

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR  
BABEȘ” DIN TIMIȘOARA FACULTATEA DE MEDICINA  
DEPARTMENT VI – CARDIOLOGIE**

**BRIE DANIEL MIRON**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**ROLUL PENTOXIFILINULUI IN TRATAMENTUL  
PACIENTIILOR CU SINDROM CORONARIAN ACUT  
CA MEDICAMENT ANTIINFLAMATOR**

**REZUMAT**

Coordonator științific

**PROF. UNIV. DR. PETRESCU LUCIAN**

**Timișoara  
2023**

## Cuprins

Lista lucrărilor științifice publicate .....	IV
Lista de abrevieri .....	V
Lista figurilor.....	VIII
Lista de tabele .....	XII
Mulțumiri .....	XIII
I. INTRODUCERE.....	1
II. PARTEA GENERALĂ.....	6
II. 1. Ateroscleroza și inflamația.....	6
II. 1.1. Magnitudinea problemei.....	6
II. 1.2. Baza științifică a procesului inflamator în ateroscleroză.....	7
II. 1.2.1. Striurile lipidice.....	9
II. 1.2.2. Fibroateromul.....	9
II. 1.2.3. Placa vulnerabilă.....	10
II. 2. Rolul inflamației în sindroamele coronariene acute.....	11
II. 2.1. De la placa vulnerabilă la sindromul coronarian acut.....	11
II. 2. 2. Răspunsul inflamator post infarct miocardic.....	12
II. 2. 3. Markerii inflamatori la pacienți cu sindroame coronariene acute.....	13
II. 2. 3. 1. Proteina C reactivă înalt sensibilă.....	14
II. 2. 3. 2. Citokinele ca reactanți de fază acută.....	15
II. 2. 3. 3. Alte citokine.....	16
II. 3. Inflamația ca țintă terapeutică la pacienți cu sindrom coronarian acut.....	17
II. 3. 1. Aspecte generale.....	17
II. 3. 2. Schimbarea stilului de viață.....	17
II. 3. 3. Statinele ca medicație antiinflamatorie.....	18

II. 3. 4. Studii clinice care au avut ca țintă inflamația la pacienții cu sindroame coronariene acute.....	20
II. 4. Pentoxifilinul.....	24
II. 4. 1. Concepte generale.....	24
II. 4. 2. Mecanisme de acțiune la nivel molecular.....	24
II. 4. 3. Proprietăți clinice.....	25
II. 4. 3. 1. Modificarea proprietăților reologice ale sângelui.....	25
II. 4. 3. 2. Efecte antioxidante și antiinflamatori.....	25
II. 4. 3. 3. Efecte vasodilatatoare și antiischemice.....	26
II. 4. 4. Posibile utilizări clinice ale pentoxifilinului.....	26
III. PARTEA SPECIALĂ.....	28
III. 1. Partea experimentală.....	28
III. 1. 1. Introducere la partea experimentală.....	28
III. 1. 2. 1. Criterii de includere.....	36
III. 1. 2. 2. Criterii de excludere.....	36
III. 1. 2. 3. Metode statistice folosite .....	38
III. 2. Rezultate.....	39
III. 2. 1. Obiective.....	62
III. 2. 2. Prezentare de caz.....	65
III. 2. 2. 1. Prezentare de caz 1. Group A.....	65
III. 2. 2. 2. Prezentare de caz 2. Group B.....	73
III. 3. Discuții.....	82
III. 4. Concluzii.....	96
IV. Bibliografie.....	97

## LIST OF PUBLISHED PAPERS

- I. **Brie, D. M.**, Mornos, C., Brie, D. A., Luca, C. T. (2023). Pentoxifylline and inflammation markers in patients with acute coronary syndrome. *Farmacia*, 71(2), 384-391. (IF=1.55)
- II. **Brie, D. M.**, Mornos, C., Brie, D. A., Luca, C. T., Petrescu, L., & Boruga, M. (2022). Potential role for pentoxifylline as an anti-inflammatory drug for patients with acute coronary syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(6), 1-6. (IF=2.751)
- III. **Brie, D.**, Sahebkar, A., Penson, P. E., Dinca, M., Ursoniu, S., Serban, M. C., Banach, M. (2016). Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*, 34(12), 2318-2329. (IF=4.776)

## **I. Introducere**

Boala coronariană, dar mai ales boala coronariană aterosclerotică, este principala cauză de deces în România. Ateroscleroza este un proces care începe în copilărie și ale cărui mecanisme nu sunt pe deplin înțelese, afectând persoanele tinere și mai multe femei decât în trecut. Rolul inflamației este din ce în ce mai bine definit și a devenit o țintă terapeutică obligatorie (1).

În studiul nostru ne-am propus să administrăm pentoxifilin pe lângă medicația standard la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA). Principalele obiective ale cercetării au fost- 1. Stabilirea rolului pentoxifilinului ca medicație antiinflamatorie la pacienții cu sindrom coronarian acut, 2. Verificarea toleranței administrării de pentoxifilin la acești pacienți, 3. Efectele administrării de pentoxifilin asupra markerilor inflamatori (proteina C reactivă înalt sensibilă (PCR), factor de necroză tumorală  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6), 4. Efectele administrării de pentoxifilin asupra evenimentelor cardiovasculare majore, 5. Stabilirea unei corelații între influența asupra nivelului markerilor inflamatori și evenimentele cardiovasculare majore, 6. Stabilirea unor linii viitoare de cercetare

Cuvinte cheie: sindrom coronarian acut, pentoxifilin, markeri inflamatori, evenimente cardiovasculare majore

## **II. Partea generală**

### **II. 1. Inflamația și ateroscleroza**

Procesul de ateroscleroză este inițiat prin activarea endoteliului de către diverși factori de risc cardiovascular care declanșează o cascadă de evenimente (2). Un factor patogen important este reprezentat de inflamație, dar acest lucru

nu a fost recunoscut până la începutul anilor 1990. Depunerea plăcilor de aterom în arterele coronare se bazează pe un proces inflamator cronic care diferă de mecanismul de destabilizare a plăcilor de aterom ducând la SCA (prin ruptură, fisură sau eroziune a plăcii cu tromboză ulterioară) (3). Mai mult, pacienții cu SCA sunt adesea tratați prin intervenție coronariană percutanată (PCI), care provoacă leziuni miocardice ușoare ca sursă suplimentară de inflamație (4). Trei surse potențiale de inflamație au fost descrise la pacienții cu SCA care conduc la creșterea sângelui și a markerilor inflamatori (proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată (hs CRP), interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), factorul de necroză tumorală- alfa ( $TNF\alpha$ )), în plus față de creșterea biomarkerilor clasici de leziune miocardică (5). Având în vedere dezvoltarea acestui concept și accentul pus pe importanța inflamației în formarea și progresia plăcilor de aterom, în special rolul inflamației în destabilizarea acestora (care se corelează direct cu mortalitatea prin boala coronariană), a devenit evident că inflamația ar trebui fi o nouă țintă terapeutică la pacienții cu boală coronariană, dar mai ales la cei cu SCA (6).

Acest lucru ne-a motivat să ne alegem tema de cercetare, considerând lupta împotriva mortalității prin boli cardiovasculare un subiect de maximă importanță în prezent.

## **II. 2. Markerii inflamatori la pacienți cu sindrom coronarian acut**

Niveluri ridicate de markeri inflamatori, cum ar fi hs-CRP, amiloid A seric, IL-6, IL-1 și  $TNF\alpha$  au fost găsite la pacienții cu SCA și se corelează cu o mortalitate mai mare în spital și pe termen scurt (7, 8). Acești markeri inflamatori se corelează cu destabilizarea plăcii de aterom, gradul de necroză miocardică și leziunile de reperfuzie coronariană.

### **II. 3. Inflamația ca țintă terapeutică la pacienți cu sindrom coronarian acut**

Inflamația este implicată în diferitele etape ale aterosclerozei, de la formarea și progresia plăcii de aterom până la destabilizarea acestora și dezvoltarea SCA. Inflamația necontrolată face ca plăcile aterosclerotice vulnerabile să se rupă sau să se erodeze cu tromboză ulterioară la nivelul acestora. Mai multe plăci ateromatoase inflamate pot coexista la un pacient cu SCA și pot contribui la evenimentele viitoare, cu o rată de recidivă după infarctul miocardic de 10-12% în primul an și 18-20% la trei ani (9). Până de curând, după încurajarea schimbării stilului de viață, intervențiile non-farmacologice pentru controlul aterosclerozei se limitau la scăderea tensiunii arteriale și a nivelului de colesterol din sânge. Recent, tot mai mulți cercetători au inclus inflamația ca țintă terapeutică la pacienții cu ateroscleroză coronariană, în special la cei cu SCA (10). Sindroamele coronariene acute patofiziologice sunt împărțite în SCA cu ruptură a plăcii și inflamație sistemică, SCA cu ruptură a plăcii fără inflamație sistemică (sau cu inflamație sistemică scăzută), SCA cu eroziune a plăcii și SCA cu artere epicardice fără semnificație angiografică.

### **II. 4. Efectele antiinflamatori și antioxidative ale pentoxifilinului**

Numeroase studii au arătat potențialul antiinflamator și antioxidant al administrării de pentoxifilin. Efectul antiinflamator asupra neutrofilelor, macrofagelor și monocitelor se datorează metaboliților săi activi (11, 12). Proprietățile antioxidante sunt atribuite inhibării neutrofilelor, deoarece neutrofilele activate sunt cunoscute că generează superoxid prin calea NADPH oxidazei (13). Studiile mici au arătat rolul potențial benefic al administrării de pentoxifilin în stabilizarea plăcilor de aterom prin încetinirea progresiei acestora. Acest lucru se poate datora proprietăților antiinflamatorii ale acestui medicament, manifestate în principal prin niveluri plasmatiche reduse de citokine proinflamatorii, cum ar fi  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1, și reduceri ale nivelurilor de CRP hs (14-

16). Într-o meta-analiză pe care am publicat-o, am arătat că administrarea de pentoxifilină a redus concentrațiile plasmatice de  $\text{TNF}\alpha$  și hs CRP fără a influența concentrațiile plasmatice de IL-6. În plus, administrarea de pentoxifilină nu a influențat TA sistolică și diastolică și a fost în general bine tolerată în toate studiile incluse (18). Având în vedere rolul evident al inflamației în toate etapele procesului aterosclerotic și proprietățile antiinflamatorii dovedite ale administrării de pentoxifilină, ne-am propus să vedem rolul administrării acestui medicament la pacienții cu SCA (angina instabilă, NSTEMI).

### **III. Partea experimentală**

#### **III. 1. Metodă**

În studiul nostru au fost incluși cinci sute de pacienți adresați Institutului de Boli Cardiovasculare Timișoara (IBCV Timișoara) cu sindrom coronarian acut. Au fost randomizați în două grupuri (A și B). Perioada de recrutare a pacienților a fost din decembrie 2018 până în mai 2020. Pacienții din grupa A au primit, pe lângă medicația standard, placebo, în timp ce la cei din grupul B s-a adăugat pentoxifilină, administrată 400 mg TID, timp de 6 luni. Medicația standard a constat în dublă terapie antiplachetă (aspirina cu un inhibitor P2Y<sub>12</sub> - clopidogrel sau ticagrelor), statină (atorvastatină, 80 mg) la toți pacienții și inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) sau beta-blocant, acolo unde era adecvat. Înainte de înscrierea în studiu, toți pacienții au semnat un consimțământ informat. Studiul a fost aprobat de comitetul de etică al IBCV Timișoara (8461/04.12.2018). După semnarea consimțământului informat și obținerea aprobării etice, studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki.



**III. 1. 1. Criterii de includere-**1. Durere retrosternală prelungită în ultimele 24 de ore sau în ultima săptămână anterioară, cu caracter constrictiv, care iradiază la baza gâtului, în mandibulă sau la nivelul membrul superior stâng, cu o durată mai mare de 20 de minute, fără modificare sau parțială remisiune la administrarea de nitroglicerină, 2. Modificări evolutive sau recent descoperite ale electrocardiografei de repaus - supradenivelare a segmentului ST, unde T negative, 3. Nivele crescute de topinină T și I înalt sensibile

**III. 1. 2. Criterii de excludere**

Pacienții care prezentau următoarele au fost excluși din studiu:

- a) Prezența de neoplasme
- b) AVC în ultimele 3 luni
- c) Sarcina
- d) Insuficiență hepatică severă
- e) Boală renală cronică stadiul IV sau V (RFG sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- f) Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (fracția de ejeție a ventriculului stâng LVEF < 40%)
- g) Contraindicații la tratamentul cu pentoxifilin
- h) Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
- i) Tratamentul anticoagulant cronic
- j) Diabet zaharat tip 1
- k) Ocluzia totală cronică a unui vas coronarian

Toți pacienții care au îndeplinit criteriile de includere la internare, în plus față de testele obișnuite de laborator (inclusiv T-tropina foarte sensibilă, CK, CK-

MB, LDH) au fost prelevați markeri inflamatori - proteina C înalt sensibilă (hs CRP), factor de necroză tumorală ( $\text{TNF}\alpha$ ) și interleukina 6 (IL-6). Colectarea probelor la internare a fost numită T0. Markerii inflamatori au fost de asemenea măsurați la 48 de ore după evenimentul acut, denumit T1 și 15 zile, denumit T2. Probele au fost colectate în condiții sterile. Probele cu markeri inflamatori au fost păstrate în condiții speciale de depozitare la  $-80^{\circ}\text{C}$  și trimise la un laborator central pentru analiză. Proteina C-reactivă a fost determinată folosind metoda imunoturbimetrului latex pe analizorul Corbas 6000 (Roche Diagnostics, Indianapolis SUA). Valorile normale au fost luate în considerare dacă nivelul hs PCR  $<0,15\text{ mg/L}$ . Nivelul seric de  $\text{TNF}\alpha$  a fost măsurat utilizând metoda imunotestului chemiluminiscent (CLIA) cu un analizor Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Indianapolis SUA). Valorile normale au fost luate în considerare dacă nivelul  $\text{TNF}\alpha < 8,1\text{ pg/L}$ . Pe același analizor Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Indianapolis SUA), valorile IL-6 au fost măsurate utilizând metoda immunoasy electrochemiluminescent (ECLIA). Valorile normale au fost luate în considerare dacă  $\text{IL-6} < 7\text{ pg/L}$ .

După internare, toți pacienții înscrși în studiu au fost supuși angiografiei coronariene. Explorarea angiografică a fost efectuată la 2 ore de la internare, în 24 de ore sau până la 72 de ore de la internare, conform criteriilor de severitate recomandate de ghidurile europene pentru managementul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. După angiografia coronariană, PCI sau CABG au fost efectuate la pacienții care necesitau revascularizare miocardică conform Ghidului european de revascularizare miocardică ESC/EACTS 2018. Pacienții au fost evaluați clinic și paraclinic la externare și apoi la 15 zile, o lună, șase luni și un an.

### **III. 2. Objective**

Obiectivul principal al studiului nostru a fost de a vedea dacă pentoxifilina administrată pe lângă terapia standard la pacienții cu SCA influențează

evenimentele cardiovasculare majore (MACE). Prin evenimente cardiovasculare majore, am inclus mortalitatea cardiovasculară, recurența SCA (angină instabilă, NSTEMI sau STEMI), nevoia de revascularizare ulterioară sau accident vascular cerebral. Un obiectiv secundar al studiului a fost acela de a vedea dacă administrarea de pentoxifilină influențează nivelul markerilor inflamatori (hs CRP, IL-6,  $\text{TNF}\alpha$ ) și dacă această influență se corelează cu evenimentele cardiovasculare majore la un an.

### **III. 3. Rezultate**

În studiul nostru au fost incluși 500 de pacienți cu SCA trimiși către IBCV Timișoara, 250 în lotul A și 250 în lotul B. În lotul A, pe lângă terapia standard, pacienții au primit placebo, în timp ce cei din lotul B au primit 400 mg pentoxifilină de trei ori pe zi. Terapia standard a pacienților cu SCA a inclus terapia duală antiagregantă plachetă (aspirina împreună cu un inhibitor P2Y12 - clopidogrel sau ticagrelor), statine (inițial, la majoritatea pacienților atorvastatină, 80 mg), IECA sau beta-blocant. Deoarece medicația de studiu a fost întreruptă de 41 dintre pacienții din grupul A (16,4%) și 40 de pacienți din grupul B (16%) din diverse motive, acești subiecți au fost excluși din analiza finală. Astfel, pentru analiza finală au fost incluși 209 pacienți din grupul A și 210 pacienți din grupul B. Vârsta medie a pacienților incluși a fost de  $62,3 \pm 10,3$  ani, cu  $61,8 \pm 10,2$  ani în grupul A și  $62,3 \pm 10,7$  ani în grupul B.

Din cei 419 pacienți incluși în studiu, la internare 80,4% erau bărbați, 20,8% aveau diabet zaharat de tip 2, 49,4% erau hipertensivi cu tratament la domiciliu și 42% fumători. În studiul nostru, un total de 254 de pacienți (60,6%) au avut niveluri ale CRP hs > 2 mg/L. Cele două grupuri au fost relativ omogene, cu o vârstă medie de  $61,8 \pm 10,2$  ani în lotul A și  $62,3 \pm 10,7$  în grupul B. Cele două grupuri au fost omogene și în ceea ce privește expunerea la factorii de risc cardiovascular (diabet, hipertensiune arterială, fumat, obezitate)- Diabet zaharat (DZ) - n=40, 19,3% în grupa A și n=42, 20% în grupa B; Hipertensiune arterială

(HTN) - n=105, 50,2% în lotul A (50,2%),  $p<0,001$  și n=102, 48,5% în lotul B,  $p<0,001$ ; Fumatul – n=83, 39,7% în grupa A și n=84, 40% în grupa B,  $p<0,005$ ; Obezitate - n= 56, 26,79% în grupa A și n=58, 27,6% în grupa B,  $p<0,005$ .

Toți cei 419 pacienți au fost supuși angiografiei coronariene. 367 de pacienți (87,5%) au fost revascularizați intervențional prin PCI și 40 de pacienți (9,54%) chirurgical prin bypass aorto-coronarian. În grupul A, 184 de pacienți (88%) au fost revascularizați intervențional, în timp ce în grupul B, 183 de pacienți (87,14%). În grupul A, 21 de pacienți (5%) și 19 pacienți (4,53%) din grupul B au fost revascularizați prin bypass coronarian triplu. În studiul nostru sunt incluși 312 (74,5%) pacienți cu NSTEMI (grup A, 157 pt; grupa B, 155 pt) și restul cu angină instabilă (107 pt, 25,5%). După angiografie, sa constatat că 238 de pacienți (56,8%) au fost cu boală coronariană multivasculară. Din cauza prezentări inițiale ca urgență la majoritatea pacienților incluși în studiul nostru (NSTEMI și angină instabilă), s-a efectuată inițial revascularizarea intervențională a leziunii vinovate de evenimentul acut. La pacienți coronarieni multivasculari, decizia de revascularizarea ulterioară dacă este necesară (chirurgicală sau intervențională) a fost luată în cadrul Heart Team. În lotul A, 184 de pacienți (88%) au fost revascularizați cu stent, iar în grupul B, 183 de pacienți (87,14%). Intervenția de revascularizare intervențională a fost cu succes la 360 de persoane (98%) dintre subiecți, fără complicații fatale în grupul control sau cel cu pentoxifilină. Accesul radial a fost utilizat la 312 pacienți (85%) și artera femorală la 44 de pacienți (12%), la 11 pacienți (3%) trebuind să se treacă de la abordul radial la cel femural datorită tortuozității severe.

Toți pacienții din ambele grupuri (martor și pentoxifilină) au fost complet revascularizați. La pacienții cu boală coronariană multivasculară (238 de pt, 56,8%), revascularizarea completă a fost efectuată ca o procedură în etape (1-40 de zile de la evenimentul acut). La toți pacienții revascularizați prin PCI au fost folosite stenturi farmacologic active. Administrarea de pentoxifilină 400 mg TID a fost bine tolerată și nu au fost observat efecte secundare

semnificative în grupurile A și B. S-au înregistrat unele acuze la pacienții din grupul B, cum ar fi cefalee (5 pt, 1,1%), disconfort abdominal și greață (3 pt, 0,6%). ), dar aceste simptome nu au dus la întreruperea medicației. Simptomele au dispărut înainte de externare.

Primul rezultat referitor la nivelul markerilor inflamatori (T0) nu a constatat diferențe semnificative între grupul A și B la internare: nivelul median de IL-6 a fost de  $7,3 \pm 5,1$  pg/L în grupul A față de  $7,2 \pm 4,8$  pg/L în grupul B. ( $p=NS$ ), nivelul median al PCR hs a fost de  $1,35 \pm 1,2$  mg/L în grupul A față de  $1,25 \pm 1,2$  mg/L în grupul B ( $p=NS$ ), iar nivelul median al TNF  $\alpha$  a fost de  $34,5 \pm 14,8$  pg/L în grupa A vs.  $33,4 \pm 14,2$  pg/L în grupa B ( $p=NS$ ).

La 48 de ore (T1) din cauza administrării de pentoxifilin în grupul B s-a constatat o atenuare a creșterii nivelului de PCR și TNF  $\alpha$ . Această atenuare nu a fost observată în grupul A, care a primit un placebo. Nivelurile IL-6 nu au fost afectate de administrarea de pentoxifilină în grupul B.

La momentul inițial, nivelul de PCR în grupul B a fost de  $1,25 \pm 1,2$  mg/L, iar creșterea de la 48 de ore au fost atenuată ( $5,3 \pm 1,6$  mg/L) în comparație cu grupul A (nivel de bază  $1,35 \pm 1,2$  mg/L și 48 de ore  $8,9 \pm 2,2$  mg/L,  $p<0,001$ ). În ceea ce privește TNF  $\alpha$ , administrarea de pentoxifilină a redus nivelul în grupul B la 48 de ore (la internare  $33,4 \pm 14,2$  pg/L și  $23 \pm 19,3$  pg/L la 48 de ore), dar nu și în grupul A (la internare  $34,5 \pm 14,8$  pg/L,  $p=NS$  și  $43,3 \pm 18,5$  pg/L la T1,  $p<0,001$ ). Nivelul IL-6 nu a fost afectat de administrarea de pentoxifilină (grupa A, T0-  $7,3 \pm 5,1$  pg/L și T1  $24,4 \pm 8,6$  pg/L; grupa B, T0-  $7,2 \pm 4,8$  pg/L și T1-  $24,4 \pm 8,6$  pg/L,  $p=NS$ ).

Efectul administrării de pentoxifilin persistă și la 15 zile (T2) după în grupul B. Constatăm că nivelurile hs CRP și TNF  $\alpha$  s-au normalizat mai devreme (hs CRP - grupa A, T2-  $4,4 \pm 2,5$  mg/L față de grupul B, T2-  $1,2 \pm 1$  mg/L,  $p<0,001$ ; TNF  $\alpha$  - grupa A, T2-  $10,2 \pm 7,3$  pg/L față de grupa B, T2-  $6,2 \pm 3,4$  pg/L,  $p<0,001$ ).

Acest lucru nu se aplică nivelului IL-6 la T2 (IL-6-grup A, T2-12,5±6,5 pg/L față de grupul B, T2-11,3± 7,2 pg/L, p=NS). Rezultatele au fost publicate în revista Farmacia.

Evenimente cardiovasculare majore au fost prezente la 12,38% (n=26) în grupul B și în 15,78% (n=33) în grupul A (RR, 0,78; interval de încredere [CI] 95%, 0,486 până la 1,263; P=0,40). Am determinat ca riscul relativ de decese a fost (RR 0,93; 95% CI, 0,48 până la 1,80, p=0,84), infarctul miocardic non-fatal (RR, 1,1). 95% CI, 0,39 până la 3,39, p=0,78), accident vascular cerebral (RR, 0,99; 95% CI, 0,14 până la 6,99, p=0,99) și nevoia de revascularizare coronariană ulterioară (RR, 0,12; 95% CI, 0,015) până la 0,985, p=0,048).

Nu a fost găsită nicio corelație între atenuarea creșterii și normalizarea mai rapidă a nivelului markerilor inflamatori (hs CRP și TNF  $\alpha$ ) constata prin administrarea de pentoxifilină 400 mg TID și evenimentele cardiovasculare majore (Spearman-p=0,0015, p=0,33). În schimb s-a constatat o corelație între această și nevoia de revascularizare coronariană ulterioară care a fost mai scăzută în grupul B față de grupul A (Spearman-p=0,47, p<0,0001). Acest rezultat s-a datorat unui număr mai scăzut de restenoze intrastent în grupul B (care a primit pentoxifilin pe lângă medicația standard) față de grupul A (care a primit placebo pe lângă medicația standard). Rezultatele sunt publicate în revista Experimental and Therapeutic Medicine și revista Farmacia (21, 22).

### **III. 4. Contribuția studentului doctorand**

Primul pas în cercetarea noastră a fost efectuarea unei meta-analize referitoare la efectului administrării de pentoxifilină asupra markerilor inflamatori și a tensiunii arteriale. Această meta-analiză dovedit rolul anti inflamator al administrării de pentoxifilină prin reducerea nivelului de PCR și TNF  $\alpha$ , dar nu IL-6, și nicio modificare semnificativă a tensiunii arteriale.

În studiul nostru, am încercat să determinăm rolul adăugării de pentoxifilină la terapia standard la pacienții cu SCA. Există multe studii care includ pentoxifilina ca medicament cardiovascular, dar nici unul cu acest tip de pacienți. Studiul nostru a fost primul care a utilizat pentoxifilina la pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI. Am exclus pacienții cu STEMI din aceste studii, dar acesta ar putea fi subiectul unei viitoare lucrări de cercetare.

Scopul studiului nostru a fost de a evalua impactul adăugării de pentoxifilină mai întâi asupra markerilor inflamatori (în cazul nostru, hs CRP, TNF și IL-6) și apoi asupra evenimentelor cardiovasculare majore. De asemenea am încercat să stabilim dacă există o corelație între nivelul markerilor inflamatori și evenimentele cardiovasculare majore.

Rezultatele noastre privind markerii inflamatori (hs CRP, TNF și IL-6) au fost ca cele publicate în meta-analiză care a constituit baza studiului nostru. Acest lucru adaugă valoare rezultatelor noastre. Mergem mai departe cu investigația și încercăm să aflăm dacă administrarea de pentoxifilină reduce incidența evenimentelor cardiovasculare majore. Rezultatele au arătat că administrarea de pentoxifilină nu influențează incidența evenimentelor cardiovasculare majore în comparație cu placebo.

De asemenea, nu există o corelație între reducerea markerilor inflamatori și evenimentele cardiovasculare majore.

Studiul nostru este un studiu randomizat monocentric, single-orb, cu un număr redus de pacienți recrutați, așa că nu putem generaliza rezultatul. Este evident din alte studii randomizate că inflamației ca țintă terapeutică este importantă la pacienții cu SCA dacă dorim să îmbunătățim pronosticul pe termen lung. Prin urmare, credem că pentoxifilina, ca medicament antiinflamator, este o opțiune bună. Este un medicament ieftin și este bine tolerat de către pacienții cu puține efecte secundare. Beneficiul administrării de pentoxifilină la pacienții cu boală coronariană poate deriva din îmbunătățirea deformabilității globulelor roșii, scăderea agregării plachetare și inhibiția aderării neutrofililor și a producerii unor citokine, cum ar fi TNF- $\alpha$  și IL-1.

Este evident că sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili că există un viitor pentru pentoxifilină ca medicament antiinflamator la pacienții cu SCA.

### **III. 5. Limitări**

Avem câteva limitări în studiul nostru. Mai întâi a fost un studiu randomizat monocentric. În al doilea rând, numărul de pacienți incluși în studiu este scăzut, ceea ce poate afecta generalizarea concluziei. Acesta este un mic studiu cu finanțare limitată. Determinarea markerului inflamator se face într-un laborator extern și noi am suportat costul. Durata urmăririi a fost scurtă, cu o medie de 20 de luni.

### **IV. Concluzii**

1. Am publicat o metaanaliză care a aratat un efect antiinflamator semnificativ al tratamentului cu pentoxifilină prin reducerea nivelurilor de TNF- $\alpha$  și hs CRP în boala coronariană, diabetul zaharat de tip 2, cardiomiopatia dilatativă idiopatică și ischemică, și în boala cronică de rinichi. Tratamentul cu pentoxifilină a fost asociat cu efecte antiinflamatorii atunci când a fost administrat singur sau adăugat la terapia standard.

2. În studiul nostru am administrat pentoxifilina adăugată la terapia standard la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST. Din câte știm, acesta este primul studiu care utilizează pentoxifilina ca medicament antiinflamator la pacienții cu sindrom coronarian acut.

3. Adăugarea pentoxifilinei la terapia standard a redus creșterea nivelului de PCR înalt sensibilă și a TNF  $\alpha$  și a determinat normalizarea precoce a acestora la pacienții cu sindrom coronarian acut. Tratamentul cu pentoxifilină nu influențează nivelul IL-6.

4. Chiar dacă administrarea de pentoxifilină a redus nivelul hs CRP și TNF  $\alpha$  și acestea s-au normalizat mai rapid, acest lucru nu s-a corelat cu o reducere a evenimentelor cardiace majore

5. Cele două grupuri nu au avut nicio diferență în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore - decesul, accidentul vascular cerebral și infarctul non-fatal. Sa constatat însă o incidență mai mică a necesarului ulterior de revascularizare prin reducerea restenozei în stent în grupul cu medicație activă.



6. În grupul B, am găsit o corelație directă între reducerea nivelului markerilor inflamatori (hs CRP, TNF $\alpha$ ) și incidență mai mică a necesarului ulterior de revascularizare.

7. Administrarea de pentoxifilină a fost foarte bine tolerată, cu puține efecte secundare, făcând-o un tratament antiinflamator atractiv la pacienții cu boală coronariană în comparație cu colchicina.

8. Deoarece administrarea de pentoxifilină nu reduce nivelul IL-6, o combinație cu un medicament care blochează IL-6 ar putea fi benefică la pacienții cu sindrom coronarian acut în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiace majore.

9. Am realizat un studiu mic dar cu rezultate promițătoare în ceea ce privește administrarea pentoxifilinei ca medicament antiinflamator la pacienții cu sindrom coronarian acut.

10. Este necesar un studiu controlat dublu-orb, randomizat pentru a stabili rolul pentoxifilinei ca medicament antiinflamator la acea categorie de pacienți.

## **V. Bibliografie**

1. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524-33.
2. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6).
3. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbato R, Robbins CS, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature*. 2012;487(7407):325-9.
4. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation*. 1998;98(22):2370-6.
5. Crea F, Liuzzo G. Anti-inflammatory treatment of acute coronary syndromes: the need for precision medicine. *European Heart Journal*. 2016;37(30):2414-6.
6. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is

characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1):36-44.

7. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331(7):417-24.
8. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):358-62.
9. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, Tan JT, Bursill CA, Psaltis PJ. Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(8):1109.
10. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis — from experimental insights to the clinic. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021;20(8):589-610.
11. McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*. 2016;3(1):e000365.
12. Ghasemnejad-Berenji M, Pashapour S, Sadeghpour S. Pentoxifylline: A Drug with Antiviral and Anti-Inflammatory Effects to Be Considered in the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Med Princ Pract*. 2021;30(1):98-100.
13. Crouch SP, Fletcher J. Effect of ingested pentoxifylline on neutrophil superoxide anion production. *Infect Immun*. 1992;60(11):4504-9.
14. Pollice PF, Rosier RN, Looney RJ, Puzas JE, Schwarz EM, O'Keefe RJ. Oral pentoxifylline inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human peripheral blood monocytes : a potential treatment for aseptic loosening of total joint components. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(7):1057-61.
15. González-Espinoza L, Rojas-Campos E, Medina-Pérez M, Peña-Quintero P, Gómez-Navarro B, Cueto-Manzano AM. Pentoxifylline decreases serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and C-reactive protein in hemodialysis patients: results of a randomized double-blind, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):2023-8.
16. Colson A, Willems B, Thissen JP. Inhibition of TNF-alpha production by pentoxifylline does not prevent endotoxin-induced decrease in serum IGF-I. *J Endocrinol*. 2003;178(1):101-9.
17. Brie D, Sahebkar A, Penson PE, Dinca M, Ursoniu S, Serban MC, et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2016;34(12):2318-29.
18. Goodyear MD, Krleza-Jeric K, Lemmens T. The Declaration of Helsinki. *Bmj*. 2007;335(7621):624-5.

19. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;42(14):1289-367.
20. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;40(2):87-165.
21. **Brie DM, Mornos C, Brie DA, Luca CT, Petrescu L, Boruga M. Potential role for pentoxifylline as an anti-inflammatory drug for patients with acute coronary syndrome. *Exp Ther Med*. 2022;23(6):378.**
22. **Brie D MC, Brie DA, Luca CT, Petrescu L, Boruga M. Pentoxifylline and inflammation markers in patients with acute coronary syndrome. *Farmacia*. 2023;71(2).**