

EVALUAREA
 EFECTELOR TRATAMENTULUI
 CU NEBIVOLOL ASUPRA PARAMETRIILOR
 DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE ȘI STRESULUI
 OXIDATIV DUPĂ ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ

Lilia SIMIONOV,
 IMSP Institutul de Cardiologie

Summary

Evaluate the effects of treatment with nebivolol on the parameters of endothelial dysfunction and oxidative stress in the in the precious and belated period after the coronary angioplasty

Currently, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCI) is an effective treatment for ischemic heart disease, but has a traumatic impact due to mechanical injury of the vascular endothelium. Postangioplasty vascular injury is followed by degradation and decrease of the bioavailability of nitric oxide (NO). Tangential to the endothelial dysfunction, oxidative stress is increasing its activity. The aim of the study was to evaluate the effects of treatment with nebivolol on the serum level of biomarkers – nitric oxide, superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA). The study included 42 patients with stable angina pectoris undergoing PCI who were administered 5 mg nebivolol associated with conventional care and dual antiplatelet therapy. Patients were evaluated preprocedural, postprocedural (24 hours) every 1, 3, 6, 12 months after PCI.

The interval of 3, 6, 12 months after PCI in patients treated with nebivolol has determined statistically significant values in NO serum level that excess the level of the same biomarker measured at the reference pattern. Serum concentration SOD is still growing during treatment with nebivolol. The serum level of MDA is belittling, registering statistically significant values at the stage of 3 months. The survey results reveal a new opportunity of nebivolol administration of patients with stable angina pectoris undergoing PCI, due to the vasodilators properties of the medicament and confirmed through the increase of the NO bioavailability and antioxidant effects validated by reducing the serum level of MDA and elevation of serum SOD activity.

Keywords: endothelial dysfunction, nitric oxide, oxidative stress, percutaneous coronary intervention, nebivolol

Резюме

Воздействие лечения небивололом на параметры эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в ранние и поздние периоды после коронарной ангиопластики

В настоящее время коронарная ангиопластика является эффективным методом лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но имеет травматический эффект из-за механической травмы сосудов. Повреждение эндотелия сосудов ведет к деградации и снижению биодоступности оксида азота. Параллельно дисфункции эндотелия возрастает активность окислительного стресса. Целью исследования было оценить влияния небиволола на параметры эндотелиальной дисфункции – оксида азота (NO) и окислительного стресса: супероксиддисмутазы (СОД) и малонового диальдегида (МДА). В исследование были включены 42 пациентов со стабильной стенокардией, которые принимали 5 мг небиволола, параллельно они принимали двойную антитромбоцитарную терапию. Пациенты были обследованы перед и после ангиопластики (24 часа), а также через 1, 3, 6, 12 месяцев после процедуры.

На фоне лечения небивололом уровень NO вырос, достигнув 3, 6, 12 месяцев статистически значимые значения, которые превысили уровень NO измеренный в контрольной группе, также повысилась иконцентрация СОД, в то же время уровень малонового диальдегида снизился, в 3 месяца были определены статистически значимые значения. Результаты исследования показывают новые возможности применения небиволола у пациентов со стабильной стенокардией, которые перенесли ангиопластику, так как препарат увеличивает биодоступность NO, а также подавляет окислительный стресс путем снижения МДА и повышения в сыворотке крови активности СОД.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, оксид азота, окислительный стресс, коронарная ангиопластика, небиволол

Introducere

Actualmente, angioplastia coronariană transluminală percutanată (intervenția coronariană percutanată, PCI) este o metodă relativ nouă și eficientă de tratament al cardiopatiei ischemice (CPI), ameliorând prognosticul și calitatea vieții pacienților coronarieni, dar are un impact traumatic din cauza leziunii mecanice a endoteliului, provocate de manevra de implantare a stentului, însoțită de episoade scurte de ischemie. Denudarea endoteliului vascular este urmată de degradarea și micșorarea biodisponibilității oxidului nitric (NO) sau "endothelium-derived relaxing factor" (EDRF) și creșterea biodisponibilității substanțelor vasoconstrictoare. Această situație caracterizată prin crearea unui dezechilibru între factorii de relaxare, în particular al NO și cei de contracție vasculară, este definită ca *disfuncție endotelială* [6].

Oxidul nitric este cel mai puternic vasodilatator la nivel endotelial, secreția endotelială de NO este catalizată de NO-sintaza izoformă endotelială (eNOS), aceasta trans-

formă aminoacidul L-arginina în L-citrulină și NO în prezența a două cosubstraturi: NADPH și oxigenul molecular. Activitatea eNOS este strâns corelată (cuplată) cu cinci cofactori importanți: BH4 (tetrahidrobiopterina), FAD, FMN, calmodulina și hemul [3].

NO sintetizat este o moleculă mică, lipsită de sarcină electrică, ceea ce îi permite să difuzeze rapid prin membranele biologice și să intervină într-o serie de procese fiziologice sau patologice, în pofida timpului său de viață scurt (mai puțin de 5 secunde). Traversând membrana plasmatică, NO își asumă rolul de mesager în transmiterea semnalului intercelular, totodată acționează ca parte componentă a sistemului efector intracelular [13].

NO difuzează din endoteliul vascular în celulele musculaturii netede, manifestându-și efectele, care sunt deosebit de complexe. Astfel, NO determină relaxarea celulelor musculare netede, prin activarea guanilat ciclazei și creșterea 3', 5'-guanozin monofosfatului ciclic (GMPc) intracelular, cu reducerea disponibilului de calciu în citozol și instalarea vasodilației dependente de endoteliu [5]. cGMP determină intracelular activarea proteinkinazelor cGMP-dependente (de ex., proteinkinaza G), fosforilarea unor proteine reglatoare și modularea funcției unor canale ionice [12, 22].

Un alt aspect important al acțiunii NO se referă la scăderea motilității celulelor netede vasculare (inhibarea proliferării și migrării celulelor musculare netede), fiind stopată formarea de neointimă indusă prin lezarea vasculară asociată PCI. Expansiunea neointimei reprezintă principala cauză a restenozei.

Difuzia luminală a oxidului nitric îi conferă un spectru larg de acțiuni, care se manifestă prin menținerea integrității vasculare: alterarea adeziunii endoteliale a plachetelor, a monocitelor sau a leucocitelor; inhibarea agregării plachetare la nivel vascular; inhibarea proprietăților fibrotice ale angiotensinei II și endotelinei I; suprimarea factorului de transcripție nuclear cu rol pro-inflamator (NF-κβ). Sinteza și eliberarea NO de către celulele endoteliale pot fi stimulate de un șir de mediatori neuroendocrini, cum ar fi: bradikina, acetilcolina, substanța P, dar și de factori mecanici: stresul de „foarfecă” [2].

Micșorarea biodisponibilității NO poate fi cauzată de mai mulți factori: blocarea cofactorilor necesari sintezei de eNOS, scăderea producției de eNOS, degradarea sau inactivarea în exces a NO de către speciile reactive de oxigen (SRO). Creșterea stresului oxidativ reprezintă principala cauză a scăderii biodisponibilității NO în bolile cardiovasculare [15]. Majorarea producției SRO poate declanșa o decuplare a eNOS, prin oxidarea BH4 (tetrahidrobiopterinei) și creșterea NADH/NADPH. În consecință, electronii sunt redirecționați către O₂ (și nu către L-arginină), formându-se superoxidul (O₂⁻). La rândul său, su-

peroxidul (O₂⁻) consumă NO, formând peroxinitrit (ONOO⁻), astfel anionul superoxid este principalul radical care anihilează NO, neutralizându-i capacitatea vasodilatatoare și antiagregantă plachetară (deoarece, odată cu pierderea integrității endoteliale, matricea subendotelială trombogenă este expusă plachetelor circulante și factorilor coagulării) [18]. Deficitul de NO bioactiv indus atât de scăderea sintezei NO, cât și de inactivarea sa de către SRO este asociat cu intensificarea activității substanțelor vasoconstrictoare. Endotelinele (ET-1, ET-2 și ET-3) sunt polipeptide sintetizate de endoteliu, care induc vasoconstricție prelungită, spre deosebire de factorii vasodilatatori, care au acțiuni de scurtă durată. Aceste polipeptide mai posedă efect proliferativ asupra celulelor musculare netede și induc remodelarea vasculară prin intermediul unor receptori celulari specifici (ET-A și ET-B). Secreția lor este stimulată de trombină, adrenalină, angiotensina II.

Paralel cu disfuncția endotelială are loc creșterea activității stresului oxidativ (SO). SO este definit prin producția sporită de specii reactive ale oxigenului și suprimarea sistemului de apărare antioxidantă. Sistemele enzimatice responsabile de eliberarea SRO sunt reprezentate de sintetaza endotelială a NO disfuncțională (decuplată), NADPH oxidazele și xantinoxidaza, dar mecanismul major al disfuncției endoteliale se consideră producția crescută de SRO la nivel mitocondrial.

Recent au fost identificate monoaminoxidazele (MAO) – enzime localizate la nivelul membranei mitocondriale externe, reprezentate prin două izoforme, A și B, ca surse potențiale de SRO în patologia cardiovasculară [17]. MAO sunt responsabile de dezaminarea oxidativă a aminelor vasoactive, fiind implicate în producerea leziunilor la nivel cardiac. Aceste enzime mitocondriale contribuie, prin generarea peroxidului de hidrogen (H₂O₂), la limitarea formării oxidului nitric [20].

Totuși, sursa principală de SRO se consideră disfuncția lanțului respirator de la nivelul membranei mitocondriale interne [17]. Transferul de electroni prin lanțul respirator este cuplat de generarea unui gradient transmembranar chemiosmotic protonic (H⁺), care conduce la generarea celulară a ATP (adenozin 5 trifosfat). Creșterea donatorilor de electroni, cum ar fi NADH, care generează un potențial înalt mitocondrial membranar, inhibă transportul de electroni către complexul III al lanțului respirator. Transportul electronilor este decuplat de fosforilarea oxidativă, rezultând generarea insuficientă de ATP și transferul crescut de electroni către oxigenul molecular, formându-se superoxidul și alți radicali liberi. SRO includ radicali liberi ai oxigenului: superoxid (O₂⁻), hidroxil (OH[·]), peroxil, alcoxil, hidroxiperoxid, dar și nonradicali derivați din oxigen: peroxid de

hidrogen, acid hipocloros, peroxinitritul. Un radical liber conține unul sau mai mulți electroni nepereche, ce le conferă un grad variabil de reactivitate, dependent de structura chimică, și își manifestă acțiunea oxidativă extrem de agresivă asupra tuturor tipurilor de biomolecule – ADN, proteine, carbohidrați, lipide – și asupra metabolismului celular [11].

Generarea sporită a speciilor reactive ale oxigenului determină epuizarea sistemului de apărare antioxidantă, care are mai multe componente. Sistemele endogene de apărare antioxidantă enzimatică sunt reprezentate de următoarele enzime: superoxid-dismutaze (SOD), catalaze, glutatation peroxidaze. SOD reprezintă enzima care asigură transformarea anionului superoxid (radical liber de oxigen, foarte agresiv) în peroxid de hidrogen (mult mai neofensiv), astfel fiind recunoscută ca enzimă-cheie a sistemului antioxidant. Această enzimă este cunoscută sub trei forme: 1 – intracelulară, 2 – intramitocondrială, 3 – extracelulară sau interstițială.

Dat fiind faptul că miocardul produce cele mai mari cantități de radicali liberi de oxigen, cordul este cel mai bogat organ în SOD. Micșorarea cantitativă a SOD față de nivelul de referință denotă compromiterea sistemului antioxidant și activarea stresului oxidativ. Reducerea SOD este însoțită cu de creșterea dialdehidei malonice, biomarker specific al sistemului prooxidant, care reprezintă produsul peroxidării lipidelor. Dialdehida malonică (DAM) este precursorul hidroperoxidului tardiv, se formează în celule, în spațiul intercelular, dar a fost identificată și în trombocite. Creșterea nivelului circulant față de valoarea de referință semnifică amplificarea stresului oxidativ.

Stresul oxidativ contribuie la progresarea disfuncției endoteliale și la promovarea inflamației vasculare. Aceste elemente formează un cerc vicios, fiind responsabile de repercusiunile patologice postangioplastie, în special induc riscul apariției diferitor complicații cardiovasculare majore.

Pornind de la aceste premise, au fost testate diferite tratamente antioxidante la pacienții cu cardiopatie ischemică, cu scopul de a reduce stresul oxidativ și pentru a restabili funcția endotelială, dar rezultatele au fost în general descurajante, înregistrându-se rezultate pozitive doar la administrarea probucolului. De asemenea, au fost evaluate clase de medicamente care cresc biodisponibilitatea NO și inactivează SRO. Acestea includ: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC); inhibitorii receptorilor de angiotensină; unele Ca- blocante, cum ar fi lercanedipina; statinele, dar și unele β -blocante: nebivololul și carvedilolul. IEC inhibă NADPH-oxidaza, atât prin acumulare de bradikinină, cât și prin efect antioxidant direct. Efectul pozitiv al IEC asupra funcției endoteliale la pacienții cu boală ischemică

coronariană (BCI) a fost demonstrat pentru ramipril în studiul HOPE, pentru perindopril în studiul EUROPA, pentru quinapril în studiul BANFF [1, 4, 7, 8].

Există date care arată că administrarea inhibitorilor receptorilor de angiotensină blochează acțiunea angiotensinei 2, cu reducerea factorilor de stres oxidativ, și activează receptorii T2, cu stimularea eliberării de NO via bradikinină, îmbunătățind semnificativ funcția endotelială la pacienții hipertensivi, dislipidemici sau cu BCI [9].

Din grupul preparatelor Ca-blocante, doar lercanedipina a acumulat dovezi clinice care-i confirmă acțiunea antioxidantă [21].

Statinele și-au dovedit eficiența în ameliorarea DE prin multiple mecanisme: inhibă activitatea inhibitorului 1 al activatorului de plasminogen (PAI-1), a factorului tisular și a factorilor de creștere; scad proliferarea și migrarea celulelor musculare netede și oxidarea intraintimală a particulelor de LDL, cresc concentrația de eNOS [24, 25].

Carvedilolul este un β -blocant care ameliorează funcția endotelială probabil prin acțiunea sa antioxidantă [16]. Spre deosebire de carvedilol, nebivololul este un β -blocant ultracardioselectiv de generația a treia, cu afinitate pentru receptorii β_1 adrenergici și neutralitate asupra receptorilor α ; de asemenea este înzestrat cu proprietăți antioxidante și vasodilatatoare. Nebivololul este constituit din 2 enantiomeri: D-izomerul posedă selectivitate pentru receptorii β_1 , L-izomerul determină stimularea eNOS [19].

Cardioselectivitatea nebivololului a fost urmărită in vitro prin capacitatea de legare de receptorii beta 1 și beta 2, comparativ cu alte betablocante. S-a observat că, la concentrații mici, nebivololul interacționează cu receptorii β_1 adrenergici la o capacitate de 0.88 Ki. În schimb, aceeași capacitate de blocare a receptorilor β_2 a fost obținută la doze de 50 de ori mai mari.

Rezultatele studiului ENECA a dovedit superioritatea nebivololului comparativ cu placebo în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă. Ulterior, studiul SENIORS a demonstrat superioritatea nebivololului comparativ cu placebo în reducerea mortalității și spitalizării la bolnavii vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică [23].

De asemenea, datele din literatură ne dezvăluie existența unor studii care au urmărit efectele vasodilatatoare și antioxidante ale nebivololului la subiecții sănătoși și la pacienții hipertensivi. Studiul efectuat de Brett et al. la pacienții hipertensivi a adus informații relevante privind scăderea semnificativă a rezistenței vasculare sistemice sub tratamentul cu nebivolol, comparativ cu tratamentul cu bisoprolol, care n-a înregistrat rezultate pozitive.

Un alt studiu, efectuat de Kubli, a confirmat conceptul că acțiunea vasodilatatoare a nebivololului

este consecința eliberării NO. În studiu au fost incluși 12 subiecți normotensivi, care au fost randomizați pentru tratament cu nebivolol 5 mg/zi vs atenolol 50 mg/zi, pentru o perioadă de 8 zile. A fost evaluat răspunsul la acetilcolină la nivelul circulației cutanate cu ajutorul iontoforezei. Răspunsul circulației cutanate la acetilcolină a fost măsurat inițial (înainte de administrarea medicamentului) și la 3 ore după administrare, în momentul concentrației maxime. O creștere semnificativă a acestui răspuns a fost înregistrată în grupul tratat cu nebivolol vs atenolol, atât după prima administrare, cât și după ultima administrare, acest studiu confirmând capacitățile nebivololului vs atenolol în producerea vasodilatației mediate de acetilcolină și că răspunsul apare deja după prima administrare în cazul nebivololului.

Proprietățile vasodilatatoare ale nebivololului se datorează modulării producției endogene de NO (din L-arginină), prin inactivarea SRO, ceea ce favorizează recuplarea eNOS și creșterea biodisponibilității oxidului nitric [14]. De asemenea, nebivololul posedă acțiune agonistă asupra β_3 -adrenoreceptorilor de la nivelul celulei endoteliale, a căror stimulare intensifică eliberarea de oxid nitric. Alt mecanism al acțiunii vasorelaxante a nebivololului este cel promovat prin intermediul receptorilor pentru estrogeni, datorită unor similități în structura chimică a preparatului cu hormonii estrogeni. Adicional nebivololul posedă activitate antiproliferativă asupra celulelor musculare netede, antitrombotică, antiinflamatoare, antiaterosclerotică. În acest context, potențialul nebivololului de a restaura activitatea eNOS și de reversibilitate a disfuncției endoteliale, prin intermediul neutralizării SRO, reprezintă o proprietate farmacologică distinctivă, demnă de luat în considerare pentru a decide includerea sa în terapia bolnavilor cu angină pectorală stabilă, supuși intervenției coronariene percutanate cu implant de stent, ceea ce ne-a determinat să inițiem următorul studiu.

Scopul studiului a fost evaluarea efectelor tratamentului cu nebivolol asupra nivelului seric al biomarkerului disfuncției endoteliale – oxidul nitric (NO) – și biomarkerilor stresului oxidativ: superoxid-dismutaza (SOD) și dialdehida malonică (DAM), în perioada timpurie și cea tardivă după angioplastia coronariană.

Criterii de includere: pacienți cu angină pectorală stabilă supuși intervenției coronariene percutanate cu implant de stent.

Criterii de excludere:

- SCA, IMA;
- bloc sinoatrial, bloc atrioventricular gr. II-III fără protecție prin cardiostimulare;
- bradicardie, hipotensiune;
- boala vasculară periferică severă;
- astm bronșic;
- feocromocitom;
- maladii hepatice active;
- maladii renale severe;

- insuficiență cardiacă avansată (clasa IV NYHA);
- hipersensibilitate la nebivolol.

Material și metode

În studiu au fost incluși 42 de pacienți cu angină pectorală stabilă, supuși PCI cu implantare de stent și care au primit nebivolol 5 mg în paralel cu tratamentul convențional și dubla terapie antiagregantă. Caracteristica generală a lotului studiat este redată în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica generală a lotului studiat

Indice	Lotul cu nebivolol (n=42)
Vârsta medie, ani	60,64±0,9
Bărbați, %	81,8
Locuitori urbani, %	70,5
IMC, kg/m ²	26,99±0,5
HTA, %	92,2
DZ, %	47,7
Fumător curent, %	11,4
CT, mmol/l	4,9±0,19
TG, mmol/l	2,08±0,3
HDL-C, mmol/l	1,14±0,04
LDL, mmol/l	2,92±0,16

Tratamentul convențional a inclus: un inhibitor al enzimei de conversie – ramipril, doza variind în limitele 5-10 mg; o statină – simvastatina (doza 20 mg) și un preparat diuretic. Dubla terapie antiagregantă a presupus administrarea clopidogrelului 75 mg și a aspirinei 75 mg. Pacienții au fost evaluați preprocedural, postprocedural (după 24 ore), la interval de 1, 3, 6, 12 luni după intervenția coronariană percutanată în cadrul Laboratorului de cardiologie intervențională al Institutului de Cardiologie.

La pacienți au fost apreciați în sânge următorii biomarkeri: oxidul nitric (NO), superoxid-dismutaza (SOD), dialdehida malonică (DAM). Datele colectate de la pacienți au fost introduse conform chestionarului elaborat, ulterior fiind evaluate. Drept indici de referință au servit aceiași markeri apreciați la 12 persoane sănătoase. Concentrațiile serice ale biomarkerilor evaluați au fost determinate prin următoarele metode:

1. **Dozarea derivaților oxidului nitric (NO)** s-a efectuat conform procedurii descrise de Метельская В. А., Гуманова Н. Г. (a. 2005) în modifi cația lui V. Gudumac ș.a. (a. 2010) [10].

2. **Determinarea activității superoxid-dismutazei (SOD)** a avut loc prin procedeele descrise de Дубинина Е. Е. и др. (a. 1988) în modifi cația lui V. Gudumac ș.a. (a. 2010) [10].

3. **Dozarea dialdehidei malonice** s-a efectuat după metoda descrisă de Atasayar S. et al. (a. 2004), modifi cată de V. Gudumac ș.a. (a. 2010) [10].

Rezultate obținute

Evaluând dinamica biomarkerului disfuncției endoteliale, s-a constatat că nivelul circulant

al derivaților oxidului nitric determinat în lotul pacienților care au folosit nebivolol constituie $50,3 \pm 1,9 \mu\text{M/L}$, fiind deja compromis în etapa pre-procedurală față de patternul de referință $83,7 \pm 0,83 \mu\text{M/L}$. Pe parcursul perioadei postprocedurale (24 ore) se observă un grad neînsemnat de redresare a nivelului biomarkerului, concentrația serică atingând o valoare de $51,03 \pm 2,02 \mu\text{M/L}$. La interval de o lună după intervenție se înregistrează o elevare a valorii NO, care constituie $60,43 \pm 3,2 \mu\text{M/L}$. Dinamica concentrației serice a NO la intervalul de 3 luni este în continuă creștere versus patternul de referință, constituind $95,21 \pm 1,91 \mu\text{M/L}$ ($p < 0,001$). Această tendință persistă și la perioada de 6 luni, nivelul oxidului nitric fiind semnificativ înalt la pacienții care au administrat nebivolol, atingând valoarea de $98,81 \pm 1,83 \mu\text{M/L}$ ($p < 0,001$). Către perioada de 12 luni, nivelul NO înregistrează o depreciere neînsemnată, fiind de $97,65 \pm 1,82 \mu\text{M/L}$, dar această valoare depășește nivelul NO determinat la patternul de referință ($p < 0,001$). Astfel, la intervalele de 3, 6, 12 luni după angioplastia coronariană, la pacienții tratați cu nebivolol se determină valori elevate, statistic semnificative ale nivelului seric al NO, care depășesc nivelul aceluiași biomarker evaluat la patternul de referință.

Estimarea preprocedurală a sistemului antioxidant denotă o diminuare a activității acestuia, fapt confirmat prin micșorarea nivelului seric al enzimei antioxidante principale SOD, valoarea căreia constituie $739,13 \pm 81,11 \text{ u/c}$ vs patternul de referință $895,1 \pm 19,6 \text{ u/c}$. Către perioada de 24 de ore postprocedural, nivelul SOD suportă o depreciere – $682,22 \pm 47,7 \text{ u/c}$. La 1 lună după intervenția coronariană se estimează o elevare a nivelului seric al SOD de $859,2 \pm 51,14 \text{ u/c}$ la pacienții care au primit nebivolol. Monitorizarea în dinamică a concentrației serice a SOD la intervalul de 3 luni denotă o creștere a nivelului acestei enzime de $867,87 \pm 22,5 \text{ u/c}$, care continuă și în etapa de 6 luni, înregistrând o valoare de $872,56 \pm 33,45 \text{ u/c}$, fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Evoluția acestui biomarker la interval de 12 luni este impresionantă, atingând un nivel maxim de $1074,36 \pm 107,6 \text{ u/c}$, astfel depășind concentrația serică a SOD evaluată la patternul de referință.

Nivelul circulant preprocedural al DAM constituie $9,61 \pm 0,96 \mu\text{M/L}$, fiind de 2 ori mai mare vs patternul de referință – $4,82 \pm 0,25 \mu\text{M/L}$. Postprocedural se determină creșterea nivelului biomarkerului, concentrația serică a acestuia atingând o valoare de $10,26 \pm 1,9 \mu\text{M/L}$. La intervalul de o lună după intervenție se determină decalajul biomarkerului, nivelul DAM fiind $7,99 \pm 0,95 \mu\text{M/L}$. La trei luni post-PCI, deprecierea markerului este mai accentuată, înregistrând o valoare statistic semnificativă de $7,91 \pm 0,76 \mu\text{M/L}$ ($p < 0,01$). Monitorizarea la 6 și 12 luni a DAM înregistrează o continuă descreștere, fiind de $6,3 \pm 0,82 \mu\text{M/L}$ și respectiv $6,26 \pm 1,2 \mu\text{M/L}$.

Discuții

Multiple studii au demonstrat că pacienții cu cardiopatie ischemică au un nivel crescut al parametrilor prooxidanți și un nivel redus al apărării antioxidante. Disfuncția endotelială în tandem cu stresul oxidativ intervin în toate etapele procesului aterosclerotic, de la apariția primelor striuri lipidice până la fazele de placă ateromatoasă complicată. Rezultatele studiului prezentat în articol denotă despre progresarea disfuncției endoteliale și activarea stresului oxidativ la pacienții cu angină pectorală stabilă, confirmate prin niveluri reduse preprocedural ale biomarkerilor NO, SOD și nivel înalt al DAM vs grupul de referință. Postprocedural, decalajul biomarkerilor disfuncției endoteliale (NO) și sistemului antioxidant (SOD) este accentuat de barotrauma asociată angioplastiei coronariene.

Inițierea tratamentului cu nebivolol s-a reflectat prin suprimarea sistemului prooxidant și stimularea sistemului antioxidant, îmbunătățirea disfuncției endoteliale. Dacă activitatea enzimei SOD pre- și postintervențional este sub nivelul de referință, în etapele următoare (1, 3, 6, 12 luni) se determină creșterea nivelului seric al enzimei în lotul pacienților care au administrat nebivolol vs grupul de referință, la intervalul de 6 luni înregistrându-se o valoare statistic semnificativă. Evaluarea sistemului prooxidant scoate în evidență o suprimare a activității acestuia pe fundalul tratamentului cu nebivolol, concentrația serică a DAM fiind în continuă descreștere. Monitorizarea nivelurilor serice ale NO la intervalul de 1, 3, 6, 12 luni înregistrează o elevare semnificativă vs patternul de referință și nivelul inițial, ceea ce denotă ca tratamentul cu nebivolol crește sinteza și eliberarea NO.

Studiul efectuat ne prezintă dovezi suplimentare privind capacitățile antioxidante ale nebivololului, reflectate prin reducerea nivelului DAM și stimularea activității SOD. În paralel au fost confirmate și proprietățile vasodilatatoare ale nebivololului, exprimate prin creșterea impresionantă a concentrației serice a NO pe toată durata tratamentului.

Totodată, rezultatele studiului sunt în concordanță directă cu datele studiilor descrise în literatură, fiind identificate direcțiile strategice ale acțiunii complexe a nebivololului, soldate cu creșterea biodisponibilității NO: sinteza NO din L-arginină, prin inactivarea SRO (stoparea oxidării BH₄, ce duce la recuplarea eNOS) și acțiunea agonistă asupra β_3 -adrenoreceptorilor de la nivelul celulei endoteliale, a căror stimulare intensifică eliberarea de oxid nitric.

Concluzii

Concentrațiile serice ale biomarkerului disfuncției endoteliale – NO – sunt reduse preprocedural la pacienții expuși intervențiilor coronariene

percutanate vs patternul de referință; în următoarele etape nivelul biomarkerului este în ascensiune continuă, confirmând pe deplin capacitatea nebivololului de a media producția de NO.

Sistemul antioxidant la pacienții cu cardiopatie ischemică este deja compromis în etapa preprocedurală vs grupul de control; postprocedural acest decalaj este accentuat de impactul traumatic al procedurii. Administrarea nebivololului favorizează creșterea nivelurilor serice ale SOD, această tendință menținându-se pe tot parcursul tratamentului.

Este relevant faptul că inițierea tratamentului cu nebivolol a favorizat o creștere semnificativă a concentrației serice a biomarkerilor disfuncției endoteliale și sistemului antioxidant peste nivelul de referință și nivelul determinat inițial preprocedural.

Ațiunea nebivololului asupra sistemului antioxidant se manifestă prin suprimarea acestuia, fapt confirmat prin reducerea concentrației serice a biomarkerului DAM, acest efect al preparatului menținându-se stabil pe toată durata tratamentului.

Totodată, rezultatele studiului ne dezvăluie o nouă oportunitate de administrare a nebivololului, în special la pacienții cu angină pectorală stabilă, supuși intervenției coronariene percutanate cu implant de stent, datorită proprietăților vasodilatatoare ale preparatului, confirmate prin creșterea biodisponibilității NO și efectelor antioxidante validate prin micșorarea nivelului seric al DAM și elevarea activității SOD – enzima-cheie a sistemului antioxidant.

Bibliografie

- Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. *Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockers on flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease (BANFF study)*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2000; nr. 35, p.60-66.
- Cockcroft J.R. *Exploring vascular benefits of endothelium-derived nitric oxide*. In: Am. J. Hypertens., 2005; nr. 18, p. 177-183.
- Costache G. *Alterări funcționale ale endotelului vascular în diabetul experimental; implicarea oxidului nitric*. Rezumatul tezei de doctorat, 2004, p. 8.
- Dagenais G.R., Yusuf S., Bourassa M.G. et al. *HOPE Investigators. Effects on ramipril on coronary events in high-risk persons: results on the Heart Outcomes Prevention Evaluation study*. In: Circulation, 2001; nr. 104, p. 522-526.
- Dessy C., Ferron O. *Pathophysiological roles of Nitric Oxide: In the heart and the coronary vasculature*. Current Medical Chemistry – Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Bentham Science Publishers Ltd.), 2004, p. 207-216.
- Florescu M., Cintează M., Vinereanu D. *De la disfuncție endotelială și rigiditate arterială la ateroscleroză: implicații diagnostice, prognostice și terapeutice*. In: Progrese în cardiologie, 2007.
- Fox K.M. *European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease*. EUROPE Investigators. Efficiency of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled multicentric trial (the EUROPE study). In: Lancet, 2003; nr. 362, p. 782-788.
- Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al. *Different effects of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function*. In: Hypertension, 2003; nr. 41, p. 1281-1286.
- Ghiadoni L., Virdis A., Magagna A. *Effects of the angiotensin II receptor 1 blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension*. In: Hypertension, 2000; nr. 35, p. 501-506.
- Gudumac V. ș. a. *Investigații biochimice. Elaborare metodică*. Chișinău: Tipogr. Elena-VI, 2010, 97 p.
- Halliwell B. and Jonh M.C. *Gutteridge*. In: Free radicals in biology and medicine. Third edition, 1999, nr. 49, p. 1341-1351.
- Howard K. Surks. *cGMP-Dependent Protein Kinase I and Smooth Muscle Relaxation: A Tale of Two Isoforms*. In: Circ. Res., 2007.
- Ignarro L.J. *Nitric Oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication*. 2001.
- Karter Y. *Nebivolol: more than a highly selective Beta blocker*. In: Recent Patents Cardiovasc. Drug. Discov., 2007, Jun., vol: 2(2), p. 152-155.
- Maadamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S. *Oxidative stress and cardiac disease*. In: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2005; nr. 25, p. 29-38.
- Matsuda Y., Akita H., Terashima M. *Carvedilol improves endothelium-dependent vascular function in patients with coronary artery disease*. In: Am. Heart. J., 2000; nr. 140, p. 753-759.
- Noveanu L., Sturza A., Muntean D. *Actualități în mecanisme disfuncției endoteliale*. În: Revista Română de Cardiologie, vol. 23, supliment B, 2013, p. B268.
- Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. *Nitric oxide and peroxynitrite*. In: Health and disease Physiological Reviews, 2007, vol. 87(1), p. 315-424.
- Prisant L.M. *Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker*. In: J. Clin. Pharmacol., 2008; vol. 48(2), p. 225-239.
- Sturza A. ș.a. *Monoaminoxidazele – noi mediatorii disfuncției endoteliale experimentale*. În: Revista Română de Cardiologie, vol. 23, supliment B, 2013, p. B266.
- Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L. *Effects of anti-hypertensive drugs on endothelial dysfunction*. In: Drugs, 2002; nr. 62, p. 265-284.
- Taqatqeh F., Mergia E., Neitz A. et al. *More than a retrograde messenger: nitric oxide needs two cGMP pathways to induce hippocampal long-term potentiation*. In: The Journal of Neuroscience, 2009, no. 29, p. 9340-9350.
- Tavazzi L. *Nebivolol for heart failure in the elderly*. In: Expert Rev. Cardiovasc. Ther., 2007; vol. 5(3), p. 423-433.
- Wolfrum S., Jensen K.S., Liao J.K. *Endothelial-dependent effects of statines*. In: Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol., 2003; nr. 23, p. 729-736.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study*. In: Lancet, 1994; nr. 344, p. 1383-1389.

Prezentat la 04.01.2016

Lilia Simionov,
doctorandă,
tel.: 068117718
e-mail:liliasimionov@mail.ru