

Rolul antiinflamator al IECA în stabilizarea plăcii de aterom, evidențiat prin scăderea neopterinei serice

Prof. Univ. Dr. AUREL LAZĂR, Prof. Univ. Dr. LIVIU LAZĂR, Dr. MARIUS RUS

INTRODUCERE

Angiotensina II, ca și moleculă efectorie produsă de axa renina – angiotensină – aldosteron, este cel mai puternic vasoconstrictor natural, contribuind la hipertensiune. Datele din literatură indică angiotensina ca un puternic proinflamator cu rol major în creșterea și remodelarea plăcii de aterom. Studiile efectuate in vitro și in vivo arată că blocarea angiotensinei II reduce semnificativ concentrația substanțelor proinflamatoare și a stressului oxidativ în modelele inflamatorii utilizate. Blocarea angiotensinei II prin inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei II s-au dovedit benefice pentru pacienții cu afecțiuni inflamatorii. Interpretarea statistică a dovedit că acest efect este independent de efectul antihipertensiv, ceea ce sugerează posibilitatea ca IECA să se constituie într-o clasă nouă de antiinflamatoare a căror beneficii să depășească cu mult efectele cardiovasculare (1,2,3).

Alături de factorii de risc binecunoscuți pentru ateroscleroză, markerii inflamatori – cum ar fi proteina C reactivă, TNF- α cât și IL-6, s-au dovedit factori de risc independenți atât la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cât și la cei sănătoși (4,5,6).

Datele din literatură dovedesc rolul angiotensinei II în generarea de radicali liberi de oxigen. (7,8) Independent de aceasta, au fost dovedite efecte proinflamatoare ale angiotensinei II. Activarea receptorilor AT₁ duc la activarea factorului nuclear (NF)- κ B, care este considerat

în prezent cel mai important factor de transcriere în reglarea funcțiilor peretelui vascular. Printre altele activarea (NF)- κ B duce la producerea unor citokine și factori de adeziune cu rol proinflamator și proaterogenic dovedit, cum ar fi: TNF- α , IL-6, IL-8, monocite chemotactic protein, molecula de adeziune vasculară-1, selectina E și TGF- β (5,6, 9,10,11).

Studii recente au identificat neopterină ca un indicator al activității complexului monocite/macrofage în boala aterosclerotică (12,13,14,).

Neopterină este un derivat de pteridină, secretat de macrofagele stimulate de citokine, și anume de interferonul γ , și este totodată un marker sensibil al activării imunității mediate celular (15,16,17).

Din datele de literatură citate mai sus putem concluziona ca angiotensina II are efect proinflamator direct prin mecanism imunologic în timp ce, neopterină măsoară tocmai activitatea acestui proces inflamator imun. Conform datelor de mai sus, administrarea de IECA, care blochează activitatea angiotensinei II ar trebui să fie oglindită de scăderea nivelurilor serice de neopterină. Scopul acestei lucrări este acela de a dovedi raționamentul de mai sus.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au luat în studiu 80 de pacienți cu boală aterosclerotică coronariană manifestată prin angină pectorală instabilă, diagnosticați în perioada 2004-2005 în Clinica de Cardiologie Oradea. Nici unul dintre acești pacienți nu au prezentat evidențele unei afecțiuni autoimune, hipertensiune

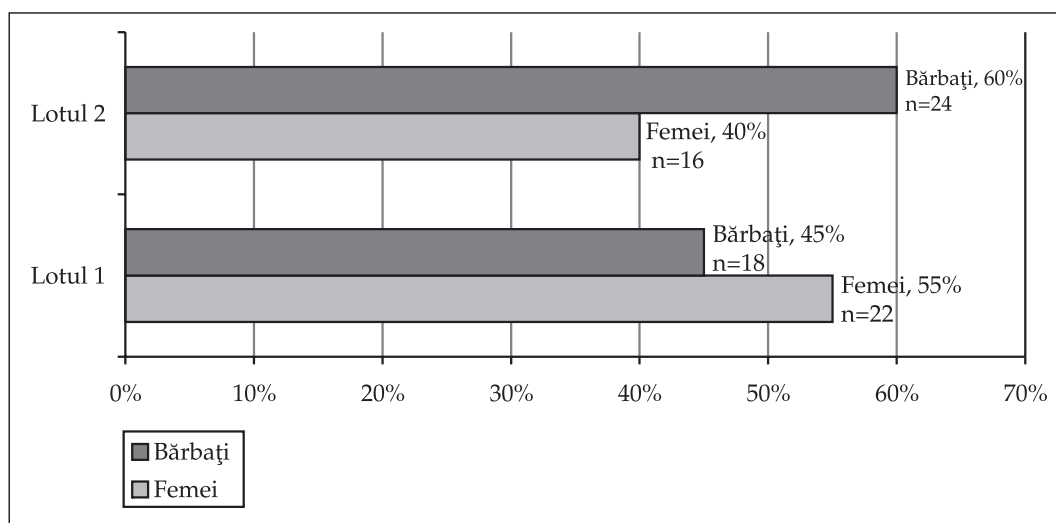


Figura 1. Repartiția pe sexe, comparativ, în cele două loturi

arterială sau insuficiență ventriculară stângă la momentul includerii în studiu sau pe parcursul acestuia.

Tratamentul administrat pentru angina pectorală instabilă a fost același la toți pacienții: betablocante, nitrați retard, enoxaparină, antiagregante plachetare și statine. Jumătate ($n=40$) dintre pacienți au primit adițional IECA. Pacienții care au primit IECA au fost aleși în funcție de aderența la studiu și de complianța la tratament.

Inhibitorul enzimei de conversie utilizat a fost lisinoprilul, datorită utilizării acestuia pe scară largă atât în tratamentul hipertensiunii arteriale cât și în prevenția remodelării ventriculare după IMA, dar și pentru asigurarea complianței prin cost redus și administrarea o singură dată pe zi. Doza administrată a fost de 5mg/zi.

S-a dozat neopterina serică în momentul diagnosticării și după 1 an de tratament. Metoda de dozare a neopterinei a fost prin tehnica ELISA, (chituri DRG Diagnostics). (18) Valoarea de „cut off” a neopterinei prin această metodă este de 10 nmol/l; peste această valoare, la pacienții fără alte afecțiuni inflamatorii sau autoimune considerăm neopterina pozitivă, ca marker al activității plăcii de aterom.

Concomitent s-a urmărit evoluția pacienților pe durata unui an de la internare, monitorizându-se apariția altor pusee de angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut, precum și caracterul episoadelor de durere cardiacă

Am denumit pacienții care au primit adițional IECA lotul 1, iar pacienții care au primit tratamentul standard pentru angină instabilă lotul 2. □

REZULTATE

Vârsta medie a fost de $57,5 \pm 2,2$ ani, respectiv de $57,3 \pm 1,9$ ani în lotul 1 și de $57,8 \pm 2,3$ ani în lotul 2. 38 (47.5%) au fost femei și 42 (52.5%) au fost bărbați cu următoare distribuție în cele două loturi: în lotul 1 22 (55%) au fost femei și 18 (45%) au fost bărbați. În lotul 2 16 (40%) au fost femei și 24 (60%) au fost bărbați (fig. 1).

Din graficul de mai sus, se remarcă în lotul 1 un număr mai mare de femei decât bărbați. Acestea sunt femeile care au acceptat tratamentul cu IECA în vederea studiului. Aceasta confirmă datele din literatură conform cărora femeile sunt mai compliante la tratament decât bărbații.

La momentul internării, valorile neopterinei serice au fost crescute peste valoarea de „cut off” la 37 (92.5%) dintre pacienții din lotul 1 și la 35 (87.5%) dintre pacienții din lotul 2 (fig. 2).

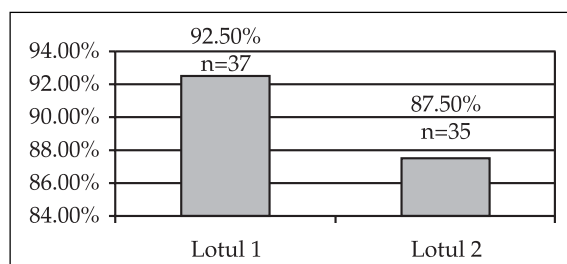


Figura 2. Procentul pacienților cu valori crescute ale neopterinei serice la internare, comparativ, în cele 2 loturi

În urma tratamentului administrat pentru fiecare dintre cele două loturi după metoda

expusă mai sus, la un an de la internare, 12 (30%) pacienți din lotul 1 au prezentat valori crescute ale neopterinei serice, în timp ce în lotul 2, 21 (52.5%) pacienți prezentau valori crescute ale neopterinei serice (fig. 3).

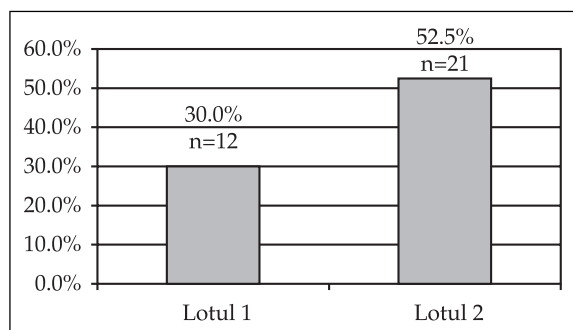


Figura 3. Procentul pacienților cu valori crescute ale neopterinei serice, după 1 an de tratament, comparativ, în cele două loturi

Din analiza celor două grafice, se observă că, la momentul internării, în lotul 1 erau mai mulți pacienți cu valori crescute ale neopterinei serice decât în lotul 2. După un an de tratament al afecțiunii coronariene, identic în cele două loturi, cu excepția administrării de IECA pacienților din lotul 1, se observă că în lotul 1 sunt cu 9 mai puțini pacienți cu valori crescute ale neopterinei serice, ceea ce reprezintă 22.5% din lotul 1. Acest rezultat dovedește că, în măsura în care neopterină este un indicator al activității plăcii de aterom, IECA au un puternic efect antiinflamator asupra proceselor inflamatorii din placa de aterom.

În lotul 1, 19 (47.5%) pacienți au prezentat dureri precordiale la eforturi mari, dureri care au cedat la nitroglicerină și/sau repaus; 11 (27.5%) pacienți din lotul 1 au prezentat durere precordială la efortul necesar activităților de rutină zilnice; 5 (12.5%) pacienți au prezentat durere precordială spontană, cu modificări acute de fază terminală și modificări enzinatice, (infarct miocardic non Q), care au necesitat spitalizarea. Un (2.5%) pacient din lotul 1 a prezentat infarct miocardic acut. Nu s-a înregistrat nici un deces. Patru (10%) pacienți nu au acuzat dureri precordiale (fig. 4, fig. 5).

În lotul 2, 8 (20%) pacienți au prezentat durere precordială la eforturi mari, 18 (45%) pacienți au prezentat durere precordială la eforturi necesare activităților zilnice, cu limitarea importantă a capacității de efort, 10 (25%) pacienți au prezentat durere precordială spontană, cu modificări acute de fază terminală și modificări enzinatice, (infarct miocardic non Q), care au necesitat spitalizarea. Patru (10%) pacienți din lotul

1 au prezentat infarct miocardic acut, dintre aceștia 1 (2.5%) a decedat (fig. 4, fig. 5).

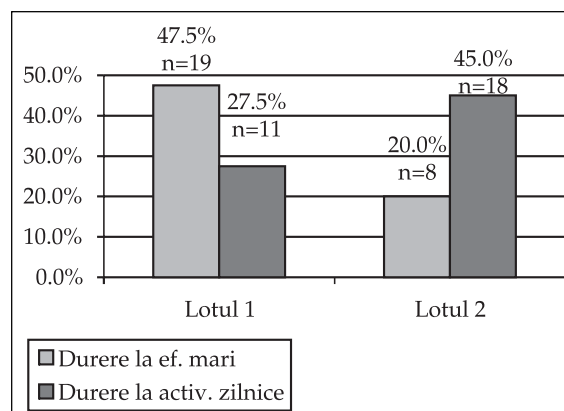


Figura 4. Apariția durerii cardiace la eforturi mari și medii, comparativ, în cele două loturi

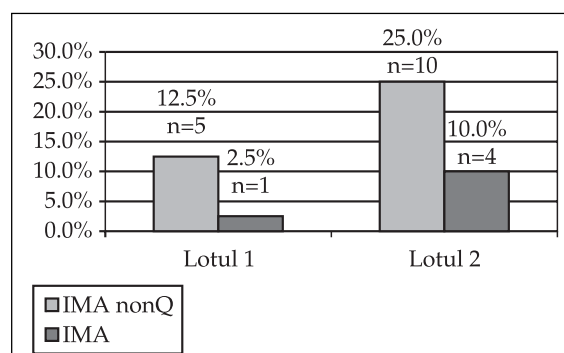


Figura 5. Incidența accidentelor coronariene acute, comparativ, în cele două loturi

Din cele două grafice de mai sus, putem concluziona că, în lotul 1, a fost mai mare numărul pacienților cu durere la eforturi mari, dar care puteau desfășura activitățile rutinei zilnice, pe când în lotul 2, numărul pacienților cu dureri cardiace la eforturi mari a fost mai mic, dar un procent semnificativ din pacienții acestui lot au prezentat dureri cardiace la eforturile rutinei zilnice, cu limitarea importantă a capacității de efort.

În ceea ce privește accidentele coronariene acute, în lotul 1 acestea s-au limitat la 15% dintre pacienții luați în studiu, pe când în lotul 2, 35% dintre pacienți au necesitat spitalizare pentru infarct cu sau fără supradenivelare de ST. Dintre aceștia, 1 pacient a decedat.

Doar 4 pacienți din lotul 1 nu au mai acuzat dureri precordiale în anul următor, pe când toți pacienții din lotul 2 au prezentat dureri precordiale, în ciuda tratamentului administrat și a complianței la tratament. □

CONCLUZII

Acest studiu evidențiază evoluția rezervată a pacienților diagnosticați cu angină pectorală instabilă. Rezultatele obținute în acest studiu nu sunt surprinzătoare dacă luăm în considerare substratul teoretic al acestei lucrări. În opinia noastră, acest studiu deschide drumul pentru alte studii clinice ce ar putea determina lărgirea spectrului de utilizare al IECA. Acestea erau folosite până în prezent ca și antihipertensive și în insuficiența cardiacă. Conform acestui studiu, IECA pot fi folosite ca și stabilizatoare ale plăcii de aterom, pentru a îmbunătății prognosticul pacienților cu angină pectorală instabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. **McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR** – Mechanisms by which angiotensin converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 91:30H-7
2. **Libby P** – Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-72
3. **Gavras H, Brunner HR** – Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. *Hypertension* 2001; 37:342-345
4. **Uyemura K, Demer LL, Castle SC, et al.** – Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996; 97:2130-2138
5. **Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al.** – Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101: 2149-2153
6. **Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al.** – Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94:874-877
7. **Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al.** – Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide to production via NADH/NADPH oxidase activation. *J Clin Invest* 1996; 97:1916-1923
8. **Touyz RM, Schiffrin EL** – Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 2004; 122:339-352
9. **Kranzhofer R, Browatzki M, Schmidt J, Kubler W** – Angiotensin II activates the pro-inflammatory transcription factor nuclear factor- κ B in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:826-828
10. **Monaco C, Paleolog E** – Nuclear factor- κ B: a potential therapeutic target in atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Res* 2004; 61:671-682
11. **Phillips MI, Kagiya S** – Angiotensin II as a proinflammatory mediator. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:569-577
12. **Huber C, Batchelor JR, Fuchs D et al** – Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med* 1984; 160:310-316
13. **Fuchs D et al.** – Neopterin als immundiagnostische Meßgröße. *Dtsch Med Wschr* 1995; 120:567-570
14. **Fuchs D, Weiss G, Wachter H** – Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101:1-6
15. **Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H** – The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant diseases. *Clin Lab Sciences* 1992; 29(3,4):307-341
16. **Tatzber F, Rabl H, Koriska K, Erhart U, Puhl H, Waeg G, Krebs A, Estebauer H** – Elevated serum neopterin levels in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991; 89:203-208
17. **Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, Holt DW, Kaski JC** – Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet* 1997; 349:1252
18. **Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Weiss G, Wemer ER, Wemer-Felmayer G** – Neopterin: Biochemistry-Methods-Clinical Application. Walter de Gruyter Berlin, New York, 1992