

**EFECTELE PLEIOTROPE ÎN TRATAMENTUL COMPLEX CU STATINE
LA PACIENȚII CU SINDROM CORONARIAN ACUT**
Natalia Caproș, Serghei Matcovschi, Svetlana Pușcaș, Vasile Toma, Tatiana Dumtraș
Universitatea Stat Medicină și Farmacie N.Testemițanu,
Catedra Medicină Internă No 5, SCM Sfânta Treime

Summary

*Pleiotropic effects of statins in the complex treatment
of patients with acute coronary syndrome*

In order to study the pleiotropic effects of statins 154 patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome have been examined. We concluded that the pleiotropic effects are represented by the decreasing of C-reactive proteine, the reduction of ischemic events and recurrences, no matter what the effect on the lipoprotein.

Rezumat

Cu scopul studierii efectelor pleiotrope ale statinelor au fost incluși în studiu 154 pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea de segment ST. Efectele pleiotrope sunt exprimate prin reducerea proteinei C reactive, evenimentelor clinice și recurențelor ischemice independent de efectul pe lipoproteine.

Obiective

La pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA), reacția inflamatorie sistemică se exprimă prin creșterea nivelului seric al proteinei C-reactive (PCR), interleukinei (IL-6), amiloidului seric de tip A, neopterinei și fibrinogenului plasmatic, factorului de creștere (TNF). Creșterea nivelului seric al PCR la pacienții cu SCA este un marker al prognosticului grav prin evoluție cu evenimente cardiovasculare majore [1,2,4].

Inflamația sistemică precede apariția manifestărilor clinice și persistă timp de câteva luni după remiterea simptoamelor clinice ale SCA. Persistența creșterii PCR asociază activarea trombocitelor, fapt ce sugerează rolul inflamației în activarea plachetară și recurența, prin aterotromboză, a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu SCA [6]. Studiul clinic CARE de prevenție secundară evidențiază relația dintre markerii de inflamație acută cu un risc crescut de recurență coronariană și riscul cardiovascular.

Există posibilități terapeutice pentru prevenirea, stagnarea, regresia plăcii de aterom cu tratamentul disfuncției endoteliale și complicațiilor aterosclerozei. În studiul CARE (Cholesterol and Recurrent Events) statina pravastatin a dovedit un efect antiinflamator, iar în trialul AFCAPS/Tex CAPS (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis prevention study) care a evaluat eficiența lovastatinei în diminuarea evenimentelor coronariene corelată cu scăderea PCR și a colesterolului s-a demonstrat eficiența antiinflamatorie a statinelor în caz de normolipemie.

Scopul lucrării a fost studierea efectelor pleiotrope în tratamentul complex cu statine la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea de segment ST.

Material și metode

Studiu a fost efectuat în perioada anilor 2004-2009 în clinica catedrei Medicină Internă nr.5 (Spitalul Clinic Municipal *Sfânta Treime*). Au fost incluși în studiu 154 bolnavi (120 bărbați și 34 femei) între 42 și 61 ani (vârsta medie 52±1,0 ani) cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea de segment ST, 45 din ei erau fumători, 42– obezi. Hipertensiune arterială esențială în anamneză au prezentat 90 pacienți, din ei– 43 au suportat în trecut infarct miocardic acut, 1- accident cerebrovascular și 53 sufereau de diabet zaharat tip 2 compensat.

Toți bolnavii au fost examinați clinic și paraclinic. Testele specifice pentru prezentare SCA au fost markerii serici: kreatinfosfokinaza MB, lactatdehidrogenaza lactică, aspartataminotransferaza, ECG și Eco-ECG. Principalii parametri urmăriți – colesterolul total,

LDL-colesterolul, HDL-colesterolul și trigliceridele serice, PCR au fost apreciate inițial și după 6 săptămâni de la debutul tratamentului cu Mivastin în doze de 20-60 mg (1-3 comprimate/zi administrat per os seara). După externare pacienții au fost urmăriți timp de 6 săptămâni de la debutul studiului și au fost sfătuiți să urmeze o dietă hipolipemiantă, să ducă un mod activ de viață, să se abțină de la fumat, să nu facă abuz de alcool, să tindă spre normalizarea greutatei ponderale. Lotul martor a inclus 12 pacienți cu SCA și date clinic-paraclinice echivalente celor netratați cu statine din motivul prezenței de contraindicații.

Rezultate și discuții

Reducerea ratei a evenimentelor ischemice (cu 23%) la pacienții tratați cu statina Mivastin inclusă în tratamentul complex s-a apreciat din primele zile. Acest indice a fost similar între bărbați și femei și persoanele până și după 55 ani. Mortalitate cardiovasculară precoce și accidente vasculare acute în lotul de studiu nu s-au înregistrat.

Rezultatele obținute sunt în concordanță cu cele din studiile MIRACL și PURSUIT care au arătat importanța statinelor în scăderea mortalității cardiovasculare și totale. Studiile recente axate pe tratamentul cu statine, care au cuprins date provenite de la 30817 pacienți în total, au demonstrat o relație aproape liniară între nivelurile de LDL-C și evenimentele coronariene. Datele provenite în urma unor studii de prevenție primară (WOSCOPS) și a unor studii de prevenție secundară (CARE, 4S, Copenhagen City Heart Study Eur Heart) au demonstrat că reducerea nivelurilor de LDL-C duce la apariția mai puținor evenimente coronariene. Studiul 4S după 8 ani de la terminarea lui a arătat scăderea mortalității totale (30%), mortalității coronariene (38%), reducerea necesității de stentare coronariană cu 26%. Datele raportate de două trialuri foarte recente, the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS, prevenție primară) și the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID, prevenție secundară) study au arătat beneficii similare ale tratamentului cu statine în reducerea riscului coronarian la pacienții cu niveluri medii ale lipidelor [4-9].

Efectul vasodilatator al statinelor este dependent de oxidul de azot (NO) prin NO-sintaza crescut, ce determină reducerea stresului oxidativ și nivelului de lipoproteine de densitate joasă (LDL) oxidate, determină inhibiția endotelinei 1, receptorii angiotenzinei T1, ce ameliorează disfuncția endotelială; duc la reversibilitatea disfuncției endoteliale, vasoconstricției, cresc fluxul prin vasodilatație, reduc episoadele ischemice, scad răspunsul trombogen și agregarea plachetară, scad generarea de trombină, cresc fibrinoliza, prin urmare scad viscozitatea plasmatică și reduc complicațiile aterosclerozei.

Terapia cu statine a redus valoarea PCR preponderent la pacienții cu evenimentele clinice ischemice reduse cu o treime. Bărbații au prezentat PCR crescută (>3 mg/l) de 2 ori mai mare decât femeile, prin urmare valoarea PCR promovează informație cu pronostic pentru insuficiența coronariană. Terapia cu statine a redus PCR și evenimentele clinice ischemice cu o treime independent de efectul pe lipoproteine.

Proteina C reactivă a fost cea mai extensiv studiată dintre toți posibii markeri inflamatori. Produsă în ficat, ca răspuns la IL-6, CRP este un reactant de fază acută care a fost inițial considerat mai degrabă un martor „pasiv“ al inflamației vasculare. Studiile ultimilor ani au adus însă dovezi bogate în sprijinul ideii că CRP joacă de fapt un rol activ în aterogeneză. Astfel, CRP exercită asupra endotelului o multitudine de efecte care favorizează fenotipul proinflamator și proaterogen. De exemplu, CRP scade expresia endotelială a NO sintetazei (eNOS) și destabilizează ARNm pentru eNOS, având astfel ca rezultat scăderea eliberării bazale și stimulate a NO la nivel endotelial [7].

De asemenea, CRP stimulează sinteza de endotelină-1 și interleukina-6, stimulează sinteza moleculelor de adeziune și a MCP-1, astfel stimulând aderența la endoteliu a monocitelor și diferențierea lor în macrofage. În ultimul an s-au menționat în literatură și date privind rolul CRP de a facilita apoptoza celulelor endoteliale și de a inhiba angiogeneza [7,8], precum și de a crește semnificativ expresia NF-kB, un factor transcripțional cheie în procesul de aterogeneză.

Numeroase studii epidemiologice mari efectuate atât la indivizi sănătoși, cât și la pacienți cu sindroame coronariene acute au dovedit rolul CRP ca predictor independent puternic al evenimentelor cardiovasculare adverse.

Legătura dintre CRP și patogenia sindroamelor coronariene acute este studiată deja de 2 decenii. Investigatorii studiului TIMI au arătat că creșterea riscului cardiovascular prezisă de valori ridicate ale CRP este prezentă încă de la 14 zile de la debutul sindromului coronarian acut. Același studiu a adus informații despre valoarea predictivă însumată a CRP și a troponinei, fiind practic primul studiu care se înscrie în ideea unei strategii multimarker de predicție în sindroamele coronariene acute. Rezultatele studiului au arătat că, deși doar măsurarea troponinei are valoare pentru stabilirea prognosticului la 72 ore, CRP este și el alături de troponină un factor de prognostic independent pentru evenimentele cardiovasculare la 6 luni.

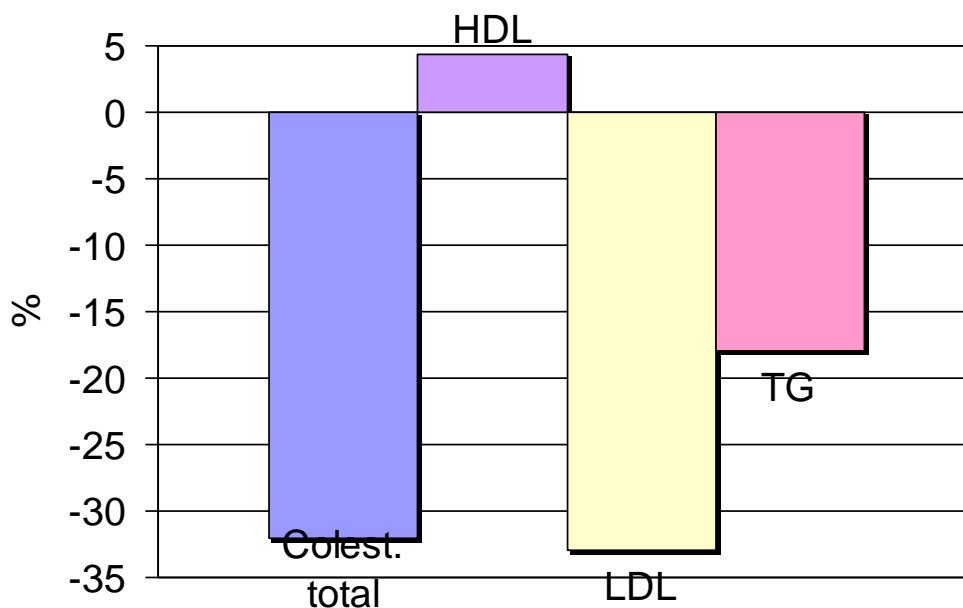
Creșterea nivelului PCR prezintă un rol important în activarea complementului și în clearance-ul antigenic deoarece stimulează secreția macrofagală, crește agregarea plachetară, induce exprimarea moleculelor de aderență celulară, activează recepția FcγRII a monocitelor care permite înglobarea LDL în celulele spumoase. Datele de ultima oră dovedesc corelația genică între genele PCR și IL-6[1,4].

Rămâne întrebarea dacă proteina C reactivă a adunat suficiente dovezi pentru a fi introdusă în practica de stratificare a riscului în ghidurile de management în sindroamele coronariene acute. Un răspuns important la aceasta întrebare a venit în anul 2003, prin publicarea unei declarații științifice de către American Heart Association și Center for Diseases Control and Prevention. Astfel, declarația subliniază că, dintre markerii inflamatori, dovezile actuale sprijină introducerea în practica clinică doar a CRP și anume a testării de tip high sensitivity (hs-CRP), exprimat în mg/l [9].

Declarația AHA/CDC susține utilizarea testării hs-CRP în sindroamele coronariene acute sau după intervențiile percutane coronariene, atât pentru stratificarea riscului pacienților, cât și pentru stabilirea intervențiilor optime de prevenție secundară.

Sub acțiunea statinei la pacienții cu SCA valoarea medie a colesterolului total s-a micșorat veridic de la 6,7 până la 4,6 mmol/l. HDL-colesterolul a avut o tendință de creștere, dar diferența dintre 1-a și a 2-a investigație nu a fost veridică statistic. LDL-colesterolul a scăzut în medie cu 1,2 mmol/l, de la 3,6 inițial până la 2,4 mmol/l peste 6 săptămâni. Valoarea medie a trigliceridelor s-a micșorat cu 0,6 mmol/l, cea inițială fiind de 3,2, iar peste 6 săptămâni – 2,6 mmol/l.

Diagramă: Dinamica fracțiilor lipidelor la pacienții cu SCA



Investigația lipidogramelor pacienților tratați statine a arătat că valoarea medie a colesterolului total s-a micșorat cu 32 %, a LDL-colesterolului – cu 33 %, a trigliceridelor – cu 18 %. HDL-colesterolul s-a mărit doar cu 4 % (diagrama).

Rezultatele obținute de noi sunt în concordanță cu cele din alte studii (4S), publicate în presa de specialitate, demonstrează eficacitatea tratamentului hipolipemiant cu Simvastatină. Includerea statinelor în tratamentul complex al pacienților cu SCA este motivată privind efectele pleiotrope: inhibă producerea moleculelor adezive și expresia citokinelor proinflamatorii [6,8], migrarea celulară, proliferarea fibrelor musculare netede vasculare cu efect benefic după angioplastie, reduc macrofagii, celule spumoase și limfocitele din plasa de aterom, suprimă activitatea metaloproteinazelor matriciale, scad inflamația din intimă, contribuie la stabilizarea și regresia plăcii de aterom (studiile MAAS, CIS, REGRESS, LCAS, ASAP). Rezultatele studiilor multicentrice JUPITER Study Group, CARE, PRINCE au dovedit efectele pleiotrope și la cei normolipemianți, dar cu proces inflamator [6]. Studiul recent ecografic cu impact semnificativ ASAP a demonstrat regresia aterosclerozei carotidiene și femurale sub tratament cu atorvastatin. Terapia cu statine la pacienții cu SCA trebuie începută cât mai devreme (PACT, PROVE-IT, PRINCESS, MIRACL, A to Z).

Concluzii

Efectele pleiotrope în tratamentul complex cu statine la pacienții cu sindrom coronarian acut se exprimă prin reducerea proteinei C reactive, evenimentelor clinice și recurențelor ischemice cu o treime independent de efectul pe lipoproteine.

Bibliografie

1. Reacția imun-inflamatorie în ateroscleroză. Mariana Rădoi, Iana Agache, Alina Pascu. *BMJ*, I, 12-14, 2004.
2. Davies MJ. Pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
3. Botnaru V. Dislipidemiile: ghid de practică medicală. 2004.
4. Zacho Jeppe, Anne Tybjaerg-Hansen, Børge G. Nordestgaard. C-reactive protein and all-cause mortality—the Copenhagen City Heart Study *Eur Heart J* (2010) .
5. Ridker PM, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004. Mar, 29.
6. Ridker PM; JUPITER Study Group. "Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial." *Circulation*. 2003 Nov 11; 108(19):2292-7.
7. Paul A, Ko KW, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ, Chan L. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004 Feb 10; 109(5):647-55. Epub 2004 Jan 26.
8. Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, Peng L, Chen Z, Seifert P, Fay WP, Simon DI, Edelman ER. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation*. 2003 Aug 5;108(5):512-5. Epub 2003 Jul 21.
9. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28;344(26):1959-65.