

Rolul statinelor în trombozele venoase profunde

A. Grosu

Laboratorul Cardiomiopatii și Miocardite, Institutul de Cardiologie

Articol înaintat pentru publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice „Grindex”

Role of Statins in Deep Venous Thrombosis

The purpose of this article is to explain the mechanisms of development of deep venous thrombosis and the role of statin pleiotropic benefits in such a disease. Vasoprotector effects of statins are done by all the pleiotropic properties, being provided by their antithrombotic and anti-inflammatory activity. Treatment with statins is associated with lower incidence of venous thromboembolism in the general population but also helps reduce the frequency of recurrences, being prescribed after an optimal 6 to 12 month anticoagulation. Study of these properties creates new opportunities for the use of statins in the prevention of post-thrombotic syndrome and recurrent venous thromboembolism.

Key words: statins, hydroxymethylglutaryl-CoA-reductase inhibitors, thrombosis, thrombophlebitis.

Роль статинов при тромбозах глубоких вен

Целью этой статьи было объяснение механизмов развития тромбоза глубоких вен и роли плеiotропных преимуществ статинов в этой патологии. Вазопротекторный эффект статинов обеспечивается плеiotропными свойствами, преимущественно антитромботической и противовоспалительной активностью. Лечение статинами сопровождается снижением частоты случаев венозной тромбоземболии среди населения в целом, а также способствует снижению частоты рецидивов, при назначении после оптимальной 6-12 месячной антикоагулянтной терапии. Изучение этих свойств создает новые возможности использования статинов в профилактике посттромботического синдрома и повторных венозных тромбоземболий.

Ключевые слова: статины, гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы ингибиторы, тромбоз, тромбозфлебит.

Introducere

Incidența anuală a evenimentelor tromboembolice venoase este aproximativ de 0,1%. Menționăm, că rata acestora crește de la 0,01% la adulții tineri, la circa 1% la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani. Mai mult de jumătate dintre aceste evenimente implică tromboza venoasă profundă în bazinul venei cave inferioare. În 25% dintre cazurile netratate, trombiile se extind în venele proximale, astfel, că în tromboza venoasă proximală riscul de tromboembolie pulmonară (simptomatică sau asimptomatică), crește la 50%, iar exitul letal este mult mai probabil, dacă emboliile apar din trombiile proximale. Pentru a minimiza riscul de embolism pulmonar fatal, diagnosticul precis și terapia promptă a trombozei venoase profunde sunt cruciale.

Patogeneza trombozei venoase implică trei factori, care sunt descriși și cunoscuți ca și elemente ale triadei lui Virchow: leziunea de perete vascular, staza venoasă și hipercoagulabilitatea. Deteriorarea peretelui vascular împiedică realizarea de către endoteliu a funcției de inhibare a coagulării și de inițiere a fibrinolizei locale. Staza venoasă, cauzată de imobilizarea bolnavului sau de obstrucția venei, blochează clearance-ul și diluarea factorilor de coagulare activați. În cele din urmă, trombofilia congenitală sau dobândită, promovează hipercoagularea. Geneza tromboembolismului venos este multifactorială și, adesea, rezultă dintr-o combinație de factori de risc. Factorii clasici de risc pentru tromboza venoasă secundară includ cancerul, intervențiile chirurgicale, imobilizarea prelungită, fracturile, paralizii, sarcina, nașterea și utilizarea de estrogeni sau de modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni. Totuși, la ≈ 30% dintre pacienți, cauza apariției tromboembolismului venos rămâne inexplicabilă, aceste cazuri fiind clasificate ca și tromboză spontană sau idiopatică.

Asocierea între ateroscleroză și tromboză venoasă

Existența unei asocieri dintre procesul de ateroscleroză și tromboza venoasă idiopatică a fost demonstrată, pentru prima dată, de către grupul de lucru Prandoni P. (Italia, 2003). Într-un studiu clinic de tip caz-control, aproape la o jumătate dintre pacienții cu tromboză venoasă acută idiopatică, s-au determinat semne de ateroscleroză asimptomatică (cel puțin o placă aterosclerotică carotidiană, estimată prin ecografia arterelor carotide) [1]. Nu se cunoaște, însă, esența acestei asocieri: este oare tromboza venoasă, indusă de ateroscleroză sau cele două condiții se dezvoltă în paralel, în prezența unor factori de risc comuni? Au fost determinați factorii, care corelează strâns cu dezvoltarea ambelor stări patologice: vârsta, obezitatea, diabetul zaharat, sindromul metabolic [2].

Pe de o parte, statutul protrombotic în ateroscleroză poate favoriza evenimentele trombotice venoase. În ateroscleroză se apreciază activarea agregării plachetare, activarea coagulării sanguine și intensificarea fibrinogenezei, care pot cauza complicații trombotice atât la nivel arterial, cât și în sistemul venos. Pe de altă parte, ambele condiții clinice pot fi declanșate simultan prin diverși stimulenți biologici, responsabili pentru activarea coagulării și inflamației în sistemul vascular. Astfel, excesul de fibrinogen, de antigen al factorului von Willebrand, de activator tisular de plasminogen, D-dimeri, factor de coagulare VII, proteina C reactivă (PCR), factor de necroză tumorală- α (TNF- α) și interleukine, care circulă în sânge, determină un statut procoagulant și proinflamator atât în sistemul venos, cât și în cel arterial [3]. Nu poate fi exclusă probabilitatea ca ambele ipoteze expuse să fie veridice, reprezentând, astfel, două scenarii patofiziologice

de dezvoltare a trombozei venoase. Numeroase dovezi autentice, provenite din studii clinice mari, vin să confirme aceste ipoteze. În Cardiovascular Health Study (2006) s-a constatat, că ateroscleroza asimptomatică este un factor de risc pentru tromboembolismul venos [4], iar în Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC, 2006) s-a stabilit, că tratamentul antiplachetar (și/sau alt tratament antitrombotic) joacă un rol important în prevenirea dereglărilor tromboembolice venoase la pacienții cu ateroscleroză clinic manifestată [5]. Într-un alt studiu, în care a fost analizată rata recidivelor trombozelor venoase profunde, a severității sechelelor post-trombotice și a mortalității de peste 10 ani de la primul episod de tromboembolism venos, la pacienții incluși anterior în studiul Duration of Anticoagulation (DURAC, 1997), după 10 ani s-a determinat o rată a mortalității semnificativ mai înaltă ($\approx 28\%$) prin infarct miocardic acut sau ictus cerebral fatal la pacienții cu tromboembolii venoase spontane, comparativ cu pacienții cu tromboembolii venoase secundare și comparativ cu populația generală [6]. Alte studii randomizate (P. Becattini, 2005; P. Prandoni, 2006; N. Bova, 2006), demonstrează la pacienții cu tromboză venoasă idiopatică o incidență mai înaltă de ateroscleroză simptomatică (cardiopatie ischemică, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, ateroscleroză a arterelor periferice, insuficiență cardiacă ischemică, moarte subită) și de mortalitate prin accidente cardiovasculare arteriale, decât la cei cu tromboembolii venoase secundare sau în populația generală.

Rolul statinelor în profilaxia primară și secundară a tromboembolismului venos

Obiectivele tratamentului în tromboza venoasă profundă, conform ghidurilor internaționale, constau în prevenirea progresării procesului trombotic și a recurențelor. Se inițiază tratamentul cu heparină nefracționată sau cu greutate moleculară joasă, urmată de un anticoagulant indirect. Anticoagulantele directe se vor suspenda peste 7-10 zile, iar anticoagulantele indirecte se vor administra, (în lipsa contra-indicațiilor) cel puțin 6 luni.

Riscul de hemoragii este criteriul de bază în limitarea duratei tratamentului cu anticoagulate orale. La majoritatea pacienților, beneficiile tratamentului de durată cu scop de profilaxie a recurențelor de tromboembolism venos, pot fi compromise prin creșterea riscului de sângerare, în special după 12 luni de administrare continuă. Acest fapt a impus cercetarea strategiilor alternative în profilaxia secundară a tromboembolismului venos, care, recent, au suscitât discuții despre inhibitorii HMG-CoA reductazei [7]. Inhibitorii HMG-CoA reductazei reprezintă unul dintre cele mai frecvent folosite grupuri de remedii medicamentoase. Atenția sporită, care li se acordă, este determinată nu doar de eficacitatea înaltă, pe care o dovedesc ca agenți hipolipemianți. Mai multe efecte benefice, exercitate prin mecanisme nelegate de modificările metabolismului lipidic și reunite prin noțiunea de efecte pleiotrope, au fost confirmate în anii precedenți prin numeroase studii experimentale *in vitro*, *in vivo* și clinice. Efectul vasoprotector al statinelor este realizat prin ansamblul de proprietăți pleiotrope, fiind asigurat în prim plan de către activitatea

antitrombotică și antiinflamatorie. Aceste proprietăți pot crea noi perspective pentru profilaxia sindromului posttrombotic și a recurențelor de tromboembolism venos.

Descoperirea conexiunilor dintre ateroscleroză și tromboza venoasă, au stat la baza inițierii studiilor clinice și experimentale, care estimează rolul statinelor în diminuarea riscului pentru tromboembolismul venos. Studiul clinic randomizat, placebo-controlat, multicentric Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER, 2009) a inclus 17 800 de pacienți, practic sănătoși, care administrau zilnic 20 mg de rosuvastatină sau placebo, și a avut ca scop principal examinarea eficacității statinei în reducerea ratei evenimentelor cardiovasculare majore. Evaluarea apariției episoadelor primare de embolism pulmonar sau de tromboembolism venos, a fost unul dintre obiectivele secundare ale trialului [8]. După o durată medie de supraveghere de 1,9 ani, (maximum 5 ani) s-a observat, că administrarea de rosuvastatină determină micșorarea riscului pentru tromboembolism venos simptomatic în populația, practic sănătoasă, cu 43% comparativ cu placebo, indiferent dacă episodul a fost idiopatic sau a fost provocat de cauze cunoscute (traumatism, intervenții chirurgicale, spitalizări prelungite etc.).

În literatura de specialitate există referințe la un șir de studii clinice, care explorează ipoteza de strategie alternativă în profilaxia tromboembolismului venos și care furnizează dovezi științifice despre influența statinelor asupra riscului de dezvoltare a acestuia.

Datele obținute din studiul clinic randomizat, prospectiv, observațional, multicentric Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (2000), care a inclus 2 763 femei în postmenopauză, au demonstrat o diminuare semnificativă cu circa 50% a riscului pentru tromboembolism venos la pacientele, care administrau statine [9].

Statinele au determinat o scădere cu 22% a riscului relativ de dezvoltare a trombozei venoase profunde la pacienții cu vârsta de peste 65 ani, într-un studiu retrospectiv observațional, care a inclus în total 125000 de pacienți fără istoric de ateroscleroză, tromboză venoasă sau cancer [10].

Autorii câtorva studii clinice de tip caz-control, menționează reducerea riscului pentru tromboză venoasă cu aproximativ 26% - 58% în condițiile unei terapii cu statine [11, 12, 13, 14]. În studiul mare populațional de tip caz-control (MEGA study, 2006), în care au fost înrolați 10 500 de persoane, inclusiv 4500 de pacienți cu episod primar de tromboză venoasă a membrelor inferioare sau embolism pulmonar, utilizarea de statine, indiferent de substanța activă sau de durata tratamentului, a fost asociată cu reducerea elocventă a riscului de tromboză venoasă profundă primară și recurentă, în medie cu 55%, demonstrând un efect mai exprimat în cazul combinării cu tratamentul de fond [13].

Estimarea riscului trombotic venos (prin duplex vascular) la 2427 femei de 30-89 ani, aflate în postmenopauză, inclusiv 465 - cu un prim episod de tromboză venoasă, a evidențiat reducerea semnificativă a riscului respectiv la pacientele care administrau statină [12]. Totodată, s-a observat, că riscul a fost influențat de simvastatină, indiferent de doza folosită, dar

nu a fost modificat de utilizarea pravastatinei, fapt datorat, probabil, unor diferențe de acțiune la nivelul mecanismelor intrinsece de activare a coagulării, blocate de simvastatina lipofilă și neinfluențate de pravastatina hidrofiliă [15].

Un alt studiu de acest gen (Sorensen, 2009) a inclus 5824 de pacienți cu tromboembolism venos și un grup de control din 58000 de persoane fără tromboze venoase în anamneză. Rezultatele obținute au reliefat două concluzii importante: pacienții cu istoric de evenimente cardiovasculare sunt expuși unui risc pentru tromboembolism venos cert superior, în special, timp de 3 luni după un infarct miocardic acut sau stroke; administrarea curentă de statine este asociată cu micșorarea riscului relativ pentru tromboembolism venos cu circa 26% [14].

Rezultatele studiului retrospectiv, care a inclus 593 pacienți cu infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (Khemasuwan, 2009), au arătat, că statinele pot fi efective în prevenirea tromboembolismului venos la pacienții cu ateroscleroză, riscul trombozelor venoase profunde fiind de 3 ori mai înalt la pacienții, care nu au administrat statină [16]. Efectul respectiv s-a dovedit a fi dependent de doză, fiind semnificativ mai exprimat la doze mari (risc cu 50% mai mic decât la dozele standard de statină de 20 mg).

Statinele au manifestat o acțiune similară și la o altă categorie de pacienți (Khemasuwan, 2008). Utilizarea de statine la pacienții cu tumori solide (cancer de colon, de prostată, de pancreas, mamar, ovarian, renal, cerebral) a fost însoțită de o probabilitate semnificativ redusă de apariție a tromboembolismului venos (8% vs 21% în grupul fără statină), incluzând tromboza venoasă profundă și embolismul pulmonar. După analiza regresională rezultatul a fost identic, indiferent de alți factori, precum sunt statutul de fumător, prezența de metastaze, administrarea de chimioterapie, imobilizarea, administrarea de aspirină [17].

În contextul respectiv, au existat tentative de a compara efectul statinelor cu cel al fibraților într-un studiu clinic randomizat, pe 1354 pacienți spitalizați pentru tromboză venoasă idiopatică (Lacut, 2008). Utilizarea de statine a fost însoțită de reducerea semnificativă a riscului de recurență de tromboembolism venos, pe când administrarea de fibrat a fost asociată cu un risc veridic majorat (0,53 vs 1,88) [11]. În MEGA study, alte grupuri de hipolipemiente (non-statine) au determinat o creștere cu 22% a riscului pentru episoade primare sau repetate de tromboze venoase comparativ cu persoanele, care nu au administrat medicație hipolipemiantă [13]. În stidiul observațional tip caz-control, menționat mai sus (Doggen, 2004), pacientele înrolate administrau statine, fibrați, sechestranti de acizi biliari sau niacină, însă diminuarea riscului pentru trombozele venoase a fost semnalat doar în grupul cu administrare de statine [12].

Pot fi găsite relatări unice despre lipsa conexiunii dintre administrarea de statine și probabilitatea apariției trombozei venoase, precum arată rezultatele a două studii observaționale, realizate în Marea Britanie [18]. Evidențe privind agravarea evoluției sau creșterea riscului de tromboembolism venos pe fundalul tratamentului cu statine, nu au fost menționate în literatura științifică de specialitate.

În realizarea acțiunii benefice a inhibitorilor HMG-Coa reductazei, în cadrul patologiei trombotice venoase, sunt implicate efectele antiplachetar, anticoagulant, profibrinolic, antiinflamator, anticitokinic, antioxidant și hipolipemiant, care asigură, în totalitate, o funcționare adecvată a endoteliului vascular și contribuie, în final, la menținerea echilibrului favorabil dintre mecanismele protrombotice și fibrinolitice.

Manifestările efectului antitrombotic al statinelor constau în inhibarea agregării plachetare, reducerea producției de trombină, blocarea activării protrombinei, a factorului V și XIII, inhibarea factorului tisular cu rol important în inițierea cascadei extrinsece de coagulare, diminuarea nivelului seric al D-dimerilor (marker al statutului protrombotic și factor de risc independent pentru recurențe de tromboembolii venoase), stimularea activității fibrinolitice prin intensificarea activatorului tisular de plasminogen (tPA) și prin diminuarea activității inhibitorului activatorului de plasminogen-1 (PAI-1) [15].

Recunoscând inflamația drept unul dintre mecanismele de leziune ale peretelui vascular și, prin urmare, ca factor important în destabilizarea proceselor de coagulare-fibrinoliză, nu poate fi neglijat rolul efectului pleiotrop antiinflamator al statinelor, în prevenirea trombozelor venoase primare repetate și dezvoltarea sindromului posttrombotic. Statinele reduc nivelul markerilor de inflamație: a proteinei C reactive (în studiile CARE, PRINCE, AFCAPS/TexCAPS), a factorului de necroză tumorală- α , a interleukinei-1 β și -2, a fibrinogenului, a ligandului membranal CD40L.

Există o asociere a riscului înalt pentru tromboembolism venos cu creșterea valorilor plasmatică de trigliceride (peste 1,05 mmol/l) și cu micșorarea HDL-colesterolului (sub 1,79 mmol/l) [19]. În acest context, statinele își vor realiza beneficiul prin cunoscutul efect asupra spectrului lipidic seric.

Concluzii

Tromboemboliile venoase determină o morbiditate și o mortalitate înaltă. Remediul optim în profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos ar fi unul, care ar îmbina eficacitatea, riscul minimal de sângerare și simplitatea administrării. Statinele par să corespundă ultimelor două criterii, însă eficacitatea lor nu este încă cert demonstrată. Ele nu pot fi sugerate ca și remedii antitrombotice alternative anticoagulantelor orale în tratamentul fazei acute sau subacute a trombozei venoase, dar studiile clinice realizate arată, că utilizarea statinelor este rațională în contextul profilaxiei tromboembolismului venos, inclusiv a profilaxiei secundare pe termen lung [1]. Tratamentul cu statine este însoțit de scăderea incidenței tromboembolismului venos în populația generală, dar și de reducerea incidenței recurențelor, fiind administrat după cura optimală de tratament anticoagulant de 6-12 luni. Totuși, sunt necesare mai multe studii în scopul demonstrării eficacității statinelor la acest capitol și a creării unei oportunități de lărgire a indicațiilor acestui grup de preparate pentru anumite categorii de populație.

Bibliografie

1. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl Med J*. 2003;348:1435-1441.

2. Lowe G. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *British Journal of Haematology*. 2008;140:488–495.
3. Prandoni P. Venous thromboembolism and atherosclerosis: is there a link? *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl. 1):270–275.
4. Van der Hagen P, Folsom A, Jenny N, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1903–1908.
5. Reich L, Folsom A, Key N, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1909–1913.
6. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*. 2006;4:734–742.
7. Squizzato A, Romualdi E, Ageno W. Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1925–1927.
8. Glynn R, Danielson E, Fonseca F, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1851–1861.
9. Grady D, Wenger N, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000;132:689–696.
10. Ray J, Mamdani M, Tsuyuki R, et al. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2001;161:1405–1410.
11. Lacuta K, Le Gala G, Abalaic J, et al. Differential associations between lipid-lowering drugs, statins and fibrates, and venous thromboembolism: role of drug induced homocysteinemia? *Thrombosis Research*. 2008;122(3):314–319.
12. Doggen C, Lemaitre R, Smith N, et al. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. *J Thromb Haemost*. 2004;2:700–701.
13. Ramcharan A, van Stralen K, Snoep J, et al. HMG-CoA-reductase inhibitors, other lipid lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:514–520.
14. Sorensen H, Horvath-Puho E, Sogaard K, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:521–528.
15. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor V a initiation. *Circulation*. 2001;103:2248–2253.
16. Khemasuwan D, Chae Y, Neagu S, et al. Statin use may reduce the occurrence of venous thromboembolism: a study in patients with atherosclerotic disease. *CHEST*. 2009;4:598.
17. Khemasuwan D, Tangthanakanond K, Pomerantz S, et al. Statins decrease the incidence of venous thromboembolism: retrospective study in patients with solid organ tumor. *CHEST*. 2008;134:8003S.
18. Smeeth L, Douglas I, Hall A, et al. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;67:99–109.
19. Doggen C, Smith N, Lemaitre R, et al. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1–6.

Alexandru Grosu, doctorand
 Laboratorul Cardiomiopatii și Miocardite
 Institutul de Cardiologie
 Chișinău, str. N. Testemițanu, 29/1
 Tel.: 256162
 E-mail: g.alexir@gmail.com

Recepționat 11.03.2010

Efectele protectoare ale remedului autohton neamon-hepa în hepatita indusă cu tetraclorură de carbon

B. Parii, M. Todiraș, S. Parii, L. Rusnac, P. Golovin, V. Valica

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Protective Effects of Local Drug Neamon-Hepa on Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury

The aim of this study was to assess the hepatoprotective activity of a new drug Neamon-Hepa in carbon tetrachloride (CCl₄) induced chronic liver damage for 3 weeks. The Neamon-Hepa treatment produced a normalizing effect on body weight and liver/body-weight ratio, significantly lowering alanine and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, lactatdehidrogenase activity and serum cholesterol level. These findings suggest that Neamon-Hepa exhibits potent hepatoprotective effects in mice treated with CCl₄.

Key words: liver diseases, chronic hepatitis, Neamon-Hepa, hepatoprotective remedies, CCl₄.

Гепатозащитное действие препарата Неамон-Непа при гепатите индуцированным четыреххлористым углеродом

Целью данного исследования являлось изучение гепатозащитного действия нового препарата Неамон-Непа при гепатите индуцированным четыреххлористым углеродом (CCl₄) в течении 3-х недель. Лечение препаратом Неамон-Непа привело к нормализации массы тела и нормализации индекса массы печень/тело, определило значительное понижение аланин и аспартат аминотрансфераз, алкалинфосфатазы, общего билирубина, активности лактатдегидрогеназы и уровня холестерина в плазме. Эти показатели указывают на выраженное гепатозащитное действие препарата Неамон-Непа на мышей после воздействия CCl₄.

Ключевые слова: печени болезни, гепатит хронический, Неамон-Непа, протекторные средства, CCl₄.