

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____
_____ 2020

AVIZAT

Secția AȘM _____
_____ 2020

RAPORT ANUAL

privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)
„Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microvasculară” cu cifrul nr. 20.80009.8007.10.

Prioritatea Strategică: SĂNĂTATE

Conducătorul proiectului **Popovici Mihail** _____

Directorul organizației **Moscalu Vitalie** _____

Consiliul științific **Popovici Mihail** _____

L.Ș.

Chișinău 2020

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Stabilirea ratei infarctului miocardic acut fără elevare de segment ST (NSTEMI) și corectitudinii aplicării reperelor diagnostice ale ghidului Societății Europene de Cardiologie (SEC) în cadrul serviciului cardiologic al Republicii Moldova, propice evidențierii și corectării lacunelor de diagnostic și tratament, precum și evaluarea in vitro a reactivității cardiovasculare în infarctul miocardic experimental, cât și a efectului tratamentului antiinflamator.

2. Obiectivele etapei anuale

1. Evaluarea ratei NSTEMI din numărul total de cazuri de SCA în Republica Moldova și verificarea respectării reperelor diagnostice ale NSTEMI stipulate în ghidul SEC pentru managementul pacientului cu NSTEMI.
2. Evaluarea ratei și structurii evenimentelor cardiovasculare majore (mortalitatea, infarctul miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral și API) la pacienții cu NSTEMI comparativ cu STEMI pe perioada de supraveghere de 12 luni.
3. Evaluarea mecanismelor de decompensare a cordului în infarctul miocardic experimental, precum și a reactivității vasculare periferice endotelium dependente.
4. Evaluarea efectelor cardiovasculare ale atenuării inflamației în faza acută a infarctului prin administrarea IL-10 și a antagonistului TNF-a.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Elaborarea chestionarului pentru colectarea datelor pacienților cu diagnostic de NSTEMI incluși în studiu cât și pentru follow-up-ul la 12 luni al pacienților cu diagnosticul de NSTEMI cu scop de elucidare a MACE la acești pacienți dar și a ratei acestor complicații.
2. Definitivarea criteriilor de includere în studiu a pacienților cu diagnosticul NSTEMI.
3. Selectarea spitalelor suplimentar la IMSP Institutul de Cardiologie și spitalul polivalent Novamed ce vor participa la includerea în studiu a pacienților și completarea chestionarului.
4. Inițierea includerii pacienților și completarea chestionarelor, preconizați circa 100 de pacienți pe an.
5. Elaborarea programului de prelucrare a datelor colectate privind aprecierea ratei NSTEMI și crearea bazei de date corespunzătoare.
6. Introducerea informației colectate în programul elaborat.
7. Analiza datelor obținute cu referire la respectarea reperelor ghidului SEC privind diagnosticul și tratamentul a SCA-NSTE în practica clinică în RM.
8. Compararea datelor obținute cu datele registrului european The NSTEMI Registry of the EURObservational Research Programme 2019.
9. Pregătirea revistei de literatură, selecția și sinteza literaturii la temă.
10. Evaluarea in vitro a reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic experimental.
11. Evaluarea in vitro a reactivității vasculare periferice în infarctul miocardic experimental.
12. Evaluarea in vitro a efectului tratamentului antiinflamator prin administrarea i/p în faza

acută (primele 5 zile) a IL10 și a antagonsitului TNF- α .

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. În contextul aprecierii modalității de estimare a incidenței și ratei NSTEMI în RM a fost elaborat un chestionar care a inclus 178 de puncte. Conceptul chestionarului respectiv se apropie de cel prezentat de către SEC în cadrul studiului observațional NSTEMI al EORP, Republica Moldova fiind un participant al acestuia. Chestionarul a fost adaptat condițiilor curente de acordare a asistenței medicale pacienților cu SCA-NSTE în Republica Moldova într-un mod care a permis prelucrarea completă a fișelor de observație și colectarea deplină a informației despre persoanele incluși în studiu. Ulterior chestionarul a suportat unele modificări recent în legătură cu publicarea noului ghid din anul 2020 al SEC pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE, care a fost prezentat la Congresul European online. Deși din punct de vedere practic noul ghid nu recomandă folosirea a altor biomarkeri decât a troponinei cu sensibilitate înaltă pentru diagnosticul NSTEMI, din punct de vedere științific prezintă interes cercetarea și a altor biomarkeri cu o importanță dovedită în studii în sindroamele coronariene acute. Astfel, pe lângă dozările troponinei cu sensibilitate înaltă, pacienții incluși în studiul prospectiv vor beneficia și de dozarea a unui șir de biomarkeri cu scop de a cerceta corelările modificărilor dinamice ale acestora cu pronosticul și evoluția pacienților. A fost luata decizia de a include în studiu atât pacienți analizați retrospectiv, cât și pacienți ce vor fi înrolați în partea prospectivă.
2. Pacienții incluși în studiile retro- și prospective sunt selectați după criteriile de includere care au fost definitive conform ultimei definiții universale a infarctului miocardic. La moment în ambele lature ale studiului au fost incluși doar pacienții cu NSTEMI, însă la necesitate după analiza preliminară a datelor obținute, vor putea fi incluși și cei cu STEMI, dar și cei cu angină pectorală instabilă. Analiza datelor acestor pacienți, inițial excluși din studiu ar putea contribui la elucidarea cauzelor multiplele lacune în managementul pacienților cu NSTEMI.
3. De către 21 de raioane ale RM au fost prezentate datele despre incidența și raportul STEMI/NSTEMI pentru anul 2019. Datele prezentate de către spitalele raionale puțin se includ în statistica mondială, excepție fiind SR Anenii Noi unde raportul este de 33%/66% STEMI/NSTEMI și SR Comrat (30%/70%) în restul raportul fiind de la 50%/50% până la 80%/20% cu predominarea a STEMI. Acest trend se menține și în spitalele din capitală, raportul în Institutul de Cardiologie fiind 72%/28% STEMI/NSTEMI pentru anul 2019. Faptul dat necesită o analiză mai profundă pentru elucidarea cauzelor posibile, fiind cel mai probabil prezentă la un nivel anumit o lacună în diagnosticul pacienților cu NSTEMI. A fost preconizată selectarea raioanelor de la sudul și nordul țării ce urmau să prezinte fișele de observație a pacienților spitalizați pe parcursul anului 2019 cu diagnosticul de NSTEMI și datele cărora urmau să fie introduse în chestionarul perfectat, însă din motivul pandemiei COVID-19 acest lucru nu a fost posibil de efectuat în volum deplin. Raionul Soroca și Cahul au prezentat fișele de observație ale pacienților cu NSTEMI care au fost solicitate de către Institutul de Cardiologie, la moment acestea sunt studiate, datele fiind prelucrate cu ajutorul chestionarului elaborat. Chestionarele care au inclus și punctele pentru follow-up

până la 12 luni și MACE la pacienți au fost repartizate în Institutul de Cardiologie, în spitalul Novamed și spitalul clinic municipal Sfânta Treime.

4. Etapa de colectare a datelor pentru studiul retrospectiv a fost finisată în Institutul de Cardiologie, spitalul clinic municipal Sfânta Treime, precum și în Spitalul Novamed. În cadrul Institutului de Cardiologie au fost analizate 103 fișe de observație a pacienților externți cu diagnosticul de infarct miocardic fără unda Q (I214). Dintre aceste 103 de fișe au fost selectați pentru studiu 73 de pacienți care corespund criteriilor de includere. Aceste fișe au fost prelucrate și pentru fiecare a fost completat chestionarul elaborat. Supravegherea pacienților care depinde de data internării a fost încheiată la o parte dintre pacienți, la care deja a expirat un an după stabilirea diagnosticului. La spitalul Novamed în studiul retrospectiv au fost incluși 63 de pacienți cu diagnosticul de NSTEMI pentru anul 2019. Chestionarele au fost completate și transmise pentru introducerea datelor în programul de prelucrare statistică, cu ajutorul căreia au fost analizate. În spitalul clinic municipal Sfânta Treime în studiul retrospectiv au fost incluși 59 de pacienți spitalizați pe parcursul anului 2019 cu diagnosticul NSTEMI. A fost efectuată analiza statistică a informației obținute prin completarea chestionarelor. În desfășurare continuă este studiul prospectiv cu includerea pacienților cu diagnosticul NSTEMI pentru anul 2020. La moment în Institutul de cardiologie au fost incluși 75 de pacienți, chestionarele cărora au fost parțial completate și urmează a fi revăzute în momentele de follow-up a pacienților la intervalele stabilite de timp. În spitalul Novamed în studiul prospectiv au fost incluși 31 pacienți pentru anul 2020. Scăderea drastică a numărului de spitalizări chiar și urgente în Institutul de Cardiologie (dar și în toate țările ale lumii) din motivul pandemiei COVID-19 până când nu a influențat considerabil includerea pacienților în studiul prospectiv, deși totuși în ultimele luni se observă o diminuare a numărului de cazuri NSTEMI în comparație cu aceeași perioadă a anului 2019.
5. Pentru prelucrarea statistică a datelor a fost elaborat un program SPSS în care a fost inițiată introducerea datelor obținute cu ajutorul chestionarelor.
6. În timpul lucrului cu fișele de observație a pacienților selectați pentru studiul retrospectiv s-au observat mai multe incorectitudini în ceea ce ține de stabilirea conform definiției universale a infarctului miocardic a diagnosticului de IM, fără a avea creșterea necesară a troponinei. Diagnosticul de infarct miocardic este deseori stabilit doar în prezența durerilor și schimbărilor electrocardiografice (atitudine istorică), ceea ce nu corespunde criteriilor de stabilire a diagnosticului respectiv stipulate de către ultima definiție universală din ghidul SEC. Însă este important de menționat că astfel de fișe de observație din start au fost excluse din studiu: aceste cazuri fiind în realitate angină pectorală instabilă. Așadar în 100 % de cazuri analizate în toate clinicile diagnosticul de IM a fost stabilit în baza inclusiv a prezenței a cel puțin unei valori a troponinei crescute. Pe de altă parte, marea majoritate a pacienților nu a fost testată pentru troponina cu sensibilitate înaltă (prelevată la internare doar la 26 % de pacienți din IC, la 35% de pacienți din clinica Novamed și la doar 5% din pacienții internați la spitalul Sfânta Treime cu diagnosticul de NSTEMI), care în caz de testare la timpul potrivit, cu siguranță ar crește numărul pacienților cu diagnostic de IMA. Cauzele neaplicării universale a troponinei cu sensibilitate înalte în UPU (în Institutul de

Cardiologie) în timpul trierii pacienților cu angină pectorală instabilă ar putea fi diverse. Deseori (istoric), aceste analize nu sunt disponibile din motivul lipsei reactivelor în laborator, medicii de prim contact în UPU având la dispoziție troponina calitativă sau cantitativă simplă, ambele nefiind cu sensibilitate înaltă. Din păcate serviciul de ambulanță la moment nu dispune nici de teste pentru troponine calitative. Însă pe parcursul studiului prospectiv s-a observat că testarea repetată a probelor de sânge prelevate la pacienți diagnosticați inițial cu angină pectorală instabilă pentru troponina cu sensibilitate înaltă deseori relevă valori elevate ale acestei troponine, inclusiv suficient de elevate pentru ca acești pacienți să fie diagnosticați din start cu NSTEMI. Așadar, testarea din start a tuturor pacienților cu angină pectorală instabilă pentru troponina cu sensibilitate înaltă ar putea mări substanțial numărul de pacienți diagnosticați cu NSTEMI și respectiv readucerea raportului STEMI/NSTEMI mai aproape de cel mondial. Accesul pacienților cu NSTEMI la tratamentul intervențional este practic universal dacă aceștia sunt internați în spitalele din capitală, acest acces este însă fiind motivat practic doar de elevările enzimaticice și mai puțin de către alte criterii stipulate în ghidul SEC pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE. Timpul mediu de la debutul simptomelor până la internare este în mediu 11.98 de ore (s=24.80). În aceste trei spitale pacienții cu NSTEMI beneficiază de coronaroangiografie în mediu peste 25.71 de ore (s=46.17) de la înregistrarea acestora în UPU. Timpul mediu de spitalizare a pacienților cu NSTEMI este de 7.55 zile (s=5.41). Pacienților a fost administrată terapia antiagregantă dublă în mediu în decurs de 9.09 (s=31.48) ore de la internare. Din păcate practic nici o fișă de observație a pacienților cu NSTEMI incluși în studiul retrospectiv nu conține nici un scor de stratificare a riscurilor propus de către SEC. În acele cazuri când acestea au fost formal calculate și introduse în documentația medicală, în final acestea nu au influențat strategia tratamentului sau rapiditatea aplicării acestuia. Este important totuși de reținut că scorurile respective sunt de mare ajutor atunci când este vorba de activare în mod urgent a laboratorului de cateterism cardiac în afara orelor de lucru și permite amânarea activării în cazul unui scor suficient de redus pentru a permite aceasta. Dintre pacienții ce au beneficiat de management intervențional al NSTEMI, majoritatea au fost supuși coronaroangiografiei în primele 24 de ore de la internare – 73.1% dintre pacienți, 6.6% fiind abordați între 25 și 48 de ore și 20.3% după 48 de ore. Tratamentul intervențional al SCA a fost disponibil de mai mulți ani în Institutul de Cardiologie, și relativ recent a devenit accesibil în alte spitale care au fost încadrate în programul național STEMI. Astfel, de exemplu, spitalul Sfânta Treime, care s-a alăturat programului abia în 2020, până atunci efectuând majoritatea intervențiilor coronariene doar în mod programat, a beneficiat de o zi de infarct și respectiv de alte internări urgente cu SCA, evident accentul fiind mai mult pe pacienți cu STEMI, pacienții cu NSTEMI beneficiind mai puțin de acest sistem. Cu regret, nu putem nega efectele pandemiei asupra acestui spital, o bună parte a căruia a fost transformată în secții COVID-19. Spitalul Novamed la moment se află pe aceeași treaptă ca și Institutul de Cardiologie în ceea ce ține de accesibilitatea tratamentului intervențional la timp la pacienții cu NSTEMI. La moment din toate fișele analizate doar 16 din 215 pacienți cu NSTEMI au fost tratați conservator, de obicei în aceste cazuri motivele fiind evidente – fie o altă patologie ce predomină în tabloul clinic, fie imposibilitatea administrării

tratamentului antiagregant dublu post-PCI. Este îmbucurător faptul că chiar și pacienții în vârstă, cu comorbidități importante, chiar și boală cronică renală au beneficiat de tratament intervențional, deși dializa de urgență nu este posibilă chiar în incinta spitalului, această întrebare a fost rezolvată în comun cu centrul de dializă și nu a servit drept motiv de refuz a tratamentului intervențional. Un alt aspect pozitiv în rezolvarea acestor cazuri este faptul că toți pacienții beneficiază cu ajutorul policlinicii Institutului de Cardiologie de reinternări cu scop de revascularizare completă, care este foarte importantă pentru pronosticul acestor persoane. Punctul slab al tuturor spitalelor cu regret este asigurarea cu serviciile cardiocirurgicale de urgență, ceea ce de exemplu a devenit disponibil în Institutul de Cardiologie doar de la începutul anului 2020, și sunt practic indisponibile în restul spitalelor, rezolvarea cazurilor în caz de necesitate fiind posibilă în regim de urgență amânată în cel mai bun caz după transfer inter spitalicesc. Ceea ce ține de tratamentul medicamentos al pacienților respectivi, este necesar de menționat că în mare majoritate a cazurilor acesta corespunde recomandărilor internaționale în Institutul de Cardiologie și spitalul Novamed, lacunele totuși fiind prezente la nivelul dozelor de statine administrate atât în spital, cât și după externare. În marea majoritate a cazurilor atunci când pentru continuarea tratamentului acasă au fost prescrise doze insuficiente de statine, nu poate fi găsită nici o argumentare a acestui fapt. Să nu uităm de faptul că în Republica Moldova de tratament intervențional pentru SCA în acea fereastră recomandată beneficiază la moment doar pacienții din capitală și suburbii, mai rar totuși cei care sunt la o distanță mai mare și au fost transportați la timp. Dar chiar și în capitală există o situație oarecum artificial creată: managementul pacientului va depinde foarte mult de ziua săptămânii în care acesta va face un SCA-NSTE. Sistemul de gărzi pentru sălile de cateterism cardiac în spitalele care fac parte din programul național presupune activarea sălilor respective în caz de STEMI, managementul restul sindroamelor coronariene acute rămânând practic la discreția medicului de la UPU/BTI sau din secția specializată. Lipsa unui protocol clinic național aparte pentru managementul SCA-NSTE face ca acești pacienți să rămână în umbra celor cu STEMI. Și dacă în Institutul de Cardiologie și în spitalul Novamed au fost făcute progrese enorme în ceea ce ține de rezolvarea cazurilor practic într-un rând cu STEMI, spitalul Sfânta Treime, fiind cel mai tânăr participant în acest program este spitalul cu cel mai mare număr de pacienți încă tratați conservator – 10% dintre toți NSTEMI. Important este și faptul că fișele de observație codificate drept infarct miocardic acut subendocardic (I214) inițial selectate au inclus și pacienți care au făcut de fapt STEMI, dar nu au dezvoltat unda Q, fiind codificați drept non-Q, nefiind NSTEMI inițial. Este necesar să înțelegem că NSTEMI nu este egal cu non-Q, ultimul fiind posibil să rezulte și dintr-un STEMI. Altele au prezentat pacienți diagnosticați corect cu NSTEMI însă cu 2-3 săptămâni mai devreme, la momentul internării troponinele în Institutul de cardiologie deja fiind negative, ceea ce nu a permis conform criteriilor de includere selectarea acestor pacienți. Așadar, 30% dintre toate fișele prezentate inițial au fost excluse pe parcurs din motivul necorespunderii criteriilor de includere în studiu. În puținele cazuri (6.97%) când pacienții din fișele analizare au fost diagnosticați cu MINOCA-NSTEMI, investigarea acestora ulterioară pentru stabilirea definitivă a diagnosticului nu a fost posibilă în incinta instituțiilor. Cu mare speranță,

- proiectul dat va permite investigarea acestor pacienți cu ajutorul RMN și elaborarea recomandărilor respective pentru algoritmul de diagnostic al MINOCA-NSTEMI în condițiile Republicii Moldova, oferind pacienților corect selectați acces la această investigație la moment practic universal inaccesibilă din contul poliței de asigurare.
7. Din motivul pandemiei SARS-Cov2 la moment încă nu au fost publicate datele de către The NSTEMI Registry of the EURObservational Research Programme 2019, studiul fiind prelungit și continuă includerea pacienților în mai multe centre. După publicarea datelor acestuia ultimele urmează să fie comparate cu datele obținute în cadrul proiectului propriu.
 8. Au fost elaborate circa 16 articole științifice publicate în reviste de prestigiu internațional cât și în presa științifică națională. Au fost realizate mai multe comunicări la întruniri naționale și internaționale.
 9. Studiul literaturii la noima NSTEMI, remodelării miocardului post-infarct, reactivității cardiovasculare post-infarct și interferenței patogenetice și abordării tratamentului patogenetic.
 10. Infarctul miocardic experimental (IME) s-a reprodus la șobolanii de laborator (rata albicans) prin administrarea în 2 prize la distanța de 24 de ore a izoproterenolului în doză de 150 mg/kg. Reactivitatea de efort a cordului și a sistemului coronarian s-a studiat pe modelul de perfuzie a cordului izolat în regim de lucru și, respectiv, izovolumic. Efortul de volum s-a reprodus prin micșorarea sau majorarea volumului de umplere a atriului stâng până la 5 sau 25 cm col.H₂O. Efortul de rezistență s-a reprodus prin creșterea presiunii în estuarul aortei până la 120 mm Hg. Efectul inotrop al miocardului s-a apreciat prin administrarea în perfuzatul cordului izolat a norepinefrinei sau a endotelinei-1 (ET-1). Reactivitatea sistemului coronarian s-a studiat în cadrul acțiunii asupra cordului izolat izovolumic a acetilcolinei (Ach) și a angiotensinei 1-7 (Ang 1-7).
 11. Reactivitatea vasculară periferică endotelium dependentă s-a determinat prin aprecierea valorii de relaxare a platoului constrictor al fenilefrinei la administrarea în perfuzatul inelelor izolate de aortă a carbacolului sau a Ang 1-7.
 12. Pentru estimarea efectului antiinflamator asupra reactivității cardiovasculare în 2 loturi s-a administrat zilnic în faza acută (primele 5 zile) a IME a IL-10 (doza de o priză 75 μg/kg) și a anticorpului monoclonal specific contra TNF-α (AM-TNF-α) în doza de priză - 50 mg/kg. Drept lot control a fost estimat lotul animalelor cu IME fără tratament, iar drept lot martor – animalele intacte. Procesarea statistică a datelor experimentale s-a realizat, utilizând programul Microsoft Excel Office 2019, privind calcularea mediei (M) și a erorii medii standard (SME).

5. Rezultatele obținute

Pe parcursul primului an al proiectului în pofida pandemiei SARS-Cov2 au fost elaborate toate instrumentele planificate pentru anul 2020 (chestionarele, programul statistic, cu ajutorul cărora s-a desfășurat colectarea datelor necesare și ulterior procesarea și analiza statistică a acestora. A fost finisat studiul retrospectiv pentru anul 2019 în trei clinici din capitală, analiza datelor căruia parțial deja ne-a permis să speculăm despre lacunele în diagnosticul și managementul pacienților cu NSTEMI. A fost inițiat studiul prospectiv care va continua până la formarea unui lot reprezentativ de pacienți, datele deja acumulate sunt supuse analizei

statistice pe parcurs, suplind cele furnizate de către studiul retrospectiv. Se așteaptă follow-up-ul pacienților incluși în studiul retrospectiv în vederea evaluării MACE și compararea acestora cu datele pacienților cu STEMI. Se preconizează o posibilă lărgire a criteriilor de includere în studiu cu scop de a analiza și compara managementul pacienților cu STEMI și NSTEMI la nivel național. Au fost analizate fișele de observație din 2 spitale raionale din sudul și nordul țării, dar și au fost recepționate rapoartele STEMI/NSTEMI pentru anul 2019 din 21 de spitale raionale. Datele acestora la fel au fost introduse în chestionar și urmează să fie supuse analizei statistice. Conturarea lacunelor în stabilirea diagnosticului și managementul pacienților cu NSTEMI în RM va permite suplینirea ghidurilor SEC pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE în baza cărora de obicei se elaborează protocoalele clinice naționale cu date specifice situației și posibilităților locale cu scop de formulare a unui protocol clinic național pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE. Dintre pacienții incluși în studiul prospectiv au fost selectați cei (numarul de cazuri) care vor fi supuși investigațiilor instrumentale suplimentare (RMN) în a doua etapă a proiectului. Probele sangvine ale tuturor pacienților incluși în studiul prospectiv au fost congelate cu scop de a fi testate cu ajutorul panoului multi-marker preconizat pentru a doua etapă a proiectului.

În studiul fundamental s-a decelat afectarea relației umplere-forță în IME, manifestată prin micșorarea incrementului debitului cardiac cu până la 31,3%. Pe de altă parte sporul presiunii telediastolice a fost superior nivelului martor, fapt ce indică asupra rolului patogenetic al rigidității diastolice în periclitarea reglării heterometrice a cordului. În efort cu rezistență s-a constatat reducerea semnificativă a vitezei de contracție izovolumică a cordului, fapt ce a contribuit la un declin mai pronunțat al presiunii sistolice a VS, iar faza izovolumică a cordului devine o țintă de prognoză și terapie patogenetică în infarct. Un aspect conceptual deosebit este coagulat la noima dezvoltării efectului inotrop negativ la acțiunea ET-1, fapt ce s-a impus prin diminuarea PSVS, urmată și de reducerea debitului cardiac cu până la 15,8%. Remarcabil, că în IME fenomenul coronarian Gregg a fost perturbat la conotația reactivității endotelium dependente, dată fiind micșorarea cu până la 29,4% a rezervei funcționale coronariene la acțiunea agonistului parasimpatic. În cadrul continuum-ului vas-cord-vas s-a urmărit și afectarea reactivității vasculare periferice mediate prin NO la acțiunea agenților naturali, cum ar fi acetilcolina și Ang 1-7, manifestată prin micșorarea dilatării inelelor izolate de aortă contractate prin fenilefrină cu până la 41,6%. Totodată, Ang 1-7 a potențat cu 19% efectul vasodilatator al Ach, plauzibil de admis, prin activarea de către receptorii mas Ang 1-7 a sensibilității receptorilor față de Ach.

Eficiența tratamentului antiinflamator este punctat prin 3 beneficii concludente:

1. Apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1 în concentrația 10⁻⁵ M. În lotul IME stimularea cordului izolat cu ET-1 s-a impus prin micșorarea presiunii sistolice a ventriculului stâng cu 10,35%, fapt ce s-a asociat și cu deprecierea debitului cardiac comparativ cu nivelul inițiale. Acțiunea IL-10 a condiționat creșterea PSVS cu 13,8%, iar acțiunea AM-TNF α a condus la creșterea PSVS cu 15,2%.

2. Ameliorarea reglării homeometrice a cordului. În efortul cu rezistență submaximală IL-10 a condiționat o rată de creștere a PSVS cu 12,58% ($p < 0,05$) mai mare comparativ cu IME, iar AM-TNF α a determinat un increment al PSVS mai mare cu 14,43% ($p < 0,05$).

3. Ameliorarea reactivității vasculare periferice mediate de endotelium. IL-10 și AM-TNF α au crescut valoarea relaxării platoului fenilefrinic cu 13% și, respectiv, 18%.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații

1. Lofredo, L.; Ivanov, V.; Ciobanu, N.; Deseatnicova, E.; Gutu, E.; Mudrea, L.; Ivanov, M.; Nocella C.; Commisotto, V.; Orlando, F.; Panunzio, A.; Palumbro I.; Cosenza M.; Bartimoccia S.; Carnevale R.; Violi F.; Is There an Association between Atherosclerotic Burden, Oxidative Stress, and Gut-Derived Lipopolysaccharides? *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING* Volume 00, Number 00, 2020; IF -5,59
2. Popovici M., Vataman E., Ivanov V., Abraș M., David L., Carauș A., Moscalu V., Sapojnic N., Diaconu N., Plugaru A., Cazacu J., Cobet V., COVID-19 și sistemul cardiovascular: concepte și viziuni actuale. *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 9-47. ISSN 1857-0011
3. Ivanov, M.; Remodelarea post-infarct a miocardului: mecanisme și predictorii. *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 106 -113. ISSN 1857-0011
4. Plugaru, A., Ivanov, M., Litvinenco, N., Ivanov, V.; Popovici, M. Provoacărilor în managementul pacienților cu NTEMI. *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 48-59. ISSN 1857-0011
5. Ivanov, M., Popovici, M., Ciobanu, L., Popovici, I., Ivanov, V.; Todiraș, M; Cobet, V.; Tacu, L. Reactivitatea cardiacă post-infarct și efectele antagonistului TNF- α ". *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 113-121. ISSN 1857-0011
6. Ivanov, M., Dumanschi C.; Ivanov, V.; Popovici, M., „Noi aspecte privind implementarea markerilor de necroză miocardică în infarctul acut de miocard fără elevarea segmentului ST” *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 140-145. ISSN 1857-0011
7. Tacu, L. ; Ivanov, M., Ciobanu, L., Popovici, I., Ivanov, V.; Moraru I.; Rotaru, V.; Cobet, V.; Popovici, M., „Efectele endotelinei 1 în afecțiunea doxorubicinică a cordului” *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 145-152. ISSN 1857-0011
8. Sorici G., Ciobanu L., Popovici I., „Ecocardiografia Speckle Tracking - direcții de aplicare în cardiopatia ischemică”. *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 93-105. ISSN 1857-0011
9. Surev A., Ciobanu L., Ciobanu N., Abraș M., Grib A., „Evoluția ecocardiografică la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice percutanate” *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 242 -246. ISSN 1857-0011
10. Järve A., Qadri F., Todiras M., Schmolke S., Bader M. Angiotensin-II receptor type Ia does not contribute to cardiac atrophy following high-thoracic spinal cord injury in mice. *Experimental Physiology*, 2020, 105(8), pp. 1316-1325 I.F. 2.431
11. Ercu M., Markó L.,...Todiras M.,...Luft F.C., Klussmann E. Phosphodiesterase 3A

and Arterial Hypertension. *Circulation*, 2020, 142(2), pp. 133-149 I.F. 23.603

12. Sbrini G., Brivio P., Todiras M., ...Alenina N., Calabrese F. The Absence of Serotonin in the Brain Alters Acute Stress Responsiveness by Interfering With the Genomic Function of the Glucocorticoid Receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020, 14, 128 I.F. 4.555
13. Järve A., Qadri F., Todiras M., ...Alenina N., Bader M. Angiotensin-(1-7) Receptor Mas Deficiency Does Not Exacerbate Cardiac Atrophy Following High-Level Spinal Cord Injury in Mice. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11, 203 I.F. 4.134
14. Hahn A., Kny M., Todiras M., Luft F.C., Fielitz J. Serum amyloid A1 mediates myotube atrophy via Toll-like receptors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2020, 11(1), pp. 103-119 I.F. 12.511

7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumat/abstracte) la foruri științifice

1. Ivanov V., Dislipidemiile 2020: 5 noutăți de memorizat (comunicare orală) Congresului VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9-10 octombrie 2020;
2. Surev A. Angioplastia coronariană complexă în infarctul miocardic acut fără elevarea persistentă de segment ST. (Caz clinic, comunicare orală) Congresului VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9-10 octombrie 2020;
3. Abraș M. Prima experiență TAVI în Republica Moldova. (comunicare orală) Congresului VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9-10 octombrie 2020;
4. Surev A., Grib A., Moiseeva A. Analysis of risk factors of non ST segment elevation myocardial infarction in low and intermediate risk patients. In: *MedEspera 2020: 8th Intern. Medical Congress of Students and Young Doctors*, 24-26 september, Chișinău, Rep. Moldova: Abstract Book. 2020, p. 218. ISBN 978-9975-151-11-5.
5. Ciobanu, L.; Popovici, I.; Ivanov, V.; Cobeț, V, Ivanov, M.; Popovici, M., „Diagnostic and prognostic value of neopterin and RNA-ase in patients with STEMI and NSTEMI” (abstract-poster) Ivanov, M; ESC Congress 2020 (online)
6. Popovici I., Noutăți în tratamentul intervențional al DSV. (comunicare orală) la al 59-lea Congres Național de Cardiologie, Români 16-19 septembrie 2020;
7. Simionov L., Ivanov V., Negru-Cemortan R., Ceasovschih A., „The influence of nebivolol plus Ramipril vs combined with amlodipine and ramipril on oxidative stress in patients undergoing coronary angioplasty” poster la al 88-lea EAS Congress 04-07 octombrie 2020 (virtual congress);
8. Abras M., Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Calenici O., Surev A., Calenici E., Grib A., Vascenco A., Caraus M. Renal denervation treatment in patients with resistant hypertension: one-year follow-up. *Congres European EuroPCR 2020*; In: *EuroIntervention*. 2020, vol. 16 (Supp.), p. 929. ISSN: 1774-024X.

9. Surev A., Abras M., Ciobanu L., Grib A., Moiseeva A., Diaconu N. Post PCI coronary flow evaluation in low and intermediate risk Non-STEMI patients: immediate versus delayed reperfusion. Congres European de Ateroscleroză 2020; In: Atherosclerosis. 2020 (preprint). ISSN 0021-9150.

10. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

11. Materializarea rezultatelor obținute

8. Dificultățile în realizarea proiectului

1. Din motivul pandemiei SARS-Cov2 materialele necesare din raioanele țării au fost obținute cu întârziere, ceea ce a amânat în timp analiza acestora.
2. Pentru anul 2020 din nou în contextul pandemiei și din cauza adresabilității scăzute se așteaptă un număr cel mai probabil mai scăzut de pacienți cu NSTEMI care vor fi incluși în studiul prospectiv, deși la 6 luni acest număr a fost mai mare decât în 2019.
3. Finanțarea instituțională a fost realizată cu întârziere de 6 luni și în volum de 1/3 din valoarea prevăzută de regulamentele aprobate de Guvern.
4. Lipsa posibilității operative de angajare a personalului pe locurile vacante cât și pentru angajarea unor persoane necesare pentru o perioadă relativ scurtă (3-6 luni).

9. Concluzii

Pe parcursul primului an al proiectului, în pofida situației excepționale în medicină impactul căreia nu poate fi subestimat s-a reușit îndeplinirea sarcinilor planificate conform obiectivelor propuse. Finalizarea studiului retrospectiv și analiza datelor acestuia în paralel cu desfășurarea studiului prospectiv au permis evaluarea situației reale în ceea ce ține de managementul pacienților cu NSTEMI în Chișinău.

Analiza statistică a datelor acumulate a permis conturarea lacunelor în diagnosticul și managementul pacienților cu NSTEMI, care în viitor vor servi drept repere suplimentare la oformarea protocolului clinic național bazat pe ultimul ghid al SEC pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE dar și adaptat la posibilitățile locale.

Studiul in vitro efectuat pe modelul de perfuzie a cordului izolat și vasului izolat a evidențiat mecanisme importante ale dishomeostaziei circulatorii, care pot fi ținte de prognoză și terapie patogenetică în evoluția post-infarct:

1. Creșterea stiffness-ului diastolic, reducerea vitezei de contracție izovolumică a miocardului, precum și inotropismul negativ la acțiunea ET-1 contribuie esențial la declanșarea și agravarea insuficienței cardiace post-infarct.

2. Afectarea continuum-ului cord-vas-cord se impune prin micșorarea relaxării vasculare periferice la acțiunea acetilcolinei, iar Ang 1-7 ameliorează răspunsul vascular endotelii dependent.

3. Inflamația fazei acute a IME are rol notabil în evoluția post-infarct, întrucât atenuarea ei prin IL-10 și antagonistul TNFa ameliorează concludent rezervele funcționale ale cordului și funcționalitatea endoteliului vascular.

During the first year of the project in spite of the pandemic's influence upon our daily medical routine that cannot be underestimated the project's tasks and objectives have been fulfilled. The planned observational retrospective study has been fully carried out and its data has been statistically analyzed. Ongoing is the prospective observational study in 3 hospitals in the capital city in order to evaluate the management of the NSTEMI patients in Moldova in real life settings. All of the findings and also major discrepancies between guideline standarts will serve as important points along with the new ESC NSE-ACS guidelines in the making of the national NSTE-ACS guideline that is going to be adapted to the local possibilities.

The fundamental study conducted on a model of perfusion of an isolated heart and isolated vessel has highlighted important mechanisms of circulatory dyshomeostasis that can serve as prognostic values as well as pathogenetic treatment targets in the post-infarction period:

1. The rise of the diastolic stiffness, the decline in the velocity of the miocardial isovolumetric contraction, as well as the negative inotropism due to the action of ET-1 have a significant impact on trigerring and aggravating post-infarction heart failure.
2. The affected heart-vessel-heart continuum leads to a decline in acetylcholine-mediated peripheral vascular relaxation, whereas Ang 1-7 improves the endothelium dependent vascular response.
3. The inflammation during the acute phase of the EMI plays a notable role in the post-infarction evolution, while attenuation of inflammation through IL-10 and TNFa antagonism evidently improves the heart's functional reserve as well as the functionality of the endothelium.

Conducătorul de proiect _____/

Data: _____

LS

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.10

Cheltuieli, mii lei						
Denumirea	Cod		Anul de gestiune			
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat	Executat	Sold
Cheltuieli	2	1490,2	-59,4	1430,8	1415,1	15,7
Cheltuieli de personal	21	1414,5		1414,5	1398,8	15,7
Remunerarea muncii	211	1154,7		1154,7	1141,9	12,8
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	2111	1154,7		1154,7	1141,9	12,8
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	211180	1154,7		1154,7	1141,9	12,8
Contribuții și prime de asigurări obligatorii	212	259,8		259,8	256,9	2,9
Contribuții de asigurări sociale de stat oblig.	212100	207,8		207,8	205,5	2,3
Prime de asigurare obligatorie de asistență medicală	212200	52,0		52,0	51,4	0,6
Bunuri și servicii	22	75,7	-59,4	16,3	16,3	0
Deplasări se serviciu peste hotare	222720	75,7	-75,7	0	0	0
Servicii de cercetări științifice contractate	222930		+16,3	16,3	16,3	0
Stocuri de materiale circulante	33	28,0	+59,4	87,4	87,4	0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	0	+67,8	67,8	67,8	0
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110	28,0	-8,4	19,6	19,6	0
Total		1518,2	0	1518,2	1502,5	15,7

Conducătorul organizației: Moscalu Vitalie

Contabil șef Iurasco Zinaida

Conducătorul de proiect Popovici Mihail

Data: _____

LS

Componenta echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.10

Echipea proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Popovici Mihail	1942	Cerc.șt.principal	0,5		
2.	Cobeț Valeriu	1961	Cerc.șt.coord.	0,5		
3.	Ciobanu Lucia	1980	Cerc.șt.coord.	0,5	03.01.20	
4.	Todiraș Mihail	1966	Cerc.șt.superior	0,5	03.01.20	
5.	Popovici Ion	1974	Cerc.șt.coord.	0,5	03.01.20	
6.	Moraru Ion	1966	Cerc.șt.superior	1,0	03.01.20	
7.	Panfile Elena	1965	Cerc.șt.superior	0,5	01.04.20	
8.	Dumanschi Carolina	1979	Cerc.șt.superior	1,5	03.01.20	
9.	Dicusar Olga	1991	Cerc.științific	0,25		
10.	Fuior Stela	1971	Cerc.științific	0,5	03.01.20	
11.	Litvinenco Natalia	1988	Cerc.științific	1,5	03.01.20	
12.	Dragoi Doina	1988	Cerc.științific	0,5		
13.	Plugaru Ana	1987	Cerc.științific	1,5	03.01.20	
14.	Surev Artiom	1986	Cerc.științific	0,5		
15.	Toma Boris	1990	Cerc.științific	1,0		
16.	Grosu Alexandru	1975	Cerc.științific	1,0		
17.	Popovici Tatiana	1956	Cerc.științific	0,5	03.01.20	
18.	Sorici Galina	1987	Cerc.șt.stagiar	0,5	03.01.20	
19.	Calenici Eugeniu	1983	Cerc.șt.stagiar	0,5	03.01.20	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	31,8
--	------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020						
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă	Data angajării	Data eliberăr

				conform contractului		ii
1.	Dumanschi Carolina	1979	Cerc.șt.superior	0,25	03.01.20	
2.	Litvinenco Natalia	1988	Cerc.științific	0,25	03.01.20	
3.	Toma Boris	1990	Cerc.științific	0,75	03.01.20	
4.	Dragoi Doina	1988	Cerc.științific	0,75	03.01.20	12.10.20
5.	Dogot Marta	1989	Cerc.șt.stagiar	0,5	02.03.20	
6.	Arseni Evgheni	1994	Cerc.șt.stagiar	0,5	23.03.20	
7.	Dicusar Olga	1991	Cerc.șt.stagiar Cerc.științific	0,5 1,25	02.03.20 12.10.20	11.10.20
8.	Grosu Alexandru	1975	Cerc.științific	0,5	02.07.20	
9.	Gorohov Maria	1965	Cerc.științific	0,5	01.08.20	
10.	Danila Tatiana	1993	Cerc.șt.stagiar	0,5	01.08.20	
11.	Tăriță Dumitru	1986	Cerc.științific	0,5	01.08.20	
12.	Moraru Ion	1966	Cerc.șt.superior	0,5	01.08.20	
13.	Jucovschi Constantin	1946	Cerc.șt.superior	0,5	05.08.20	
14.	Pasat Victoria	1950	Cerc.științific	0,25	05.08.20	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	57,1
--	------

Conducătorul organizației: Moscalu Vitalie

Contabil șef: Iurasco Zinaida

Conducătorul de proiect: Popovici Mihail

Data: _____

LȘ

