

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

Rezumatul tezei 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).

Componența 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

Sacără Victoria,
doctor habilitat în științe biologice, conferențiar cercetător

Autor

Dogot Marta

© Dogot Marta, 2024

CUPRINS

1. INTRODUCERE	4
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE	8
2.1 Caracteristica materialului clinic	8
2.2 <i>Design</i> -ul studiului	9
2.3. Metode de cercetare utilizate în studiu	11
2.4 Caracteristica materialului biologic	11
2.5 Prelucrarea matematică și statistică a materialului	12
3. REZULTATE.....	12
3.1 Studierea aspectelor genetice, clinico-paraclinice la pacienții coronarieni care au necesitat tratament dublu antiplachetar (aspirină + clopidogrel)	12
3.2 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	19
3.3 Modele predictive bazate pe fenotipul CYP2C19.....	23
CONCLUZII GENERALE	27
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	28
BIBLIOGRAFIE	29
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE.....	30
ADNOTARE	34

1. INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Timp de decenii, peste jumătate de miliard de oameni din întreaga lume continuă să fie afectați de bolile cardiovasculare (BCV) și constituie principala cauză de deces la nivel mondial. În 2021, 20.5 milioane de persoane au murit din cauza unei afecțiuni cardiovasculare, cifră care a reprezentat aproximativ o treime din decesele la nivel global [1,2]. Boala cardiovasculară este cea mai comună cauză de deces în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie, reprezentând puțin sub 2.2 milioane de decese la femei și puțin peste 1.9 milioane de decese la bărbați, conform datelor din 2021. Printre acestea, boala cardiacă ischemică (BCI) este principala cauză de deces din cauza bolilor cardiovasculare, reprezentând 38% din totalul deceselor din cauza bolilor cardiovasculare la femei și 44% la bărbați [3].

Bolile aparatului circulator se plasează constant pe primul loc printre cauzele de deces și în Republica Moldova, constituind 58.0% din mortalitatea totală [4]. Incidența prin BCV în anul 2022, a constituit 1997.3 cazuri la 100 de mii de locuitori, fiind de 1.2 ori mai mare comparativ cu anul 2021 (1 681.8 cazuri la 100 de mii de cazuri), iar prevalența 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 ce se caracterizează prin acumularea obstructivă sau nonobstructivă a plăcii aterosclerotice în arterele epicardice. Aceasta poate avea perioade lungi, stabile de evoluție, dar poate deveni instabilă în orice moment, prin ruptura sau erodarea plăcii ducând la apariția unui eveniment aterotrombotic acut [6,7].

Revascularizarea miocardică joacă un rol central în managementul sindroamelor coronariene pe lângă tratamentul medicamentos. Iar, baza tratamentului medical al pacienților coronarieni după sindromul coronarian acut și/sau intervenția coronariană percutană, o reprezintă dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral al receptorilor plachetari P2Y₁₂ pentru adenosin 5'-difosfat (ADP) pentru a preveni evenimentele cardiovasculare adverse majore (MACE), cum ar fi moartea, tromboza de stent, infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral [8,9].

Clopidogrelul rămâne a fi cel mai utilizat și cel mai frecvent prescris inhibitor P2Y₁₂. În pofida acestui fapt, efectele antiplachetare induse de clopidogrel nu sunt adecvate la aproape un sfert dintre pacienți și pot prezenta un risc crescut de apariție a evenimentelor ischemice recurente [10]. Ghidurile de practică clinică recomandă utilizarea inhibitorilor P2Y₁₂ mai potenți (prasugrelul, ticagrelorul) față de clopidogrel pentru a reduce evenimentele ischemice după sindroamele coronariene acute [11], însă aceștia pot crește riscul de complicații hemoragice în comparație cu clopidogrelul [12,13]. Clopidogrelul este un promedicament, iar pentru a rezulta metabolitul activ care inhibă agregarea plachetară, acesta trebuie să fie metabolizat pe calea izoenzimelor citocromului P450 [14]. Enzima hepatică principală implicată în conversia clopidogrelului în metabolitul său activ este CYP2C19 (citocrom P450, familia 2, subfamilia C, polipeptida 19 a citocromului P450). Aceasta este o enzimă foarte polimorfă, cu mai mult de 35 de alele [15]. Numeroase studii retrospective au prezentat că alelele cu pierdere a funcției CYP2C19*2 și CYP2C19*3 au fost asociate cu reactivitate trombocitară ridicată în timpul tratamentului cu clopidogrel și complicații ischemice recurente [16,17]. Există variabilitate genetică semnificativă între pacienți, și fiecare pacient poate avea un răspuns diferit față de clopidogrel prescris în mod obișnuit. Personalizarea terapiei antiplachetare prin cunoașterea fenotipului CYP2C19 al unui pacient, ne permite să anticipăm eficacitatea potențială, poate ajuta la prescrierea antiagregantului optim și să maximizăm beneficiile prin reducerea riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare recurente dar și efectele adverse, precum sângerarea [18].

În această ordine de idei ar fi rezonabil de-a determina prezența polimorfismelor enzimei CYP2C19 la pacienții coronarieni care au beneficiat de revascularizare miocardică prin implantare de stent din Republica Moldova și impactul acestora asupra apariției evenimentelor cardiovasculare ischemice majore și de sângerare după 6-12 luni de terapie dublă antiplachetară cu aspirină + 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. Determinarea 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 riscului 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 asocieră cu evenimentele hemoragice și cardiovasculare majore (moarte cardiovasculară, infarct miocardic 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 DAPT (aspirină + clopidogrel) după PCI și elaborarea modelelor de prognostic pentru determinarea probabilității de apariție a evenimentelor ischemice și hemoragice.

Metodologia cercetării științifice

A fost efectuat un studiu de cohortă analitic observațional prospectiv cu evaluarea răspunsului la clopidogrel în dependență de polimorfismele CYP2C19 la pacienții coronarieni după implantare de stent farmacologic. Studiul este rezultatul unei colaborări științifice cu participarea a două centre medicale din Republica Moldova (IMSP SCM "Sfânta Treime" și IMSP Institutul de Cardiologie) și Laboratorul de genetică a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. În cercetare au fost incluși inițial 211 de pacienți care au necesitat DAPT cu aspirină și clopidogrel după revascularizare miocardică prin PCI cu implantare de DES pentru SCA. În final au fost evaluați 172 pacienți (39 de pacienți au fost excluși din studiu din cauza apariției condițiilor de excludere din cercetare pe parcursul perioadei de urmărire). 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”. Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „N. Testemițanu”, fiind examinat la ședința din 14 mai 2018, cu emiterea avizului favorabil nr. 61 din 21.05.2018. Toți

pacienții au fost urmăriți în mod similar până la sfârșitul studiului. Criteriile de evaluare nu au fost modificate pe parcursul cercetării.

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.

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) 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 al evenimentelor majore ischemice acute ce permite anticiparea evenimentelor majore ischemice acute la pacienții coronarieni post-PCI care sunt sub tratament cu terapie dublă antiplachetară (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 elaborat pentru probabilitatea de apariție 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 terapie dublă antiplachetară (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.

Semnificația teoretică a cercetării este evidentă în contextul evidențierii variabilității interindividuale a răspunsului la clopidogrel și a evenimentelor trombotice recurente după intervenția coronariană percutanată (PCI). 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 stent farmacologic.

Valoarea aplicativă constă în elaborarea *Modelului de predicție a evenimentelor majore ischemice acute la pacienții coronarieni post-PCI care administrează DAPT (aspirină+clopidogrel)*, care cu ajutorul regresiei multivariate, în baza fenotipului de metabolizator lent-intermediar, prezenței în antecedente a infarctului miocardic vechi, circumferinței abdominale și lungimii stentului pe leziune și elaborarea *Modelului predictiv a evenimentelor de sângerare pe o perioadă de 6-12 luni la pacienții coronarieni post-PCI care administrează DAPT (aspirină+clopidogrel)* în baza fenotipului de metabolizator rapid-ultrarapid și valoarea hemoglobinei la diferite etape de acordare a asistenței medicale. Rezultatele studiului au stat la baza elaborării conceptului de fortificare a predicției a evenimentelor ischemice recurente și de sângerare și contribuie la: 1) recomandarea genotipării CYP2C19 cu includerea fenotipului persoanei în fișa medicală electronică, astfel ar permite orientarea clinicianului în luarea deciziilor atunci când aceasta este supusă revascularizării 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 dubla antiplachetară personalizată înaintea începerii tratamentului cu clopidogrel.

Implimentarea rezultatelor

Rezultatele științifice au fost implimentate 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” (Chișinău, 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 (Chișinău, 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.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 107 de pagini și include introducere, 4 capitole, 23 de tabele, 32 de figuri, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 165 de surse, trei certificate de inovator, 6 acte de implementare, informație privind valorificarea rezultatelor cercetării și declarația privind asumarea răspunderii. Materialele studiului au fost reflectate 16 publicații științifice.

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

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

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 fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „N. Testemițanu”, fiind examinat la ședința din 14 mai 2018, cu emiterea avizului favorabil nr. 61 din 21.05.2018.

2.1 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 cu implantare de stent farmacologic activ pentru SCA. În final au fost evaluați 172 pacienți (39 de pacienți au fost excluși din studiu din cauza aparițiilor condițiilor de excludere din cercetare pe parcursul perioadei de urmările). 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.

Necesitatea de revascularizare miocardică prin PCI și terapia duală antiplachetară a fost indicată conform ghidurilor actuale al Societății Europene de Cardiologie și protocoalelor clinice naționale. 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.

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 reparației herniei), 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).

Din cei 172 pacienți incluși în cercetare, marea majoritate au fost bărbați – 140 de cazuri, ceea ce constituie 81.4% (95% IC 75.1, 86.7). 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 subiecți au fost de proveniență rurală.

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 UMSF “Nicolae Testemițanu” cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani. Criterii de excludere din studiu: tineri care nu dețin cetățenia Republicii Moldova, refuzul individual de a participa la studiu și femeile însărcinate.

2.2 Design-ul studiului este redat schematic în figura 2.1.

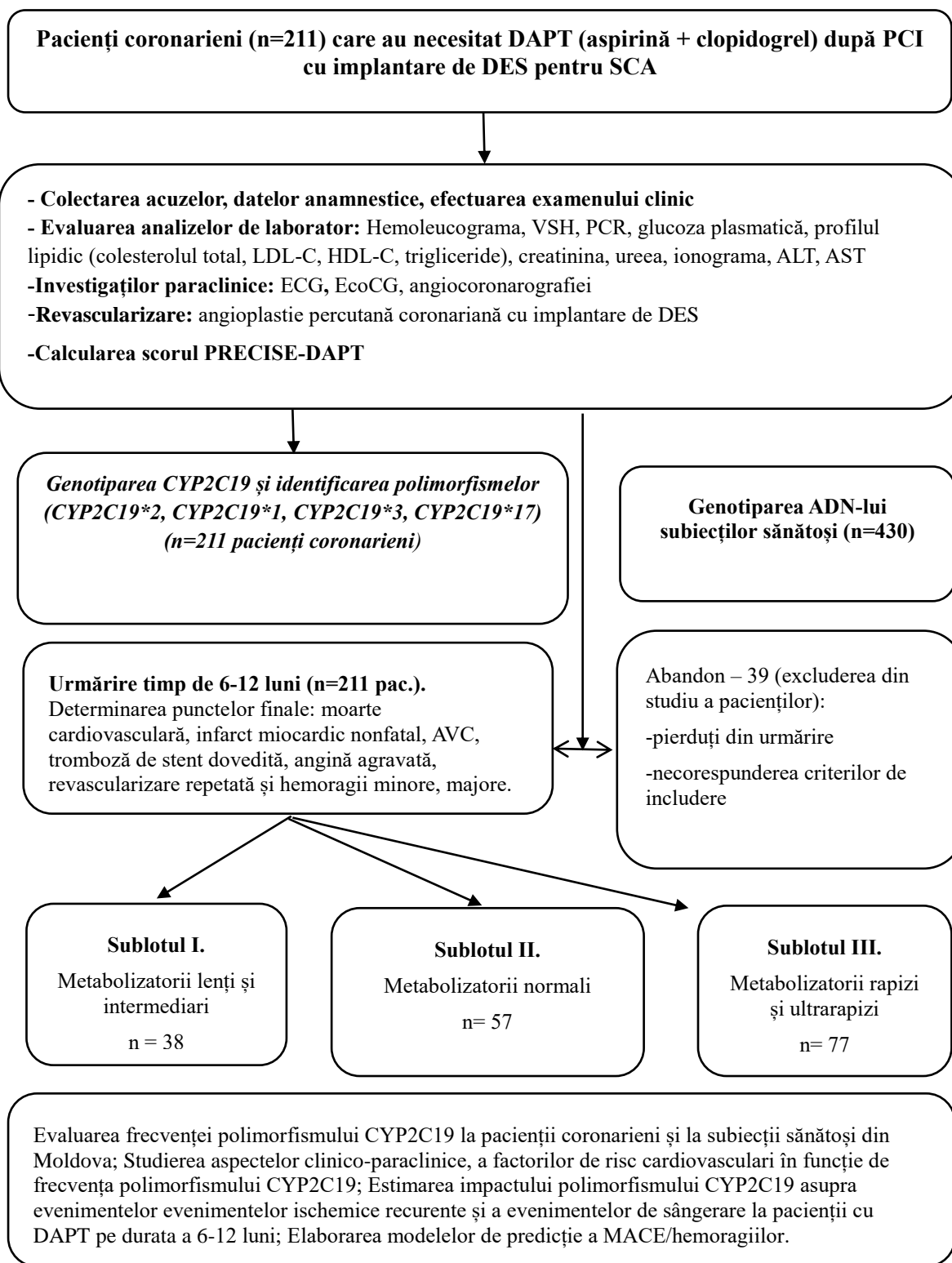


Figura 2.1. *Design-ul cercetării*

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 după 6-12 luni de administrare DAPT: 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 polimorfismele 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 cercetare utilizate în studiu

Inițial, a fost efectuată anchetarea 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, anamnesticul, prezența factorilor de risc, statutul de fumător, prezența comorbidităților, cât și despre starea generală. *Examenul clinic* a inclus evaluarea clasică a pacientului cu aprecierea datelor pe sisteme de organe, determinarea indicilor hemodinamici (TAS, TAD, FCC). Indicii antropometrici analizați au fost: înălțimea (h), greutatea corporală (m), indicele masei corporale (IMC), circumferința abdominală (cm). S-a efectuat analize de laborator: analiza generală a sângelui, glucoza plasmatică, profilul lipidic, proteina C-reactivă (PCR), ALT, AST, creatinina, ureea, ionograma, troponina cantitativă, CK-MB, NT-proBNP. Evaluările instrumentale noninvazive folosite la pacienții din studiu au inclus: ECG, EchoCG 2D transtoracică, iar investigațiile instrumentale invazive a inclus examenul angiografic.

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. Prelucrarea probelor și analizele de genetică moleculară au fost efectuate în Laboratorul de genetică a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"; ADN-ul genomic a fost extras folosind setului de reactivi *Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification Kit#0722*; Puritatea și concentrația ADN-ului au fost estimate folosind Spectrofotometrul NanoDrop 2000c (Thermo Fisher Scientific); Testele pentru polimorfismele CYP2C19 au fost efectuate folosind metoda TaqMan® SNP Genotyping Assays.

Au fost examinate următoarii loci legați de clopidogrel: rs4244285 (CYP2C19*2), rs4986893 (CYP2C19*3), rs12248560 (CYP2C19*17) (tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. **Primeri utilizați pentru genotipare**

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

Interpretarea rezultatelor de genotipare

Genotipurile au fost verificate pentru Echilibrul Hardy-Weinberg (HWE) folosind criteriul Chi-pătrat Pearson. Condițiile de conformitate cu HWE au fost $\chi^2 \leq 3.84$ și $P \geq 0.05$.

Supravegherea pacienților pe parcursul a 6-12 luni de administrare DAPT a fost efectuată în principal prin interviuri telefonice cu pacientul, cu rudele acestuia, cu medicul de familie, sau efectuând vizite în clinica cardiologică timp de 6-12 luni, cu determinarea evenimentelor ischemice recurente (moarte cardiovasculară, infarct miocardic nonfatal, tromboză de stent, angină agravată cu respitalizare, revascularizare repetată) și a sângerărilor majore sau minore.

2.5 Prelucrarea matematică și statistică a materialului

Procesarea statistică a rezultatelor s-a efectuat folosind programul IBM SPSS Statistics versiunea 26.

3. REZULTATE

3.1 Studiarea aspectelor genetice, clinico-paraclinice la pacienții coronarieni care au necesitat tratament dublu antiplachetar (aspirină + clopidogrel)

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

S-au analizat cele mai frecvente polimorfisme a genei CYP2C19 la pacienții incluși în această cercetare: CYP2C19*2, CYP2C19*3 și CYP2C19*17 [19]. Alela CYP2C19*2 a fost prezentă la 47 subiecți, dintre care 41 (19.4%) au fost heterozigoți CYP2C19*1/*2 și 6 (2.8%) au fost CYP2C19*2/*2 homozigoți. Între timp, CYP2C19*3 nu a fost determinat la niciun subiect în stare homozigotă și la un singur subiect, adică în 0.5% cazuri în stare heterozigotă. 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 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	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; n=numărul de subiecți.

Polimorfismul -806C>T, rs12248560, localizat în poziția 94761900 a cromozomului 10 s-a putut 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. Frecvența alelelor C și T ale genei CYP2C19 la pacienții din cercetare au fost de 70.5% și respectiv 29.5% (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Frecvența alelică și genotipică a polimorfismului -806C>T, rs12248560 la pacienții coronarieni 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	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; n=numărul de subiecți.

Conform definiției Consorțiului de Implementare a Farmacogenomicii Clinice (CPIC), 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), metabolizatori rapizi - 79 (37.4%, 95% IC 31.1, 44.1) 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.

Frecvențele genotipurilor CYP2C19 la pacienții coronarieni din Republica Moldova, nu se abate de la echilibrul Hardy-Weinberg.

3.1.2 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. Polimorfismul 636G>A, rs4986893, s-a reușit a fi analizat la 424 persoane sănătoase. Alela CYP2C19*3 nu a fost determinată 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% [19]. 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; 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, $p = 0.001$, $\chi^2 = 0.975$.

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. 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; n=numărul de subiecți.

Conform acestui studiu, 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%) [20]. Acest lucru sugerează că în Republica Moldova, alela cu pierdere de funcție 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 cu câștig de funcție CYP2C19*17 este de 29.5% la pacienții coronarieni și de 21.6% la persoanele sănătoase. Comparativ, această frecvență a variantei alelice 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%) [20]. 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.

3.1.3 Caracteristica demografică și a factorilor de risc a pacienților din lotul total de cercetare și din subploturile SL I-III

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 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)	
	Exfumător	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; HTA – hipertensiune arterială; AVC – accident vascular cerebral; DZ – diabet zaharat; BCR – boala cronică renală; IMV – infarct miocardic vechi; cons. - - fără consecințe; cons. + - cu prezența consecințelor.

Astfel, la repartizarea pacienților în dependență de caracteristicile demografice, a factorilor de risc, prezența comorbidităților, nu au fost înregistrate diferențe statistic, obținându-se o omogenitate a subloturilor de studiu.

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

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 în funcție de fenotipul CYP2C19 și parametrii de laborator

Parametri de laborator	Fenotip Lent-intermediar (n =38)	Fenotip Normal (n=57)	Fenotip Rapid-ultrarapid (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
Glucosa, 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
RFG, 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 intercuartilică; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor, eRFG - rata filtrării glomerulare.

Analizând rezultatele **investigațiilor de laborator**, diferențe statistic semnificative în aceste subloturi de cercetare, comparând diferiți parametri de laborator, nu au fost înregistrate.

Datele **ecocardiografice** a pacienților din cercetare, s-a constatat că acestea au fost comparabile în cele trei subloturi de cercetare.

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

Tabelul 3.8. Distribuția pacienților în dependență de fenotipul CYP2C19 și caracteristicile angiografice

Caracteristicile angiografice	Fenotip Lent-intermediar (n =38)	Fenotip Normal (n=57)	Fenotip Rapid-ultrarapid (n=77)	p
Accesul vascular Radial Femural	37 (97.4%) 1 (2.6%)	57 (100%) –	77 (100%) –	0.170
Numărul arterelor coronare afectate: Leziuni monocoronariene Leziuni bicoronariene Leziuni tricoronariene	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 Artera coronară dreapta Artera descendentă anterioară Artera circumflexă Trunchi comun	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, minim–maxim)	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: PCI – intervenție coronariană percutană; n – numărul de pacienți.

După cum se observă din tabelul de mai sus, la repartiția pacienților în baza fenotipului și a datelor angiografice, diferențe statistice semnificative nu au fost înregistrate, cu excepția numărului de leziuni tratate în subloturile de cercetare, obținându-se o valoare $p < 0.05$.

Analizând **tratamentul medicamentos indicat la externare**, pe lângă tratamentul dublu antiplachetar, toți pacienții din subloturile 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

subloturile de cercetare. Ratele de prescriere la externare au fost mai mici pentru nitrați, diuretice de ansă și a tratamentului hipoglicemiant.

Tabelul 3.9. Tratamentul medicamentos indicat la externare la pacienții din subloturile 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 subloturi de cercetare. Astfel, loturile de cercetare au fost omogene, luând în considerare acest aspect.

3.2 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

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

La repartiția pacienților conform punctajului acumulat la calcularea scorului PRECISE-DAPT, s-a observat că marea majoritate a pacienților din studiu au avut un scor PRECISE-DAPT mic și moderat, adică au avut un risc scăzut de sângerare, și au necesitat DAPT de durată standart pentru 12 luni. Însă, conform scorului DAPT, 67.7% din SL I, 66.0% din SL II și 61.8% pacienți din SL III au avut un risc crescut de evenimente ischemice și arătând necesitatea prelungirii DAPT.

Tabelul 3.10. Repartiția pacienților din SL I-III conform punctajului acumulat la calcularea scorului PRECISE-DAPT și DAPT

Scorul PRECISE-DAPT	Fenotip Lent-intermediar (n =38)	Fenotip Normal (n=57)	Fenotip Rapid-ultrarapid (n=77)	p
Scor mic	30 (78.9%) (95% IC, 64.2, 89.5)	48 (84.2%) (95%, 73.2, 91.9)	61 (79.2%) 95% IC, 69.2, 87.1)	0.940
Scor moderat	6 (15.8%) (95% IC, 6.9, 29.7)	6 (10.5%) (95% IC, 4.5, 20.4)	11 (14.3%) (95% IC, 7.8, 23.4)	
Scor înalt	2 (5.3%) (95% IC, 1.1, 15.8)	3 (5.3%) (95% IC, 1.5, 13.4)	5 (6.5%) (95% IC, 2.5, 13.6)	
Scorul DAPT ≥2 puncte	21 (67.7%) (95% IC, 50.3, 82.1)	35 (66.0%) (95% IC, 52.7, 77.7)	42 (61.8%) (95% IC, 49.9, 72.6)	0.811
<2 puncte	10 (32.3%) (95% IC, 17.9, 49.7)	18 (34.0%) (95% IC, 22.3, 47.3)	26 (38.2%) (95% IC, 27.4, 50.1)	

Notă: n – numărul de pacieți; 95% IC – intervalul de încredere; p – valoarea p.

Diferențe statistic semnificative nu au fost determinate în cele trei subloturi de studiu.

3.2.2 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

Evenimentele ischemice recurente determinate la pacienții din lotul general pe o perioadă de urmărire de 6-12 luni după PCI cu implantare de DES sunt arătate în tabelul 3.11 [21].

Tabelul 3.11. Evenimente ischemice recurente la pacienții din lotul general

		n	%	(95% IC)
Deces cardiovascular		20	11.6	(7.5, 17.0)
Infarct miocardic	non-fatal	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 non-fatal	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 pacieți; % – numărul pacienților exprimat în procente; 95% IC – intervalul de încredere; AVC -accident vascular cerebral; PCI -intervenție coronariană percutană.

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.

3.2.3 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, $p=0.006$).

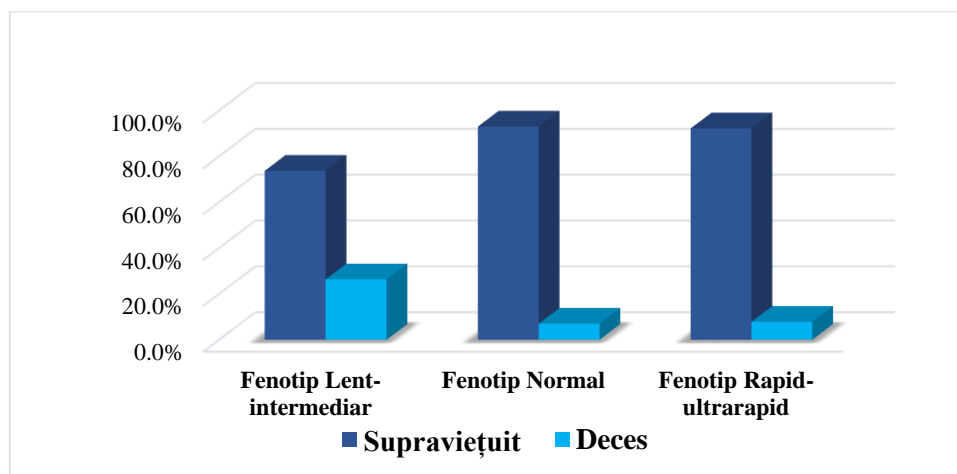


Figura 3.1. Prezența compozitului de deces cardiovascular apărut pe parcursul perioadei de administrare DAPT (aspirină + clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19

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), respectiv. Fiind determinată o valoare statistic semnificativă (Pearson Chi-Square 20.006, $p=0.000$).

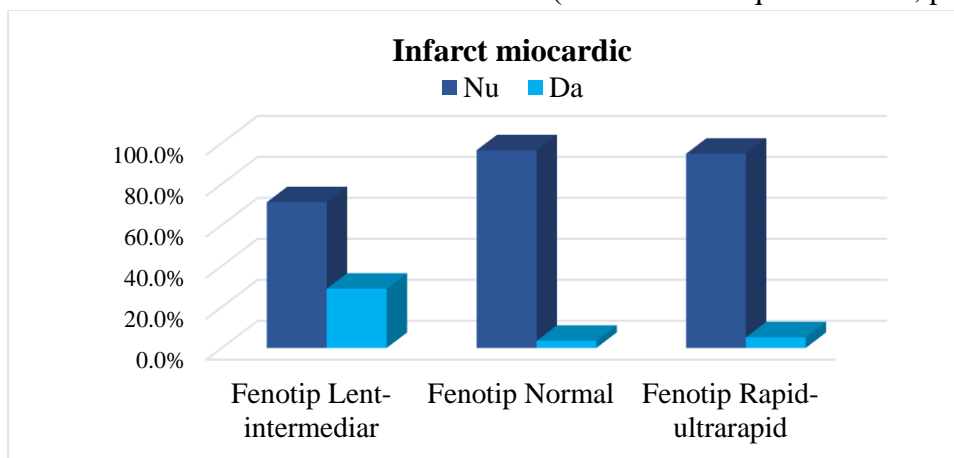


Figura 3.2. Prezența compozitului de infarct miocardic apărut pe parcursul perioadei de administrare DAPT (aspirină + clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19

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).

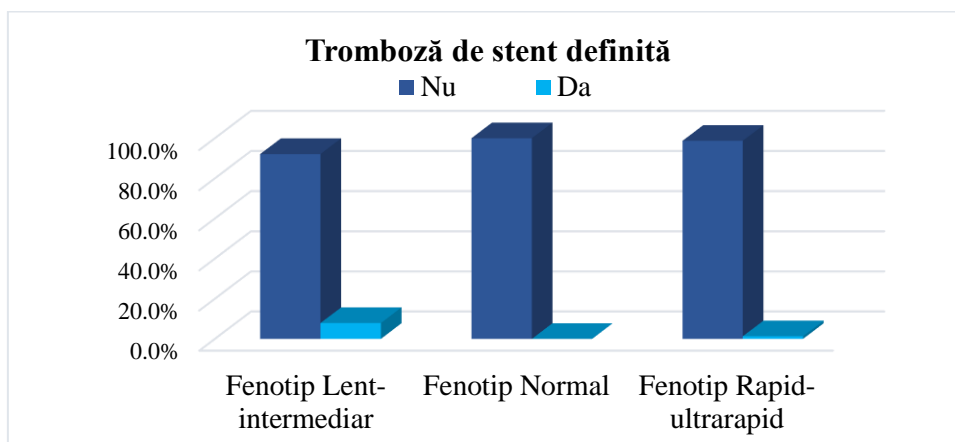


Figura 3.3. Prezența compozitului de tromboză de stent apărută pe parcursul perioadei de administrare DAPT (aspirină + clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19

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) respectiv, înregistrându-se din nou o valoare statistic semnificativă (Pearson Chi-Square 7.037, p= 0.030).

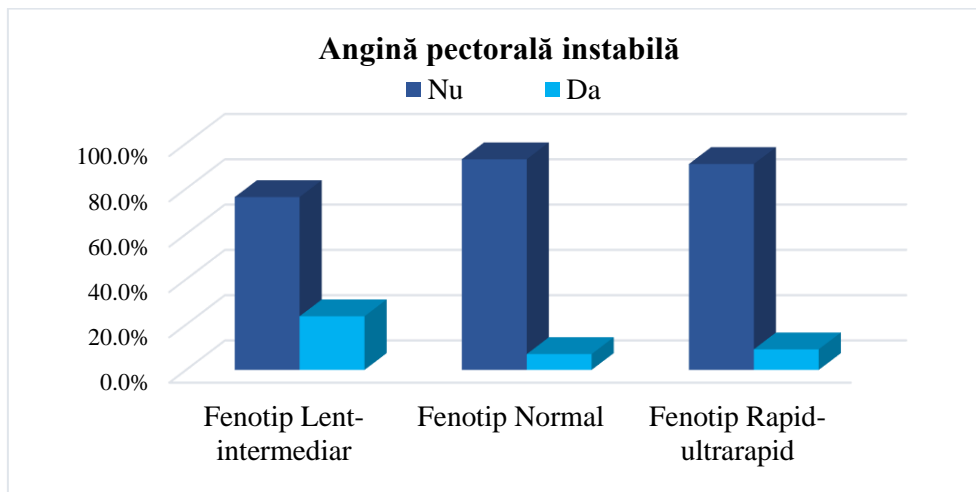


Figura 3.4. Prezența compozitului de angină pectorală instabilă apărută pe parcursul perioadei de administrare DAPT (aspirină + clopidogrel) în dependență de fenotipul CYP2C19

Revascularizarea repetată prin PCI pe vasul țintă prevalent s-a determinat la pacienții din SL I vs SL III vs SL II: 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 tot 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, astfel obținându-se o valoare statistic semnificativă (Pearson Chi-Square 15.975. p= 0.003).

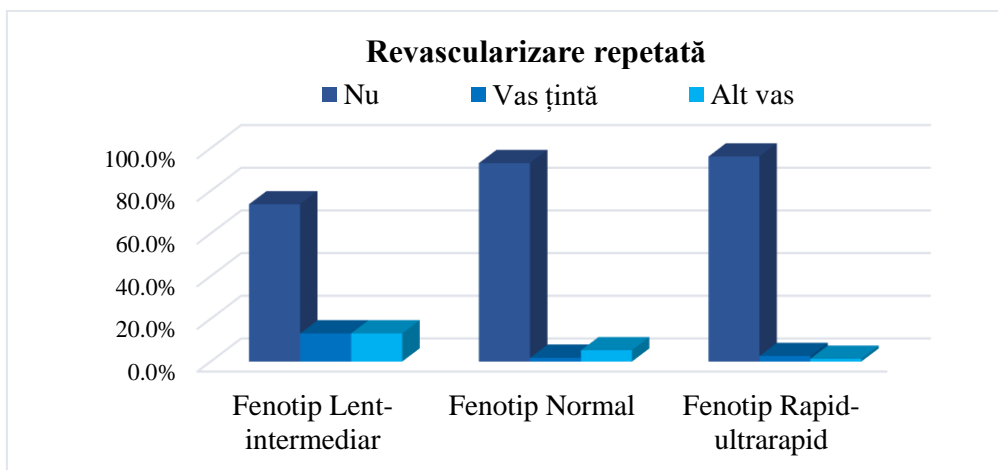


Figura 3.5. Repartizarea pacienților în funcție de necesitatea revascularizării repetate prin PCI și fenotipul CYP2C19

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.

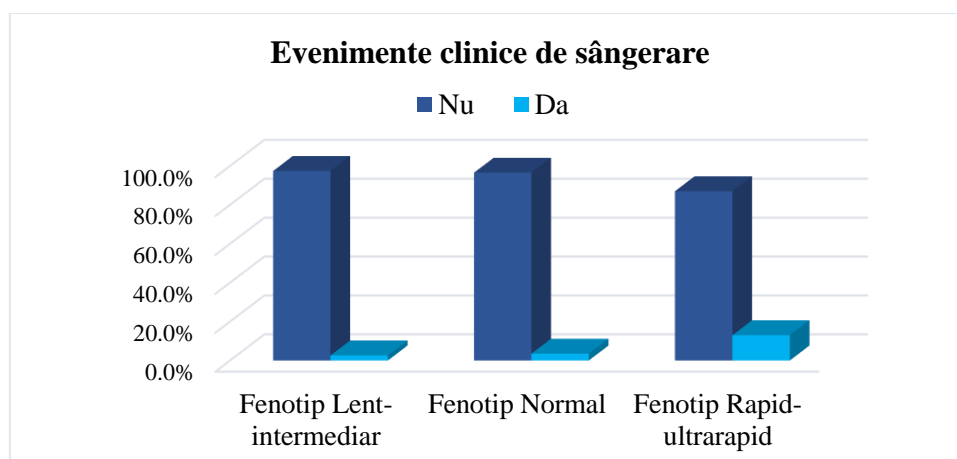


Figura 3.6. Repartizarea pacienților în funcție de evenimente de sângerare apărute pe durata DAPT și fenotipul CYP2C19

Clasificarea hemoragiilor după severitate a detectat prezența doar a 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. Hemoragiile 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.

3.3 Modele predictive bazate pe fenotipul CYP2C19

3.3.1 Model predictiv a evenimentelor ischemice recurente la pacienții care administrează dubla terapie atiplachetară cu aspirină + clopidogrel după intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic

Analiza corelației, în scopul identificării potențialilor predictorii de apariție a evenimentelor ischemice recurente la pacienții cu DAPT (aspirină + clopidogrel) după PCI, a evidențiat asocierea între portajele alelelor CYP2C19*2 și *3 (alele cu pierdere de funcție) 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 al 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 al evenimentelor ischemice recurente la pacienții care administrează DAPT (aspirină + clopidogrel) post-PCI în funcție de portajele alelelor CYP2C19*2 și *3 (alele cu pierdere de funcție) 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 varianța variabilei de interes (apariția 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 3.12. Model predictiv pentru determinarea probabilității de apariției evenimentelor ischemice recurente

Variabile		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI pentru EXP(B)	
								Lower	Upper
1.	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), fenotipul de metabolizator 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 3.12).

Ținând cont de coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică (Formula 3.1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-2,816) + (2,029) * \text{Lent_intermediar} + (1,777) * \text{IMV} + (0,048) * \text{CA} + (0,051) * \text{Lg.stent.lez}}}$$

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-PC 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 al 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 3.7).

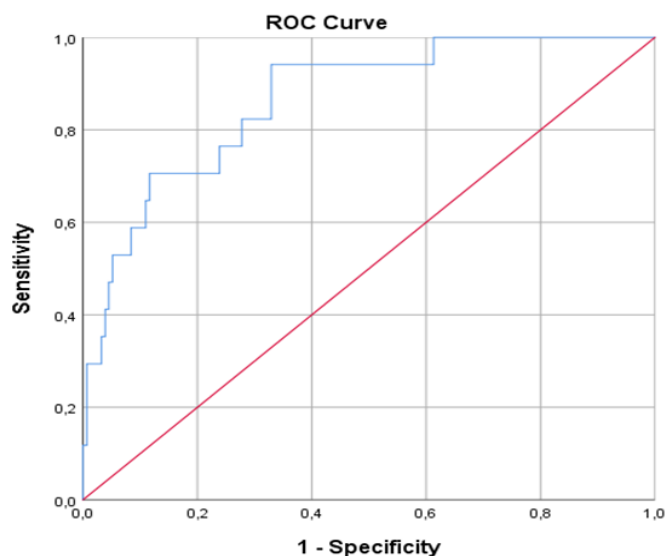


Figura 3.7. Curba ROC a modelului predictiv a apariției evenimentelor ischemice recurente la pacienții cu DAPT după PCI în funcție de portajul alelelor CYP2C19*2 și *3

Acest model predictiv a fost propus pentru probabilitatea de apariție a 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 anemneștic infarctul miocardic vechi, circumferința abdomenului, lungimea stentului pe leziune.

3.2.2 Model predictiv a 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 nesemnificativă, $\chi^2 = 7.427$, $df=8$, $p=0.491$, rezultatele fiind fidele în sensul predicției rezultatelor obținute pe toată gama de scoruri prezise.

Tabelul 3.12. Model predictiv pentru determinarea probabilității evenimentelor de sângerare

Variabile		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 3.12).

Ținând cont de coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică (Formula 3.2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-2,816) + (1,200) * \text{Fenotip Rapid-ultrarapid} + (-0,047) * \text{Hb}}}$$

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 fenotipul 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-PC 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 și 0.905) și cu o diferență semnificativă față de valoarea de 0.5 ($p=0.004$) (figura 3.8.).

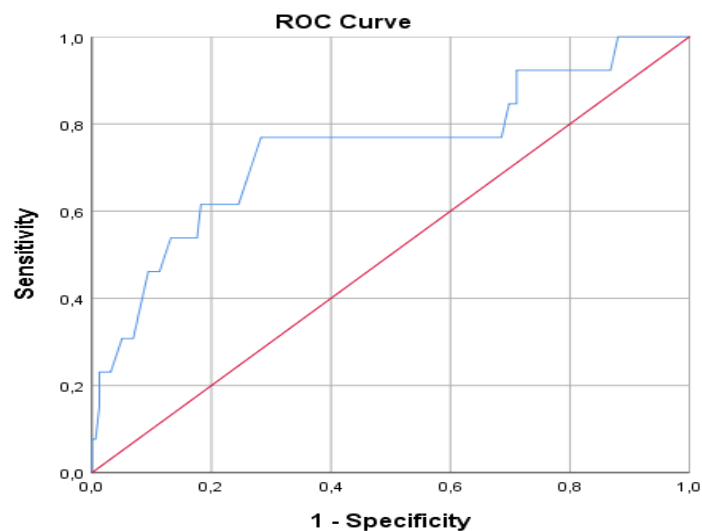


Figura 3.8. Curba ROC a modelului predictiv al apariției evenimentelor de sângerare la pacienții cu DAPT după PCI în funcție de portaje alele CYP2C19*17

Acest model predictiv a fost propus pentru evaluarea probabilității 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.

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 cardiovascular, 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 precizarea 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, necesități 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 hemoragiar (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 predictiv a evenimentelor de sângerare perioadă 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: Results 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/mortalitate-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, Barthelémy 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. **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.
20. 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>.
21. **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.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
a dnei Dogot Marta, absolventa doctoratului, 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 I., 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., Matcovschi 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.
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 Medica*. 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.
 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. Cl: 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.
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.**, Savca 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 ejeție la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă cronică. *Congresul Societății Române de Cardiologie*, Sinaia, România, 2019.
27. 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*, 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.

ADNOTARE

Dogot Marta „Răspunsul clinic la clopidogrel în funcție de polimorfismele genei CYP2C19 la pacienții coronarieni după implantare de stent farmacologic”.

Teză de doctor în științe medicale, 321.03 – Cardiologie, Chișinău, 2024.

Teza este expusă pe 107 de pagini și include introducerea, 4 capitole, 23 de tabele, 33 de figuri, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 165 de surse, trei certificate de inovator, 6 acte de implementare, informație privind valorificarea rezultatelor cercetării și declarația privind asumarea răspunderii. Materialele studiului au fost reflectate în 16 publicații științifice. **Cuvinte-cheie:** Dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu clopidogrel, polimorfismele genei CYP2C19, intervenție coronariană percutană (PCI). **Domeniul de studiu:** cardiologie. **Scopul lucrării** constă în evaluarea aspectelor clinico-paraclinice, riscului ischemic și hemoragic al pacienților coronarieni care au beneficiat de intervenție coronariană percutană (PCI) cu implantare de stent farmacologic (DES) și impactului răspunsului clinic la clopidogrel în cadrul DAPT. **Obiective:** Determinarea frecvenței polimorfismului CYP2C19 la pacienții coronarieni care au beneficiat de PCI cu implantare de DES și la subiecții sănătoși din Republica Moldova; Studiarea aspectelor clinico-paraclinice, a factorilor de risc cardiovasculari la pacienții coronarieni care au beneficiat de PCI cu implantare de DES în funcție de frecvența polimorfismului CYP2C19; Aprecierea riscului de hemoragie (cu ajutorul scorului PRECISE-DAPT) și riscul ischemic (prin scorul DAPT); Estimarea impactului polimorfismului CYP2C19 pe statutul pacienților de metabolizator al clopidogrelului: lent/intermediar, normal și rapid/ultrapid, în asocierea cu evenimentele hemoragice și cardiovasculare majore în perioada de 6 -12 luni; Analiza corelației a potențialilor predictorii de apariție a evenimentelor ischemice recurente și de sângerare la pacienții cu DAPT(aspirină+clopidogrel) după PCI și elaborarea modelelor de prognostic pentru determinarea probabilității de apariție a evenimentelor ischemice și hemoragice. **Importanța și relevanța temei.** Studiul a permis evaluarea aspectelor clinico-paraclinice, riscului ischemic și hemoragic al pacienților coronarieni care au beneficiat de PCI cu implantare de DES în cadrul DAPT. S-a stabilit rolul factorilor genetici - polimorfismului CYP2C19, ce determină riscul ischemic și de sângerare și a markerilor serici și instrumentali în predicția complicațiilor fatale și nonfatale la pacienții coronarieni, care au beneficiat de PCI cu implantare de DES. **Problema științifică rezolvată.** Au fost determinate frecvențele polimorfismului CYP2C19, ce determină metabolismul hepatic a clopidogrelului la pacienții coronarieni care au beneficiat de PCI cu implantare de DES și la subiecții sănătoși din Republica Moldova. A fost apreciat impactul polimorfismului CYP2C19 pe statutul pacienților de metabolizator al clopidogrelului: lent/intermediar, normal și rapid/ultrapid, în asocierea cu evenimentele hemoragice și cardiovasculare majore în perioada de 6 -12 luni. Rezultatele evaluării au permis elaborarea strategiilor de predicție ale evenimentelor majore ischemice acute și hemoragice a DAPT genom-personalizate în baza polimorfismului genetic a CYP2C19. **Noutatea și originalitatea științifică.** În premieră au fost realizate: identificarea frecvențelor alelice ale CYP2C19 și fenotipurilor subiecților sănătoși în funcție de polimorfismul CYP2C19; estimarea frecvențelor alelice ale CYP2C19 și fenotipurilor pacienților coronarieni post-PCI care administrează DAPT în funcție de polimorfismul CYP2C19; evaluarea factorilor de risc cardiovasculari, parametrilor clinici, paraclinici, ce pot influența managementul DAPT cu ajutorul scorurilor DAPT și PRECISE-DAPT în perioadă de 6-12 luni; abordarea evenimentelor majore ischemice recurente și de sângerare în perioadă de 6-12 luni ale pacienților post-PCI care administrează DAPT în dependență de polimorfismul CYP2C19; crearea *Modelului de predicție a evenimentelor majore ischemice acute la pacienții coronarieni post-PCI care administrează DAPT(aspirină-clopidogrel)*, elaborarea *Modelului predictiv a apariției evenimentelor de sângerare în perioadă de 6-12 luni la pacienții coronarieni post-PCI care administrează DAPT (aspirină-clopidogrel)*. **Semnificația teoretică a cercetării.** Cercetarea dată a scos în evidență încă o dată datele din literatură privind prezența variabilității interindividuale a răspunsului la clopidogrel și a evenimentelor trombotice recurente după PCI, iar variația genetică CYP2C19 reprezintă unul din factorii responsabili pentru hiporăspunsul la acest agent antiplachetar. Rezultatele obținute vin în susținerea datelor conceptului teoretic. S-a arătat încă o dată avantajul medicinei personalizate care este cheia pentru prevenirea eșecului tratamentului antiplachetar la pacienții care au beneficiat de PCI cu implantare de DES. **Valoarea aplicativă** constă în elaborarea modelelor de predicție a evenimentelor ischemice recurente și de sângerare la pacienții coronarieni după PCI care administrează DAPT (aspirină+clopidogrel) pe o perioadă de 6-12 luni. Rezultatele studiului au stat la baza elaborării conceptului de fortificare a predicției a evenimentelor ischemice recurente și de sângerare și contribuie la: 1) recomandarea genotipării CYP2C19 cu includerea fenotipului persoanei în fișa medicală electronică, astfel ar permite orientarea clinicianului în luarea deciziilor atunci când aceasta este supusă revascularizării 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 dubla antiplachetară personalizată înaintea începerii tratamentului cu clopidogrel. **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.

SUMMARY

Dogot Marta "**Clinical response to clopidogrel according to CYP2C19 gene polymorphisms in coronary patients after pharmacological stent implantation**".

PhD thesis in medical sciences, 321.03 – Cardiology, Chisinau, 2024.

The thesis is exposed on 107 pages and includes introduction, 4 chapters, 23 tables, 33 figures, synthesis of obtained results, general conclusions and practical recommendations, bibliography from 165 sources, three certificates of innovator, 6 implementing acts, information on capitalization of research results and declaration on assumption of responsibility. The study materials were reflected 16 scientific publications. **Keywords:** Double antiplatelet therapy (DAPT) with clopidogrel, gene polymorphisms CYP2C19, percutaneous coronary intervention (PCI). **Field of study:** cardiology. **The aim of the study** is to evaluate the clinical-paraclinical and instrumental aspects, the ischemic and hemorrhagic risk of coronary patients, who have benefited from percutaneous coronary intervention with pharmacological stent implantation and the impact of the clinical response to clopidogrel within the DAPT. **Objectives:** To determine the frequency of CYP2C19 polymorphism in coronary patients, who have benefited from percutaneous coronary intervention (PCI) with pharmacological stent implantation (DES) and in healthy subjects in the Republic of Moldova; Study of clinical-paraclinical and instrumental aspects, cardiovascular risk factors in coronary patients who have benefited from PCI with DES implantation depending on the frequency of CYP2C19 polymorphism; Assessment of bleeding risk (PRECISE-DAPT score) and ischemic risk (DAPT score); Estimation of the impact of CYP2C19 polymorphism on patients' metaboliser status: slow/intermediate, normal and fast/ultrafast, in association with major bleeding and cardiovascular events during 6 -12 months; Analysis of correlation of potential predictors of myocardial infarction in patients with DAPT (aspirin + clopidogrel) after PCI and development of prognostic models to determine the probability of occurrence of ischemic and hemorrhagic events. **The importance and relevance of the theme.** The study allowed the evaluation of clinical-paraclinical and instrumental aspects, ischemic and hemorrhagic risk of coronary patients, who benefited from PCI with DES implantation within DAPT. It was established the role of genetic factors – CYP2C19 polymorphism, which determines ischemic and bleeding risk, serum and instrumental markers in predicting fatal and non-fatal complications in coronary patients, who benefited from PCI with DES implantation. **Scientific problem solved.** There were determined the frequencies of CYP2C19 polymorphism, which determines the hepatic metabolism of clopidogrel in coronary patients, who benefited from PCI with DES implantation and in healthy subjects from the Republic of Moldova. The impact of CYP2C19 polymorphism on patients' metaboliser status of clopidogrel was assessed: poor/intermediate, normal and rapid/ultrarapid, in association with major bleeding and cardiovascular events during 6-12 months. The results of the evaluation allowed the elaboration of strategies for prediction of acute ischemic and hemorrhagic major events of genome-personalized DAPT, based on genetic polymorphism of CYP2C19. **Scientific novelty and originality.** For the first time, the following were achieved: identification of allelic frequencies of CYP2C19 and phenotypes of healthy subjects according to CYP2C19 polymorphism; estimation of allelic frequencies of CYP2C19 and phenotypes of post-PCI coronary patients, administering DAPT (aspirin-clopidogrel) according to CYP2C19 polymorphism; evaluation of cardiovascular risk factors, clinical, paraclinical parameters, that can influence the management of DAPT (aspirin-clopidogrel) using DAPT and PRECISE-DAPT scores in a period of 6-12 months; addressing major acute ischemic and bleeding events over 6-12 months of post-PCI patients administering DAPT (aspirin-clopidogrel) depending on CYP2C19 polymorphism; development of the *Prediction model of acute ischemic major events in post-PCI coronary patients, administering DAPT (aspirin-clopidogrel)*, elaboration of the *Predictive model for the probability of occurrence of bleeding events in a period of 6-12 months in post-PCI coronary patients, administering DAPT (aspirin-clopidogrel)*. **Theoretical significance of research.** The conducted study once again highlighted the literature data regarding the presence of interindividual variability in the response to clopidogrel and recurrent thrombotic events after PCI. Genetic variation in CYP2C19 is identified as one of the factors responsible for hyporesponsiveness to this antiplatelet agent. The obtained results support the theoretical concept data. Once again, the advantage of personalized medicine has been demonstrated, emphasizing its key role in preventing antiplatelet treatment failure in patients who have undergone PCI with drug-eluting stent implantation. **The applicative value.** The applicative value lies in the development of predictive models for recurrent ischemic events and bleeding in coronary patients post-PCI who are on DAPT with aspirin-clopidogrel. The study results form the basis for the concept of strengthening the prediction of recurrent ischemic events and bleeding, contributing to: 1). recommending CYP2C12 genotyping with the inclusion of the individual's phenotype in the electronic medical record, this would enable clinicians to guide decision-making when the individual undergoes revascularization through PCI with DES. 2). recommending CYP2C19 genotyping for patients with a high risk of acute coronary syndrome, prone to ischemic and bleeding events, requiring personalized dual antiplatelet therapy before initiating clopidogrel treatment. **Implementation of results.** The scientific results were implemented in the Department of Interventional Cardiology and Endovascular Surgery IMSP SCM "Sf. Treime", cardiosurgery and cardiac rehabilitation department IMSP Institute of Cardiology.

РЕЗЮМЕ

Догот Марта «Клинический ответ на клопидогрель по CYP2C19 полиморфизмам генов у пациентов с коронарными заболеваниями после фармакологической имплантации стента». Докторская диссертация по медицинским наукам, 321.03 – Кардиология, Кишинев, 2024.

Диссертация состоит из 107 страниц и включает в себя введение, 4 главы, 23 таблицы, 33 рисунка, синтез полученных результатов, общие выводы и практические рекомендации, библиографию из 165 источников, три сертификата на изобретение, шесть актов внедрения, информацию о реализации результатов и заявление о принятии ответственности. Материалы исследования были отражены в 16 научных публикациях. **Ключевые слова:** Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) с клопидогрелем, полиморфизмы гена CYP2C19, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). **Область исследования:** кардиология. **Цель работы** заключается в оценке клинических, параклинических и инструментальных аспектов, ишемического и геморрагического риска у пациентов с коронарными заболеваниями, прошедших ЧКВ с стента, выделяющий лекарство (СВЛ) а также влияния клинического ответа на клопидогрель в рамках ДАТ. **Задачи:** Определить частоту полиморфизма CYP2C19 у пациентов, которым была проведена коронарная ангиопластика с стентированием (ЧКВ с СВЛ), а также у здоровых лиц в Республике Молдова; Изучить клинические и параклинические аспекты, а также факторы риска у пациентов с коронарными заболеваниями, которым была проведена коронарная ангиопластика с стентированием, с учетом полиморфизма гена CYP2C19; Оценить риск кровотечений, используя шкалу PRECISE-DAPT, и оценить ишемический риск, используя шкалу DAPT; Оценить влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболический статус пациентов (медленный/промежуточный, нормальный, быстрый/сверхбыстрый) в связи с развитием ишемических и геморрагических событий в течение 6-12 месяцев; Проанализировать корреляцию потенциальных предикторов инфаркта миокарда у пациентов, принимающих двойную антиагрегантную терапию (ДАТ, аспирин + клопидогрель) после коронарной ангиопластики, и разработать прогностические модели для определения вероятности возникновения ишемических и геморрагических событий. **Важность и актуальность темы.** Исследование позволило оценить клинико-параклинические аспекты, а также риски ишемии и геморрагии у пациентов с коронарными заболеваниями, прошедших ЧКВ с СВЛ и получающих ДАТ. Была установлена роль генетических факторов, таких как полиморфизм CYP2C19, в определении риска ишемии и кровотечения, а также роли сыровоточных и инструментальных маркеров в прогнозировании фатальных и нефатальных осложнений у пациентов с коронарными заболеваниями, прошедшими ЧКВ с СВЛ. **Проблема, решенная в рамках исследования.** Были определены частоты полиморфизма CYP2C19 у пациентов с прошедших ЧКВ с СВЛ, а также у здоровых субъектов из Республики Молдова. Было оценено воздействие полиморфизма CYP2C19 на статус метаболизма клопидогреля у пациентов: медленного/промежуточного, нормального и быстрого/ультрабыстрого, в связи с крупными сердечно-сосудистыми и геморрагическими событиями в течение 6-12 месяцев. Результаты оценки позволили разработать стратегии персонализированного прогнозирования крупных ишемических и геморрагических событий при ДАТ на основе генетического полиморфизма CYP2C19. **Научная новизна и оригинальность.** Впервые были осуществлены: идентификация аллельных частот CYP2C19 и фенотипов здоровых субъектов в зависимости от полиморфизма CYP2C19; оценка аллельных частот CYP2C19 и фенотипов у пациентов с коронарными заболеваниями после ЧКВ принимающих ДАТ (включающую аспирин и клопидогрель), в зависимости от полиморфизма CYP2C19; оценка факторов сердечно-сосудистого риска, клинических, параклинических, лабораторных, которые могут влиять на управление ДАТ (с аспирином и клопидогрелем) с использованием балловых шкалы DAPT и PRECISE-DAPT в течение 6-12 месяцев; подход к острым ишемическим событиям и кровотечениям в течение 6-12 месяцев у пациентов после ЧКВ, принимающих ДАТ (с аспирином и клопидогрелем), в зависимости от полиморфизма CYP2C19; создание модели прогнозирования повторных ишемических событий и кровотечений у пациентов после ЧКВ принимающих ДАТ (включающую аспирин и клопидогрель) в течение 6-12 месяцев. **Смысл теоретического аспекта исследования.** Проведенное исследование еще раз подчеркнуло данные литературы относительно наличия межиндивидуальной вариабельности ответа на клопидогрель и повторных тромботических событий после коронарного стентирования. Генетическое изменение в CYP2C19 выявляется как один из факторов, ответственных за гипореактивность к данному антиагрегант. Полученные результаты поддерживают данные теоретического концепта. Опять же было продемонстрировано преимущество персонализированной медицины, подчеркивая ее ключевую роль в предотвращении неудачи антиагрегантной терапии у пациентов, прошедших ЧКВ. **Значение приложения** заключается в разработке прогностических моделей для повторяющихся ишемических событий и кровотечений у пациентов после РСІ, принимающих ДАТ с аспирином и клопидогрелем в течение 6-12 месяцев. **Имплементация результатов.** Научные результаты были внедрены в Департамент Интервенционной Кардиологии и Эндоваскулярной Хирургии Муниципальная клиническая больница "Святая Троица", отделение кардиохирургии и реабилитации сердечных заболеваний ГМСУ "Институт Кардиологии".