

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**Inflamația în insuficiența cardiacă cronică în
relație cu tratamentul standard aplicat versus
noile clase farmacologice**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. TIBERIU IOAN NANEA

Student-doctorand:

ALEXANDRU MIRCEA ARVUNESCU

Cuprins

Introducere	pagina 11
I. Partea generală	pagina 15
1. Prolog – Insuficiența cardiacă cronică	pagina 16
1.1. Definiție	pagina 16
1.2. Epidemiologie	pagina 16
1.3. Etiologie	pagina 17
1.4. Prognosticul și perspectiva pacienților cu ICC	pagina 18
1.5. Tratamentul multimodal al ICC	pagina 19
2. Fiziopatologia insuficienței cardiace cronice	pagina 21
2.1. Insuficiența cardiacă cronică – boală de organ – boală sistemică – boală neuroendocrină	pagina 21
2.1.1. Activarea sistemului nervos simpatic (SNS)	pagina 21
2.1.2. Activarea sistemului renină – angiotensină – - aldosteron (SRAA)	pagina 22
2.1.3. Sistemul peptidelor natriuretice	pagina 22
2.1.4. Modificările vasculare periferice	pagina 23
2.1.5. Rolul oxidului nitric (NO)	pagina 23
2.1.6. Remodelarea ventriculară stângă	pagina 24
2.2. Inflamația și stresul oxidativ	pagina 25
3. Diagnosticul insuficienței cardiace cronice	pagina 30
3.1. Diagnostic clinic	pagina 30

3.2. Diagnostic biologic	pagina 32
3.3. Diagnostic electrocardiografic	pagina 33
3.4. Diagnostic imagistic	pagina 33
4. Tratament	pagina 34
4.1. Tratamentul non-farmacologic	pagina 34
4.2. Tratamentul farmacologic	pagina 34
4.3. Tratamentul invaziv/chirurgical	pagina 40
II. Partea specială	pagina 41
Inflamația în insuficiența cardiacă cronică – corelații terapeutice	pagina 42
5.1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	pagina 42
5.2. Material și metodă	pagina 43
6. Statistică descriptivă	pagina 46
7. Statistică analitică – rezultate	pagina 49
7.1. Ipoteza 1	pagina 49
7.2. Ipoteza 2	pagina 67
7.3. Ipoteza 3	pagina 100
7.4. Ipoteza 4	pagina 117
8. Discuții	pagina 127
9. Concluzii și contribuții personale	pagina 131
Bibliografie	pagina 134

Lista cu abrevieri și simboluri

ACE-I – inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei I
AHA/ACC – American Heart Association/American College of Cardiology
ARB – blocați de receptori de angiotensină II
ARNI – inhibitori de neprilizină și blocați de receptori de angiotensină II
BB – beta-blocante
CRP – proteina C reactivă
ESC – European Society of Cardiology
FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng
HFpEF – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată
HFmrEF – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă
HFrEF – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă
hsCRP – proteina C reactivă hipersensibilă
IC – insuficiență cardiacă
ICC – insuficiență cardiac cronică
IL-- interleukina (1, 6, 8, 18, 33)
IMA – infarct miocardic acut
iNOS – oxid nitric sintetaza inductibilă
MPO – mieloperoxidază
MRA – antagoniști mineralocorticoizi
NO – Oxid nitric
SGLT2i – inhibitori de cotransportori de sodiu și glucoză de tip 2
SNS – sistemul nervos simpatic
SRAA – sistemul renina angiotensină aldosteron
TNF alpha – tumor necrosis factor alpha
VCI – vena cavă inferioară
VS – ventricul stâng
VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

Problema fundamentală

Această teză de doctorat a pornit din dorința de a studia o patologie extrem de prevalentă la nivel global, cu care întreaga comunitate medicală s-a confruntat de secole, dar pentru care ultimii ani au adus în arsenalul terapeutic noi clase medicamentoase foarte eficiente, ale căror mecanisme de acțiune nu sunt încă pe deplin deslușite.

Inflamația reprezintă răspunsul organismului față de agresiunea multifactorială, reprezentând mecanismul fiziologic de apărare al sistemului imunitar. Intensitatea acestei reacții în lanț implică multiple componente cu efecte nefavorabile asupra diverselor aparate, sisteme, organe. Bolile cronice cu evoluție progresivă, cu localizări diverse activează sistemul imunitar cu persistența răspunsului inflamator și astfel cu complicații locale și sistemice.

În cazul insuficienței cardiace inflamația cronică este pionul principal care prin mecanisme celulare și bioumorale produce stres oxidativ cu disfuncție cardiacă sistolică și diastolică. O serie de dovezi clinice și de laborator au evidențiat molecule biologice active care au efecte delecatorii cardiace și circulatorii printr-o multitudine de mecanisme și sisteme care produc remodelare cardiacă, această teorie purtând numele de model neurohormonal (1). În acesta sunt implicate sistemul nervos simpatic (SNS) activat în exces în IC (2) și sistemul renina angiotensină aldosteron (SRAA) care intră tardiv în acțiune. Prin stimularea receptorilor tip AT_1 (angiotensină 1) care determină vasoconstricție, stres, hiperproliferare și eliberare de catecolamine, și inhibarea receptorilor AT_2 (angiotensină 2), care determină vasodilatație și efect antiinflamator, în final se ajunge la rigidizare și remodelare ventriculară (3).

Există studii care arată corelații între nivelul crescut al markerilor proinflamatorii și numărul evenimentelor cardiovasculare (4). În HFpEF, nivelurile markerilor proinflamatorii sunt mai mari din cauza comorbidităților, cu dezechilibrul balanței nitrozo-redox (5). În HFrEF elementul incriminat este injuria miocardică, cu sinteză de citokine proinflamatorii.

Printre principalele citokine proinflamatorii implicate în fiziopatologia ICC se numără TNF alpha (tumor necrosis factor alpha), IL-1 (interleukina 1), IL-6 (interleukina 6), IL-8 (interleukina 8), IL-18 (interleukina 18), IL-33 (interleukina 33) (6–12).

Proteina C reactivă (CRP) este cea mai studiată proteină de fază acută, care participă în controlul ischemiei, în injuria tisulară miocardică prin activarea complementului (13). CRP este un factor de risc cardiovascular independent, fiind asociat cu creșterea numărului de

evenimente cardiovasculare și mortalitate de cauză cardiovasculară. Valorile >12 mg/L ale CRP se asociază cu un risc mare de mortalitate sau reinternare pentru decompensare în termen de 3 luni (14). O valoare $> 3,23$ mg/L se corelează cu ICC gravă, HFrEF și prevalență crescută de fibrilație atrială (15).

Decompensările determină suprastimularea sistemului imunitar și în timp deteriorarea severă a funcției cardiace. Multiple studii clinice care au contribuit la elaborarea ghidurilor de tratament și diagnostic, cu update-uri periodice au dus la clasificările recente, individualizând insuficiența cardiacă (IC) în 3 categorii: insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (HFpEF), insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă (HFmrEF) și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HFrEF). În ICC există o producție crescută de radicali liberi de oxigen, cu răspuns inflamator major și efect distructiv (16).

Prognosticul ICC s-a îmbunătățit considerabil în ultimii ani odată cu noile clase terapeutice conform studiilor, în ceea ce privește controlul simptomelor și al mortalității (17). Terapia antiremodelantă clasică cuprinzând: BB (beta-blocante), ACE-I (inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei I) / ARB (blocați de receptori de angiotensină II) și MRA (antagoniști mineralocorticoizi) a dovedit efecte de reducere a mortalității și riscului de respitalizare în cazul HFrEF. În cazul HFpEF, acestea nu au demonstrat rezultate similare.

Clasele noi studiate în cazul pacienților cu ICC (insuficiență cardiac cronică): ARNI (inhibitori de neprilizină și blocați de receptori de angiotensină II) și SGLT2i (inhibitori de co-transportori de sodiu și glucoză de tip 2) care au făcut obiectul a numeroase studii clinice randomizate și-au dovedit efectul în cazul HFrEF, prin reducerea riscului de mortalitate sau respiralizarea pentru decompensarea ICC. Dintre cele două noi clase, SGLT2i au arătat efecte similare și în cazul HFpEF, motiv pentru care reprezintă prima clasă de medicamente cu efect antiremodelant introdusă în ghidul ESC (European Society of Cardiology) pentru HFpEF (indicație I, nivel de evidență A). În cazul HFrEF, ghidul ESC prezintă indicație I, nivel de evidență A pentru: BB, ACE-I/ARB, MRA, SGLT2i și indicație I, nivel de evidență B pentru ARNI.

Efectele protective cardiovasculare ale acestor clase de medicamente antiremodelante sunt generate prin mai multe mecanisme, unele dintre acestea demonstrate, altele doar postulate și fiind încă în curs de cercetare. Prezentul studiu doctoral își propune să analizeze gradul de inflamație sistemică în cadrul pacienților cu ICC și modul în care aceasta este influențată de respectivele terapii medicamentoase.

Ipoteza principală este că intensitatea inflamației este mai mare pe măsură ce disfuncția cardiacă este mai severă. Astfel markerii de inflamație se corelează direct proporțional cu markerii de insuficiență cardiacă, iar sub efectul claselor noi de medicamente markerii de inflamație se vor reduce într-o măsură mai mare comparativ cu pacienții aflați doar sub terapie standard. Metodologia de lucru a constat în înrolarea unui număr de minimum 200 de pacienți cu insuficiență cardiacă în diverse stadii, din toate spectrele de fracție de ejeție, iar rezultatele sunt comparate cu cele din literatura de specialitate și ulterior discutate.

Obiectivele studiului

Acest studiu si-a propus să demonstreze dacă există un rol și în inhibarea răspunsului inflamator sistemic al acestor medicamente antiremodelante cardiace, și dacă prin acest efect se explică suplimentar rolul claselor farmacologice în ameliorarea funcției cardiace și în reducerea simptomelor pacienților.

Metodologia de cercetare

Selecția pacienților s-a realizat dintre pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică demonstrată prin context etiologic, examen fizic, electrocardiogramă și ecocardiografie, internați în Spitalul Clinic “Prof. Dr. Th. Burghel” pe o perioadă întinsă pe 3 ani: între ianuarie 2021 și martie 2023.

Studiul este unul de tip retrospectiv longitudinal, fiind preluați pacienți din toate spectrele de insuficiență cardiacă: HFrEF (ICC cu fracție de ejeție scăzută), HFmrEF (ICC cu fracție ejeție ușor redusă) și HFpEF (ICC cu fracție de ejeție păstrată). După momentul introducerii acestora în baza de date în programul Microsoft Excel, s-a format un lot de pacienți cu mai multe subgrupuri, care au fost analizate prin programul SPSS versiunea 26 (SPSS Inc, Chicago IL).

Subgrup A: pacienți cu ICC clasa B/C conform clasificării AHA/ACC, indiferent de spectrul de fracție de ejeție (FEVS) fiind în tratament cu una sau mai multe substanțe active din următoarele clase medicamentoase: beta-blocante (BB), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I (ACE-I) / blocați de receptori de angiotensină II (ARB), antagoniști de mineralocorticoizi (MRA).

Subgrup B: pacienți cu ICC clasa B/C conform clasificării AHA/ACC indiferent de spectrul de fracție de ejeție (FEVS) fiind în tratament cu una sau mai multe substanțe active din

următoarele clase medicamentoase: inhibitori ai cotransportorilor de sodiu și glucoză de tip 2 (SGLT2i) sau inhibitori de neprilizină / blocați ai receptorilor de angiotensină II (ARNI).

După prima evaluare, pacienții din lotul A au fost trecuți pe medicația adecvată conform ghidului de insuficiență cardiacă al ESC (European Society of Cardiology) din 2021, updatat în 2023, realizându-se astfel o încrucișare în terapie între timpii de evaluare.

Candidați la includerea în protocol sunt pacienții la care se confirmă prin criterii clinice, biologice și imagistice insuficiența cardiacă și care îndeplinesc următoarele criterii de includere:

- ICC de cauză non-valvulară clasa B/C AHA/ACC, clasa funcțională II-IV NYHA
- NT-proBNP > 125 pg/ml
- Dispnee +/- galop protodiastolic +/- jugulare turgescențe
- Subiecți cu vârste cuprinse între 18-90 de ani

Pentru acești pacienți urmând a se efectua mai departe investigații specifice.

Vom compara profilul inflamator al pacienților cu ICC în tratament cu ACE-I /ARB, BB, MRA și medicație simptomatică (diuretice) standard, cu al subiecților cu ICC în tratament cu ACE-I /ARB, BB, MRA, ARNI și SGLT2i și tratament simptomatic, la 2 momente de evaluare (T0, T1).

A fost inclus în studiu un număr total de 220 de pacienți cu IC, indiferent de fracția de ejeție. Distribuția pacienților în cadrul lotului, pe baza FE (fracție de ejeție redusă, fracție de ejeție redusă ușoară și fracție de ejeție conservată) a fost următoarea: 111 pacienți cu HFrEF, 23 pacienți cu HFmrEF și 86 pacienți cu HFpEF.

Toți pacienții au fost aliniați la prima vizită (T0) la terapia medicală conform ghidurilor de IC, în doza maxim tolerată, indiferent dacă aceasta a însemnat adăugarea tuturor terapiilor antiremodelare (BB, ARNI/ACE-I/ARB, MRA și SGLT2i), după fenotipul EF, sau creșterea dozei din clasele menționate anterior până la cea maxim tolerată.

După o mediană de 6 luni (T1) pacienții au fost reevaluați cu aceiași parametri, comparând evoluția între T0 și T1. Pentru 123 de cazuri, T1 a fost o reevaluare de rutină, în timp ce pentru 84 a doua evaluare a fost reprezentată de o decompensare a IC.

Una dintre limitările acestui studiu este reprezentată de faptul că în ciuda înrolării unui profil heterogen de pacienți, faptul că nu are randomizare poate să fi contribuit la scăderea puterii

statistice a rezultatelor. De asemenea, valoarea markerilor inflamatori ar fi putut fi influențată negativ de faptul că pentru 84 de pacienți a doua evaluare (T1) a fost în cursul unei decompensări acute a IC, în timp ce pentru ceilalți 123 aceasta a fost o evaluare de rutină. Markerii proinflamatori utilizați în studiu (CRP, VSH [viteza de sedimentare a hematiilor] și fibrinogen) ar fi putut fi, de asemenea, crescuți în mod fals de o altă comorbiditate care a fost decompensată la momentul evaluării. Totuși, înainte de începerea analizei, am exclus pacienții care prezentau la momentul înrolării o infecție, afecțiune semnalată de leucocitoză, leucociturie sau urocultură pozitivă.

Aprobarea comisiei de etică și consimțământul informat

Toți pacienții și-au exprimat consimțământul informat în scris pentru colectarea datelor și analiza statistică privind parametrii personali de sănătate notați în registrele medicale. Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și protocolul a fost aprobat de Comisia de etică a Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghele”. (București, România; aviz nr. 3641/2024).

Structura capitolelor

Teza este structurată în 9 capitole, partea generală cuprinde Capitolele 1, 2, 3 și 4, partea specială cuprinde Capitolele 5,6,7 și 8, iar Capitolul 9 este reprezentat de concluzii și contribuții personale.

Capitolul 1 prezintă un prolog despre ICC, prezentând date epidemiologice, etiologiile posibile, multitudinea opțiunilor terapeutice și prognosticul ICC. Reprezentând un sindrom clinic complex ce apare ca urmare a unei afectări structurale și/sau funcționale a capacității de ejeecție și/sau relaxare a ventriculului stâng, ICC necesită identificarea factorului determinant, întrucât multe etiologii beneficiază de tratament specific (18). Pentru un tratament în concordanță cu ghidurile ESC și AHA/ACC, este necesară definirea corectă și distincția pe baza fracției de ejeecție între fenotipurile de ICC. Cele 3 fenotipuri de ICC sunt: HFrEF (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă) cu FE (fracție de ejeecție) $\leq 40\%$, HFmrEF (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție ușor redusă) cu FE 41-49% și HFpEF (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată/prezervată) cu FE $\geq 50\%$. Din punct de vedere al studiilor observaționale epidemiologice efectuate în cazul pacienților spitalizați, aproximativ 50% din pacienții cu ICC au HFrEF, iar restul au HFmrEF sau HFpEF. Conform ESC Long-Term Registry, în rândul pacienților ambulatori cu

ICC: 60% prezintă fenotip de HFrEF, 24% HFmrEF, iar 16% HFpEF (19). Factorii de risc ce contribuie la instalarea sindromului de ICC sunt de natură cardiacă și extracardiacă. Printre factorii determinanți cardiaci se numără: boala cardiacă ischemică (sindromul coronarian acut sau sindromul coronarian cronic), valvulopatiile, aritmiile, cardiomiopatiile, miocarditele, endocarditele infecțioase/non-infecțioase, bolile endomiocardice (fibroza endomiocardică, eozinofilia endomiocardică), bolile pericardice (pericardita neoplazică, tuberculoasă, uremică și forma complicată - pericardita constrictivă) și cardiopatiile congenitale. Factorii de risc extracardiaci sunt reprezentați de: hipertensiune arterială, diabetul zaharat, sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO), bolile infecțioase sistemice (boala Chagas, infecție HIV, boala Lyme), bolile infiltrative (amiloidoza, sarcoidoza, determinările secundare neoplazice), bolile de depozit/tezurismoze (hemocromatoza, boala Fabry, boala Gaucher), bolile metabolice, bolile endocrine, bolile autoimune, patologiiile neuromusculare (distrofiile musculare, ataxia Friedreich), iatrogeni (radioterapie, medicamentoase: antracicline [doxorubicină], inhibitorii HER2 [trastuzumab], checkpoint inhibitori [nivolumab], inhibitori VEGF [bevacizumab], inhibitori de proteazomi [bortezomib], inhibitori RAF+MEK) (20).

În capitolul 2 sunt prezentate date despre fiziopatologia ICC, ca prototip de boală de organ – boală sistemică – boală neuroendocrină. O serie de dovezi atât de laborator, dar și clinice sugerează faptul că dezvoltarea și progresia ICC au la bază sintetizarea într-un nivel excesiv a unor molecule cu efect biologic activ. Aceste molecule determină, prin mecanism direct și indirect (implicând anumite căi de semnalizare intracelulare), efecte deleterii la nivelul cordului și circulației centrale și periferice. Multitudinea de mecanisme și sisteme ce implică astfel de molecule cuprinde: activarea sistemului nervos simpatic (SNS) și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) cu efecte în forțarea unui volum-bătaie adecvat în condiții de supraîncărcare volemică (retenție de sodiu și apă). Pe lângă aceste două mecanisme esențiale în generarea ICC, se mai alătură vasoconstricția arterială periferică și multitudinea de mediatori ai inflamației, parte a răspunsului inflamator sistemic din cadrul ICC. Toate aceste mecanisme sunt responsabile de remodelarea cardiacă ce apare în ICC. Această rețea complexă de molecule active biologic ce se sintetizează în cadrul ICC este reunită sub titulatura de model neurohormonal, fiind teoria actuală de generare a ICC (1) .

În același timp în subcapitolul 2.2. sunt prezentate citokinele proinflamatorii care fac parte din infiltratul inflamator cronic prezent în ICC. Deși activate la un nivel relativ redus în comparație

cu patologii infecțioase sau boli autoimune, bucla de feedback pozitiv care întreține această stimulare determină persistența inflamației cronice. Principalele citokine proinflamatorii sunt: TNF alpha, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, IL-33, MPO (mieloperoxidaze), iNOS (oxid nitric sintetaza inductibilă) și CRP (21,22).

Capitolul 3 include criteriile de diagnostic clinice, biologice și imagistice ale ICC (23–26).

Capitolul 4 include date despre tratamentul multimodal al ICC. Aceste principii de tratament includ măsuri non-farmacologice (regim igienico-dietetic, activitate fizică de intensitate ușoară-moderată de tip aerob), tratamentul farmacologic, tratament invaziv (electrofiziologic și/sau angiografic) și intervenții chirurgicale cardiovasculare (implantare de dispozitive de asistență mecanică a ventriculului și ultima formă în stadiile terminale – transplantul cardiac) (18). Clasele medicamentoase antiremodelante utilizate în HFrEF sunt reprezentate de BB, ACE-I/ARB, MRA, ARNI și SGLT2i, iar în cazul HFmrEF și HFpEF tratamentul este reprezentat de SGLT2i, singura clasă medicamentoasă recomandată pe tot spectrul de FE. La acestea se adugă tratamentul simptomatic reprezentat de diuretice (de ansă +/- tiazidice) (27,28) .

Subcapitolul 5.1. prezintă ipoteza cercetării și obiectivul studiului de cercetare doctorală.

Subcapitolul 5.2. este reprezentat de material și metodă, incluzând de asemenea metoda de analiză statistică, ce s-a efectuat în programul SPSS versiunea 26 (SPSS Inc, Chicago IL).

Capitolul 6 prezintă datele de statistică descriptivă ale studiului. Acesta a inclus un lot de 220 de pacienți dintre care: 111 au fost din fenotipul HFrEF, 23 din HFmrEF și 86 din HFpEF.

Capitolul 7 reprezintă rezultatele statisticii analitice, prezentate în tabele și figuri și explicate. Capitolul este compus din 4 subcapitole superpozate celor 4 ipoteze ale cercetării.

Subcapitolul 7.1. este reprezentat de Ipoteza 1, care a examinat dacă există o asocieră semnificativă statistic între markerii de insuficiență cardiacă (ICC) și cei de inflamație, mai precis dacă anumite variabile legate de insuficiența cardiacă sunt asociate cu reducerea markerilor de inflamație între T0 și T1. În vederea testării acestei ipoteze, markerii de inflamație folosiți au fost: CRP, VSH, și fibrinogen care au fost înregistrați la T0 și T1. Pentru evaluarea ICC au fost folosite simptome clinice, investigații biologice, cât și investigații imagistice.

În vederea eliminării efectului existenței unei surse de inflamație care ar putea altera asociațiile urmărite în cadrul acestei cercetări, s-a hotărât excluderea pacienților care au avut la T0

sau T1 valorile CRP, VSH și fibrinogen mai mari de valoarea (rotunjită) corespunzătoare mediei + 3 deviații standard. Mai precis, a fost folosit următorul criteriu de excludere: CRP mai mare de 100 mg/l, sau VSH mai mare de 120 mm/h, sau fibrinogen peste 700 mg/dl. Din totalul de 220 pacienți participanți, 13 pacienți au îndeplinit acest criteriu, luându-se în considerare excluderea lor din analize privind markerii de inflamație, precum și evoluția în timp a acestor markeri de la T0 la T1.

S-a observat o corelație semnificativă între dinamica CRP și prezența IMA în antecedentele pacienților și existența disfuncției diastolice de tip relaxare întârziată. În cazul VSH, s-a observat o corelație semnificativă cu prezența în cazul pacienților de anasarcă. Iar în cazul fibrinogenului s-a observat o corelație între dinamica acestui marker de inflamație și prezența cardiomiopatiei dilatative cu sau fără galop ventricular la examenul obiectiv.

Subcapitolul 7.2. (Ipoteza 2) a testat rolul medicației în asociere cu markerii de inflamație și cu parametrii clinici de insuficiență cardiacă. Mai precis, s-a testat dacă pacienții care au primit SGLT2i și/sau ARNI în combinație cu medicația standard au niveluri mai scăzute ale markerilor de inflamație la T1, comparativ cu pacienții care au primit doar medicația standard. S-a observat un rezultat marginal semnificativ în reducerea CRP între T0 și T1 în cazul pacienților care au primit ARNI și/sau SGLT2i. Comparativ, pacienții care nu au primit niciuna dintre aceste clase medicamentoase au avut o creștere a valorii CRP la momentul reevaluării. De asemenea pacienții care au primit SGLT2i au avut o reducere semnificativă statistic a valorii fibrinogenului între T0 și T1, în comparație cu celelalte clase medicamentoase.

Subcapitolul 7.3. (Ipoteza 3) a examinat dacă există diferențe între cele trei subgrupuri de insuficiență cardiacă (HFrEF, HFmrEF și HFpEF) în ceea ce privește dinamica în timp a markerilor de inflamație și a NT-proBNP, și în asociere cu tipul de medicație primit. Rezultatele au arătat că pacienții care nu au primit diuretice au beneficiat de o scădere a valorilor CRP indiferent de FE, în timp ce pacienții cu FE redusă și păstrată care au luat diuretice au avut valori crescute ale CRP la T1 față de T0. Pe baza mediilor estimate, s-a demonstrat că valorile fibrinogenului au scăzut la pacienții care au primit SGLT2i indiferent de tipul de FE, în timp ce pentru pacienții care nu au primit SGLT2i, valorile fibrinogenului au crescut în rândul pacienților cu HFpEF și au rămas aproximativ constante la pacienții cu HFrEF. În schimb, valoarea fibrinogenului a scăzut între evaluări la pacienții cu HFrEF care nu au primit diuretic, dar a crescut la cei care au primit. Totuși,

valoarea fibrinogenului a rămas aproximativ constantă în cazul pacienților cu HFmrEF care nu au primit diuretic, dar a scăzut la cei care au primit diuretic.

În subcapitolul 7.4., Ipoteza 4 a urmărit dacă au existat diferențe între diferite doze din medicația prescrisă la T0, în ceea ce privește impactul pe markerii de inflamație.

În cazul BB, a existat o dinamică diferită a valorii VSH între T0 și T1, la pacienții care au primit carvedilol în terapie. În cazul dozelor: mici (6,25 mg, de două ori pe zi) și medii (12,5 mg, de două ori pe zi) de carvedilol s-a observat o reducere a valorii VSH, în comparație cu pacienții care au primit doza mare (25 mg, de două ori pe zi), unde s-a observat o creștere a nivelului VSH. Nu au existat diferențe semnificative între dozele de BB în ceea ce privește dinamica CRP sau a fibrinogenului.

Pentru dozele de ACE-I, ARB și MRA, nu s-au identificat rezultate semnificative statistic în dinamica niciunui marker de inflamație (CRP, VSH, fibrinogen) între cele două momente de evaluare.

În cazul ARNI au fost obținute rezultate semnificative statistic în asociere cu dinamica valorii CRP între T0 și T1. În cazul pacienților care nu au primit ARNI sau au primit doza 24/26 mg (de două ori pe zi) valoarea CRP a crescut între T0 și T1. În schimb, în cazul pacienților care au primit doza de 49/51 mg (de două ori pe zi) sau 97/103 mg (de două ori pe zi) s-au observat reduceri semnificative statistic ale valorilor CRP în dinamică. Nu s-au observat rezultate semnificative pentru corelația dintre doza de ARNI și dinamica VSH sau fibrinogenului.

În cazul SGLT2i nu s-au obținut rezultate semnificative în asociere cu dinamica valorii CRP, VSH sau fibrinogen.

Capitolul 8 cuprinde discuții ce compară rezultatele cercetării prezente și alte studii din literatura de specialitate.

În acest studiu o tendință de reducere a nivelurilor medii ale CRP a fost observată la pacienții care au primit în schema terapeutică a IC atât ARNI, cât și SGLT2i (dar cu semnificație statistică doar marginală, $p=0,054$). Dimpotrivă, o creștere a valorilor medii CRP a fost observată la pacienții care nu au primit ARNI și/sau SGLT2i.

În ceea ce privește nivelurile serice de fibrinogen, am observat o reducere semnificativă a nivelurilor fibrinogenului în cazul pacienților care au primit SGLT2i ($p=0,022$), dar și o creștere semnificativă după tratamentul diuretic ($p=0,011$).

Conform unui review sistematic și unei meta-analize, SGLT2i a condus spre o reducere a inflamației în cazul studierii unor animale de laborator, scăzând nivelurile IL-6, CRP și TNF alfa (29).

Un alt studiu realizat de Benedikt et. al (2023) a evaluat pacienții care au suferit un infarct miocardic acut, observând impactul SGLT2i (empagliflozin) asupra biomarkerilor inflamatori. Aceasta a fost o analiză post-hoc a trialului EMMY. Studiul a arătat o reducere a nivelurilor hsCRP (proteina C reactivă hipersensibilă) și IL6 după 26 de săptămâni de urmărire, dar fără a atinge semnificație statistică între empagliflozin și grupul placebo (valorile p fiind de 0,52, respectiv 0,65) (30,31).

Aceste rezultate sunt similare cu tendința de scădere a valorilor CRP după tratamentul cu SGLT2i, între T1 și T0 în studiul nostru, dar în acest caz rezultatul a fost doar marginal semnificativ, p fiind 0,054.

ARNI a fost, de asemenea, studiat pentru efectul său antiinflamator la pacienții cu insuficiență cardiacă. Goncalves et. al, a evaluat efectul ARNI asupra nivelurilor CRP. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a valorii CRP după 6 luni de tratament ($p=0,014$) (32).

În studiul nostru, pacienții care au primit doar ARNI din cele 3 subgrupe (pacienți tratați numai cu ARNI, numai cu SGLT2i sau ambele) au avut cea mai mare reducere a CRP, în comparație cu pacienții care nu au primit ARNI și/sau SGLT2i.

În Ipoteza 4, cercetarea noastră a evaluat efectele BB, ACE-I, ARB, MRA, SGLT2i și ARNI asupra a 3 markeri intens utilizați ai inflamației sistemice nespecifice (CRP, VSH și fibrinogen) în practica clinică. Am comparat doze diferite ale fiecărei substanțe active din acele clase de medicamente și apoi am trecut la compararea substanțelor active intra-clasă, între ele, pentru a observa efectele acestora asupra dinamicii biomarkerilor inflamatori.

Din clasa de beta-blocante, carvedilolul a atins o reducere semnificativă a nivelului VSH de la T0 la T1 ($p=0,049$). Dinamica VSH a fost diferită pentru fiecare doză de carvedilol: la doza mică (6,25 mg, de două ori pe zi), valorile VSH au scăzut de la 33,70 mm/h la 18,39 mm/h; iar pentru doza de 12,5 mg (de două ori pe zi), valorile VSH au scăzut cel mai mult, de la 22,58 mm/h la 7,59

mm/h. Cu toate acestea, pentru doza de 25 mg (de două ori pe zi), valorile VSH au crescut ușor, de la 16,78 mm/h la 20,31 mm/h.

Într-o subanaliză a studiului BRIGHT-D, două beta-blocante, bisoprolol și carvedilol, au redus nivelul hsCRP, primul având un efect mai mare (de la 3,35 ng/ml la 2,69 ng/ml, $p=0,001$) în comparație cu carvedilolul (de la 3,38 ng/ml la 2,85 ng/ml, $p=0,047$) (33). Aceeași concluzie a fost obținută și de Bagatomo et. al, într-un alt studiu (34).

Jenkins et. al, a demonstrat o reducere a nivelului CRP la pacienții cu IC de etiologie ischemică care au primit BB, în comparație cu cei care nu au primit (-1,2 mg/l nivel mediu CRP pentru grupul BB, $p<0,001$) (35).

În cercetarea noastră, în care 170 de pacienți au avut în tratament BB (115-metoprolol succinat, 18 bisoprolol, 37 carvedilol) niciun BB nu a influențat CRP și nivelurile de fibrinogen.

Cu toate acestea, carvedilolul a atins o reducere semnificativă a nivelurilor VSH de la T0 la T1 ($p=0,049$), efect observat în dozele mici (6,25 mg, de două ori pe zi) și medii (12,5 mg, de două ori pe zi).

Un studiu realizat de Goncalves et. al, evaluând pacienții cu IC care au primit ARNI, a demonstrat o reducere semnificativă a nivelurilor CRP (de la 2,5 mg/l la 2,2 mg/l, $p=0,014$) (32).

De asemenea, în studiul nostru, pacienții care au primit ARNI ($N=30$) au avut o scădere semnificativă statistic a nivelurilor CRP față de momentul inițial ($p=0,004$). Acest rezultat a fost obținut la subgrupul de pacienți cu doze medii (49/51 mg, de două ori pe zi; $N=17$ pacienți) și mari (97/103 mg, de două ori pe zi; $N=7$ pacienți), în timp ce la subgrupul de pacienți cu doză mică (24/26 mg, de două ori pe zi; $N=6$ pacienți) s-a observat un efect opus, de ușoară creștere a CRP.

În ceea ce privește clasa SGLT2i, o meta-analiză care a evaluat efectul antiinflamator al SGLT2i asupra CRP în modele experimentale, a evidențiat o reducere a nivelurilor CRP (reducere medie de -2,17 mg/l; [IC 95%; -2,80 mg/l până la -1,53 mg/l]) (29). O reducere a valorii CRP a fost observată și de Wang et. al, într-un studiu pe pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cărora li s-a administrat SGLT2i (36).

În studiul nostru, 33 de pacienți au avut ca parte a tratamentului un SGLT2i (31-dapagliflozin și 2 empagliflozin). Totuși, nu s-a observat nici o scădere semnificativă a valorilor CRP, ESR sau fibrinogenului între T0 și T1.

Concluzii

Terapia medicamentoasă studiată s-a bazat pe ghidurile ESC de tratament ale ICC din 2021, updatat în 2023 și pe ghidul AHA/ACC din 2022. Acestea au ca indicație clase de medicamente antiremodelante cu efect în reducerea mortalității și a riscului de respitalizare. De asemenea, în ghid sunt incluse cu nivel de evidență C și diureticele, ca terapie simptomatică, reducând congestia.

1. Din punct de vedere al magnitudinii inflamației, analizată comparativ între fenotipurile de ICC (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) s-a observat o corelație între CRP, VSH și fibrinogen, și HFmrEF. Acest subgrup de pacienți a fost urmat de cei din fenotipul HFpEF, în timp ce pacienții cu HFrEF au avut valorile cele mai mici ale CRP, VSH și fibrinogen. În schimb, în cazul pacienților cu decompensare a ICC, cei catalogați cu fenotipul HFmrEF au avut profilul cel mai stabil al tuturor markerilor de inflamație (creșterea cea mai mică la reevaluare, față de T0) în comparație cu HFpEF și HFrEF.

2. Dintre beta-blocantele evaluate, bisoprolol și metoprolol nu au reușit să atingă un rezultat semnificativ în impactul pe valoarea CRP, VSH sau fibrinogen.

3. În cazul carvedilolului, dozele de 6,25 mg (de două ori pe zi) și cea de 12,5 mg (de două ori pe zi) s-au corelat cu o reducere a valorii VSH ($p=0,049$). Pentru doza de 25 mg (de două ori pe zi), respectiv în cazul pacienților care nu au primit carvedilol s-a observat o creștere a valorii VSH la reevaluare.

4. ACE-I, ARB sau MRA nu s-au corelat cu modificări semnificative ale valorilor CRP, VSH sau fibrinogen între evaluări.

5. ARNI s-a corelat cu o reducere a valorii CRP ($p=0,004$) în dozele de 49/51 mg (de două ori pe zi) și 97/103 mg (de două ori pe zi). În cazul dozei de 24/26 mg (de două ori pe zi) de sacubitril/valsartan și al pacienților care nu au primit ARNI s-a observat o creștere a CRP.

6. Există o tendință de reducere a valorii CRP la pacienții care primesc ARNI și/sau SGLT2i.

7. SGLT2i s-au corelat cu o reducere semnificativă statistic a nivelului fibrinogenului în dinamică ($p=0,022$), în timp ce diureticele s-au corelat cu o creștere a nivelului fibrinogenului în dinamică.

8. Respectarea indicațiilor ghidului de ICC prevalează în orice moment al evoluției patologiei, având ca țintă atingerea dozelor maxim tolerate, pentru un efect de asemena maximal.

Contribuțiile personale

1. Studiarea lucrărilor din literatura de specialitate, identificând datele ce subliniază participarea citokinelor proinflamatorii și ale markerilor de inflamație din ICC. Am trasat o imagine de ansamblu coroborând datele și sintetizând impactul markerilor de inflamație asupra cardiomiocitelor.

2. Examinarea unei posibile asocieri semnificative statistic între markerii de insuficiență cardiacă (ICC) și cei de inflamație. În acest scop am evaluat corelația dintre dinamica (CRP, VSH și fibrinogen) și datele clinice, paraclinice și imagistice de IC.

3. Cercetarea efectului noilor clase medicamentoase antiremodelante (ARNI și SGLT2i) asupra inflamației sistemice în comparație cu clasele medicamentoase antiremodelante clasice (BB, ACE-I, ARB, MRA) și de asemenea cu diureticele și statinele.

4. Examinarea existenței unor posibile diferențe între cele 3 fenotipuri de IC (HFrEF, HFmrEF și HFpEF) în ceea ce privește dinamica în timp a markerilor de inflamație și a NT-proBNP. Ulterior am evaluat dacă reducerea inflamației sistemice de către substanțele active antiremodelante se realizează diferit în funcție de fenotipul de ICC.

5. Urmărirea posibilei diferențe între dozele din medicația prescrisă la momentul înrolării, în ceea ce privește impactul pe markerii de inflamație și dacă reducerea valorii markerilor de inflamație se realizează liniar (cu cât doza de substanță activă este mai mare, reducerea markerilor este mai importantă).

6. Analiza statistică a rezultatelor din studiul nostru, relevă faptul că medicația clasică antiremodelantă împotriva ICC (BB, ACE-I/BRA, MRA) însoțită de simptomatice (diuretice) nu a redus semnificativ statistic inflamația sistemică. În schimb, noile clase de medicamente antiremodelante din ghidul de ICC (ARNI +/- SGLT2i) au arătat un trend important de reducere a markerilor de inflamație, cu rezultate marginal semnificative ($p=0,054$), atât în monoterapie, cât și în terapia combinată.

Bibliografie

1. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2017 Dec 12 [cited 2023 Nov 6];14(1):30–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27708278/>
2. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Jul 28 [cited 2023 Nov 6];54(5):375–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19628111/>
3. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F. Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin--within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Nov 6];105(6–7):373–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22800722/>
4. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor Necrosis Factor- α and Tumor Necrosis Factor Receptors in the Failing Human Heart. *Circulation* [Internet]. 1996 Feb 15 [cited 2023 Nov 6];93(4):704–11. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.93.4.704>
5. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Jul 23 [cited 2023 Nov 6];62(4):263–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684677/>
6. Satyajeet S Rathi, Yan-Jun Xu, Naranjan S Dhalla. Experimental and Clinical Cardiology. 2002 [cited 2023 Nov 6]. p. 146–50 Mechanism of cardioprotective action of TNF- α in the isolated rat heart - PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649239/>
7. Szekely Y, Arbel Y. A Review of Interleukin-1 in Heart Disease: Where Do We Stand Today? *Cardiol Ther* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Nov 6];7(1):25–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29417406/>
8. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1998 Feb [cited 2023 Nov 6];31(2):391–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9462584/>
9. De Gennaro L, Brunetti ND, Montrone D, De Rosa F, Cuculo A, Di Biase M. Subacute inflammatory activation in subjects with acute coronary syndrome and left ventricular dysfunction. *Inflammation* [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Nov 6];35(1):363–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21487907/>
10. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Lesèche G, Chvatchko Y, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2023 Dec 8];104(14):1598–603. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/11581135>

11. Segiet OA, Piecuch A, Mielańczyk Ł, Michalski M, Nowalany-Kozielska E. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Nov 6];22(6):287–99. Available from: <https://doaj.org/article/c4dc4ee1851a44a5b973337f4bb251d6>
12. Pollheimer J, Bodin J, Sundnes O, Edelmann RJ, Skånland SS, Sponheim J, et al. Interleukin-33 drives a proinflammatory endothelial activation that selectively targets non-quiescent cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Nov 6];33(2). Available from: <http://atvb.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/ATVBAHA.112.253427/-/DC1>.
13. Sheriff A, Kayser S, Brunner P, Vogt B. C-Reactive Protein Triggers Cell Death in Ischemic Cells. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Feb 10 [cited 2023 Nov 6];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679775/>
14. Michelucci A, Ricciardi G, Sofi F, Gori AM, Pirolo F, Pieragnoli P, et al. Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2023 Dec 9];13(3):207–10. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/17448418>
15. Torzewski J, Fan J, Schunkert H, Szalai A, Torzewski M. C-reactive protein and arteriosclerosis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 9];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24976688/>
16. Tziomalos K, Hare JM. Role of xanthine oxidoreductase in cardiac nitroso-redox imbalance. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2023 Nov 6];14(1):237–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273066/>
17. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Nov 6];175(6):996–1004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895156/>
18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 21 [cited 2024 Apr 17];42(36):3599–726. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
19. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Nov 6];19(12):1574–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386917/>
20. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2023 Nov 6];392(10159):1789–858. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496104/>

21. Reina-Couto M, Vale L, Carvalho J, Bettencourt P, Albino-Teixeira A, Sousa T. Resolving Inflammation in Heart Failure: Novel Protective Lipid Mediators. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2016 Jul 12 [cited 2023 Nov 6];17(10):1206–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721409/>
22. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, Silva-Pereira C, Albino-Teixeira A, Sousa T. Inflammation in Human Heart Failure: Major Mediators and Therapeutic Targets. *Front Physiol* [Internet]. 2021 Oct 11 [cited 2023 Nov 6];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34707513/>
23. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Nov 6];12(5):423–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20354029/>
24. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2011 Jul 8 [cited 2023 Nov 6];4(5):628–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21743005/?tool=EBI>
25. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Soci. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Nov 6];24(3):229–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21338862/>
26. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2010 [cited 2023 Nov 6];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118531/>
27. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2023 Nov 6];145(18):E895–1032. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363499/>
28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Apr 17];44(37):3627–39. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

29. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis K, et al. The impact of SGLT2 inhibitors on inflammation: A systematic review and meta-analysis of studies in rodents. *Int Immunopharmacol*. 2022 Oct 1;111:109080.
30. Benedikt M, Mangge H, Aziz F, Curcic P, Pailer S, Herrmann M, et al. Impact of the SGLT2-inhibitor empagliflozin on inflammatory biomarkers after acute myocardial infarction – a post-hoc analysis of the EMMY trial. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 May 3];22(1):1–11. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-023-01904-6>
31. Tripolt NJ, Kolesnik E, Pferschy PN, Verheyen N, Ablasser K, Sailer S, et al. Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction—The EMMY trial. *Am Heart J*. 2020 Mar 1;221:39–47.
32. Goncalves AV, Pereira-da-Silva T, Galrinho A, Rio P, Branco LM, Soares R, et al. C-reactive protein reduction with sacubitril-valsartan treatment in heart failure patients. *Am J Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 17];10(3):174. Available from: [/pmc/articles/PMC7486532/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31444140/)
33. Toyoda S, Haruyama A, Inami S, Arikawa T, Saito F, Watanabe R, et al. Effects of carvedilol vs bisoprolol on inflammation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Apr 17];75(2):140–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31444140/>
34. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Kohno T, Yoshizawa A, Anzai T, Meguro T, et al. Effects of beta-blocker therapy on high sensitivity c-reactive protein, oxidative stress, and cardiac function in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* [Internet]. 2007 Jun [cited 2024 Apr 17];13(5):365–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602983/>
35. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson I V., Brooks NH. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2002 [cited 2024 Apr 17];112(4):269–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11893365/>
36. Wang D, Liu J, Zhong L, Li S, Zhou L, Zhang Q, et al. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on biomarkers of inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 11;13:1045235.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. Articol tip review: **“Inflammation in Heart Failure—Future Perspectives”**
Journal of Clinical Medicine (revistă indexată ISI; IF-3,9) 2023, 12(24), 7738;
<https://doi.org/10.3390/jcm12247738> (Q2 – capitolul 4, pag 34-39)

Arvunescu, A.M.; Ionescu, R.F.; Cretoiu, S.M.; Dumitrescu, S.I.; Zaharia, O.; Nanea, I.T. Inflammation in Heart Failure—Future Perspectives. Journal of Clinical Medicine (revistă indexată ISI; IF-3,9) 2023, Vol. 12 (24), 7738; doi:10.3390/JCM12247738

2. Articol original: **“Guideline-Optimised Treatment in Heart Failure—Do Higher Doses Reduce Systemic Inflammation More Significantly?”** Journal of Clinical Medicine (revistă indexată ISI; IF-3,9) 2024, 13(11), 3056;
<https://doi.org/10.3390/jcm13113056> (Q2 – capitolul 7.4, pag 117-127)

Arvunescu, A.M.; Ionescu, R.F.; Dumitrescu, S.I.; Zaharia, O.; Nanea, I.T. Guideline-Optimised Treatment in Heart Failure—Do Higher Doses Reduce Systemic Inflammation More Significantly? Journal of Clinical Medicine (revistă indexată ISI; IF-3,9) 2024, 13(11), 3056; doi:10.3390/jcm13113056

3. Articol original: **„The real-world anti-inflammatory effect of SGLT2i in patients with chronic heart failure”** Journal of Medicine and Life 2025, 18(2), 155-164; doi: 10.25122/jml-2025-0011; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11932508/> (capitolul 7.3, pag 110-116)

Arvunescu, A.M.; Ionescu, R.F.; Dumitrescu, S.I.; Zaharia, O.; Nanea, I.T. The real-world anti-inflammatory effect of SGLT2i in patients with chronic heart failure. *Journal of Medicine and Life* 2025, 18(2), 155-164; doi:10.25122/jml-2025-0011;