



University of Groningen

The impact of coronary revascularisation on endothelial and platelet function

Amoroso, Giovanni

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2001

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Amoroso, G. (2001). The impact of coronary revascularisation on endothelial and platelet function. Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Riassunto

L'INFLUENZA DELLA RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA SULLA FUNZIONE ENDOTELIALE E PIASTRINICA - RIASSUNTO

Una corretta vasomodulazione, inibizione dell'adesione piastrinica e monocitaria, e trombolisi locale, sono i meccanismi tramite i quali un'intatta superficie endoteliale esercita un costante effetto protettivo sulla circolazione coronarica. Conseguentemente, una perdita di queste caratteristiche rappresenta il primo passo verso lo sviluppo di aterosclerosi, nonché un potente stimolo per l'insorgenza di complicanze dopo rivascolarizzazione coronarica.

Nel **capitolo 1** è riassunto lo stato dell'arte della fisiopatologia endoteliale e piastrinica in presenza di aterosclerosi coronarica, con un particolare riguardo alle ripercussioni della rivascolarizzazione percutanea e chirurgica sulla funzione endoteliale e sui processi di interazione endotelio/piastrine. Interventi terapeutici sono discussi, per il recupero di una precoce disfunzione endoteliale, nonché per la prevenzione dell'aggregazione piastrinica e dell'interazione endotelio-piastrine in corso di interventi di rivascolarizzazione percutanea.

Prendendo spunto dai recenti risultati dello studio AVERT, che ha dimostrato una superiorità di Atorvastatina vs. interventi percutanei, nel prevenire eventi cardiaci in una popolazione ischemica a basso rischio, il **capitolo 2** è interamente dedicato a dibattere i pro e i contro della terapia medica in confronto alla rivascolarizzazione, nel trattamento della malattia coronarica. In effetti, il trattamento con Statine appare particolarmente efficace non solo nel promuovere la regressione e la stabilizzazione della placca aterosclerotica, ma anche nel migliorare la funzione endoteliale, cosicché può essere proposta come alternativa o supporto delle procedure di rivascolarizzazione, nel trattamento dell'aterosclerosi coronarica, rispettivamente nei suoi stadi precoci e tardivi.

L'evenienza di disfunzione endoteliale può essere diagnosticata, anche in assenza di stenosi coronariche significative, tramite infusioni selettive di acetilcolina, la quale, quando non controbilanciata dal rilascio endoteliale di ossido nitrico, induce una vasoconstrizione netta della muscolatura liscia vasale. Comunque, come dimostrato nel **capitolo 3**, l'angiografia coronarica stessa può indurre alterazioni della vasomotilità. Mentre mezzi di contrasto ionici (ioxaglate) non hanno un significativo effetto sulla vasomotilità coronarica, altri non-ionici (iodixanolo e ipromide) inducono una risposta vasodilatatoria in coronarie normali, ma vasoconstrizione, anche in segmenti non stenotici di vasi malati. In corso di procedure di rivascolarizzazione percutanea, l'uso di mezzi di contrasto inerti sulla vasomotilità produrrà meno eventi ischemici e una migliore accuratezza nelle misurazioni angiografiche quantitative.

Le procedure di rivascolarizzazione possono in ogni caso produrre un peggioramento di una persistente alterazione della vasomotilità endotelio-dipendente. Il **capitolo 4** descrive come, sia tramite una stimolazione meccanica della parete vascolare oppure una diretta frattura della placca, gli interventi coronarici percutanei inducono un rilascio di endotelina-1. Come dimostrato, il posizionamento di stent è responsabile di un più severo danno vascolare rispetto all'angioplastica con palloncino, e di conseguenza di un maggiore rilascio di questa molecola.

Gli stent coronarici sono anche imputabili di disfunzione endoteliale cronica, in quanto iniziatori di un processo infiammatorio, che si estende oltre il momento

dell'intervento. Infatti, pazienti sottoposti con successo a stenting coronarico (**capitolo 5**), dimostrano vasoconstrizione all'acetilcolina a sei mesi dalla procedura, sia nei segmenti distali delle arterie trattate, sia in quelli del vaso non stenotico. Una correlazione clinicamente significativa e' rilevabile solo tra ridotta capacita' vasodilatatoria endotelio-dipendente nell'arteria sottoposta a stenting ed ischemia inducibile. Un sostenuto rilascio di sostanze vasoattive e di mediatori di infiammazione in seguito a stenting puo' causare persistente disfunzione endoteliale, sia nei segmenti epicardici come pure nel microcircolo tributario. Ischemia subclinica puo' essere allora causata da una riduzione nella riserva vasodilatativa o da spasmi multipli.

La ricerca medica ha recentemente riconosciuto l'importanza dell'emocompatibilita' nel predirre la riuscita degli stent dopo il loro posizionamento. Nel **capitolo 6** abbiamo provato sperimentalmente come uno stent di nuova generazione (MultiLink) rispetto a modelli tradizionali, induca una attivazione del sistema coagulativo pressoché inesistente, e una deposizione piastrinica e leucocitaria significativamente ridotta. Evidentemente la geometria e la forma possono giustificare la differente emocompatibilita' degli stent coronarici. In campo clinico, ci possiamo aspettare che questo si traduca in una ridotta occorrenza di trombosi acuta e restenosi tardiva. Comunque l'uso contemporaneo di agenti antiplastrinici e' ancora fortemente raccomandato in corso di stenting. Il nostro studio suggerisce che, quando una soddisfacente emocompatibilita' e' garantita, ogni farmaco aspirino-simile puo' essere sufficiente nel corso di procedure di routine.

Un piu' aggressivo trattamento e' tuttavia richiesto quando un piu' efficace blocco della funzione piastrinica e' necessario (in caso di stenting diretto per l'infarto miocardico acuto, o di terapia radiante per la restenosi intrastent) L'associazione tra un trattamento aspirino-simile e un antagonista del recettore per l'ADP, pur essendo il trattamento convenzionale, ha fornito risultati meno soddisfacenti nel prevenire l'aggregazione e la deposizione piastrinica su superfici metalliche stent-simili rispetto ad Abciximab e Eptifibatide, antagonisti del recettore piastrinico GpIIb/IIIa (**capitolo 7**). Piastrine circolanti di pazienti affetti da coronaropatia esibiscono inoltre un'aumentata espressione del recettore GpIIb/IIIa, che puo' essere controbilanciata solo da una terapia mirata verso il recettore piastrinico.

Non solo i cardiologi interventisti, ma anche i cardiocirurghi, dovrebbero essere coinvolti nello studio della funzione endoteliale vascolare. Infatti, abbiamo confermato che il preservamento di una normale funzione endoteliale dopo chirurgia e' una delle specificita' migliori dei condotti arteriosi, specificatamente delle arterie mammarie, quando utilizzate come graft coronarici *in situ* (**capitolo 8**). Infatti, la fisiologica risposta vasodilatatoria all'acetilcolina dell'arteria mammaria interna sinistra e' completamente preservata nel lungo termine dopo chirurgia. La risposta vasodilatatoria endotelio-dipendente e indipendente del graft dipende solamente dall'eta' del paziente, a causa dell'invecchiamento della tunica muscolare media.

Abbiamo dimostrato inoltre nel **capitolo 9** che, fra tutti i fattori di rischio coronarico, il vizio del fumo, se continuato dopo l'intervento chirurgico, appare l'unico fattore predittivo per una riduzione della capacita' vasodilatativa endotelio-dipendente nelle arterie mammarie.

CONCLUSIONI

Da un'analisi complessiva dei nostri risultati emerge chiaramente che, in pazienti affetti da coronaropatia, sia una alterata vasomotilità endotelio-dipendente, sia un'attivazione delle piastrine circolanti precedono ogni tentativo di rivascolarizzazione, a causa del processo aterosclerotico in evoluzione e dell'effetto dei fattori di rischio. Mentre gli interventi di rivascolarizzazione percutanea rappresentano uno stimolo acuto e cronico di ulteriore disfunzione endoteliale, d'altro canto solo la chirurgia coronarica con l'uso di arterie *in-situ* sembra non alterare la funzionalità endoteliale dei grafts. La combinazione della disfunzione endoteliale con l'attivazione piastrinica può influenzare negativamente l'outcome della rivascolarizzazione percutanea, in particolare in caso di stenting.

La rivascolarizzazione coronarica è universalmente considerata un efficace trattamento per pazienti ischemici. Tuttavia, a nostro avviso e sulla base delle conoscenze fisiopatologiche emergenti, l'approccio meccanico alla stenosi coronarica dovrebbe essere integrato in un trattamento più completo, mirato ai processi metabolici e bio cellulari della malattia aterosclerotica. Allo scopo di ottimizzare i risultati delle procedure di rivascolarizzazione, e di controllare, se non scongiurare, l'aterosclerosi coronarica, riteniamo alcune raccomandazioni necessarie:

1. La prevenzione dei fattori di rischio, in particolare del fumo di sigaretta, esercita un effetto positivo sulla funzione endoteliale e piastrinica, a prescindere dalla rivascolarizzazione coronarica.
2. L'uso accorto di stent e di mezzi di contrasto vasoattivi da parte dei cardiologi interventisti e la preferenza per i condotti arteriosi *in-situ* da parte dei cardiocirurghi riduce l'impatto delle procedure di rivascolarizzazione sulla fisiologia coronarica.
3. La somministrazione di terapie farmacologiche adjuvanti in caso di rivascolarizzazione coronarica contribuisce a ristabilire la normale fisiologia endoteliale (statine e ACE-inibitori), e a bloccare efficacemente l'interazione dannosa endotelio-piastrine (GpIIb/IIIa inibitori).