p=0.143), astfel subploturile au fost omogene din punct de vedere a repartizării în dependență de numărul de vase cu stenoze semnificative.

Leziunea responsabilă de producerea ischemiei a fost identificată prin asocierea semnelor electrocardiografice de ischemie și aspectul angiografic al leziunii. La pacienții metabolizatori lenți-intermediari, leziunea “vinovată” a fost situată cel mai frecvent pe artera descendentă anterioară, fiind determinată în 52.6% (95% IC 37.1, 67.8) cazuri, iar artera coronară dreaptă a fost implicată în 39.5% (95% IC 25.2, 55.3) cazuri la acești pacienți, iar pe artera circumflexă – în 7.9% (95% IC 3.7, 27.4) cazuri. La pacienții metabolizatori normali, cel mai frecvent, a fost implicată artera coronară dreaptă – în 43.9% (95% IC 31.5, 56.8), urmată de artera descendentă anterioară în 42.1% (95% IC 29.9, 55.0) și de artera circumflexă în 14.0% (95% IC 6.9, 24.7) cazuri. La pacienții metabolizatori rapizi-ultraraizi, artera descendentă anterioară a fost responsabilă de instalarea ischemiei în 45.5% (95% IC 34.7, 56.6), artera coronară dreaptă a fost în 36.4% (95% IC 26.3, 47.5), artera circumflexă – în 16.9% (95% IC 9.8, 26.4) cazuri, iar trunchiul comun al arterei coronare stângi a fost implicat în 1.3% (95% IC 0.1, 5.9) cazuri. Diferențe statistic semnificative nu s-au găsit între subploturile de cercetare (Pearson Chi-Square 8.380, p=0.397).

Aspectul angiografic al leziunii țintă la pacienții din SL I a fost de placă aterosclerotică la 17 (44.7%) (95% IC 25.8-78.5) pacienți, iar prezența de mase trombotice a fost determinată la 21 (55.3%) (95% IC 39.6, 70.2) pacienți. În SL II, aspectul angiografic de placă aterosclerotică a leziunii țintă a fost prezent la 28 (49.3%) (95% IC 32.1, 80.5) pacienți, iar la 29 (50.9%) (95% IC 38.1, 63.5) pacienți, fiind determinat tabloul angiografic de mase trombotice. La pacienții din SL

III, aspectul angiografic de placă aterosclerotică și de prezența maselor trombotice a fost la fel în egală măsură: 38 (49.4%) (95% IC 30.6, 82.5) vs 39 (50.6%) (95% IC 39.6, 61.6), respectiv pacienți, diferențe statistice nefiind identificate (Pearson Chi-Square 14.867, p=0.387).

Distribuția pacienților în dependență de fenotipul CYP2C19 și caracteristicile angiografice este arătată în tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. Distribuția pacienților din subploturile I-III în dependență de fenotipul CYP2C19 și unele caracteristici angiografice

Caracteristicile angiografice	Fenotip Lent-intermediar (n =38)	Fenotip Normal (n=57)	Fenotip Rapid-ultrarapid (n=77)	p
Acesul vascular Radial Femural	37 (97.4%) 1 (2.6%)	57 (100%) –	77 (100%) –	0.170
Numărul arterelor coronare afectate: Leziuni monocoronariene Leziuni bicoronariene Leziuni tricornariene	5 (13.2%) 7 (18.4%) 26 (68.4%)	6 (10.5%) 9 (15.8%) 42 (73.7%)	12 (15.6%) 14 (18.2%) 51 (66.2%)	0.905
Nr. de vase cu stenoze semnificative 1 2 3	12 (31.6%) 10 (26.3%) 16 (42.1%)	15 (26.3%) 20 (35.1%) 22 (38.6%)	35 (45.5%) 22 (28.6%) 20 (26.0%)	0.143
Artera implicată RCA LAD aCX LM	14 (36.8%) 20 (52.6%) 3 (7.9%) 1 (2.6%)	24 (42.1%) 24 (42.1%) 8 (14.03%) 1 (1.8%)	28 (26.3%) 34 (44.2%) 14 (18.8%) 1 (1.3%)	0.751
PCI complexă	3 (8.1%)	6 (10.6%)	7 (9.1%)	0.425
Numărul de vase tratate (mediana, minim – maxim)	1 (1 – 2)	1 (1 – 3)	1 (1 – 1)	0.135
Numărul de leziuni tratate (mediana, minim – maxim)	1 (1 – 2)	1 (1 – 5)	1 (1 – 3)	0.015
Numărul total de stenturi implantate (mediana, minim – maxim)	1 (1 – 3)	1 (1 – 5)	1 (1 – 3)	0.536
Lungimea stentului pe leziune (media)	28.6±15.4	29.1±13.8	26.1±10.4	0.775
Stentul cu diametrul cel mai mic (media)	3.05±0.74	3.14±49	3.03±0.59	0.528
Tipul stentului farmacologic Generația I Generația II	10 (20.5%) 39 (79.5%)	17 (22.7%) 58 (77.3%)	22 (23.4%) 72 (76.6%)	0.609
Scor TIMI după PCI I II III	0 (0.0%) 1 (2.6%) 37 (97.4%)	0 (0.0%) 4 (7.0%) 53 (93.0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%) 77 (100%)	0.172

Notă: n – numărul de pacienți; % - numărul de pacienți exprimați în procente; TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction.

O caracteristică angiografică care a fost examinată și care este presupusă a avea o valoare predictivă a fost descrierea complexității intervenției coronariene percutane. PCI complexă (PCI cu implantare de ≥ 3 stenturi și/sau ≥ 3 leziuni tratate, revascularizarea leziunii cronice, leziuni difuze lungi cu lungimea totală a stentului ≥ 60 mm, leziuni grave calcificate) a fost îndeplinită în 7.9% (95% IC 1.4, 27.4) cazuri din SL I, în 10.6% (95% IC 3.6, 26.1) cazuri din SL II și în 9.1% (95% IC 2.3, 25.9) cazuri din SL III, însă fără a evidenția o valoare statistic semnificativă între aceste subloturi (Pearson Chi-Square 8.090, $p=0.425$).

Numărul de vase tratate în urma procedurilor intervenționale a fost comparabil în cele trei subloturi de cercetare, numărul median fiind de 1 (1 – 2) la pacienții cu un fenotip de metabolizator lent-intermediar, 1 (1 – 3) la pacienții cu un fenotip de metabolizator normal și de 1 (1 – 1) la pacienții cu un fenotip de metabolizator rapid-ultrarapid, (Testul Kruskal-Wallis, $p=0.135$). Mediana numărului de leziuni tratate a fost de 1 (1 – 2) la pacienții din SL I, 1 (1 – 5) la pacienții din SL II și de 1 (1 – 3) la pacienții din SL III, în acest caz determinându-se o valoare statistic semnificativă între subloturile de cercetare ((Testul Kruskal-Wallis, $p=0.015$), însă nu s-a diferențiat, în ceea ce privește numărul total de stenturi implantate per pacient, mediana fiind de 1 (1 – 3) la pacienții din SL I, 1 (1 – 5) la pacienții din SL II și 1 (1 – 3) la pacienții din SL III, conform testului Kruskal-Wallis, $p=0.536$).

Lungimea medie a stentului pe leziune a constituit 28.6 ± 15.4 mm la pacienții din SL I, 29.1 ± 13.8 mm la cei din SL II și de 26.1 ± 10.4 mm la cei din SL III. Diferențe statistic semnificative nu s-au observat (testului Kruskal-Wallis, $p=0.775$). Media diametrului stentului cel mai mic implantat a fost de 3.05 ± 0.74 mm la pacienții din SL I, de 3.14 ± 0.49 mm la cei din SL II și de 3.03 ± 0.59 mm la cei din SL III, fără a se determina diferențe statistic semnificative (testului Kruskal-Wallis, $p=0.528$).

După cum s-a menționat, stenturile farmacologice folosite pentru deschiderea vasului au fost “Xience” (Abbot) – substanța activă everolimus, “Resolute Integrity” (Medtronic) – zotarolimus, “Promus” (Boston Scientific) – everolimus, “Biomime” (Merit Medical) – sirolimus, “Ultimaster” – sirolimus, “Angiolite” – sirolimus, “Biomatrix” – biolimus. Cel mai frecvent s-au utilizat stenturile de generația a II-a, luând în considerare prezența incidenței mai reduse de tromboză de stent la un an de la stentare [142]. Astfel, la pacienții cu un fenotip de metabolizator lent-intermediar s-au folosit în 39 (79.5%) cazuri stenturi de generație II și în 10 (79.5%) cazuri stenturi de generație I, la pacienții cu fenotip de metabolizator normal – la 58 (77.3%) pacienți – stenturi de generație a II-a și la 17 (22.7%) pacienți – stent de generație I, iar la pacienții cu fenotip de metabolizator rapid-ultrarapid s-au utilizat stenturi de generație a II-a la 72 (76.6%)

pacienți și la 22 (23.4%) – stenturi de prima generație. Diferențe statistic semnificative nu s-au observat (Pearson Chi-Square 4.504, p= 0.609).

Fluxul coronarian final după angioplastie a fost apreciat conform criteriilor TIMI. Pacienții din cele trei subloturi de cercetare, fiind supuși revascularizării, aveau cel mai frecvent flux TIMI III, un flux TIMI II a fost observat la doar 2.6% (95% IC 0.3, 11.6) la pacienții din SL I și la 7.0% (95% IC 2.4, 15.8) la pacienții din SL II. Diferențe statistic semnificative nu au fost determinate (Chi-Square 6.388, p= 0.172).

Analizând tratamentul medicamentos optim indicat la externare, adăugător la DAPT, toți pacienții din subploturile de cercetare aveau în medicație – statine. La majoritatea pacienților, tratamentul de profilaxie secundară a inclus predominant beta-blocante și IECA/ARA. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, au fost indicați la mai mult de jumătate din pacienții din subploturile de cercetare. Ratele de prescriere la externare au fost mai mici pentru nitrați, diuretice de ansă și tratamentul hipoglicemiant.

Tabelul 3.9. **Tratamentul medicamentos indicat la externare la pacienții din subploturile I-III**

	Fenotip						p
	Lent-Intermediar (n =38)		Normal (n=57)		Rapid-Ultrarapid (n=77)		
	n, %	95% IC	n, %	95% IC	n, %	(95% IC)	
β-blocante	36 (94.7%)	(84.2, 98.9)	53 (93.0%)	(84.2, 97.6)	73 (94.8%)	(88.1, 98.2)	0.893
IECA	27 (71.1%)	(55.5, 83.5)	48 (84.2%)	(73.2, 91.9)	67 (87.0%)	(78.2, 93.1)	0.093
ARA	10 (26.3%)	(14.4, 41.7)	6 (10.5%)	(4.5, 20.4)	9 (11.7%)	(5.9, 20.2)	0.064
Antagoniștii aldosteronici	28 (73.7%)	(58.3, 85.6)	37 (64.9%)	(52.0, 76.3)	48 (62.3%)	(51.2, 72.5)	0.478
Nitrați	11 (28.9%)	(16.5, 44.5)	7 (12.3%)	(5.7, 22.6)	12 (15.6%)	(8.8, 24.9)	0.094
Diuretice de ansă	14 (36.8%)	(22.9, 52.7)	17 (29.8%)	(19.2, 48.5)	15 (19.5%)	(11.8, 29.4)	0.115
Statine	38 (100%)	–	57 (100%)	–	77 (100%)	–	–
Tratament hipoglicemiant	14 (36.8%)	(22.9, 52.7)	20 (35.1)	(23.7, 48.0)	21 (27.3%)	(8.3, 37.9)	0.484

Notă: IECA – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensine; ARA – antagoniști ai receptorilor angiotensinei.

Medicația prescrisă la externare nu s-a diferențiat statistic în cele trei subploturi de cercetare. Astfel, loturile de cercetare au fost omogene, luând în considerare acest aspect.

3.5 Sinteza la Capitolul 3

Capitolul 3 prezintă detaliat rezultatele studiului realizat referitoare la diagnosticul clinic, distribuția alelelor CYP2C19 în rândul pacienților tratați cu DAPT (aspirină și clopidogrel) după

PCI cu implantare de stent farmacologic, precum și în cazul persoanelor sănătoase din Republica Moldova. De asemenea, capitolul abordează factorii de risc, patologii asociate, precum și datele clinice și paraclinice ale pacienților coronarieni, purtători a diferitor fenotipuri CYP2C19, care au fost supuși revascularizării miocardice prin PCI cu implantare de stent farmacologic.

În cadrul studiului, s-a constatat că, la pacienții din subplotul I, 86.8% au avut diagnosticul clinic de infarct miocardic acut (IMA), dintre care 63.2% – IMA cu unda „Q” și 23.7% – IMA fără unda „Q”. În subplotul II, 89.5% au fost diagnosticați cu IMA, iar în subplotul III diagnosticul de IMA a fost stabilit la 88.3% din pacienți. De asemenea, frecvența anginei pectorale instabile a fost raportată la 13.1% în SL I, 10.5% în SL II și 11.7% în SL III.

Referitor la alelele CYP2C19, frecvența alelei CYP2C19*2 este de 12.6% la pacienții coronarieni și de 14.7% la persoanele sănătoase din Republica Moldova. Comparativ, această frecvență este mai mică decât în Cipru (21%) și Malta (20%), dar similară sau puțin mai mare decât în țările precum Republica Cehă (8%), Italia (11.8%) și Turcia (11.3%) [138]. Acest lucru sugerează că în Republica Moldova, alela CYP2C19*2 este relativ mai puțin răspândită decât în unele țări sudice și mediteraneene, dar comparabilă sau ușor mai răspândită decât în unele țări din Europa Centrală și de Est. Conform acestui studiu, în Republica Moldova, frecvența alelei CYP2C19*17 este de 29.5% la pacienții coronarieni și de 21.6% la persoanele sănătoase. Comparativ, această frecvență este mai mică decât în Slovacia (33%), Polonia (29.8%) și Republica Cehă (29%), dar mai mare decât în țările sudice ca Spania (17.1%), Grecia (18.2%) și Cipru (11%) [138]. Aceasta indică faptul că în Republica Moldova, alela CYP2C19*17 este mai răspândită decât în multe țări din sudul Europei și din Scandinavia, dar comparabilă cu frecvențele din unele țări din Europa Centrală.

Conform clasificării fenotipice, la pacienții cu afecțiuni coronariene care au administrat DAPT după PCI, s-a observat că 37.4% dintre ei au fost categorizați ca metabolizatori rapizi, urmați de cei normali, reprezentând 32.2%. În cadrul acestui grup, procentul de metabolizatori ultrarapizi a fost de 7.6%, în timp ce metabolizatorii intermediari au constituit 19.9%. De remarcat este faptul că doar o mică fracțiune, 2.8%, a fost clasificată drept metabolizatori lenți.

La descrierea factorilor de risc cardiovascular, istoricul medical, precum și prezentările clinice și paraclinice ale pacienților cu afecțiuni coronariene care au beneficiat de PCI cu implantare de stent farmacologic, s-a observat că aceste caracteristici au variat nesemnificativ. Cu toate acestea, diferențierea majoră a fost atribuită exclusiv fenotipului CYP2C19 al pacienților.

4. EVENIMENTE ISCHEMICE RECURENTE ȘI DE SÂNGERARE SURVENITE LA PACIENȚII CORONARIENI, CE AU ADMINISTRAT DAPT PE O PERIOADĂ DE 6-12 LUNI DUPĂ INTERVENȚIA CORONARIANĂ PERCUTANĂ

4.1 Aprecierea riscului de hemoragie (cu ajutorul scorului PRECISE-DAPT) la pacienții coronarieni care au beneficiat de intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic

Pentru a determina durata terapiei DAPT s-a calculat riscul de sângerare cu ajutorul scorului PRECISE-DAPT. S-a estimat un scor minor la 30 pacienți (78.9%) (95% IC 64.2, 89.5%) din SL I, la 48 pacienți (84.2%) (95% IC 73.2, 91.9) din SL II și la 61 pacienți (79.2%) (95% IC 69.2, 87.1) din SL III. Un risc moderat de apariție a evenimentelor de sângerare s-a determinat la 6 pacienți (15.8%) (95% IC 6.9, 29.7) din SL I, la 6 pacienți (10.5%) (95% IC 4.5, 20.4%) din SL II și la 11 pacienți (14.3%) (95% IC 7.8, 23.4) din SL III. Risc înalt de evenimente de sângerare cel mai frecvent s-a estimat la pacienții metabolizatori rapizi-ultrarapizi în comparație cu pacienții metabolizatori lenți-intermediari și metabolizatorii normali: 5 (6.5%, 95% IC 2.5, 13.6) vs 2 (5.3%, 95% IC 1.1, 15.8%) vs 3 (5.3%, 95% IC 1.5, 13.4%) (figura 4.1). Diferențe statistice semnificative între loturi conform scorului PRECISE-DAPT nu au fost obținute ($p=0.940$), deci subploturile de cercetare au fost omogene și după acest criteriu.

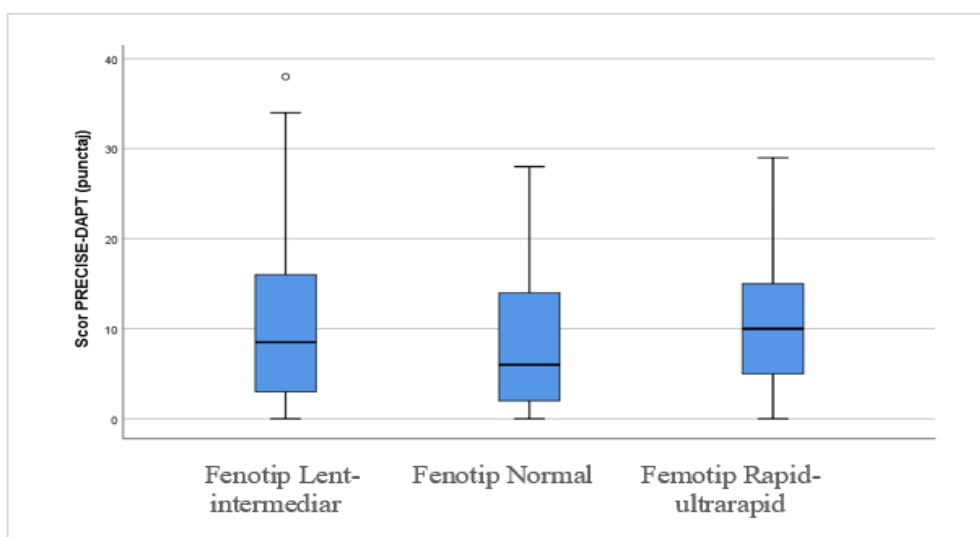


Figura 4.1. Repartizarea pacienților conform punctajului acumulat la calcularea scorului PRECISE-DAPT

Pacienții care au avut un risc înalt de evenimente hemoragice, adică au acumulat un scor PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte au administrat DAPT pe o perioadă de 6 luni de la PCI pentru SCA.

Tratamentul dublu antiplachetar pentru o perioadă de 12 luni post-PCI pentru SCA s-a administrat la pacienții care au avut risc mic sau moderat de evenimente hemoragice, adică cei care au acumulat un scor PRECISE-DAPT <25 puncte conform recomandărilor europene [143].

Conform scorului DAPT, au predominat pacienți care au avut un risc crescut de evenimente ischemice și arătând necesitatea prelungirii DAPT. În subplotul I, 21 (67.7%, 95% IC 50.3, 82.1) pacienți au avut un scor ≥ 2 puncte, în SL II – 35 (66.0%, 95% IC 52.7, 77.7) pacienți, iar în SL III – 42 (61.8, 95% IC 49.9, 72.6) pacienți. Diferențe statistice semnificative nu au fost determinate în subploturile de cercetare conform punctajului acumulat la calcularea scorului DAPT ($p=0.811$).

Aceste constatări sugerează importanța evaluării echilibrate a riscurilor de sângerare și evenimente ischemice pentru a optimiza strategiile terapeutice în gestionarea pacienților cu SCA post-PCI.

4.2 Evenimente ischemice recurente și de sângerare determinate la pacienții din lotul general pe o perioadă de urmărire de 6-12 luni după intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic

Urmăririle au fost efectuate în principal după externare efectuând vizite în clinica cardiologică, prin interviuri telefonice cu pacientul, cu rudele acestuia sau cu medicul de familie. Rezultatul clinic primar a fost ansamblul evenimentelor adverse majore cardiovasculare sau cerebrovasculare (MACE) pe parcursul a 6-12 luni după revascularizare miocardică prin PCI și DAPT cu aspirină+clopidogrel și a fost definit ca compus de deces din orice cauză, infarct miocardic (definit conform a patra definiție universală a infarctului miocardic), tromboză de stent definită (definită conform Consorțiului de cercetare academică), spitalizare din cauza anginei pectorale instabile, accident vascular cerebral (definit ca un nou deficit neurologic care se termină cu deces sau care durează > 24 de ore, care nu se datorează unei alte cauze ușor identificabile, cum ar fi trauma), sau sângerare majoră definită în conformitate cu criteriile PLATO. Toate decesele au fost considerate decese cardiovasculare, cu excepția cazului, în care a fost demonstrată o cauză clară non-cardiovasculară. Pentru pacienții fără un eveniment clinic, urmărirea a fost finisată la ultima vizită în clinică sau interviu telefonic cu pacientul, sau cu medicul de familie după 12 luni de administrare de clopidogrel și aspirină.

Evaluarea pacienților urmăriți privitor la evenimente majore ischemice acute timp 6-12 luni s-a constatat 20 decese (11.6%, 95% IC 7.5, 17.0), toate fiind de cauză cardiovasculară. Infarctul miocardic nonfatal a fost diagnosticat la 12 pacienți (7.0%, 95% IC 3.9, 11.5). Tromboza definită de stent și accidentul vascular cerebral a fost complicație rară la acești pacienți. Tromboza definită de stent a fost constatată în 2.3% (95% IC 0.8, 5.4) cazuri, iar AVC fatal cât și nonfatal a fost

determinat în 1.2% (95% IC 0.2, 3.7) cazuri, respectiv. Spitalizare repetată în staționar cu diagnosticul clinic de angină instabilă a fost decelată la 20 pacienți (11.6%, IC 7.5, 17.0), 8 pacienți (4.7%, 95% IC 2.2, 8.6) au fost revascularizați repetat prin PCI pe vasul țintă, iar 9 pacienți (5.2%, 95% IC 2.6, 9.3) au necesitat a fi revascularizați pe alt vas, din cauza prezenței acceselor anginoase. Restenoza de stent a fost constatată la 3 pacienți (1.7%, 95% IC 0.5, 4.6) din pacienții care au necesitat efectuarea repetată a angiocoronarografiei.

Tabelul 4.1. **Evenimente ischemice recurente la pacienții din lotul general**

		n	%	(95% IC)
Deces cardiovascular		20	11.6	(7.5, 17.0)
Infarct miocardic	nonfatal	12	7.0	(3.9, 11.5)
AVC	Nu	168	97.7	(94.6, 99.2)
	AVC fatal	2	1.2	(0.2, 3.7)
	AVC nonfatal	2	1.2	(0.2, 3.7)
Tromboză de stent definită	Nu	168	97.7	(94.6, 99.2)
	Da	4	2.3	(0.8, 5.4)
Angină instabilă	Nu	152	88.4	(83.0, 92.5)
	Da	20	11.6	(7.5, 17.0)
Restenoză de stent	confirmată	3	1.7	(0.5, 4.6)
Revascularizare repetată prin PCI	Nu	155	90.1	(85.0, 93.9)
	Vas țintă	8	4.7	(2.2, 8.6)
	Alt vas	9	5.2	(2.6, 9.3)

Notă: n – numărul de pacienți; 95% IC – intervalul de încredere; AVC – accident vascular cerebral.

Evenimente clinice de sângerare au fost depistate în 13 cazuri (7.6%, 95% IC 4.3, 12.2), toate după severitate au fost minore, iar conform clasificării BARC, în 11 cazuri (6.4%, 95% IC 3.4, 10.8) au fost tip I și în 0.6% cazuri (95% IC 0.1, 2.7) au fost de tip II [144].

4.3 Evenimente majore ischemice recurente și evenimente de sângerare pentru subploturile de pacienți

La finele perioadei de urmărire (6-12 luni), s-a determinat predominarea supraviețuitorilor în SL II vs SL III vs SL I: 53 (93.0%, 95% IC 84.2, 97.6) vs 71 (92.2%, 95% IC 84.6, 96.7) vs 28 (73.7%, 95% IC 58.3, 85.6), respectiv. Decesul de cauză cardiovasculară a prevalat la pacienții din SL I vs SL III vs SL II: 10 (26.3%, 95% IC 14.4, 41.7) vs 6 (7.8%, 95% IC 3.3, 15.4) vs 4 (7.0%, 95% IC 2.4, 15.8), respectiv, astfel, înregistrându-se o valoare statistic semnificativă (Pearson Chi-Square 10.259, p=0.006).

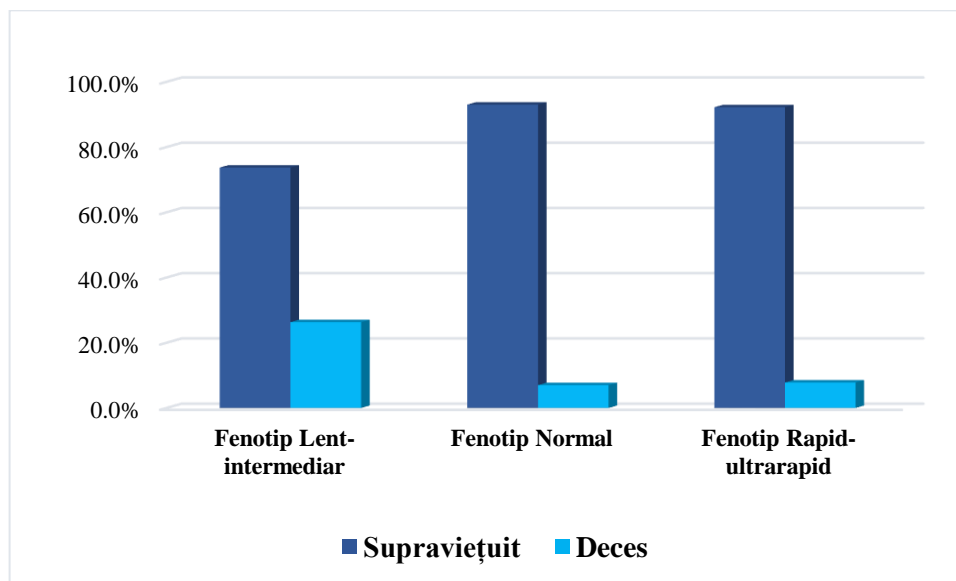


Figura 4.2. Prezența compozitului de deces cardiovascular, apărut pe parcursul perioadei de administrare DAPT (aspirină+clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19

Infarctul miocardic nonfatal a fost diagnosticat preponderent la pacienții din SL I vs SL III vs SL II: 7 (18.4%, 95% IC 8.6, 32.8) vs 3 (3.9%, 95% IC 1.1, 10.0) vs 2 (3.5%, 95% IC 0.7, 10.8), respective, fiind determinată o valoare statistic semnificativă (Pearson Chi-Square 20.006, p=0.000).

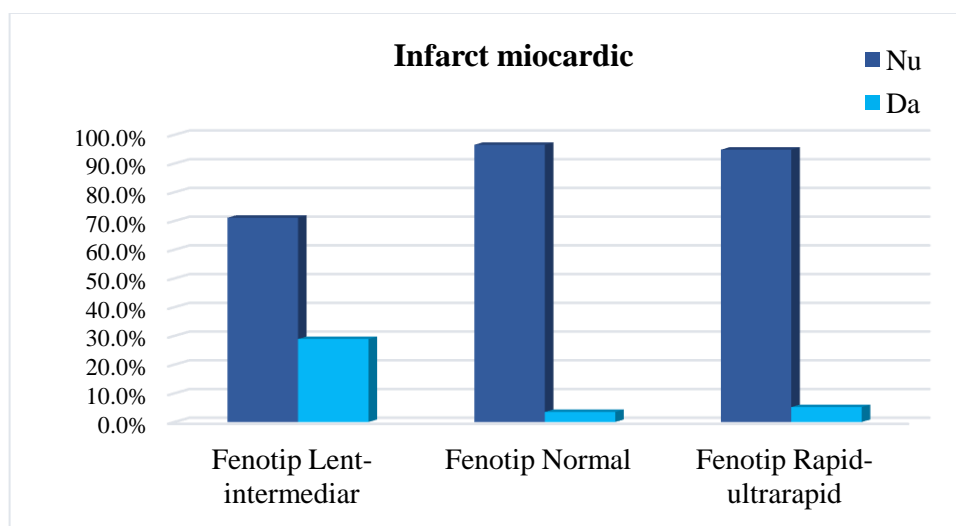


Figura 4.3. Prezența compozitului de infarct miocardic, apărut pe parcursul perioadei de administrare DAPT (aspirină+clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19

Tromboza de stent definită a fost constatată cel mai frecvent la pacienții cu un metabolism lent și intermediar, în 3 cazuri (7.9%, 95% IC 2.3, 19.6) și un caz la pacienții cu metabolism rapid

și ultrarapid (1.3%, 95% IC 0.1, 5.9), relevând o valoare statistic semnificativă (Pearson Chi-Square 6.903, p=0.032).

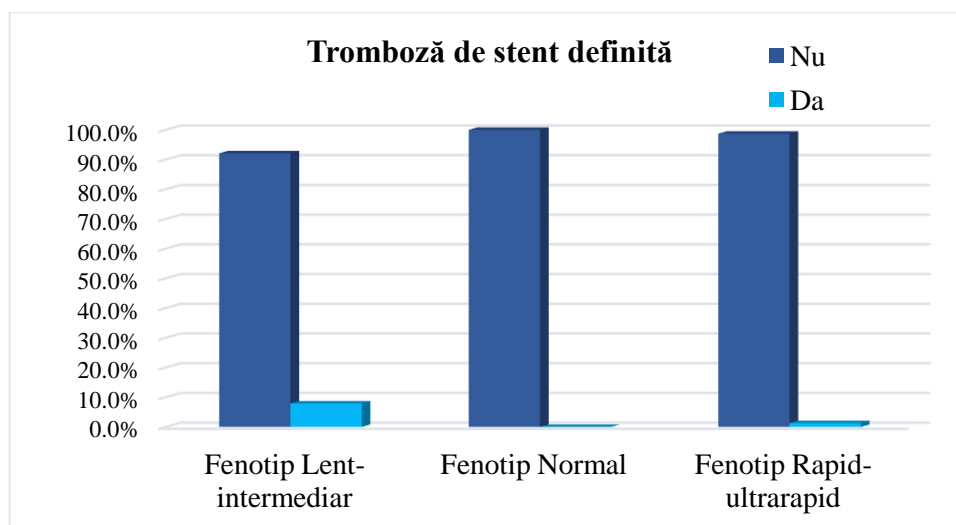


Figura 4.4. Prezența compozitului de tromboză de stent apărută pe parcursul perioadei de administrare DAPT (aspirină+clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19

Respitalizare cu diagnosticul clinic de angină pectorală instabilă mai frecvent s-a întâlnit la pacienții din SL I vs SL III vs SL II: 9 (23.7%, 95% IC 12.4, 38.8) vs 7 (9.1%, 95% IC 4.2, 17.0) vs 4 (7.0%, 95% IC 2.4, 15.8) pacienți, respectiv, înregistrându-se o valoare statistic semnificativă (Pearson Chi-Square 7.037, p= 0.030).

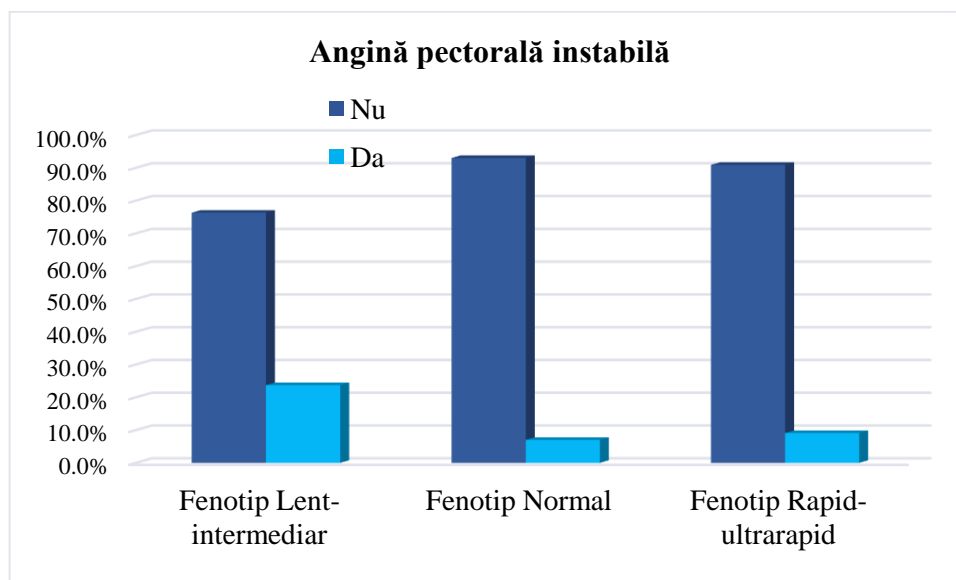


Figura 4.5. Prezența compozitului de angină pectorală instabilă apărută pe parcursul perioadei de administrare DAPT (aspirină+clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19

Revascularizarea repetată prin PCI pe vasul țintă prevalent s-a depistat la pacienții din SL I vs SL III vs SL I: 5 (13.2%, 95% IC 5.2, 26.5) vs 2 (2.6%, 95% IC 0.5, 8.1) vs 1 (1.8%, 95% IC 0.2, 7.9), respectiv, cât și pe alt vas, revascularizarea a fost mai frecventă la pacienții din SL I – 5 (13.2%, 95% IC 5.2, 26.5), în SL II a fost determinată la 3 pacienți (5.3%, 95% 1.5, 13.4), iar cel mai rar a fost întâlnită la pacienții din SL III, cu valoare statistic semnificativă (Pearson Chi-Square 15.975, p=0.003).

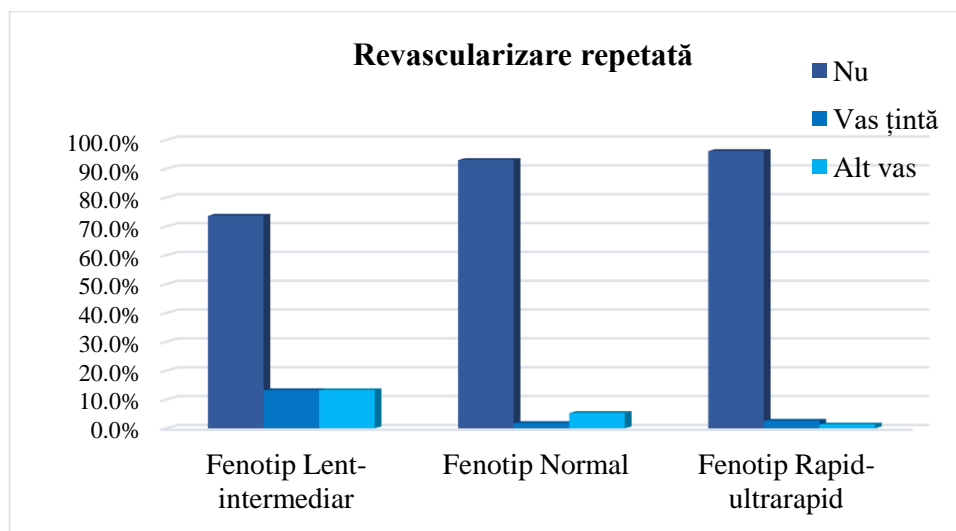


Figura 4.6. **Repartizarea pacienților în funcție de necesitatea revascularizării repetate prin PCI și fenotipul CYP2C19**

Evaluarea pacienților urmăriți privitor la evenimente clinice de sângerare timp 6-12 luni a relevat, că au predominant la pacienții din SL III vs SL II vs SL I: 10 (13%, 95% IC 6.9, 21.8) vs 2 (3.5%, 95% IC 0.7, 10.8) vs 1 (2.6%, 95% IC 0.3, 11.6), respectiv, pacienți.

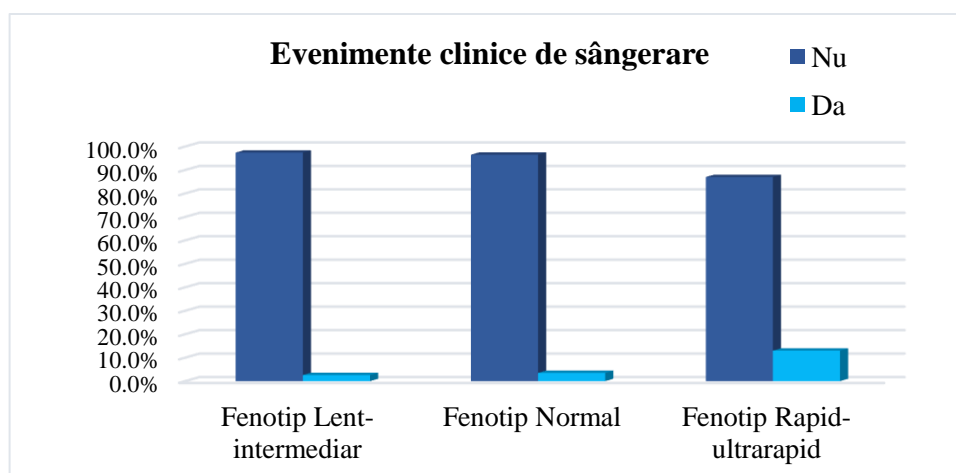


Figura 4.7. **Repartizarea pacienților în funcție de evenimentele de sângerare apărute pe durata DAPT și fenotipul CYP2C19**

Clasificarea hemoragiilor după severitate a detectat prezența doar celor minore, mai des la pacienții din SL III vs SL II vs SL I: 14 (16.1%, IC 95% 9.5, 24.9) vs 2 (3.4%, IC 95% 0.7, 10.4) vs 1 (2.4%, IC 95% 0.3, 10.8), respectiv, pacienți. Hemoragii după BARC au fost de tipul I la 15 pacienți, preponderent la pacienții din SL III vs SL II vs SL I: 13 (14.9%, IC 95% 8.6, 23.5) vs 2 (3.4%, IC 95% 0.7, 10.4) vs 1 (2.4%, IC 95% 0.3, 10.8), respectiv, pacienți.

4.4 Modele predictive bazate pe fenotipul CYP2C19

Model predictiv pentru determinarea apariției evenimentelor ischemice recurente la pacienții ce administrează DAPT cu aspirină + clopidogrel după intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic

În scopul identificării potențialilor predictorii, s-au analizat următorii parametri: fenotipul pacientului (lent-intermediar, rapid-ultrarapid, normal), diagnosticul clinic stabilit, genul, vârsta, prezența în anamnezic a factorilor de risc ca hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, diabetul zaharat, boala cronică renală, infarctul miocardic vechi, valoarea indicelui masei corporale, valoarea circumferinței abdominale, valoarea hemoglobinei, colesterolului total, HDL-col., LDL-col., trigliceridelor, creatininei, rata filtrării glomerulare, fracției de ejeție a VS, presiunii sistolice în artera pulmonară, prezența anevrismului VS, gradul de regurgitare a valvei mitrale și tricuspide, numărul arterelor coronare afectate, complexitatea PCI, leziunea vinovată de ischemie, numărul de vase cu stenoze semnificative, lungimea stentului pe leziune, diametrul stentului implantat, numărul total de stenturi implantate.

Analiza corelației, în scopul identificării potențialilor predictorii a apariției a evenimentelor ischemice recurente la pacienții cu DAPT (aspirină + clopidogrel) după PCI, a evidențiat asocierea între portajul alelelor CYP2C19*2 și *3 (alele cu pierdere a funcției) cu metabolizarea lentă/intermediară a clopidogrelului, infarctul miocardic vechi, circumferința abdomenului, lungimea stentului pe leziune la pacienții cu DAPT (aspirină + clopidogrel) după PCI. Elaborarea modelului de prognostic pentru determinarea probabilității apariției evenimentelor ischemice recurente a fost realizată prin analiză multivariată (regresie logistică). Pentru estimarea potențialului predictiv au fost prelucrate următoarele caracteristici: coeficientul de determinare (Nagelkerke R Square), indicatorii de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow și graficul de clasificare), indicatorii de discriminare (specificitate, sensibilitate, aria sub curba ROC cu sensibilitate de optimizare)/relații de specificitate prin modificarea punctului critic (cut-off), evaluarea stabilității modelelor (resampling prin bootstrapping). Rezultatele obținute au fost descrise conform cerințelor recomandate în literatura statistică.

Dezvoltarea modelului predictiv pentru determinarea probabilității evenimentelor ischemice recurente la pacienții care administrează DAPT (aspirină + clopidogrel) post-PCI în funcție de portajul alelelor CYP2C19*2 și *3 (alele cu pierdere de funcției) respectiv metabolizare lentă/intermediară, prezența în antecedente infarctul miocardic vechi, valoarea circumferinței abdomenului și a lungimei stentului pe leziune.

Ipoteza nulă (predictorii potențiali nu sunt capabili să prezică rezultatul mai bine decât constant) a fost respinsă (testul omnibus al coeficienților modelului ($\chi^2 = 32.437$, $df = 5$, $p < 0.001$). Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului dezvoltat. Indicatorul de determinare, Nagelkerke R Square, a arătat valoarea de 0.189 (18.9%), ceea ce înseamnă că în 18.9% din variația variabilei de interes (aparitia evenimentelor ischemice recurente) a fost explicată/acoperită de modelul propus.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer-Lemeshow) a demonstrat o valoare nesemnificativă, $\chi^2 = 7.984$, $df = 8$, $p = 0.435$, rezultatele fiind fidele în sensul predicției rezultatelor obținute pe toată gama de scoruri prezise.

Tabelul 4.2. Model predictiv pentru determinarea apariției evenimentelor ischemice recurente

Item	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
1. Fenotipul lent - intermediar	2.029	0.601	11.389	1	0.001	7.609	2.341	24.725
2. Infarct miocardic vechi	1.777	0.633	7.873	1	0.005	5.909	1.708	20.439
3. Circuferința abdomenului	0.048	0.023	4.141	1	0.042	1.049	1.002	1.098
4. Lungimea stentului pe leziune	0.051	0.021	5.641	1	0.018	1.052	1.009	1.097
Constant	-9.839	2.807	12.284	1	0.000	0.000		

Notă: Constanta – valoarea constantei ecuației; B – coeficienții B, S.E. – erori standard, statistica Wald – Wald; df – grade de libertate; Sig. – semnificație statistică; Exp (B) – valori odds ratio (OR); 95% C.I. for EXP(B) – interval de încredere pentru odds ratio.

Modelul a inclus constanta ($B = -9.839$), starea metabolizatorului intermediar-lent ($B = 2.029$), infarctul miocardic vechi ($B = 1.777$), circumferința abdomenului ($B = 0.048$), lungimea stentului pe leziune ($B = 0.051$), având semnele adecvate, logice în fața coeficienților (tabelul 4.2).

Ținând cont de coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică (Formula 4.1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-2,816) + (2.029) * \text{Lent_intermediar} + (1.777) * \text{IMV} + (0.048) * \text{CA} + (0.051) * \text{Lg.stent.lez}}}$$

unde p – probabilitatea evenimentelor ischemice recurente; e (exponențial) – constantă egală cu 2.71828; IMV – infarct miocardic vechi; CA – circumferința abdominală; Lg. stent.lez – lungimea stentului pe leziune.

În final, parametrii din modelul elaborat au avut următoarele efecte. Pentru pacienții cu nivelul de metabolism lent-intermediar riscul de apariție a evenimentelor ischemice recurente a fost estimat de 7.60 ori (OR (odds ratio) = 7.609 (95% CI 2.341, 24.725) mai mare în comparație cu o persoană care nu îl are, iar prezența în antecedente a infarctului miocardic vechi, riscul de reapariție a evenimentelor ischemice recurente la pacienții coronarieni post-PCI ce administrează DAPT (aspirină + clopidogrel) de 5.90 ori mai mare OR (odds ratio) = 5.909 (95% CI 1.708, 20.439) față de cei care nu au acest diagnostic. Circumferința abdominală este un factor predictiv care crește riscul de apariție a evenimentelor ischemice recurente, OR = 1.049 (95% CI 1.002, 1.098), ceea ce determină că fiecare centimetru crește riscul de evenimente ischemice recurente de 4.8%. La fel, ca potențial predictor a fost determinat și lungimea stentului pe leziune (OR = 1.052, 95% CI 1.009, 1.097).

Ca indicator de discriminare a fost utilizat aria de sub curba ROC pentru modelul predictiv a fost de 0.866, cu un interval de încredere de 95% (0.782 și 0.950) și cu o diferență semnificativă față de valoarea de 0.5 ($p=0.000$) (figura 4.8).

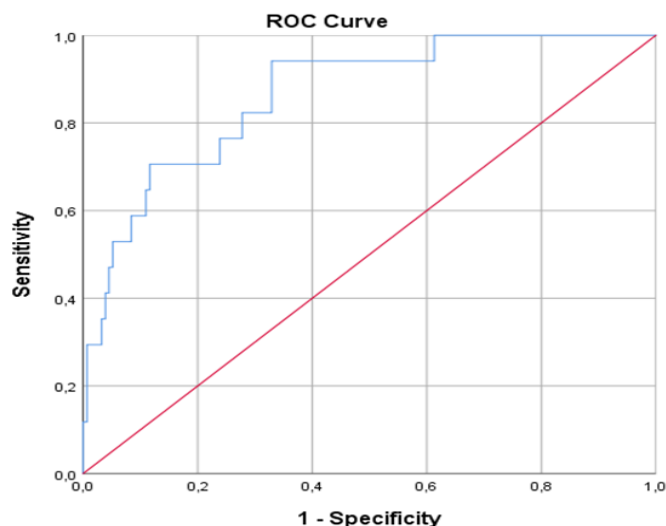


Figura 4.8. Curba ROC a modelului predictiv a evenimentelor ischemice recurente la pacienții cu DAPT după PCI în funcție de portajul alelelor CYP2C19*2 și *3

Acest model predictiv a fost propus pentru determinarea probabilității apariției evenimentelor ischemice recurente pe o perioadă de 6-12 luni la pacienții coronarieni post-PCI

care administrează DAPT (aspirină+clopidogrel), potențialii predictorii fiind: fenotipul de metabolizator lent-intermediar, prezența în anemnesic a infarctului miocardic vechi, circumferința abdomenului, lungimea stentului pe leziune.

În același timp, modelul trebuie îmbunătățit/completat în următoarele studii, motivul fiind intervalele de încredere relativ mari de 95% și coeficientul de determinare estimat ca doar un sfert din variația totală.

Model predictiv pentru determinarea evenimentelor de sângerare la pacienții ce administrează dubla terapie antiplachetară cu aspirină + clopidogrel după intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic

Dezvoltarea modelului predictiv pentru determinarea probabilității apariției evenimentelor de sângerare la pacienții care administrează DAPT (aspirină + clopidogrel) post-PCI în funcție de portaje alelelor CYP2C19*17 (alele cu câștig de funcție) respectiv metabolizare rapid/ultrarapid.

Ipoteza nulă (predictorii potențiali nu sunt capabili să prezică rezultatul mai bine decât constant) a fost respinsă (testul omnibus al coeficienților modelului ($\chi^2 = 11.291$, $df = 2$, $p < 0.004$). Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului dezvoltat.

Indicatorul de determinare, Nagelkerke R Square, a arătat valoarea de 0.153 (15.3%), ceea ce înseamnă că în 15.3% din varianța variabilei de interes (apariția evenimentelor de sângerare) a fost explicată/acoperită de modelul propus. Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare ne semnificativă, $\chi^2 = 7.427$, $df = 8$, $p = 0.491$, rezultatele fiind fidele în sensul predicției rezultatelor obținute pe toată gama de scoruri prezise.

Tabelul 4.3. Model predictiv pentru determinarea apariției evenimentelor de sângerare

Itemii		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI (B)	
								Lower	Upper
1.	Rapid-Ultrarapid	1.641	0.692	5.628	1	0.018	5.163	1.330	20.039
2.	Hemoglobina în ser (g/l)	-0.047	0.021	4.812	1	0.028	0.954	0.915	0.995
	Constant	2.731	2.771	0.971	1	0.324	15.346		

Notă: Constanta – valoarea constantei ecuației; B – coeficienții B; S.E. – erori standard; statistica Wald – Wald; df – grade de libertate; Sig. – semnificație statistică; Exp (B) – valori odds ratio (OR); 95% C.I. for EXP(B) – interval de încredere pentru odds ratio.

Modelul a inclus constanta (B = 2.731), starea metabolizatorului rapid-ultrarapid (B = 1.641), valoarea hemoglobinei (g/l) (B = -0.047), având semnele adecvate, logice în fața coeficienților (tabelul 4.3).

Ținând cont de coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică (Formula 4.2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-2,816) + (1.200) * \text{Fenotip Rapid-Ultrarapid} + (-0.047) * \text{Hb}}}$$

unde p – probabilitatea apariției evenimentelor de sângerare; e (exponențial) – constantă egală cu 2.71828; Hb – hemoglobina.

În final, parametrii din modelul elaborat au avut următoarele efecte. Pentru pacienții cu nivelul de metabolism rapid-ultrarapid riscul de apariție a evenimentelor de sângerare a fost estimat de 5.16 ori (OR (odds ratio) = 5.163 (95% CI 1.330, 20.039) mai mare în comparație cu o persoană care nu îl are la pacienții coronarieni post-PCI ce administrează DAPT (aspirină + clopidogrel, iar valoarea hemoglobinei scade riscul de apariție a evenimentelor de sângerare, (OR = 0.954, 95% CI 0.915, 0.995), ceea ce înseamnă că fiecare unitate (g/l) a valorii hemoglobinei reduce riscul de apariție a evenimentelor de sângerare cu 4.7%.

Ca indicator de discriminare a fost utilizată aria de sub curba ROC pentru modelul predictiv a fost de 0.744, cu un interval de încredere de 95% (0.582, 0.905) și cu o diferență semnificativă față de valoarea de 0.5 ($p=0.004$) (figura 4.9).

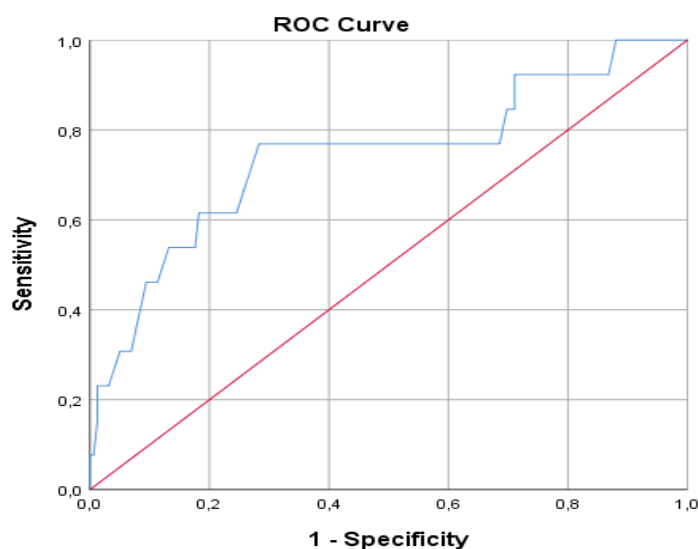


Figura 4.9. Curba ROC a modelului predictiv a evenimentelor de sângerare la pacienții cu DAPT după PCI în funcție de portajele alelei CYP2C19*17

Acest model predictiv a fost propus pentru a determina probabilitatea de apariție a evenimentelor de sângerare pe o perioadă de 6 – 12 luni la pacienții coronarieni post-PCI care

administrează DAPT (aspirină + clopidogrel), potențialii predictorii fiind: fenotipul de metabolizator rapid-ultrarapid și valoarea hemoglobinei.

4.5 Sinteza la Capitolul 4

Capitolul 4 prezintă evaluarea evenimentelor majore ischemice acute și a factorilor de prognostic asociați la pacienții tratați cu terapie antiplachetară dublă (DAPT), combinând aspirina și clopidogrelul, după intervenții coronariene percutane (PCI).

Pe parcursul perioadei de urmărire de 6 -12 luni, s-au constatat 20 de decese (11.6%), toate datorate cauzelor cardiovasculare. Infarctul miocardic nonfatal a fost diagnosticat la 7% dintre pacienți, tromboza stentului și accidentul vascular cerebral fiind complicații rare. Rezultatele au evidențiat și evenimente adverse precum tromboza stentului (2.3%), accident vascular cerebral (1.2%), spitalizare repetată pentru angină pectorală instabilă (11.6%), revascularizare repetată prin PCI pe vasul țintă (4.7%), și revascularizare pe alt vas (5.2%). Hemoragiile au fost minore în toate cazurile, cu clasificare BARC de tip I în 6.4% din cazuri și tip II în 0.6% din cazuri.

Analiza finală a perioadei de urmărire a relevat predominarea supraviețuitorilor în subplotul II, urmat de subplotul III și subplotul I. De asemenea, decesul de cauză cardiacă a fost mai frecvent în subplotul I, infarctul miocardic nonfatal la subplotul I, tromboza de stent definită a fost mai frecventă la pacienții cu metabolism lent/intermediar, iar respitalizarea pentru angină pectorală instabilă a fost mai frecventă în subplotul I.

În continuare, pe baza rezultatelor cercetării, s-au elaborat două modele de predicție: unul pentru evenimente majore ischemice recurente la pacienții coronarieni post-PCI care administrează DAPT și altul pentru probabilitatea de apariție a evenimentelor de sângerare în perioada de 6-12 luni. Aceste modele au inclus factori precum fenotipul de metabolizare, antecedentele de infarct miocardic, circumferința abdominală, lungimea stentului și valoarea hemoglobinei, având performanțe foarte bune în prezicerea evenimentelor respective (AUROC=0.866 și respectiv 0.744).

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Cu scopul de a evalua aspectele clinico-paraclinice și genetice, riscul ischemic și hemoragic al pacienților coronarieni care au beneficiat de intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic și impactului răspunsului clinic la clopidogrel în cadrul DAPT a fost efectuat un studiu de analitic observațional prospectiv, desfășurat în perioada anilor 2018-2021 în IMSP “Institutul de Cardiologie” și SCM “Sfânta Treime”. Cercetarea a respectat Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale din 1975, revizuită în 1983 și a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „N. Testemițanu”. Pentru a determina frecvența polimorfismelor CYP2C19 și la persoanele fără patologie cardiovasculară s-a înrolat în cercetare și un lot de subiecți (LS) aparent sănătoși, înmatriculați în anul 2011 la facultățile Medicină Generală, Farmacie și Stomatologie la UMSF “Nicolae Testemițanu”. Inițial, la etapa I a avut loc anchetarea pacientului, examenul clinic, colectarea datelor paraclinice, calcularea scorului PRECISE-DAPT pentru a individualiza durata DAPT. După obținerea genotipului CYP2C19 și a fenotipului, toți pacienții din LT au fost repartizați în trei subloturi de cercetare:

Sublot (SL) I - a fost alcătuit din pacienții care au avut următorul genotip: CYP2C19*1/*2, *2/*2, *2/*17; *3/*17, adică incluzând pacienții cu un fenotip de metabolizator intermediari și lenți;

Sublot (SL) II – a fost constituit de pacienții care au avut genotipul CYP2C19*1/*1, metabolizatorii normali (extensivi);

Sublot (SL) III - a inclus pacienții cu genotipul CYP2C19*1/*17, CYP2C19*17/*17, adică metabolizatorii rapizi și ultrarapizi.

La etapa a II s-a apreciat punctele finale în loturile de studiu: evenimentele cardiovasculare (moarte cardiovasculară, infarct miocardic nonfatal, tromboză de stent, angină agravată, revascularizare repetată) și sângerări majore sau minore la pacienții coronarieni care au beneficiat de PCI, în corelație cu polimorfisme ale genei CYP2C19 în termen de urmărire timp de 6 -12 luni.

Formulând ipoteza cercetării enunțată, în primul rând, a fost necesar să identificăm variantele farmacogenetice relevante ale CYP2C19, utilizând tehnici de genetică moleculară, respectiv PCR-RFLP și tetraprimer PCR, la pacienții coronarieni, care au beneficiat de intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic și impactul răspunsului clinic la clopidogrel în cadrul dublei terapii antiplachetare, datorat polimorfismelor genetice ale CYP2C19, care implică enzimele metabolizante ale medicamentului și să aflăm dacă există o legătură între portajul CYP2C19 și punctele finale. O altă problemă ce a necesitat să fie investigată, este

dacă predictorii potențiali (statutul de metabolizator lent/intermediar sau rapid/ultrarapid) sunt capabili să prezică punctele finale.

Acest studiu a fost o primă încercare de a determina distribuția alelelor CYP2C19*2, *3 și *17 în Republica Moldova, deoarece nu au fost raportate astfel de date privind populația Moldovei.

În studiul nostru distribuția alelelor CYP2C19*2, *3 și *17 la pacienții coronarieni (211), care au necesitat tratament dublu antiplachetar (aspirină + inhibitor P2Y₁₂-clopidogrelul) a fost 12.6% vs 0.2%, vs 29.5%, respectiv, și este similară cu cea observată în lotul populațional de subiecți aparent sănătoși (14.7% vs 0.1% vs 21.6%, respectiv). Conform fenotipului, printre acești pacienți, au predominat metabolizatorii rapizi – depistați în 37.4% cazuri, urmați de metabolizatorii normali – identificați în 32.2% cazuri, metabolizatori ultrarapizi au constituit 7.6%, metabolizatorii intermediari au fost depistați în 19.9% cazuri, iar metabolizatori lenți au fost determinați în doar 2.8% cazuri.

Distribuția alelelor CYP2C19*2, *3 observată în studiul nostru este similară cu cea raportată în alte populații caucasiene, dar mai redusă comparativ cu cea a asiaticilor orientali [145,146].

Studiul din Romania efectuat de *Buzoianu AD. și colab.* au investigat distribuția alelelor CYP2C19*2, *3 și *4 într-un grup de 200 de voluntari români sănătoși, neînrușiți, utilizând tehnici de genetică moleculară, respectiv PCR-RFLP. În grupul investigat, 48 de indivizi (24%) au fost heterozigoți CYP2C19*2, în timp ce 3 indivizi (1.5%) au fost homozigoți CYP2C19*2. Alela CYP2C19*3 nu a fost identificată nici în stare heterozigotă, nici în stare homozigotă. Astfel, frecvențele alelice CYP2C19*2, *3 au fost 13.75% și 0% [147].

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu constatările raportate anterior privind frecvențele alelelor CYP2C19 și acestea tind să fie specifice populației, arată frecvențe diferite între populații. Pentru a aborda această discordanță, o meta-analiză de *Fricke-Galindo I. și colab.* a 138 de studii originale de cercetare a reunit 52 181 de participanți pentru a examina frecvențele alelelor CYP2C19 la nivel mondial în rândul diferitelor grupuri etnice și regiuni geografice. *Fricke-Galindo și colab.* au arătat că CYP2C19*2 a fost cel mai frecvent la nativii oceanieni (61.3%), urmați de asiaticii de est și de sud (30.3%). CYP2C19*3 a fost depistat predominant la nativii oceanieni (14.4%) și est-asiatici (6.9%), iar CYP2C19*17 a fost cel mai răspândit la populațiile mediteraniene și sud-europene (42.0%) și din Orientul Mijlociu (24.9%). Din punct de vedere geografic, alelele *2 și *3 au fost observate cel mai frecvent în Oceania (60.6%) și, respectiv, 14.2%), iar *17 a fost cel mai frecvent observată în regiunile Europa (26.5%) și Orientul Mijlociu (24.9%) [148].

Datele noastre au arătat o tendință similară a prevalenței alelelor cu o altă analiză de frecvență mare efectuată de *Zhou Y. și colab.* a 19 variante CYP2C19 în rândul a 56 945 de indivizi neînrușiți din Consorțiul de agregare a exomului, care constă dintr-o mare varietate de proiecte de secvențiere. Consorțiul a prezentat o distribuție globală similară a frecvenței alelelor: CYP2C19*2 și CYP2C19*17 ca fiind cele mai frecvente alele, *2 fiind mai abundente în populațiile din Asia de Est și Asia de Sud (31.0% și, respectiv, 34.0%) și *17 la europeni (22.4%) și africani (23.5%). Varianta CYP2C19*3 s-a dovedit a fi cea mai abundentă la est-asiatici (6.7%) [149].

Rezultatele noastre sunt similare cu datele celui mai mare studiu al variantelor comune CYP2C19 până în prezent, efectuat de *Ionova Y. și colab.*, care au raportat că au evaluat frecvențele și distribuția etnică a celor mai frecvente trei alele ale CYP2C19 (*2, *3 și *17) la 2.29 milioane de participanți. Frecvențele totale ale *2, *3 și *17 au fost de 15.2%, 0.3% și, respectiv, 20.4%, dar au variat în funcție de etnie. Cele mai frecvente variante de diplotip au fost : *1/*17 la 26% și *1/*2 la 19.4%. Genotipurile mai puțin frecvente *2/*17, *17/*17 și *2/*2 au apărut la: 6.0%, 4.4% și, respectiv, 2.5%. În general, 58.3% dintre participanți au avut cel puțin o alelă CYP2C19 cu funcție crescută sau fără funcție [150]. În ceea ce privește ratele metabolice pentru clopidogrel și clasificarea fenotipului ca NM (metabolizator normal), IM (metabolizatori intermediari) și PM (metabolizatori lenți), frecvența PM CYP2C19 variază de la 3-5% la caucazieni, 13-23% la populațiile orientale și până la 70% la unele populații de insule oceanice [147].

Evaluarea pacienților din studiul propriu, urmăriți de noi privitor la evenimente majore ischemice acute timp de 12 luni a constatat 20 decese (11.6%, 95% IC 7.5, 17.0), toate fiind de cauză cardiovasculară, predominant determinate la cei cu fenotip de metabolizator lent/intermediar (26.3%) vs metabolizator normal (7.8%) vs metabolizator rapid/ultrarapid (7.0%), ($p=0.006$). Paternul pacientului cu fenotip de metabolizator lent/intermediar a fost: infarctul miocardic non-fatal diagnosticat în 18.4% ($p= 0.000$), tromboza definită de stent constatată în 2.3% ($p= 0.032$), AVC fatal cât și nonfatal determinat în 1.2%, spitalizare repetată în staționar cu diagnosticul clinic de angină pectorală instabilă decelată în 11.6%, ($p=0.030$), cu revascularizare repetată prin PCI pe vasul țintă la 13.2%, cât și pe alt vas și restenoza de stent la 1.7% din pacienții care au necesitat efectuarea repetată a angiocoronarografiei. Evenimente clinice de sângerare au fost depistate în studiul nostru la 7.6% pacienți, toate după severitate au fost minore, iar conform clasificării BARC în 6.4% au fost tip I și în 0.6% cazuri au fost de tip II, preponderent la pacienții metabolizatori rapizi/ultrarapizi. Evaluarea pacienților urmăriți privitor la evenimente clinice de sângerare timp 6-12 luni a relevat că au predominant la pacienții metabolizatori rapizi/ultrarapizi vs metabolizatori normali vs metabolizatori lenți/intermediari: (13% vs 3.5% vs 2.6%), respectiv.

Mai multe studii au raportat o creștere a evenimentelor cardiovasculare adverse la persoanele care au una sau 2 alele CYP2C19 fără funcție, comparativ cu persoanele cu 2 copii normale ale genei CYP2C19 (metabolizator normal). Aceste studii s-au concentrat asupra persoanelor cu SCA supuse PCI, persoanele care nu aveau alele funcționale prezentând, de asemenea, un risc mai mare de tromboză de stent sau evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare adverse majore [151-153]. Aceste persoane pot necesita doze mult mai mari de clopidogrel (de 2 până la 4 ori mai mari) sau un medicament alternativ [154,155].

O meta-analiză a 7 studii randomizate de control și 4 studii de control non-randomizate a constatat o asociere semnificativă între purtătorii alelei de pierdere a funcției CYP2C19 și rezultatele reduse atunci când sunt tratați cu clopidogrel comparativ cu un inhibitor alternativ al P2Y12 [156].

Această analiză a fost limitată la studiile efectuate la persoane cu SCA la care cel puțin 50% dintre participanți au fost supuși PCI, în care genotipul CYP2C19 a fost evaluat și inclus în rezultate, iar clopidogrelul a fost comparat cu un medicament alternativ. Unele studii clinice nu au găsit o asociere semnificativă între CYP2C19 și rezultatul clinic la persoanele cu SCA; cu toate acestea, au inclus adesea date de la persoane non-PCI cu risc mai scăzut [157,158].

Studii recente au constatat că terapia antiplachetară ghidată prin genotipul CYP2C19 are ca rezultat o probabilitate mai mare de a atinge un nivel terapeutic de reactivitate plachetară în timpul tratamentului [159,160]. Terapia ghidată de genotip poate fi, de asemenea, eficientă din punct de vedere al costurilor în rândul persoanelor cu SCA supuse PCI [161,162].

Cu toate acestea, mulți autori, inclusiv *American Heart Association*, găsesc necesar pentru a determina genotiparea CYP2C19 de rutină, teste, ce ar putea ajuta la reducerea evenimentelor cardiovasculare viitoare la persoanele cu SCA sau pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral [163-165].

CONCLUZII GENERALE

1. Distribuția alelelor CYP2C19*2, *3 și *17 la pacienții coronarieni (12.6% vs 0.2% vs 29.5%) este similară cu cea observată în lotul populațional de subiecți aparent sănătoși din Republica Moldova (14.7% vs 0.1% vs 21.6%), cu predominanța alelei CYP2C19*17 față de alela CYP2C19*2. Datele obținute sunt în concordanță cu constatările raportate anterior privind frecvențele alelelor CYP2C19 în alte populații europene.
2. La pacienții coronarieni purtători a diferitor fenotipuri CYP2C19 care au fost suspuși PCI cu implantare de stent farmacologic și au administrat tratament medicamentos optim nu s-au determinat, în studiul realizat, diferențe semnificative cu privire la factorii de risc cardiovasculari, datele anamnestice, prezentarea clinică și rezultatele examinărilor paraclinice.
3. Distribuția pacienților pe baza scorului PRECISE-DAPT a relevat că majoritatea prezentau un risc scăzut de sângerare, indicând utilizarea unui tratament dublu antiplachetar de durată standard. Totodată, scorul DAPT a evidențiat o proporție notabilă de pacienți cu un risc înalt de evenimente ischemice, ceea ce subliniază posibila necesitate de extindere a duratei DAPT. Aceste constatări accentuează importanța unei evaluări atente a riscurilor de sângerare și evenimente ischemice în abordarea terapeutică a pacienților post-PCI.
4. Evaluarea pacienților urmăriți privitor la evenimente majore ischemice acute timp de 12 luni a constatat 20 decese (11.6%), toate fiind de cauză cardiovasculară, predominant determinate la cei cu fenotip de metabolizator lent/intermediar (26.3%) vs metabolizator normal (7.8%) vs metabolizator rapid/ultrarapid (7.0%, $p=0.006$). Fenotipul de metabolizator lent/intermediar al pacienților a fost asociat cu: infarct miocardic nonfatal (18.4%, $p=0.0001$), tromboza definită de stent (2.3%, $p=0.032$), AVC fatal/nonfatal (1.2%), spitalizare repetată (11.6%, $p=0.030$), revascularizare repetată prin PCI pe vasul țintă (13.2%) și restenoză de stent (1.7%). Evenimentele clinice de sângerare au fost depistate în 7.6% din cazuri, preponderant la pacienții cu fenotipul de metabolizatori rapizi/ultrarapizi, fiind în principal de tip minor conform clasificării BARC.
5. Pe baza rezultatelor cercetării, s-au elaborat două modele de predicție: unul pentru evenimente majore ischemice recurente și altul pentru probabilitatea de apariție a evenimentelor de sângerare în perioada de 6-12 luni la pacienții coronarieni post-PCI, care administrează DAPT. Aceste modele au inclus factori precum fenotipul de metabolizare,

antecedentele de infarct miocardic, circumferința abdominală, lungimea stentului și valoarea hemoglobinei, având performanțe foarte bune în prezicerea evenimentelor respective (AUROC=0.866 și respectiv 0.744).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Recomandarea genotipării CYP2C19 cu includerea fenotipului persoanei în fișa medicală electronică, pentru ghidarea clinicianului în selecția tratamentului antiplachetar, atunci când aceasta este supusă angioplastiei prin PCI cu implantare de stent farmacologic.
2. Recomandarea genotipării CYP2C19 pacienților cu SCA cu risc crescut de ischemie și de sângerare, necesitanți de terapie dublă antiplachetară personalizată înaintea începerii tratamentului cu clopidogrel ce permite identificarea pacienților care prezintă rezistență la tratamentul cu clopidogrel (metabolizatorii lenți) sau, dimpotriva, au un risc mare de sindrom hemoragipar (metabolizatorii ultrarapizi).
3. Punerea în practică a *Modelului de predicție a evenimentelor majore ischemice acute la pacienții coronarieni post-PCI care administrează terapie dublă antiplachetară (aspirină+clopidogrel)*, care include fenotipul de metabolizator lent-intermediar, prezența în antecedente a infarctului miocardic vechi, circumferința abdominală și lungimea stentului pe leziune.
4. Utilizarea în practică a *Modelului predictive a evenimentelor de sângerare pe perioada de 6-12 luni la pacienții coronarieni post-PCI care administrează terapie dublă antiplachetară (aspirină+clopidogrel)* la diferite etape de acordare a asistenței medicale permite stabilirea apariției de hemoragii pe fond de terapie dublă antiplachetară care include fenotipul de metabolizator rapid-ultrarapid și valoarea hemoglobinei.

BIBLIOGRAFIE

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 80(25):2361-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.
2. Khan M, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Suwaidi SK, AlKatheeri R. et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Re-sults from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020; 12(7): e9349. doi 10.7759/cureus.9349.
3. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*. 2022; 43:716–799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac064>.
4. https://statistica.gov.md/ro/mortalitatea-general-a-dupa-principalele-clase-ale-cauzelor-de-deces-in-anul-2022-9696_60426.html [vizitat iunie 2023].
5. Anuarul statistic 2022. Disponibil la: https://statistica.gov.md/files/files/publicatii_electronice/Anuar_Statistic/2022/Anuarul_statistic_editia_2022.pdf. [vizitat 22.06.2023].
6. 2019 Ghidul SEC pentru diagnosticul și managementul sindroamelor coronariene cronice. *Romanian Journal of Cardiology*. 2020, 30 (3).
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Bretano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020; 41:407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning A, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019; 40:87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394;
9. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018; 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419;6.
10. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Bienart R, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109(25):3171-5.
11. Collet JPh, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt D, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42:1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
12. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. *Circulation*. 2020; 142(2):150-60. doi:10.1161/circulationaha.120.046786.
13. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-

- elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020; 395(10233):1374-81 doi:10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
14. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(4):363-75. doi:10.1056/NEJMoa0808227.
 15. Pereira N, Rihal C, So D, Rosenberg Y, Lennon R, Mathew V, et al. Clopidogrel pharmacogenetics. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(4):e007811.
 16. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *European heart journal*. 2015;36(27):1762-71 doi:10.1093/eurheartj/ehv104.
 17. Winter MP, Schneeweiss T, Cremer R, Biesinger B, Hengstenberg C, Prüller F, et al. Platelet reactivity patterns in patients treated with dual antiplatelet therapy. *European journal of clinical investigation*. 2019;49(6):e13102. doi:10.1111/eci.13102.
 18. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013;94:317–323.
 19. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA versus ESC guidelines on dual antiplatelet therapy: JACC guideline comparison. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72:2915–2931.
 20. Lawton J, Tamis-Holland J, Bangalore S, Bates E, Beckie T, Bischoff J, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, 2021. *Circulation*. 2022;145:e18–e114. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001038>.
 21. Pelliccia F, Gragnano F, Pasceri V, Cesaro A, Zimarino M, Calabrò P, et al. Risk Scores of Bleeding Complications in Patients on Dual Antiplatelet Therapy: How to Optimize Identification of Patients at Risk of Bleeding after Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11:3574. <https://doi.org/10.3390/jcm11133574>.
 22. Revenco V, Cabac-Pogorevici I, Ochişor V, Mihalache G, Sedaia E, Grăjdieru R. Sindroamele coronariene cronice. *Protocol clinic naţional -74*. Chişinău 2023, 79 pps.
 23. Elsayed R, Baber U. A Personalized Approach to Antiplatelet Therapy. *Cardiac Intervention Today*. 2022;16(1).
 24. Urban Ph, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019;140(3):240-261. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167>.
 25. Hudzik B, Błachut A, Lesiak M, Kubica J, Wojakowski W, Gaşior M, et al. Summary of the European Society of Cardiology guidelines on dual antiplatelet therapy in patients after percutaneous coronary interventions. *Polish Heart Journal*. 2022;80(10):974-989. doi: 10.33963/KP.a2022.0198.
 26. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and

- subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073). doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
27. Ando T, Nakazato K, Kimishima Y, Takatoyo K, Shimizu T, Misaka T, et al. The clinical value of the PRECISE-DAPT score in predicting long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *The International Journal of Cardiology: Heart & Vasculature*. 2020 Jun 7;29:100552. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100552.
 28. Witberg G, Zusman O, Yahav D, Perl L, Vaknin-Assa H, Kornowski R. Meta-analysis of the efficacy of the DAPT score to decide on treatment duration. *The European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2019 <https://doi.org/10.1093/ejcvp/pvz075>.
 29. Ueda P, Jernberg T, James S. External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(10):1069-1078.
 30. Witberg G, Zusman O, Yahav D. Meta-analysis of studies examining the external validity of the dual antiplatelet therapy score. *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020 Sep 1;6(5):285-291. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz075. PMID: 31794022.
 31. Ueda P, Jernberg T, James S, Alfredsson J, Erlinge D, Omerovic E, et al., External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(10):1069-1078.
 32. Hong SJ, Kim JS, Hong SJ, Lim DS, Lee SY, Yun KH, et al. 1-Month dual-antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy after polymer-free drug-coated stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; 14:1801–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.06.003>;
 33. Costa F, Montalto C, Branca M, Hong SJ, Watanabe H, Franzone A, et al. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2023 Mar 14;44(11):954-968. doi: 10.1093/eurheartj/ehac706. PMID: 36477292.
 34. Byrne R, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023; 44(38):3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
 35. Dayoub EJ, Seigerman M, Tuteja S, Kobayashi T, Kolansky D, Giri J, et al. Trends in platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor inhibitor use and adherence among antiplatelet-naïve patients after percutaneous coronary intervention, 2008– 2016. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178:943– 950.
 36. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE). *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):494-502. doi: 10.1056/NEJMoa010746.
 37. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.

38. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
39. Clopidogrel bisulfate. Torrent Pharmaceuticals Limited; 2022. Disponibil la: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ae07b785-b522-41c6-b27c-24c4d5cd814d> [vizitat mai 2023].
40. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid N, Okazaki O. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metabolism and Disposition*. 2010;38:92–99.
41. **Dogot M.** Metabolizarea hepatică a clopidogrelului. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017. 4(74):104-106. ISSN 1729-8687. CZU: 615.273.53:616.36.
42. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;89:783–787.
43. Templin C, Schaefer A, Stumme B. Combined aspirin and Clopidogrel resistance associated with recurrent coronary stent thrombosis. *Clinical Research in Cardiology*. 2006; 95(2):22–126.
44. Сулимов В, Мороз Е. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(6):71-77.
45. Maximov D, Ionac A, Lupu A. Multiple electrodes aggregometry – a new method to assess the platelet reactivity in non-ST elevation acute coronary syndrome patients. *Timisoara Medical Journal*. 2011; 61(3 – 4):179-184.
46. Braga da Silva F, Luiz G, Junior GA, Neno A. Resistance to Clopidogrel: Prevalence and Associate Variables. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99(6):1135-1141. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000107>.
47. Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clinical Pharmacokinetics*. 2015;54:147–166.
48. Hasan MS, Basri HB, Hin LP, Stanslas J. Genetic polymorphisms and drug interactions leading to clopidogrel resistance: Why the Asian population requires special attention. *International Journal of Neuroscience*. 2013;123:143–154.
49. Akkaif MA, Daud NAA, Sha'aban A, Ng ML, Abdul Kader MAS, Noor DAM, et al. The Role of Genetic Polymorphism and Other Factors on Clopidogrel Resistance (CR) in an Asian Population with Coronary Heart Disease (CHD). *Molecules*. 2021 Apr 1;26(7):1987. doi: 10.3390/molecules26071987. PMID: 33915807; PMCID: PMC8036376.
50. Wada H, Mattson P, Iwata H. Stent or Scaffold thrombosis: past, current, and future perspectives. *European Medical Journal International Cardiology*. 2017;5(1):55-61.
51. Caproș N, Dumitraș T, Nichita S, Draguța N, Vlasov L, Corlăteanu O. Diferential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: 2019. Tipogr. “Print Caro”, p.447. ISBN 978-9975-56-705-3. 616-07(075.8). Disponibil la:

©<https://library.usmf.md/rohttp://sintezeclinice.old.usmf.md/wpcontent/blogs.dir/121/files/sites/121/2013/10>. [accesat la 10.07.2023].

52. Khalil BM, Shahin MH, Solayman MH, Langae T, Schaal MF, Gong Y, et al. Genetic and nongenetic factors affecting clopidogrel response in the Egyptian population. *Clinical and Translational Science*. 2016, 9, pp. 23–28.
53. Verdoia M, Rolla P, Nardin M, Schaffer A, Barbieri L, Marino P, et al. Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;14:57–64.
54. Nawaz U, Noor M, Altaf C. Association of body mass index with clopidogrel resistance. *Pakistan Journal of Physiology*. 2018;14(3):50–3.
55. Puccini M, Rauch C, Jakobs K. Being Overweight or Obese Is Associated with an Increased Platelet Reactivity Despite Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07325-z>.
56. Sweeny JM, Angiolillo DJ, Franchi F. Impact of Diabetes Mellitus on the Pharmacodynamic Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Troponin-Negative Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Ad Hoc Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6 (4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005650>.
57. Wu Y, Song Y, Pan Y, Gong Y, Zhou Y. High on-clopidogrel platelet reactivity and chronic kidney disease: ameta-analysis of literature studies. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2019;53(2):55–61. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1598571>.
58. Mangiacapra F, Paolucci L, Viscusi MM, Mangiacapra R, Ferraro PM, Nusca A. Prevalence and clinical impact of high platelet reactivity in patients with chronic kidney disease treated with percutaneous coronary intervention: An updated systematic review and meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2022;99(4):1086-1094. doi: 10.1002/ccd.30071.
59. Wang ZY, Chen M, Zhu LL, Yu LS, Zeng S, Xiang MX, et al. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: Updated review and risk management in combination therapy. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11;449–467.
60. El Rouby N, Lima J, Johnson J. Proton pump inhibitors: From CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2018;14:447–460.
61. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: A systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012–2016). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(3).
62. Verma SS, Bergmeijer TO, Gong L, Reny JL, Lewis JP, Mitchell B, et al. Genomewide association study of platelet reactivity and cardiovascular response in patients treated with clopidogrel: a study by the international clopidogrel pharmacogenomics consortium. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108:1067–1077.
63. Lewis JP, Backman J, Reny JL, Bergmeijer T, Mitchell B, Ritchie M, et al. Pharmacogenomic polygenic response score predicts ischaemic events and cardiovascular mortality in clopidogrel- treated patients. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6:203– 210.

64. Gower M, Ratner L, Williams A, Rossi J, Stouffer G, Lee C. Clinical Utility of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy in Patients at Risk of Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events: A Re-view of Emerging Evidence. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2020; 13: 239–252. doi: 10.2147/PGPM.S231475.
65. Botton M, Whirl-Carrillo M, Del Treddici A, Sangkuhl K, Cavallari L, Agundez J, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109:352–366.
66. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 2022;112(5):959-967. doi: 10.1002/cpt.2526.
67. Lewis JP, Backman J, Reny JL, Bergmeijer TO, Mitchell BD, et al. Pharmacogenomic polygenic response score predicts ischaemic events and cardiovascular mortality in clopidogrel- treated patients. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020,6, 203– 210.
68. Cavallari L, Lee C, Amber L, Cooper-DeHoff R, Duarte J, Voora D, et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11:181–191.
69. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2010;304(16):1821–1830. doi:10.1001/jama.2010.1543.
70. Mao L, Jian C, Changzhi L, Dan H, Suihua H, Wenyi T, et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2013 Oct;106(10):517-27. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.055.
71. Чернов А.А., Мирзаев К.Б., Сычѐв Д.А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2015;2:19-23.
72. Ellithi M, Baye J, Wilke R. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy: promises and pitfalls. *Pharmacogenomics*. 2020;21(12):889-897. doi: 10.2217/pgs-2020-0046.
73. Lewis JP, Stephens SH, Horenstein RB, O’Connell JR, Ryan K, Peer CJ, et al. The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11:1640–1646.
74. Li Y, Tang HL, Hu YF, Xie HG. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: A double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10 (2):199–206. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04570.x.
75. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2c19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;121(4):512–518.

76. Lee CR, Thomas CD, Beitelshes AL, Tuteja S, Empery PE, Lee JC, et al. Impact of the CYP2C19*17 allele on outcomes in patients receiving genotype- guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109:705–715.
77. Annotation of DPWG guideline for clopidogrel and CYP2C19. PharmGKB; [updated February10, 2020]. Disponibil la: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104956> [vizitat 19.07.2023].
78. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Muler DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;102(1):37–44.
79. Biswas M, Kali M, Biswas T, Ibrahim B. Risk of major adverse cardiovascular events of CYP2C19 loss-of-function genotype guided prasugrel/ticagrelor vs clopidogrel therapy for acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Platelets*. 2021;32:591-600.
80. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Barbarawi M, Zayed Y, Haykal T, at al. Personalized antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheterization&Cardiovascular Intervention*. 2019; 94(2):181-186.
81. Lyu SQ, Yang YM, Zhu J, Wang J, Wu S, Zhang H, et al. The efficacy and safety of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy compared with conventional antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Platelets*. 2020 Nov 16;31(8):971-980.
82. Liu J, Qin L, Xi S, Tong W, Yuan M, Peng L, et al. Genotype-guided personalization of antiplatelet treatment: A meta-analysis of patients with ACS or undergoing PCI. *Thrombosis Research*. 2019;179:87-94. doi: 10.1016/j.thromres.2019.05.004.
83. Galli M, Benenati S, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, D’Amario D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2021;397(10283):1470-1483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00533-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00533-X).
84. Galli M, Benenati S, Franchi F, Rollini F, Capodanno D, Biondi-Zoccai G, et al. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials. *European Heart Journal*. 2022;43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab836> 959 967.
85. Yamani N, Unzek S, Mankani MH, Almas T, Musheer A, Qamar H, et al. Does individualized guided selection of antiplatelet therapy improve outcomes after percutaneous coronary intervention? A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022 Jun 18;79:103964. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103964. PMID: 35860051; PMCID: PMC9289299.
86. Pereira NL, Farkouh ME, So D. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary

- Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):761-771. doi: 10.1001/jama.2020.12443.
87. Zheng L, Yang C, Xiang L, Hao Z. Genotype-guided antiplatelet therapy compared with conventional therapy for patients with acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers*. 2019 Sep;24(6):517-523. doi: 10.1080/1354750X.2019.1634764.
 88. Pereira NL. Effect of CYP2C19 genotype on ischemic outcomes during oral P2Y12 inhibitor therapy: a meta-analysis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14:739–750.
 89. Tang B. Genotype-Guided Antiplatelet Therapy Versus Standard Therapy for Patients with Coronary Artery Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2022;25:9-23.
 90. AlMukdad S, Elewa H, Al-Badriyeh DJ. Economic Evaluations of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy Compared to the Universal Use of Antiplatelets in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2020 May;25(3):201-211. doi: 10.1177/1074248420902298.
 91. Claassens D, van Dorst P, Vos G, Bergmeijer T, Hermanides R, Hof A, et al. Cost Effectiveness of a CYP2C19 Genotype-Guided Strategy in Patients with Acute Myocardial Infarction: Results from the POPular Genetics Trial. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2022 Mar;22(2):195-206. doi: 10.1007/s40256-021-00496-4.
 92. Beitelshes AL. CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Diverse Clinical Settings. *Journal of the American Heart Association*, 2022;11(4):15. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024159>.
 93. Koufaki MI, Fragoulakis V, Diaz-Villamarin X, Karamperis K, Vozikis A, Swen JJ, et al. Economic evaluation of pharmacogenomic-guided antiplatelet treatment in Spanish patients suffering from acute coronary syndrome participating in the U-PGx PREPARE study. *Human Genomics*. 2023;17(1). doi:10.1186/s40246-023-00495-3.
 94. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001–2015.
 95. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–1057.
 96. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DP, James S, Schneider DJ, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955–1975.
 97. De Luca L, Capranzano P, Patti G, Parodi G. Switching of platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: review of the literature and practical considerations, *American Heart Journal*. 2016;176: 44–52.
 98. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791-800 doi:10.1056/NEJMoa1500857.

99. Zocca P, van der Heijden L, Kok MM, Lowik MM, Hartmann M, Stoel MG, et al. Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT, *EuroIntervention*. 2017;13(10):1168–1176.
100. Généreux P, Giustino G, Witzenbichler B, Weisz G, Stuckey TD, Rinaldi MJ, et al. Incidence, predictors, and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention, *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):1036–1045.
101. Baber U, Dangas G, Chandrasekhar J, Sartori S, Steg PG, Cohen DJ, et al. Time-dependent associations between actionable bleeding, coronary thrombotic events, and mortality following percutaneous coronary intervention: results from the PARIS registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9:1349-1357. doi: 10.1016/j.jcin.2016.04.009.
102. Simonsson M, Alfredsson J, Szummer K, Jernberg T, Ueda P. Association of Ischemic and Bleeding Events With Mortality Among Patients in Sweden With Recent Acute Myocardial Infarction Receiving Antithrombotic Therapy. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2220030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20030. PMID: 36036452; PMCID: PMC9425148.
103. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, June P, Vranckx P, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385:1643-1655. doi: 10.1056/NEJMoa2108749.
104. Mehran R, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J, et al. 3- or 1-month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing everolimus-eluting stent implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14:1870-1883. doi: 10.1016/j.jcin.2021.07.016.
105. Pivato CA, Reimers B, Testa L, Pacchioni A, Briguori C, Musto C, et al. One-Month Dual Antiplatelet Therapy After Bioresorbable Polymer Everolimus-Eluting Stents in High Bleeding Risk Patients. *Journal of the American Heart Association*. 2022 Mar 15;11(6):e023454. doi: 10.1161/JAHA.121.023454.
106. Tomaniak M, Chichareon P, Onuma Y, Deliargyris EN, Takahashi K, Kogame N, et al. Benefit and risks of aspirin in addition to ticagrelor in acute coronary syndromes: a post hoc analysis of the randomized GLOBAL LEADERS trial. *JAMA Cardiology*. 2019;4:1092-1101. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3355.
107. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, Cohen DJ, Sharma SK, Nicolas J, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *European Heart Journal*. 2020;41:3533-3545. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa670.
108. Watanabe H, Marimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Apr 1;7(4):407-417. doi: 10.1001/jamacardio.2021.5244.
109. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization,” *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165.

110. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al., Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal*. 2017; 38(41):3070–3078.
111. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. TROPICAL-ACS Investigators. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Jan 5;117(1):188-195. doi: 10.1160/TH16-07-0557.
112. Tavenier AH, Mehran R, Chiarito M, Cao D, Pivato CA, Nicolas J, et al. Guided and unguided de-escalation from potent P2Y12 inhibitors among patients with ACS: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab068.
113. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal*. 2017;38:3070-3078. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
114. Kim CJ, Park MP, Kim MC. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1305-1316. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01445-8.
115. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17). doi:10.1056/NEJMoa1907096.
116. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided deescalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10104). doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
117. Claassens DMF, Sibbing D. De-Escalation of Antiplatelet Treatment in Patients with Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention: A Review of the Current Literature. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(9):2983.
118. Patti G, Micieli G, Cimminiello C. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Hindawi Cardiovascular Therapeutics*. 2020;8703627. <https://doi.org/10.1155/2020/8703627>.
119. Botnaru V, Corlăteanu A, Cemîrtan S, Grosu A, Oprea M. Renunțarea la fumat. *Protocol clinic național*. Chișinău, 2018.
120. Sasu B, Grosu A, Cornea N. Insuficiența renală cronică la adult. *Protocol clinic național*. Chișinău, 2017.
121. Anestiadi Z, Vudu L, Alexa Z. Diabetul zaharat necomplicat. *Protocol clinic național*. Chișinău, 2019.

122. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
123. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice. *Romanian Journal of Cardiology*. 2022;32(1).
124. Vataman E, Lîsîi D, Priscu O, Cazacu J, Bursacovschi D, Guțan I, et al. Insuficiența cardiacă acută și cronică. *Protocol clinic national*. Chișinău 2023.
125. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25):102-38.
doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
126. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo A, Konstantinos KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42:3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
127. Ivanov V, Dumanschi C. Dislipidemiile. *Protocol clinic național – 78*. Chișinău, 2023, 51 pps.
128. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Oct 30;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
129. Grosu A, David L, Caldare L. Sindromul coronarian acut și Infarctul miocardic acut. *Protocol clinic national*. Chișinău, 2020.
130. Istrati V, Sasu D, Gavriliuc S, Sârbu O. ECG guide: Made Easy: Guide for medical students. *Lexon-Prim*. 2023. 246 pps.
131. Abraș M, Samohvalov E, Grib L. Metode de investigații invazive și noninvazive în cardiologie. *Elaborare metodică*. Chișinău 2017, p.131.
132. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42:3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368;
133. Vataman E, Cazacu J, Lîsîi D, Aprodu S. Prevalența hipertensiunii pulmonare în perioada postrevascularizare coronariană precoce la pacienții cu bypass aortocoronarian și angioplastie primară. *Științe Medicale*. p:146-152.
134. Wells GA, Elliott J, Kelly S, Bai Z., Boucher M, Skidmore Becky et al. Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration. *CADTH Optimal Use Report*. Ottawa, 2019; 9(2b). ISSN: 1927-0127.

135. Santos FAB, Lemes RB, Otto PA. HW_TEST, a program for comprehensive HARDY-WEINBERG equilibrium testing. *Genetics and Molecular Biology*. 2020;43(2):e20190380.
136. **Dogot M**, Galea-Abduşa D, Buza A, Grib A, Kurochkin G. S, Vataman E, Caproş N. Influence of CYP2C19*2 Polymorphism on Clinical Outcomes in Moldova's Patients Treated with Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention. In: *IFMBE Proceedings: 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Ed. 6, 20-23 septembrie 2023, Chişinău: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2023, Ediția 6, Vol.91, pp. 528-536. ISBN 978-303142774-9. ISSN 16800737. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42775-6_56.
137. **Dogot M**, Galea-Abduşa D, Buza A, Kurochkin G. S, Caproş N. The Prevalence of Allele Frequencies of CYP2C19 Polymorphisms of Clinically Important Drug-Metabolizing Enzymes CYP2C19 in Moldova Healthy Population. In: *IFMBE Proceedings: 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Ed. 6, 20-23 septembrie 2023, Chişinău: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2023, Ediția 6, Vol.92, pp. 392-401. ISBN 978-303142781-7. ISSN 16800737. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_42.
138. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *European Journal of Human Genetics*. 2020;28:88–94. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0480-8>.
139. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Calaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528.
140. Gao Z, Chen Z, Sun A, Deng X. Gender differences in cardiovascular disease. *Medicine in Novel Technology and Devices* 4 (2019) 100025. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2019.100025>.
141. Suman S, Pravalika J, Pulluru Manjula P, Farooq U. Gender and CVD- Does It Really Matters? *Curr Probl Cardiol*. 2023 May;48(5):101604. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101604.
142. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375:201-209.
143. **Dogot M**, Vataman E, Grib A, Caproş N. Provocări în terapia antiplachetară la pacienții coronarieni după angioplastie coronariană. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chişinău, 2020;1(65):239-242. ISSN1857-0011.
144. **Dogot M**, Grib A, Vataman E, Caproş N. Evenimente de sângerare apărute la pacienții ce administrează dubla terapie antiplachetară (aspirină + inhibitor P2Y12 - clopidogrel). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chişinău, 2023; 1(75), p.87-91. ISSN 1857-0011.
145. Biswas M, Sawajan N, Rungrotmongkol T, Sanachai K, Ershadian M, Sukasem C. Global distribution of CYP2C19 risk phenotypes affecting safety and effectiveness of medications. *Pharmacogenomics Journal*. 2021 Apr;21(2):190-199. doi: 10.1038/s41397-020-00196-3.

146. Strom CM, Goos D, Crossley B, Zhang K, Buller-Burkle A, Jarvis M, et al. Testing for variants in CYP2C19: population frequencies and testing experience in a clinical laboratory. *Genetics in Medicine*. 2012;14(1): 95-100. ISSN 1098-3600. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e3182329870>.
147. Buzoianu AD, Trifa AP, Popp RA, Militaru MS, Militaru CF, Bocşan CI, et al. Screening for CYP2C19*2, *3 and *4 Gene Variants in a Romanian Population Study group. June 2010; *Farmacia*, 58(6):806-817.
148. Fricke-Galindo I, Cespedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, Naranjo ME, Delgado A, Andres F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, ‘predicted’ phenotypes and ‘measured’ metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics Journal*. 2016;16:113–123.
149. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke V.M. Worldwide distribution of cytochrome P450 al-leles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;102:688–700.
150. Ionova Y, Ashenhurst J, Zhan J, Nhan H, Kosinski C, Tamraz B, et al. CYP2C19 Allele Frequencies in Over 2.2 Million Direct-to-Consumer Genetics Research Participants and the Potential Implication for Prescriptions in a Large Health System. *Clinical and Translational Science*. 2020 Nov;13(6):1298-1306. doi: 10.1111/cts.12830.
151. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011;306(20):2221–8.
152. Chen YW, Liao YJ, Chang WC, Hsiao TH, Lin CH, Hsu CY, et al. CYP2C19 loss-of-function alleles predicts clinical outcomes in East Asian patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention and stenting receiving clopidogrel. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:994184.
153. Wang T, Feng J, Zhou L, Zhao T, et al. The Cytochrome P450 2C19 Polymorphism is Associated with Major Adverse Cardiovascular Events Risk in Kazak Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Receiving Clopidogrel. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2022.
154. Carreras ET, Hochholzer W, Frelinger AL, Nordio F, O’Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Diabetes mellitus, CYP2C19 genotype, and response to escalating doses of clopidogrel. Insights from the ELEVATE-TIMI 56 Trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116(1):69–77.
155. Sheng XY, An HJ, He YY, Ye YF, Zhao JL, Li S. High-Dose Clopidogrel versus Ticagrelor in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers after percutaneous coronary intervention: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2022;47(8):1112–1121.
156. Castrichini M, Luzum J.A, Pereira N. Pharmacogenetics of Antiplatelet Therapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2023; 63:211-229.
157. Bhatt DL, Pare G, Eikelboom JW, Simonsen KL, Emison ES, Fox KA, et al. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in

- stable outpatients: the CHARISMA genetics study. *European Heart Journal*. 2012;33(17):2143–50.
158. Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly AJ, Hirsh J, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(18):1704–14.
159. Lee JH, Ahn SG, Lee JW, Youn YJ, Ahn MS, Kim JY, et al. Switching from prasugrel to clopidogrel based on Cytochrome P450 2C19 genotyping in East Asian patients stabilized after acute myocardial infarction. *Platelets*. 2016;27(4):301–7.
160. Malhotra N, Abunassar J, Wells GA, McPherson R, Fu A, Hibbert B, et al. A pharmacodynamic comparison of a personalized strategy for anti-platelet therapy versus ticagrelor in achieving a therapeutic window. *International Journal of Cardiology*. 2015;197:318–25.
161. Jiang M, You J.H. Cost-effectiveness analysis of personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics*. 2016;17(7):701–13. PubMed PMID: 27167099.
162. Jiang M, You JH. CYP2C19 genotype plus platelet reactivity-guided antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients: a decision analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(12):609–17. PubMed PMID: 26398625.
163. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;152(5):1243–1275.
164. Park MW, Her SH, Kim CJ, SunCho J, Park GM, Kim TS, et al. Evaluation of the incremental prognostic value of the combination of CYP2C19 poor metabolizer status and ABCB1 3435 TT polymorphism over conventional risk factors for cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in East Asians. *Genetics in Medicine*. 2016;18(8):833–41.
165. Kleindorfer D, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Debbie Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467.

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

Anexa 1 LISTA PUBLICAȚIILOR

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
a dnei Dogot Marta, absolventa doctoratului, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul
Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din
Republica Moldova, publicate la tema tezei „Răspunsul clinic la clopidogrel în funcție de
polimorfismele genei CYP2C19 la pacienții coronarieni după implantare de stent
farmacologic”, specialitatea 321.03 - Cardiologie.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

1. **Dogot M.,** Galea-Abdusa D., Buza A., Curocichin G., Caproș N. The prevalence of allele frequencies of CYP2C19 polymorphisms of clinically important drug metabolizing enzymes CYP2C19 in Moldova healthy population. In: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering - Proceedings of ICNBME-2023*, 2023, 91(2), pp. 392-401. ISSN:1433-9277.
2. **Dogot M.,** Galea-Abdusa D., Buza A., Grib A., Curocichin G., Vataman E., Caproș N. Influence of CYP2C19*2 polymorphism on clinical outcomes in Moldova patients treated with clopidogrel after percutaneous coronary intervention. In: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering - Proceedings of ICNBME-2023*, 2023, 91(1), pp. 528-536. ISSN: 1680-0737.

- ✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**

3. **Dogot M.,** Grib A., Popa A., Grosu M., Smolenschi L., Sîrbu I., Corlăteanu O., Caproș N. Risk Factors Associated with Repeat Revascularization within 7 Years of First Percutaneous Coronary Intervention in a Diabetic Patient. In: *Acta Scientific Medical Sciences*. 2022, 6(7), pp. 93-100. ISSN: 2582-0931.

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

4. **Dogot M.,** Caproș N., Matevovschi S., Dumitraș T., Țerna E., Corlăteanu O., Șveț S., Popa A. Dispneea asociată masei mediastinale la adult. Congresul III de Medicină Internă cu participare Internațională. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, 3(73), pp. 194-196. ISSN 1729-8687.
5. **Dogot M.** Metabolizarea hepatică a clopidogrelului. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, 4(74), pp.104-106. ISSN 1729-8687.
6. **Dogot M.,** Vataman E., Grib A., Caproș N. Provocări în terapia antiplachetară la pacienții coronarieni după angioplastie coronariană. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2020, 1(65), pp. 239-242. ISSN1857-0011.

Autor:



Secretar științific al Senatului,
dr. filoz. Didina Nisteanu



7. Lîsîi D., Cazacu J., Bursacovschi D., **Dogot M.**, Mucovozov V., Jucovschi C., Vataman E. Determinarea parametrilor prognostici pentru vitalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2020, 1(65), pp. 215-223. ISSN1857-0011.
8. Cazacu J., Bursacovschi D., **Dogot M.**, Lîsîi D. Evoluția perioperatorie a fenotipului de insuficiență cardiacă cronică la pacienții care au suportat intervenție chirurgicală cardiacă. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2022, 1(72), pp. 48-55. ISSN 1857-0011.
9. **Dogot M.**, Grib A., Vataman E., Caproș N. Evenimente de sângerare apărute la pacienții ce administrează dubla terapie antiplachetară (aspirină + inhibitor P2Y12 – clopidogrel). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2023, 1(75), pp. 87-91. ISSN 1857-0011.

✓ **Articole în reviste de categoria C**

10. Romaniuc I., Matcovschi S., Caproș N., **Dogot M.** ș.a. Monitorizarea Holter a fibrilației atriale paroxistice. Caz clinic. În: *Arta Medicală*. Chișinău, 2018, 2(67), pp. 58-60. ISSN 1810-1852.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

11. **Dogot M.** Influența riscului cardiovascular asupra prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST în perioada de spitalizare. În: *Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților: culegere de rezumate științifice ale IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*. Chișinău: CEP Medicina, 2014, p. 169.
12. **Dogot M.**, Popa A. Therapy with clopidogrel based on CYP2C19 genotype. In: *Abstract Book. MedEspera 2018: 7th International Medical Congr. for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2018, pp. 99-100.
13. Popa A., Caproș N., **Dogot M.**, Grib A., Savca M. Leziuni aterosclerotice la pacienții coronarieni cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. Al 58-lea Congres al Societății Române de Cardiologie. În: *Revista Română de Cardiologie (Supplement)*. Sinaia, România, 2019, pp. 287-288. ISSN:1583-2996.
14. Caproș N., Vlasov L., Corlateanu O., Popa A., **Dogot M.** Relația dintre NT pro-BNP și fracția de ejeție la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă cronică. *Congresul Societății Române de Cardiologie*. În: *Revista Română de Cardiologie*. Sinaia, România, 2019, pp. 286-287. ISSN:1583-2996.
15. Smolenschi I., Popa A., **Dogot M.**, Savca M., Vlasov L., Sasu B., Caproș N. Dyslipidemia - cardiovascular risk factor in chronically hemodialized patients. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 2021, p. 155. ISBN 978-9975-82-223-7.

Autor:



Secretar științific al Senatului,
dr. filoz. Didina Nisteanu




16. **Dogot M.**, Grib A., Grosu M., Porcereanu N., Popa A, Harghel T., Caproș N. Diagnostic and therapeutic approach of the revascularized diabetic coronary patient. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie 2021. Chișinău, 2021, p. 114. ISBN 978-9975-82-223-7.

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

17. Arabadji V., Caproș N., Popa A., Matcovschi S., Lupan M., **Dogot M.** Brevet de invenție S (12). *Procedeu de tratament prin nebulazator*.(11) 1363(13) Y (51) Int. CI: A61M 11/06 (2006.01) A61M 15/00 (2006.01). BOPI nr.8/2019.

- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

- a. Internaționale**

18. **Dogot M.** Evoluția clinică la pacienții cu angină pectorală instabilă la 6 luni după tratament staționar. *Congresul internațional "Pregătim viitorul promovând excelența"*. Iași, 2019.

19. **Dogot M.**, Galea-Abdusa D., Buza A., Curocichin G., Caproș N. The prevalence of allele frequencies of CYP2C19 polymorphisms of clinically important drug metabolizing enzymes CYP2C19 in Moldova healthy population. *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering - Proceedings of ICNBME-2023*. Chișinău, 2023.

20. **Dogot M.**, Galea-Abdusa D., Buza A., Grib A., Curocichin G., Vataman E., Caproș N. Influence of CYP2C19*2 polymorphism on clinical outcomes in Moldova patients treated with clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering - Proceedings of ICNBME-2023*. Chișinău, 2023.

- b. Naționale**

21. **Dogot M.** Influența riscului cardiovascular asupra prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST în perioada de spitalizare. *Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților*. Chișinău, 2014.

22. **Dogot M.** Dubla terapie antiplachetară în evoluția clinică la pacienții cu angină pectorală instabilă. *Conferința științifică anuală, consacrată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 15-18 octombrie 2018.

Autor



Secretar științific al Senatului,
dr. filoz. Didina Nisteanu



23. **Dogot M.** Riscul DAPT la pacienții supuși angioplastiei coronariene. *Conferința științifică anuală, consacrată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*, Chișinău, 15-18 octombrie 2019.
24. Smolenschi I., Popa A., **Dogot M.**, Saveca M., Vlasov L., Sasu B., Caproș N. Dislipidemia – factor de risc cardiovascular la hemodializați cronic. *Conferința științifică anuală, consacrată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 20-22 octombrie 2021.
25. **Dogot M.**, Grib A., Grosu M., Porcereanu N., Popa A., Harghel T., Caproș N. Abordarea diagnostică și terapeutică a pacientului coronarian diabetic revascularizat. *Conferința științifică anuală, consacrată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*, Chișinău, 20-22 octombrie 2021.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- a. **Internaționale**

- 26. Caproș N., Vlasov L., Corlateanu O., Popa A., **Dogot M.** Relația dintre NT pro-BNP și fracția de ejecție la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă cronică. *Congresul Societății Române de Cardiologie*, Sinaia, România, 2019.
 - 27. Popa A., Caproș N., **Dogot M.**, Grib A., Saveca M. Leziuni aterosclerotice la pacienții coronarieni cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Al 58-lea Congres al Societății Române de Cardiologie*, Sinaia, România, 2019.
 - 28. **Dogot M.** Therapy with clopidogrel based on CYP2C19 genotype. In: *MedEspera 2018: 7th Intern. Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2018.

- **Lucrări științifice cu caracter informativ** (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

- cărți

- 29. Caproș N., Caproș N., Popa A., **Dogot M.**, Matcovschi S. Boala Niemann-Pick, cap. 41. 422-429 pps. În: *MAZUR-NICORICI, L., DIACONU, C. C., ABABII, P. et al. Compendiu de boli rare=Compendium of Rare diseases*. Chișinău: S.n., 2020, (Tipogr. *Impressum*), 506 pps.

Autor:



Secretar științific al Senatului,
dr. filos. Didina Nistoreanu




Semnătură	<i>Didina Nistoreanu</i>
Confirm	<i>[Signature]</i>
Serviciul resursă Umane USMF	

Anexa 2 CERTIFICATE DE INOVATOR





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6041

Pentru inovația cu titlul
**METODĂ DE PREDICȚIE A INFARCTULUI
MIOCARDIC LA PACIENȚII CORONARIENI CE
ADMINISTREAZĂ CLOPIDOGREL DUPĂ PCI ÎN
FUNCȚIE DE POLIMORFISMELE GENEI CYP2C19**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Marta DOGOT, Oleg ARNAUT,
Daniela GALEA-ABDUȘA, Anastasia BUZA,
Ghenadie CUROCICHIN, Natalia CAPROȘ**



Data emiterii 03 Mai 2023

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6008

Pentru inovația cu titlul

MODEL PREDICTIV PENTRU DETERMINAREA
PROBABILITĂȚII DECESELUI LA PACIENȚII CU
DAPT CE ADMINISTREAZĂ CLOPIDOGREL DUPĂ PCI ÎN
FUNCȚIE DE POLIMORFISMELE GENEI CYP2C19

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Marta DOGOT, Natalia Caproș, Ghenadie
CUROCICHIN, Daniela GALEA-ABDUȘA, Anastasia
BUZA, Oleg ARNAUT



Data eliberării 23 Martie 2023

(Semnătura autorizată)



Anexa 3 ACTE DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIILOR



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

str. Testimișanu 29/1 MD2025, mun. Chișinău,
Tel: +373 22 727511; fax: 73-36-00; e-mail: cancelaria2004@mail.ru
www.icardiologie.md



APROB

Director IMSP Institutul de Cardiologie
conf. univ., dr. șt. med.
Vitalie MOSCALU

ACTUL nr.14 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** ALGORITM DE EVALUARE A EVENIMENTELOR ISCHEMICE ȘI HEMORAGICE LA PACIENȚII CARE ADMINISTREAZĂ DAPT DUPĂ PCI
2. **Autori:** Marta DOGOT, medic, doctorandă, Andrei GRIB, medic, doctorand, asistent universitar
3. **Numărul inovației:** nr. 5983 din 09 ianuarie 2023
4. **Unde și când a fost implementată:** Departamentul de Cardiologie Intervențională și Chirurgie Endovasculară IMSP SCM "Sf. Treime", secția Cardiochirurgie și reabilitare cardiacă a IMSP Institutul de Cardiologie.
5. **Eficacitatea implementării:** Algoritmul propus este bazat pe principalele criterii care stau la baza apariției acute a evenimentelor ischemice și hemoragice la pacienții care necesită tratament dublu antiplachetar post-PCI. Evaluarea riscului ischemic/hemoragic al pacientului permite managementul terapeutic adecvat condus în ferestre importante de timp și personalizarea acestuia în scopul prevenirii complicațiilor.
6. **Rezultatele:** Folosirea algoritmului propus permite personalizarea și individualizarea terapiei antiplachetare cu obținerea unui echilibru optim între riscul ischemic și hemoragic, minimalizând riscul ischemic fără a crește simultan riscul de sângerare.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Conducător de proiect științific din cadrul
Programului de Stat RM (2020-2023) a IMSP IC,
dr. hab.șt. med., prof. univ.

Eleonora VATAMAN



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al ASM,
prof. univ. dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA

2023

ACTUL nr.14
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** ALGORITM DE EVALUARE A EVENIMENTELOR ISCHEMICE ȘI HEMORAGICE LA PACIENȚII CARE ADMINISTREAZĂ DAPT DUPĂ PCI
2. **Autori:** Marta DOGOT, medic, doctorandă, Andrei GRIB, medic, doctorand
3. **Numărul inovației:** nr. 5983 din 09 ianuarie 2023
4. **Unde și când a fost implementată:** Departamentul de Cardiologie Intervențională și Chirurgie Endovasculară IMSP SCM “Sf. Treime”, secția cardiocirurgie și reabilitare cardiacă IMSP Institutul de Cardiologie.
5. **Eficacitatea implementării:** Algoritmul propus este bazat pe principalele criterii care stau la baza apariției acute a evenimentelor ischemice și hemoragice la pacienții care necesită tratament dublu antiplachetar post-PCI. Evaluarea riscului ischemic/hemoragic al pacientului permite managementul terapeutic adecvat condus în ferestre importante de timp și personalizarea acestuia în scopul prevenirii complicațiilor.
6. **Rezultatele:** Folosirea algoritmului propus permite personalizarea și individualizarea terapiei antiplachetare cu obținerea unui echilibru optim între riscul ischemic și hemoragic, minimalizând riscul ischemic fără a crește simultan riscul de sângerare.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.



Elena RAEVSCHI

Director IMSP SCM „Sfânta Treime”,
Dr. șt. med., conf. cercet.

Oleg CRUDU

St. Groppa



APROB

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

2023



ACTUL nr. 71
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE PREDICȚIE A INFARCTULUI MIOCARDIC LA PACIENȚII CORONARIENI CE ADMINISTREAZA CLOPIDOGREL DUPĂ PCI ÎN FUNCȚIE DE POLIMORFISMELE GENEI CYP2C19"

2. Autori: Marta DOGOT, studentă-doctorandă, Oleg ARNAUT, dr. hab. șt. med., conf. univ. Natalia CAPROȘ, dr. hab. șt. med., prof. univ., Daniela GALEA-ABDUȘA, cercetător științific superior, Anastasia BUZA, cercetător științific, Ghenadie CUROCICHIN dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 6041 din 03 Mai 2023

4. Unde și când a fost implementată: IMSP SCM „Sfânta Treime”, Departament Cardiologie și Radiologie Intervențională, IP USMF “Nicolae Testemițanu” Departamentul Medicină Internă, Disciplina Sinteze Clinice în perioada 2018-2023 aa.

5. Eficacitatea implementării: Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea apariției infarctului miocardic la pacienții cu cu DAPT care administrează clopidogrel post-PCI în funcție de portajul alelelor CYP2C19*2 și *3. Folosirea acestui model va permite de a prezice probabilitatea de infarct miocardic, bazându-se pe factorii genetici, antropometrice, clinici și a datelor angiografice.

6. Rezultatele: Impactul factorului genetic este punctual important pentru folosirea modelului matematic elaborat. Astfel identificarea pacienților cu portajul alelelor CYP2C19*2 și *3 care necesită terapia dublă antigregantă cu aspirină + clopidogrel post-PCI este necesară. Pe lângă aceasta, pentru a prezice probabilitatea decesului acut se va necesita utilizarea parametrilor antropometrice, clinici și a datelor angiografice. Ca urmare, se va iniția tratament optim, individualizat, ceea ce ar reduce considerabil apariția evenimentelor cardiovasculare recurente majore, precum infarctul miocardic.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Director IMSP SCM „Sfânta Treime”,
Dr. șt. med., conf. cercet.

(semnătura)



Elena RAEVSCHI

Oleg CRUDU

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

str. Testimișanu 29/1 MD2025, mun. Chișinău,
Tel: +373 22 727511; fax: 73-36-00; e-mail: cancelaria2004@mail.ru
www.icardiologie.md



APROB

Director IMSP Institutul de Cardiologie
conf. univ., dr. șt. med.
Vitalie MOSCALU

ACTUL nr. 71
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODĂ DE PREDICȚIE A INFARCTULUI MIOCARDIC LA PACIENȚII CORONARIENI CE ADMINISTREAZA CLOPIDOGREL DUPĂ PCI ÎN FUNCȚIE DE POLIMORFISMELE GENEI CYP2C19"
2. **Autori:** Marta DOGOT, studentă-doctorandă, Oleg ARNAUT, dr. hab. șt. med., conf. univ. Natalia CAPROȘ, dr. hab. șt. med., prof. univ., Daniela GALEA-ABDUȘA, cercetător științific superior, Anastasia BUZA, cercetător științific, Ghenadie CUROCICHIN dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6041 din 03 Mai 2023
4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP Institutul de Cardiologie, Secția Cardiochirurgie și Reabilitare Cardiacă în perioada anilor 2018-2023 aa.
5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea apariției infarctului miocardic la pacienții cu cu DAPT care administrează clopidogrel post-PCI în funcție de portajul alelelor CYP2C19*2 și *3. Folosirea acestui model va permite de a prezice probabilitatea de infarct miocardic, bazându-se pe factorii genetici, antropometrici, clinici și a datelor angiografice.
6. **Rezultatele:** Impactul factorului genetic este punctual important pentru folosirea modelului matematic elaborat. Astfel identificarea pacienților cu portajul alelelor CYP2C19*2 și *3 care necesită terapia dublă antigregantă cu aspirină + clopidogrel post-PCI este necesară. Pe lângă aceasta, pentru a prezice probabilitatea apariției infarctului miocardic se va necesita utilizarea parametrilor antropometrici, clinici și a datelor angiografice. Ca urmare, se va iniția tratament optim, individualizat, ceea ce ar reduce considerabil apariția evenimentelor cardiovasculare recurente majore, precum infarctul miocardic.

Prezentă inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Conducător de proiect științific din cadrul
Programului de Stat RM (2020-2023) a IMSP IC,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Eleonora VATAMAN



APROB

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



Stanislav GROPPA
2023

ACTUL nr.38

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "MODEL PREDICTIV PENTRU DETERMINAREA PROBABILITĂȚII DECESELUI LA PACIENȚII CU DAPT CE ADMINISTREAZĂ CLOPIDOGREL post-PCI ÎN FUNCȚIE DE POLIMORFISMELE GENEI CYP2C19"

2. Autori: Marta DOGOT, studentă-doctorandă, Natalia CAPROȘ, dr. hab. șt. med., prof. univ., Ghenadie CUROCICHIN dr. hab. șt. med., prof. univ., Daniela GALEA-ABDUȘA, cercetător științific superior, Anastasia BUZA, cercetător științific, Oleg ARNAUT, dr. hab. șt. med., conf. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 6008 din 23 martie 2023

4. Unde și când a fost implementată: IMSP SCM „Sfânta Treime”, Departament Cardiologie și Radiologie Intervențională, IP USMF "Nicolae Testenițanu" Departamentul Medicină Internă, Disciplina Sinteze Clinice în perioada 2018-2023 aa.

5. Eficacitatea implementării: Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea decesului la pacienții cu cu DAPT care administrează clopidogrel post-PCI în funcție de portajul alelelor CYP2C19*2 și *3. Folosirea acestui model va permite de a prezice probabilitatea de deces, bazându-se pe factorii clinico-paraclinici și genetici și vîrsta pacientului.

6. Rezultatele: Impactul factorului genetic este punctual important pentru folosirea modelului matematic elaborat. Astfel identificarea pacienților cu portajul alelelor CYP2C19*2 și *3 care necesită terapia dublă antigregantă cu aspirină + clopidogrel post-PCI este necesară. Pe lângă aceasta, pentru a prezice probabilitatea decesului acut se va necesita utilizarea parametrilor ecocardiografici. Ca urmare, se va iniția tratament optim, individualizat, ceea ce ar reduce considerabil apariția evenimentelor cardiovasculare recurente majore.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP SCM „Sfânta Treime”
Dr. șt. med., conf. cercet.

Oleg CRUDU

Șef Departament Cercetare
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Ș. Groza



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

str. Testimițanu 29/1 MD2025, mun. Chișinău,
Tel: +373 22 727511; fax: 73-36-00; e-mail: cancelaria2004@mail.ru
www.icardiologie.md



APROB

Director IMSP Institutul de Cardiologie
conf. univ., dr. șt. med.
Vitalie MOSCALU

**ACTUL nr. 38
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** "MODEL PREDICTIV PENTRU DETERMINAREA PROBABILITĂȚII DECESELUI LA PACIENȚII CU DAPT CE ADMINISTREAZĂ CLOPIDOGREL post-PCI ÎN FUNCȚIE DE POLIMORFISMELE GENEI CYP2C19"
- 2. Autori:** Marta DOGOT, studentă-doctorandă, Natalia CAPROȘ, dr. hab. șt. med., prof. univ., Ghenadie CUROCICHIN dr. hab. șt. med., prof. univ., Daniela GALEA-ABDUȘA, cercetător științific superior, Anastasia BUZA, cercetător științific, Oleg ARNAUT, dr. hab. șt. med., conf. univ.
- 3. Numărul inovației:** Nr. 6008 din 23 martie 2023
- 4. Unde și când a fost implementată:** IMSP Institutul de Cardiologie, Secția Cardiochirurgie și Reabilitare Cardiacă în perioada anilor 2018-2023 aa.
- 5. Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea decesului la pacienții cu DAPT care administrează clopidogrel post-PCI în funcție de portajul alelelor CYP2C19*2 și *3. Folosirea acestui model va permite de a prezice probabilitatea de deces, bazându-se pe factorii clinico-paraclinici și genetici.
- 6. Rezultatele:** Impactul factorului genetic este punctual important pentru folosirea modelului matematic elaborat. Astfel identificarea pacienților cu portajul alelelor CYP2C19*2 și *3 care necesită terapia dublă antigregantă cu aspirină + clopidogrel post-PCI este necesară. Pe lângă aceasta, pentru a prezice probabilitatea decesului acut se va necesita utilizarea parametrilor ecocardiografici. Ca urmare, se va iniția tratament optim, individualizat, ceea ce ar reduce considerabil apariția evenimentelor cardiovasculare recurente majore.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Conducător de proiect științific din cadrul
Programului de Stat RM (2020-2023) a IMSP IC,
dr. hab. șt. med., prof. univ.


Eleonora VATAMAN

Declarația privind asumarea răspunderii

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

Dogot Marta

12.01.2024



Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Dogot Marta

12.01.2024



Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Dogot Marta

12.01.2024





CURRICULUM VITAE

Informații personale

Nume / Prenume Dogot Marta
Adresa Geamăna, Anenii Noi,
Republica Moldova
Telefoane Mobil: (+373 69) 80 54 30
e-mail dogotmarta2@gmail.com
Sex Feminin
Data nașterii 19 iulie 1989
Naționalitatea Republica Moldova



Activitate profesională

2020 -prezent

Cercetător științific, Laboratorul de genetică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.

Medic, IMSP Institutul de Cardiologie. Chișinău, Republica Moldova

2018 - 2020

Cercetător științific, Laboratorul Insuficiență Cardiacă Cronică, IMSP Institutul de Cardiologie.

01.10.2017- 02.10.2021

Studentă – doctorandă. Specialitatea Cardiologie. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”. Chișinău, Republica Moldova

2014 -2017

Funcția și postul ocupat Rezidentă în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, din Republica Moldova, Specializarea: Medicină Internă.

Funcția și postul ocupat

Medic rezident, medicină internă, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” (mun. Chișinău, str. A. Russo 11. E-mail: contact@spitalul.sf.treime.md).

Educație și formare

Perioada **Noiembrie 2014 – Iunie 2017**
Calificarea/diploma obținută Diploma de studii superioare prin rezidențiat nr. 007954 din 19.06.2017

Numele și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae

<i>tipul instituției de învățământ</i>	Testemițanu”, municipiul Chișinău, Specializarea: Medicină Internă.
Perioada	Septembrie 2008 – Iunie 2014
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Diplomă de studii superioare din 17.06.2014
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, municipiul Chișinău, Facultatea de Medicină, Specializarea: Medicină generală.
Perioada	2005-2008
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Diplomă de bacalaureat
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	Liceul Teoretic „Hyperion”, orașul Anenii Noi.
Perioada	1996 – 2005
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Atestat de absolvire a clasei IX-a
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	Școala medie, satul Geamăna, raionul Anenii Noi
Alte formări/instruiri	<p>♦ Participări active la conferințe și congrese științifice naționale și internaționale</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7th Intern. Medical Congress for Students and Young Doctors ”MedEspera” (Chișinău, 2018) • Conferința științifică anuală, consacrată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 15-18 octombrie 2018) • Congresul internațional “Pregătim viitorul promovând excelența” (Iași, 2019) • Conferința științifică anuală, consacrată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 15-18 octombrie 2019) • Al 58-lea Congres al Societății Române de Cardiologie (Sinaia, România, 2019)

- 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering – Proceedings of ICNBME-2023 (Chișinău, Moldova, September 20–23, 2023)

*Autor și
coautor*

Date statistice privind numărul total de publicații științifice și metodico-didactice:

Au fost publicate 36 de lucrări științifice, dintre care: articole în bazele de date ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale – 3, articole în lucrările conferințelor internaționale (peste hotare) – 1, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B – 7, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria C – 1, rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale 24.

Burse:

Bursa „Nicolae Anestiade” pentru anul 2020.

Aptitudini și competențe personale

Limba maternă

Română

Autoevaluare

Nivel european ()*

Rusa

Franceza

Engleza

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C2	C2	C2	C2	C2
B2	B2	B2	B2	B2
B2	B2	B2	B2	B2

(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine

*Competențe și aptitudini
PC*

Operare PC: Windows, MS Office
O bună stăpânire a programelor: Word, Excel, PowerPoint etc.
Navigare pe internet

*Competențe
organizaționale/*

- ◆ Capacitate de analiză și sinteză;
- ◆ Responsabilitate;

<i>manageriale</i>	♦ Seriozitate.
<i>Competențe dobândite la locul de muncă</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capacitate de lucru în echipă; ▪ Preocuparea pentru studiere și perfecționare continuă; ▪ Rezistență psihologică la stres; ▪ Experiență în comunicarea cu pacientul, investigare și tratament; ▪ Capacitate de decizie; ▪ Capacitate de gândire și analiză; ▪ Adaptare la condiții de muncă deosebite.
<i>Informații suplimentare</i>	Permis de conducere - Categoria B, 2013