

CORELAȚIA ÎNTRE NIVELUL SERIC AL UNOR MARKERI ȘI DEZVOLTAREA RESTENOZEI INTRASTENT

Iea Grosul

Institutul de Cardiologie, laboratorul Cardiologie intervențională

Summary

Correlation between levels of some serum markers and instent restenosis development

Although significant progress has been made in the prevention and treatment of instent restenosis, it remains an unsolved clinical problem of interventional cardiology. The restenosis rate with bare metal coronary artery stents is about 15-20% and with drug eluting stents – 3-8%. Some studies revealed that instent restenosis may be an independent predictor factor of four-year mortality after stent implantation. The triggers and pathophysiological mechanisms of instent restenosis are not completely elucidated.

Rezumat

Deși progrese semnificative au fost înregistrate în prevenirea și tratamentul restenozei intrastent (RIS), totuși ea rămâne o problemă a cardiologiei intervenționale. Rata RIS în cazul stenturilor metalice este de 15-20% și în cazul stenturilor farmacologic active - 3-8%. Unele studii au relevat că RIS reprezintă un predictor independent de mortalitate la 4 ani după stentare. Triggerii și mecanismele patofiziologice ale RIS nu sunt pe deplin elucidate.

Introducere

Cardiopatia ischemică (CI) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, fiind una din principalele cauze de morbiditate și mortalitate. Tratamentul actual al CI include managementul factorilor de risc, terapia medicamentoasă și tehnicile de revascularizare. Dezvoltarea stenturilor coronariene a revoluționat domeniul cardiologiei intervenționale prin reducerea ratei RIS după angioplastia cu balon. Stentarea nu doar crește rata succesului procedurii, dar de asemenea este mai sigură prin micșorarea necesității by-pass-ului aorto-coronarian de urgență, ameliorează prognosticul și calitatea vieții pacienților coronarieni. Un dezavantaj al acestei metode pe termen lung rămâne însă RIS.

Scopul studiului a fost studierea importanței unor markeri în dezvoltarea RIS.

1. Markerii inflamației

Atât studiile experimentale, cât și cele clinice au demonstrat o activare marcată a răspunsului inflamator local și sistemic după implantarea stentului, sugerând că inflamația joacă un rol important în dezvoltarea proliferării neointimale și ulterior a RIS. Proliferarea neointimală poate fi considerată un proces de regenerare al peretelui arterial ca răspuns la leziunea mecanică acută provocată de implantarea stentului. Această fază acută a RIS este caracterizată de activarea plachetară și tromboza ulterioară asociate de recrutarea la nivelul ariei intimale a monocitelor, neutrofilelor și limfocitelor care produc o serie de factori mitogeni și chemotactici. Astfel se inițiază răspunsul inflamator cronic ce determină ulterior proliferarea aberantă a celulelor musculare netede localizate în tunica medie și migrarea lor spre leziunea neointimală. Răspunsul sistemic la inflamația locală cauzată de implantarea stentului este strict individual și poate fi considerat un predictor al RIS [9,12,13,21].

Monocitele circulante. Fukuda D. și al. au determinat la 107 pacienți numărul de monocite circulante în sângele periferic imediat înaintea implantării stentului și pe parcursul a 7 zile după intervenție. RIS angiografic a fost stabilită la 22 pacienți și în cazul lor numărul de monocite circulante a fost semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără RIS [4]. Navarro-Lopez și al au demonstrat că la 6 luni după PCI, pacienții cu RIS prezentau o activitate inflamatorie crescută manifestată prin creșterea numărului limfocitelor CD3+/CD56+ citotoxice și monocitelor CD11b activate [15].

Receptorul Mac-1. După lezarea vasului, celulele endoteliale mobilizează molecule de adeziune. Selectinele inițial mediază adeziunea trombocitelor și leucocitelor la nivelul endoteliului, iar integrinele determină migrarea transendotelială a celulelor inflamatorii.

Adeziunea leucocitelor la nivelul arterelor lezate se efectuează printr-o varietate de mecanisme selectin- și integrin dependente. În special, recrutarea leucocitelor la nivelul zonelor de inflamație extravasculară este mediată de subfamilia b2 a integrinelor. Dintre acești receptori, Mac-1 cel mai frecvent se asociază cu RIS. Integrina Mac-1 (CD11b/CD18/aLb2) este prezentă pe monocite și neutrofile și pare să joace un rol central în recrutarea leucocitelor după lezarea vasculară. Mac-1, de asemenea, amplifică răspunsul inflamator prin inducerea activării neutrofilelor, sintezei moleculelor de adeziune și chemokinelor. Ea reglează procesele de adeziune și inflamatorii; capabilă să fixeze fibrinogenul, molecula-1 de adeziune intercelulară și factorul X – liganzi care se află din abundență la nivelul vasului lezat. Mac-1 este, de fapt, principalul receptor al fibrinogelului pe leucocite, facilitând adeziunea și transmigrarea neutrofilelor și monocitelor la nivelul zonelor de depunere a fibrinei și trombocitelor [9].

Inoue T. și al. când au efectuat o analiză a gradientului transcárdiac (valoarea sângelui din sinusul coronar minus valoarea sângelui periferic) al CD11b (subunitatea alfa a Mac-1) în cazul pacienților supuși angioplastiei prin balon sau implantare de stent, au observat o diferență esențială între aceste două proceduri. Gradientul CD11b la 48 ore a crescut preponderent după stentare, iar în cazul angioplastiei prin balon el a fost mai puțin semnificativ. Totuși, gradientul CD11b la 48 ore după procedură a corelat independent cu RIS în ambele grupe [7].

Proteina-1 chemotactică monocitară (MCP-1). Citokinele proinflamatorii reprezintă stimuli chemotactici pentru migrarea leucocitelor la nivelul intimei. De exemplu, proteina-1 chemotactică monocitară (MCP-1) pare să fie responsabilă direct de migrarea monocitelor la nivelul leziunii. Suplimentar la MCP-1, **factorul** de stimulare al **coloniiilor** monocitare (M-CFS) contribuie la diferențierea monocitelor în macrofage și multiplicarea acestora la nivelul intimei.

MCP-1 este prototipul subfamiliei CC a chemochinelor și posedă o activitate chemotactică mai pronunțată pentru monocite și limfocitele T și stimulează producerea de monocite a citokinelor și moleculelor de adeziune. Deoarece nivel majorat al MCP-1 a fost înregistrat la pacienții cu infarct miocardic, insuficiență cardiacă și după angioplastie, această chemochină probabil este un factor cheie în inițierea procesului inflamator și menținerea răspunsului proliferativ la lezarea vasculară. Cipollone F. și al. au relatant că după angioplastia prin balon nivelul plasmatic al MCP-1 a crescut și a rămas majorat la pacienții care au dezvoltat ulterior RIS. Aceleași date au fost obținute și de Gilbert J. și al. în cazul stentării [9].

În studii pe animale, Horvath C. și al. au demonstrat că blocarea receptorilor MCP-1 a fost eficientă în micșorarea hiperplaziei neointimale după stentare, iar Ohtani K. și al. au relevat că transfectarea genei MCP-1 mutante a inhibat infiltrația și activitatea monocitară la nivelul arterei stentate, a redus dezvoltarea hiperplaziei neointimale, expresia locală a MCP-1 și citokinelor inflamatorii. Aceasta demonstrează că inhibarea inflamației mediate de MCP-1 este eficientă în reducerea RIS experimentale [6,16].

Proteina C-reactivă (PCR). Inflamația cronică se află în strânsă corelație cu progresarea aterosclerozei coronariene. Multiple studii au demonstrat că un grad mic al inflamației, evaluat prin nivelul PCR, determină un risc crescut pentru infarct miocardic în rândul persoanelor sănătoase și evenimente cardiovasculare la pacienții cu angină stabilă și instabilă.

Câteva studii (Gottsauer-Wolf M, 2000; Gasparone A, 1998), au demonstrat că implantarea stentului este asociată de creșterea PCR, nivelele acesteia fiind semnificativ mai mari în cazul pacienților cu restenoză [22]. PCR determină activarea pe calea clasică a complementului, induce secreția IL-6 și endotelinei-1, micșorează sinteza și biodisponibilitatea NO-sintetazei la nivelul celulelor endoteliale, activează expresia citokinelor de către macrofage și amplifică efectele proinflamatorii ale unor mediatori [9].

Alți markeri ai inflamației. Montalescot G. și Rahel B.M. au găsit că nivelele înalte ale fibrinogenului corelează cu restenoza după angioplastie. Restenoza a fost mai frecventă la pacienții cu valori ale fibrinogenului mai mari de 3,5 g/l comparativ cu cei cu valori mai mici de

3,5 g/l. Aceasta s-ar putea explica prin faptul că produsele de degradare ale fibrinei stimulează proliferarea celulelor musculare netede la nivelul neointimei [14,17].

Studiile pe animale au demonstrat că cantitatea de trombocite depozitate și injuria vasculară a corelat cu gradul proliferării neointimale. Aderența trombului la peretele vascular a amplificat trombogenicitatea sangvină locală și a dus la producerea de trombină, care mediază proliferarea și migrarea celulelor musculare netede și amplifică proliferarea neointimală. Într-un studiu realizat de Jaster M și al. (2007) care a inclus 50 pacienți cu infarct miocardic acut supuși PCI prin stentare s-a determinat că numărul trombocitelor fibrinogen-pozitive imediat după procedură a fost semnificativ mai mare în cazul pacienților care ulterior au dezvoltat RIS [8].

La pacienții la care s-a înregistrat un nivel mai înalt al IL-6 imediat după stentare crește riscul de restenoză. Intensitatea răspunsului inflamator local la nivelul plăcii aterosclerotice poate afecta procesul de RIS. S-a demonstrat că pacienții la care s-a notat o creștere mai semnificativă a IL-6 imediat după stentare, au un risc mai mare de dezvoltare a RIS. Se pare că intensitatea și durata reacției inflamatorii locale este parțial determinată genetic.

Celulele T, care se găsesc la nivelul leziunii intimale, de asemenea elaborează citokine inflamatorii, de ex. interferonul- γ (IFN- γ) și limfotoxina (factorul de necroză tumoral [TNF]- β) care la rândul lor stimulează macrofagii, celulele endoteliale și celulele musculare netede vasculare. Ultimele secretă enzime speciale care degradează elastina și colagenul ca răspuns la stimulii proinflamatori, aceasta permițând migrarea celulelor musculare netede spre intimă la nivelul vasului lezat [9]. De asemenea, s-a determinat că nivelul preprocedural al TNF- α este mai înalt la pacienții care au dezvoltat RIS. TNF- α stimulează expresia moleculelor de adeziune, proliferarea și migrarea celulelor musculare netede vasculare (CMNV). Pe de altă parte, IFN- γ se eliberează la nivelul leziunii vasculare și reglează expresia receptorului- β al factorului de creștere plachetar care promovează proliferarea CMNV. Murayama H. și al. (2008) au investigat efectul deficitului TNF- α și IFN- γ asupra proliferării neointimale după lezarea vasculară la șoareci. Absența TNF- α și/sau IFN- γ în celulele măduvei osoase s-a asociat cu inhibarea proliferării neointimale după injuria vasculară.

Asocierea între metaloproteazele matriceale (MMS) și afectarea vasculară a fost demonstrată în studii pe animale și umane. Nivelele circulante ale formelor active ale MMP-3 și -9 au fost semnificativ mai mari la pacienții cu RIS în anamneză [10].

Pentraxina 3 (PTX3) este un membru al familiei pentraxinelor cu lanț lung și se sintetizează la nivelul focarului inflamației de către diverse celule, inclusiv monocite/macrofage, celule endoteliale, celule musculare netede, fibroblaști și adipocite. Spre deosebire de PCR, un reprezentant clasic al familiei pentraxinelor cu lanț scurt, PTX3 nu se sintetizează în ficat, sugerând că concentrația acesteia ar reflecta gradul inflamației la nivelul peretelui vascular lezat. Kotooka N. și al. menționează că PTX3 ar putea fi un nou marker al inflamației induse de implantarea stentului și un predictor al hiperplaziei neointimale [11].

Un studiu a demonstrat că stimularea nonspecifică a sistemului imun prin injectarea lipopolizaharidelor bacteriene induce infiltrație persistentă cu macrofage după implantarea stentului. Acest efect a fost abolit după administrarea anticorpilor anti CD14.

Într-un studiu pe animale realizat de Damrauer S.M. a fost stabilit că proteina A20, prin micșorarea infiltrației macrofagale ca răspuns la leziunea vasculară, determină scăderea sintezei proteinelor de adeziune, chemokinelor și angiogenezei adventiale și prin aceasta contribuie la micșorarea inflamației locale. A20 inhibând, de asemenea, secreția de către celulele musculare netede a MCP-1, expresia ICAM-1 (molecula-1 de adeziune intercelulară) și VEGF (factorul de creștere endotelial vascular), determină micșorarea hiperplaziei neointimale și RIS [3].

Rolul statusului inflamator pre-PCI. Injuria vasculară ca urmare a implantării stentului determină un răspuns inflamator local la nivelul plăcii aterosclerotice. Totuși, la momentul stentării statusul inflamator sistemic și cel local, de la nivelul plăcii aterosclerotice, nu este același la toți pacienții. Din aceste considerente, stentarea la nivelul plăcii deja inflamate poate avea implicații semnificative asupra evenimentelor cardiovasculare după intervențiile coronariene percutane (post-PCI). La pacienții cu angină instabilă și valori inițial majorate ale

PCR, amiloidului seric A (SAA) și IL-6 s-a observat o creștere mai evidentă a markerilor inflamației post-PCI, comparativ cu pacienții cu valori inițiale ale acestor markerilor în limitele normei.

Walter D.H. și al. au determinat că nivelele mai înalte ale PCR pre-PCI au corelat cu un risc mai mare pentru dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare majore și RIS, iar Buffon A. și al. au demonstrat că nivele inițiale ale PCR și SAA au reprezentat predictorii independenți ai RIS. Cantitatea de IL-1 β produsă de monocite a corelat direct cu volumul neointimal, pe când expresia CD66 de către granulocite a previnut hiperplazia neointimală [22]. Gradul inițial al inflamației de la nivelul plăcii aterosclerotice, de asemenea, este un predictor al RIS, implantarea stentului amplificând răspunsul inflamator deja existent la nivelul peretelui arterial. Deoarece statusul inflamator atât local, cât și cel sistemic joacă un rol semnificativ în dezvoltarea RIS, determinarea inițială a markerilor inflamației ar trebui să se efectueze în scopul stratificării riscului post-PCI.

Într-un studiu care a cuprins 1152 pacienți cu angină stabilă după stentare, nivelele majorate ale PCR au fost asociate cu o creștere de 2 ori a incidenței decesului post-PCI. Hoshiba Sh. și al. (2003) au efectuat un studiu pe 243 pacienți cu angină stabilă care au fost planificați pentru PCI și coronarografie de control în dinamică. La pacienții cu nivelul cel mai înalt al PCRhs la momentul PCI inițiale s-a menținut un nivel majorat al PCRhs în perioada post-PCI și s-a asociat cu o frecvență mai mare a restenozei după 6 \pm 1 luni, comparativ cu pacienții cu un nivel inițial al PCRhs mic. În lotul pacienților care au administrat statine această tendință nu a fost observată. Deci, nivele persistente majorate ale PCRhs reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea RIS în cazul pacienților cu angină stabilă care nu au administrat statine.

Rolul infecției. Rolul factorului infecțios a fost investigat în câteva studii. Preponderent a fost studiată infecția cu Citomegalovirus (CMV) și Chlamydia Pneumoniae. Infecția cu CMV anterior PCI ar putea duce la creșterea ratei RIS prin inhibarea proteinei supresoare tumorale p53. Dar studiile au eșuat să demonstreze existența unei relații între infecția anterioară și RIS. Similar, administrarea roxitromixinei anterior PCI nu a avut efect asupra RIS, cu excepția pacienților cu titru înalt al anticorpilor anti-Chlamydia Pneumoniae. Navarro-Lopez F. și al. (2003) au determinat incidența pacienților seropozitivi pentru Chlamydia Pneumoniae și CMV în cazul pacienților cu și fără RIS. Nu au fost diferențe statistice semnificative între grupe. Aceste rezultate controversate indică necesitatea efectuării unor studii suplimentate ce vor evalua rolul infecției în RIS.

2. Markerii stresului oxidativ

Se consideră că stresul oxidativ joacă un rol important în disfuncția endotelială și hiperplazia neointimală. PCI determină o creștere rapidă a stresului oxidativ sistemic, generarea locală a anionului superoxid și descreșterea activității superoxid desmutazei vasculare (SOD). Speciile reactive de oxigen (SRO) și alți radicali sunt implicați în degradarea NO, prin aceasta contribuind la micșorarea biodisponibilității lui, la instalarea disfuncției endoteliale și promovarea expresiei la nivelul vasului a citokinelor și moleculelor de adeziune. SRO, de asemenea, inițiază procesele de peroxidare lipidică care reflectă modificările oxidative ireversibile la nivelul membranelor celulare.

Stresul oxidativ, ca și procesul inflamator și proliferativ, pare să fie un element precoce ce se activează după injuria vasculară. Unul din argumentele care susține producerea precoce a SRO după angioplastie, este faptul că infuzia de SOD complet a prevenit vasoconstricția inițială și a inhibat creșterea trombului parietal după injuria arterială în studii pe animale. De asemenea, administrarea α -tocoferolului s-a asociat cu micșorarea proliferării neointimale.

Bräsen J.H. și colab. (2007) au examinat dacă terapia genică locală cu superoxid desmutază extracelulară (EC-SOD) ar putea inhiba RIS la iepurii hiperlipidemici. Stentarea determină creșterea producerii de anion superoxid și a stresului oxidativ. EC-SOD este o componentă majoră a sistemului antioxidant și are efecte puternice cardioprotectoare la nivelul miocardului ischemic. S-a observat că în grupul cu EC-SOD s-a notat o diminuare a proliferării neointimale.

Mai multe studii demonstrează rolul stresului oxidativ în hiperplazia neointimală. În trialul Multivitamins and Probuocol (MVP) probuocolul – un medicament antioxidant, a fost eficient în reducerea ratei RIS după angioplastia cu balon. Suplimentar, Muscoli și al. au raportat că un mimetic sintetic al SOD a inhibat proliferarea neointimală și expresia lipooxigenazei-1 (LOX-1) la nivelul leziunii, iar Hinagata și al. au demonstrat că blocarea LOX-1 cu anticorpi anti-LOX-1 a redus stresul oxidativ. Natarajan și al. în studii pe animale au relevat că folosirea phenidonei, un inhibitor al lipooxigenazei-12, a determinat micșorarea sintezei acizilor hidroxicicosatetranici (HETEs) – markeri ai peroxidării lipidice și reducerea hiperplaziei neointimale.

3. Celule progenitoare endoteliale (CPE)

Concomitent, o mare parte din pacienți cu patologii cardiovasculare (PCV) nu prezintă nici un factor de risc tradițional. Din aceste considerente crește interesul pentru identificarea altor factori de risc sau markeri care ar putea îmbunătăți măsurile de prevenire primară și secundară a PCV. Atenția savanților s-a concentrat asupra CPE, în special asupra rolului lor în restabilirea integrității și funcției endoteliale. Determinarea CPE în sângele periferic reprezintă o metodă importantă în evaluarea capacității de regenerare endotelială, un nivel mic al acestora fiind asociat cu un prognostic mai nefavorabil.

Corelația între CPE circulante și PCV rămâne controversată și incompletă înțeleasă. Unele studii anterioare au determinat o asociere invers proporțională între nivelul CPE circulante și PCV (Hill J.M. 2003, Vasa M. 2001) sau factorii de risc pentru PCV (factorii de risc posibil afectează mobilizarea CPE, integrarea la nivelul leziunii vasculare și capacitatea angiogenică), pe când altele au notat o majorare a CPE în cazul ischemiei acute, ischemiei induse de efort și o corelare pozitivă cu fluxul coronarian colateral. Hill J.M. și al. au raportat că numărul CPE circulante corelează invers proporțional cu factorii de risc cardiovasculari. Vasa M. et al. au observat inclusiv o corelație invers proporțională între numărul CPE circulante și afectarea coronariană determinată angiographic, fapt confirmat și de Eizawa T. (2004) și Werner N. (2005). Totuși, posibil din cauza metodologiei diferite de depistare a CPE, Güven H. (2006) menționează că CPE corelează pozitiv cu prezența și severitatea PCV, numărul CPE fiind mai mare la pacienții cu leziuni coronariene mai severe cu indicație pentru revascularizare. De asemenea, Massa M. (2005) a demonstrat că numărul celulelor CD34+CD133+VEGR2+ a fost crescut la pacienții cu IMA în comparație cu persoanele sănătoase sau pacienții cu angină pectorală stabilă. George J. (2004) a raportat că numărul CPE circulante a fost majorat la pacienții cu angină instabilă în comparație cu cei cu angină stabilă. Stabilizarea anginei instabile a dus la micșorarea de 2 ori a numărului CPE. Unele studii au demonstrat că ischemia indusă de efort a fost asociată cu creșterea numărului de CPE circulante.

Studiile clinice ce au determinat corelația între CPE și RIS, de asemenea, oferă rezultate diferite. George J. și al. (2003) a raportat că RIS difuză intrastent este asociată cu micșorarea numărului de CPE, pe când Pelliccia F. (2010) a relevat că numărul celulelor CD34+/KDR+/CD45- și CD133+/KDR+/CD45- a fost mai mare la pacienții cu RIS. Schober A. și al. (2005) a efectuat un studiu pe 17 pacienți cărora li s-a determinat numărul de celule CD34+ înainte de stentare și 1 zi după procedură. Rata RIS a fost mai înaltă în cazul pacienților la care s-a notat o creștere postprocedurală a celulelor CD34+ comparativ cu cei la care s-a notat o micșorare a acestora. Numărul celulelor CD34+ postprocedural a fost majorat la pacienții cu RIS și micșorat la cei fără RIS.

Studiile clinice și preclinice ce au evaluat potențialul terapeutic al CPE, de asemenea, au raportat rezultate contradictorii (unele au raportat îmbunătățire a funcției cardiace după administrarea intracoronariană a CPE (trialul BOOST, TOPCARE-AMI), pe când altele au raportat efect neutru.

4. Alți markeri

Dimetilarginina asimetrică (ADMA). Cea mai importantă cauză a RIS este hiperplazia neointimală. Oxidul nitric (NO) previne hiperplazia neointimală, iar ADMA este un inhibitor competitiv al sintezei NO. Ari H. și al. (2009) a efectuat un studiu în care au fost incluși 105 pacienți după angioplastie cu stent metalic și cărora li s-a efectuat coronarografie repetată peste 6

luni. Nivelul ADMA a fost determinat înainte de procedură și după 6 luni. Nivelul ADMA determinat înaintea stentării a corelat cu dezvoltarea RIS și evenimentele coronariene post-PCI [2].

Pre-heparin lipoprotein-lipaza (LpL). Se cunoaște că insulinorezistența și inflamația influențează activitatea lipoprotein-lipazei. Hitsumoto T și al. (2006) au examinat legătura între concentrația pre-heparin LpL și dezvoltarea RIS în cazul implantării stenturilor metalice. În studiu au fost incluși 112 pacienți care au fost divizați în 2 grupe în conformitate cu concentrația pre-heparin LpL: grupul N – pacienți cu concentrația normală a pre-heparin LpL și grupul L – pacienți cu concentrația joasă a pre-heparin LpL. Valorile indicelui HOMA-IR, PCRhs și incidența restenozei au fost semnificativ mai mari în grupul L comparativ cu grupul N [5].

Ligandul CD40 solubil (sCD40L). Interacțiunea ligand CD40-CD40 este implicată în patogeneza aterosclerozei, dar date referitor la rolul ei în dezvoltarea RIS sunt limitate. Türker S. și al. (2008) au investigat efectul sCD40L preprocedural asupra RIS. În studiu au fost înrolați 36 pacienți cu angină stabilă cărora li s-a efectuat stentarea și coronarografia de control la 6 luni. Nivelul sCD40L a fost determinat înainte de stenare, la 1 și 6 luni după procedură. Nivelul plasmatic al sCD40L a fost semnificativ mai înalt și nivelele majorate s-au menținut mai îndelungat în cazul pacienților cu RIS. Concentrația preprocedurală a sCD40L a fost un predictor independent pentru dezvoltarea RIS [1,24].

Activitatea procoagulantă a factorului tisular (TF-PCA). Datele experimentale sugerează că factorul tisular ar induce hiperplazia neointimală după lezarea arterială. Tutar E. și al. (2003) determinat nivelul TF-PCA înaintea stentării, la 3 și 24 luni după procedură în cazul a 61 pacienți cu angină stabilă. Coronarografia de control a fost efectuată la 4-6 luni după stentare. Nivelul inițial al FT-PCA a fost mai înalt la pacienții care au dezvoltat RIS [23].

Adiponectina. Adiponectina, proteina secretată de țesutul adipos, posedă proprietăți anti-aterogenice. Kitta Y. și al. (2008) au efectuat un studiu în care au inclus 148 pacienți consecutivi cu stent metallic. Nivelul adiponectinei a fost determinat la ≤ 3 zile înaintea stentării și a fost mai mic la pacienții cu RIS, comparativ cu pacienții fără RIS. Wang Z.B. și al. (2011) au efectuat un studiu în care au studiat corelația între indicele de remodelare (IR) vascular și nivelul adiponectinei serice, proteinei chemoatractante monocitare plasmatică-1 (MCP-1) și funcția endotelială (evaluată prin dilatarea mediată de flux – FMD) la 30 pacienți cu RIS și 30 pacienți fără RIS. În cazul pacienților cu restenoză s-a notat un nivel mai înalt al MCP-1 la 3 zile și 6 luni după stentare, un nivel redus al IR la 6 luni, al concentrației adiponectinei și FMD la 3 zile și 6 luni după stentare. IR a corelat pozitiv cu adiponectina serică și FMD și invers proporțional cu MCP-1 [20,25].

Homocisteina. Nivelul majorat plasmatic al homocisteinei este un factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei coronariene. Totuși, corelația între nivelul homocisteinei și dezvoltarea RIS rămâne controversat. Schnider G. și al. (2004) au efectuat un studiu în care au evaluat efectul micșorării homocisteinei plasmatică asupra RIS. După angioplastie pe o perioadă de 6 luni s-a administrat acidul folic (1 mg), vitamina B12 (400 microg) și piridoxină (10 mg). Acest tratament combinat a redus nivelul homocisteinei și incidența RIS. Într-un alt studiu efectuat de Breuckmann F. (2004) au fost incluși 177 pacienți cu angină stabilă după stentare. S-a stabilit că nivelul inițial și la 6 luni al homocisteinei nu a avut impact semnificativ asupra ratei RIS [18].

Concluzie

Răspunsul sistemic la injuria vasculară locală ca urmare a implantării stentului este strict individual și determinarea unor markeri serici (de ex. a markerilor inflamației PCR, PCRhs, IL-6, TNF- α) poate fi importantă în indentificarea pacienților cu risc înalt pentru dezvoltarea RIS și selectarea tratamentului individualizat ce ar avea ca scop reducerea evenimentelor coronariene post-PCI.

Bibliografie

1. Aggarwal A, Blum A, Schneider DJ, Sobel BE, Dauerman HL. Soluble CD40 ligand is an early initiator of inflammation after coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2004, 15:471–475.
2. Ari H, Ari S, Erdogan E, Tiryakioglu O, Ustündag K. A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine. *EuroIntervention*, 2009 Aug; 5(3):384–93.
3. Damrauer SM, Fisher MD, Wada H, Siracuse JJ, da Silva CG, Moon K, Csizmadia E, Maccariello ER, Patel VI, Studer P, Essayagh S, Aird WC, Daniel S, Ferran C. A20 inhibits post-angioplasty restenosis by blocking macrophage trafficking and decreasing adventitial neovascularization. *Atherosclerosis* 2010, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.029.
4. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Circulating monocytes and intimal neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:18–23.
5. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K. Relationship between preheparin lipoprotein lipase mass concentration in serum and bare metal stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2006 May 1; 97(9):1311-6.
6. Horvath C, Welt FG, Nedelman M, Rao P, Rogers C. Targeting CCR2 or CD18 inhibits experimental in-stent restenosis in primates: inhibitory potential depends on type of injury and leukocytes targeted. *Circ Res* 2002; 90:488–494.
7. Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, Iwasaki Y, Yaguchi I, Morooka S. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 86:1057–1062.
8. Jaster M, Horstkotte D, Willich T, Stellbaum C, Knie W, Spencker S, Pauschinger M, Schultheiss HP, Rauch U. The amount of fibrinogen-positive platelets predicts the occurrence of in-stent restenosis. *Atherosclerosis* 2008; 197:190-196.
9. Jian-jun LI. Inflammatory response, drug-eluting stents and restenosis. *Chin Med J* 2008; 121(6):566-572.
10. Jones GT, Tarr GP, Phillips LV, Wilkins GT, Rij AM, Williams MJA. Active matrix metalloproteinases 3 and 9 are independently associated with coronary artery in-stent restenosis. *Atherosclerosis* 2009; 207:603-607.
11. Kotooka N, Inoue T, Fujimatsu D, Morooka T, Hashimoto S, Hikichi Y, Uchida T, Sugiyama A, Node K. Pentraxin 3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening. *Atherosclerosis* 2008; 197:368-374.
12. Li JJ, Li J, Nan JL, Li Z, Zhen X, Mu CW, Dai J, Zhang CY. Coronary restenotic reduction of drug-eluting stenting may be due to its anti-inflammatory effects. *Medical Hypotheses* 2007; 69:1004-1009.
13. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. *J Clin Pathol* 2006; 59:232-239.
14. Montalescot G, Ankri A, Vicaute E, Drobinski G, Grosgeat Y, Thomas D. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995; 92(1):31-8.
15. Navarro-Lopez F, Francisco A, Serra A, Enjuto M, Reverter JC, Jimenez T, Betriu A. Late T-lymphocyte and monocyte activation in coronary restenosis. Evidence for a persistent inflammatory/immune mechanism? *Rev Espan Cardiol* 2003; 56(5):465-472.
16. Ohtani K, Usui M, Nakano K, Kohjimoto Y, Kitajima YS, Hirouchi Y, Li XH, Kitamoto S, Takeshita A, K. Egashira. Antimonocyte chemoattractant protein-1 gene therapy reduces experimental in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits and monkeys. *Gene Ther* 2004; 11:1273–1282.
17. Rahel MB, Visseren F, Suttorp MJ, Plokker T, Kedler J, Jongh BM, Bouter KP, Diepersloot R. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Research* 2003; 60:136-140.

18. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *Curr Pharm Des.* 2004;10(4):369-73.
19. Scott NA. Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58:358-376.
20. Sirikci O, Aytekin V, Demiroglu IC, Demiroglu C, Marcovina SM. Association of lipoprotein(a) concentration and apo(a) isoform size with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Chin Med J (Engl).* 2011 Mar;124(6):845-50.
21. Skowasch D, Jabs A, Andrié R, Lüderitz B, Bauriedel G. Progression of native coronary plaques and in-stent restenosis are associated and predicted by increased pre-procedural C reactive protein. *Heart* 2005; 91:535-536.
22. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *European Heart Journal* 2004, 25:1679-1687.
23. Tutar E, Ozcan M, Kilickap M, Gülec S, Aras O, Pamir G, Oral D, Dandele L, Key NS. Elevated whole-blood tissue factor procoagulant activity as a marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent implantation. *Korean J Intern Med.* 2003 Sep;18(3):154-60.
24. Türker S, Güneri S, Akdeniz B, Ozcan MA, Baris N, Badak O, Kirimli O, Yüksel F. Usefulness of preprocedural soluble CD40 ligand for predicting restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2008 Jan;196(1):469-76.
25. Wang ZB, Liu J, Chen SY, Su YS, Xie PY, Fang HC. Correlation of adiponectin, monocyte chemoattractant protein-1, and endothelial function to vascular remodeling in coronary in-stent restenosis. *Cardiovasc Ther.* 2011 Oct 3. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00302.x.

OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI BOLNAVILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ PRIN ADMINISTRAREA REMEDIILOR MEDICAMENTOASE - LOSARTANULUI, LISINOPRILULUI ȘI A COMBINAȚIEI LOR

Elena Tofan, Nicolae Bodrug, Doina Barba, Valentin Calancea

Clinica Medicală nr.6 Disciplina Boli ocupaționale

Summary

Optimizing treatment of patients with chronic heart failure by administering medicinal remedies, losartan, lisinopril and their combination

Was studied the effect of the drugs losartan, enalapril and their combination on the hemodynamics and morphofunctional parameters of the heart in 80 patients with chronic heart failure of II-IV functional class and the ejection fraction of the left ventricle less than 45% which worsened the ischemic cardiopathia. It was established that after a 12-week therapy with each drug and their combination, there was a decrease of the symptomatic in every group, but more in the group which followed the combined therapy and it had a better impact on the parameters of the myocardium remodeling then these drugs taken a part.

Rezumat

La 80 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică clasă funcțională II-IV și fracția de ejeție (FE) \leq 45%, agravați prin cardiopatie ischemică s-a studiat eficacitatea remediilor-losartanului, enalaprilului și a combinării lor asupra hemodinamicii și parametrilor morfofuncționali ai cordului. S-a constatat o dinamică pozitivă după 12 săptămâni de tratament, la toți pacienții a diminuat simptomatologia ICC, însă mai evident în lotul care a administrat terapia