

INFLUENȚA TRATAMENTULUI CU STATINE ASUPRA MARKERILOR DISFUNȚIEI ENDOTELIALE ȘI INFLAMATORII ÎN TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ IDIOPATICĂ

Grosu Alexandru – medic cardiolog,
Ivanov Victoria – dr. hab. în medicină,
Grosul Iea – cercetător științific,
Anton Elena – dr. în medicină, Institutul de Cardiologie,
Grosu Irina – medic laborant, IMSP SCR subdiviziunea urgență
e-mail: i_grosul@yahoo.com; tel. 022-256-193
e-mail: g.alexir@gmail.com; tel. 022-256-172

Rezumat

În acest articol au fost elucidate efectele pleiotrope a statinelor la pacienții cu tromboză venoasă profundă (TVP) idiopatică. Tratamentul standard a TVP la un lot de pacienți a fost suplinit cu statine. S-au analizat markerii inflamației și disfuncției endoteliale la ambele loturi inițial, la a 14-a zi, 6 și 12 luni. În final au fost obținute următoarele rezultate: Simvastatina (20 mg/zi) administrată în formula combinată cu warfarină pe o perioadă de 6 luni de zile a ameliorat mai evident disfuncția endotelială: a crescut nivelul seric de NO cu 20%, a micșorat indicele grosimii intima-media cu 13% la 6 luni și cu 18% la 12 luni, a majorat FMD cu 16% la 6 luni și cu 25% la 12 luni, comparativ cu tratamentul standard cu warfarină. Administrarea combinată de simvastatină și warfarină pe o perioadă de 6 luni de zile a ameliorat mai evident dinamica markerilor inflamației față de utilizarea separată a anticoagulantului: a diminuat concentrațiile plasmatică a PCR cu 30% și a IL-6 cu 24% la 6 luni, cu menținerea efectului după sistarea terapiei anticoagulante, inclusiv până la 12 luni de supraveghere.

Cuvinte-cheie: disfuncția endotelială, intima-media, inflamația, statine.

Summary: The influence of treatment with statins on markers of endothelium dysfunction and inflammation in the idiopathic deep vein thrombosis

In this article were elucidated pleiotropic effects of statins in patients with idiopathic deep vein thrombosis (DVT). The standard treatment of DVT in a group of patients was substituted with statins. Have been analyzed markers of inflammation and endothelial dysfunction, initially in both groups at 14 day, 6 and 12 months. Finally, the following results were obtained: Simvastatin (20 mg/day) administered in combination with warfarin for 6 months improved endothelial dysfunction obviously: increased serum levels of NO by 20%, reduced the thickness index intima-media by 13% at 6 months and 18% at 12 months, FMD increased by 16% at 6 months and 25% at 12 months compared to standard treatment with warfarin. Combined administration of simvastatin and warfarin for a period of 6 months improved dynamics of inflammation markers to separate use of anticoagulant: PCR plasma concentration decreased by 30% and 24% of IL-6 to 6 months, maintenance of effect after cessation of anticoagulant therapy, including up to 12 months of supervision.

Key words: endothelial dysfunction, intima-media thickness, inflammation, statins.

Резюме: Влияние лечения статинами на маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления при идиопатическом тромбозе глубоких вен.

В этой статье были освещены плеiotропные эффекты статинов у пациентов с идиопатическим тромбозом глубоких вен (ТГВ). Стандартное лечение тромбоза глубоких вен в одной группе была комбинированна статинами. Были проанализированы маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции, первоначально в обеих группах через 14 дней, 6 и 12 месяцев. Были получены следующие результаты: симвастатин (20 мг/сут) в комбинации с варфарином в течение 6 месяцев очевидно улучшил эндотелиальную дисфункцию: повышение циркулирующего уровня NO на 20%, снижение толщины индекса интима-медиа на 13% через 6 месяцев и 18% через 12 месяцев, опосредованное гемодинамическим стрессом расширение брахиальной артерии увеличилось на 16% за 6 месяцев и 25% через 12 месяцев, по сравнению со стандартным лечением с варфарином. Комбинированное лечение симвастатином и варфарином в течение 6 месяцев улучшило динамику маркеров воспаления на отдельное использование антикоагулянтов: снижение плазменной концентрации С-реактивного белка 30% и 24% от IL-6 до 6 месяцев, поддержания эффекта после прекращения антикоагулянтной терапии, в том числе до 12 месяцев наблюдения.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, интима-медиа, воспаление, статины.

Introducere

Tromboza venoasă profundă (TVP) idiopatică este o afecțiune venoasă importantă, eventual cu risc vital, fiind rezultatul unei obstrucții complete sau

parțiale la nivelul sistemului venos profund cu un tromb format spontan, deci fără o cauză favorizantă apreciabilă, la acest nivel și a unui răspuns inflamator concomitent al peretelui venos. Datorită condiți-

ilor hemodinamice, afectarea apare predominant în venele profunde ale membrelor inferioare, mai rar în venele membrelor superioare sau în sistemul venos cav intraabdominal. Incidența anuală a evenimentelor tromboembolice venoase este aproximativ de 0,1%. Rata acestora crește de la 0,01% la adulții tineri, la circa 1% la persoanele peste 60 de ani, inclusiv 22-28% de cazuri fiind considerate de genезă idiopatică [1, 2]. Boala este mai frecventă la bărbați, în raport 1,2-1,8:1, și se produce mai des după vârsta de 40 ani [3]. Mai mult de 80% dintre aceste evenimente implică TVP în bazinul venei cave inferioare. Circa 25% dintre cazurile de TVP distală (la nivelul gambei și venei popliteia) și 50% dintre cazurile de TVP proximală (la nivelul venelor femurală comună sau iliace) se complică cu tromboembolism arterial pulmonar simptomatic sau asimptomatic, crescând astfel riscul pentru exitul letal.

La începutul anilor 1970, G. Stewart și colab. au înaintat teoria despre relația între tromboza venoasă și inflamația vasculară [4]. Actualmente, există numeroase dovezi despre această relație, care se autoîntreține reciproc pe fondalul instalării unui cerc vicios. Evidențele acumulate indică la fel asupra rolului disfuncției endoteliale în evoluția TVP [5]. Descoperirea conexiunilor dintre disfuncția endotelială și procesul inflamator, pe de o parte, și perturbările hemostazei în cadrul evoluției TVP, pe de altă parte, a stat la baza inițierii studiilor ce abordează terapia prin remedii cu acțiune benefică asupra acestor mecanisme.

Un interes deosebit în contextul dat aparține statinelor, efectele pleiotrope ale cărora asupra reducerii nivelurilor markerilor proinflamatorii, procoagulanți și ameliorării funcției endoteliale independente de acțiunea hipolipemiantă au fost dovedite în trialurile PRINCE, CARE, AFCAPS, JUPITER [6,7]. În literatura de specialitate găsim 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 diminuării riscului pentru dezvoltare a acestuia la diferite categorii de pacienți. În trialurile JUPITER (2009) [102], MEGA study (2009) [8], HERS (2000) [9], în metaanalizele Agarwal și colab. (2010) [10], Pai și colab. (2011) [11], în studiile clinice relevante Sorensen și colab. (2009) [12] și Khemosuwan și colab. (2009) [13] a fost evidențiată reducerea incidenței TVP la pacienții care au administrat statine.

Astfel, sunt necesare în continuare studii pentru a consolida fezabilitatea și a estima eficacitatea statinelor la pacienții cu TVP, dar mai ales pentru a aprecia utilitatea statinelor în diminuarea riscului

primar și secundar pentru tromboembolismul venos, și al micșorării riscului de complicații hemoragice ale tratamentului standard. Efectul vasoprotector al statinelor este realizat prin ansamblul de proprietăți pleiotrope, fiind asigurat în prim plan de către activitatea antitrombotică, antiinflamatorie și de ameliorare a disfuncției endoteliale. Aceste proprietăți pot crea noi perspective pentru profilaxia sindromului posttrombotic și a recurențelor de tromboembolism venos.

Scop

În studiul realizat am evaluat influența tratamentului cu simvastatină asupra unor markeri proinflamatorii și de disfuncție endotelială la pacienții cu TVP idiopatică. Concomitent a fost evaluată eficacitatea tratamentului anticoagulant standard și evoluția clinică a TVP pe fondalul administrării de statină.

Material și metode

În studiul realizat au fost incluși 105 pacienți, dintre care 78 de pacienți cu TVP idiopatică și 27 de pacienți cu factori de risc cardiovascular fără TVP (lotul de referință). Pacienții cu TVP idiopatică au fost selectați din 209 de pacienți cu TVP diagnosticați și supravegheați în perioada 2009-2011, și au fost divizați în două loturi de studiu (78 pacienți): lotul I – 45 de pacienți cu TVP idiopatică aflați sub tratament anticoagulant standard (warfarină) și lotul II – 33 de pacienți cu TVP idiopatică aflați sub tratament standard și tratament concomitent cu statină (warfarină+simvastatină 20 mg/zi).

Au fost evaluați markerii disfuncției endoteliale: grosimea intima-media (GIM) la nivelul arterelor carotide și dilatarea flux mediată (FMD – flow mediated dilatation), la nivelul arterei brahiale prin scanare duplex vascular - inițial, la 6 și la 12 luni; nivelul plasmatic al oxidului nitric (NO) - inițial, la 14 zile, la 6 și la 12 luni. Concentrațiile markerilor proinflamatorii: proteina C reactivă (PCR) și interleukina-6 (IL-6) au fost apreciate inițial, 14 zile, 6 și la 12 luni de la episodul tromboembolic. Eficacitatea tratamentului aplicat a fost monitorizată prin determinarea valorii indicelui INR (International Normalized Ratio) și aprecierea scorului trombotic prin scanare duplex vascular la nivelul venei afectate.

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic cu utilizarea criteriului t-student.

Rezultate

În studiul nostru rata TVP idiopatică în eșantionul total de pacienți cu TVP a fost egală cu 35,7%, raportul B:F fiind de 2,4:1 (55 bărbați, 23 femei).

La pacienții cu TVP idiopatică s-a apreciat o disfuncție endotelială notabilă, caracterizată prin majorarea semnificativă, aproape dublă (cu 98,36%) a indicelui grosimii intima-media a arterei carotide

comparativ cu lotul de pacienți fără TVP: $1,21 \pm 0,13$ mm vs $0,61 \pm 0,04$ mm în lotul-martor ($p < 0,01$) (diagrama 1a). Pe fondalul tratamentului GIM drept indicator al disfuncției endoteliale s-a micșorat în ambele loturi de studiu, predominant la pacienții cu administrare concomitentă de simvastatină: de la $1,19 \pm 0,13$ mm pentru lotul cu warfarină și $1,24 \pm 0,21$ mm pentru lotul cu warfarină+simvastatină până la $0,97 \pm 0,08$ mm versus $0,84 \pm 0,07$ mm la 6 luni ($p < 0,05$) și $0,89 \pm 0,07$ mm versus $0,73 \pm 0,05$ mm la 12 luni ($p < 0,05$), respectiv. Astfel, la 6 luni și la 12 luni s-a observat discrepanță semnificativă atât cu valorile inițiale, cât și între loturi (diagrama 1b).

Efectuarea la spitalizare a testului de evaluare a markerului disfuncției endoteliale vasomotorii – dilatării mediate de flux a arterei brahiale a arătat la pacienții cu TVP o diminuare elocventă a incrementului relativ al diametrului arterei brahiale cu $57,72\%$ comparativ cu lotul-martor: $4,85 \pm 0,28\%$ față de $9,84 \pm 0,75\%$ la pacienții cu factori de risc cardiovascular dar fără TVP ($p < 0,01$) (diagrama 2a). Evaluarea în dinamică a FMD în cele 2 grupuri

de pacienți cu TVP idiopatică a evidențiat tendințe similare cu indicele GIM, deci ameliorare relativă pe fondalul tratamentului aplicat manifestată prin creștere progresivă, cu predilecție în lotul cu statină. Deși valorile medii ale FMD la examinări ecografice repetate au rămas în diapazonul sub 10% , indicând afectare endotelială, s-a apreciat diferență statistic semnificativă între loturi la 6 luni și la 12 luni: creștere de la $4,93 \pm 0,25\%$ până la $5,83 \pm 0,24\%$ către luna 6 și până la $6,31 \pm 0,26\%$ către luna 12 în lotul I și de la $4,76 \pm 0,23\%$ până la $6,77 \pm 0,29\%$ către luna 6 și $7,90 \pm 0,36\%$ către luna 12 în lotul II ($p < 0,05$ între loturi) (diagrama 2b).

Aprecierea biodisponibilității oxidului nitric, cunoscut ca unul dintre mediatorii endoteliali protectivi principali, a arătat o micșorare importantă cu circa 55% a nivelului plasmatic la pacienții spitalizați cu TVP idiopatică față de nivelul atestat în lotul-martor: $31,15 \pm 3,11 \mu\text{mol/l}$ și $69,54 \pm 5,47 \mu\text{mol/l}$ respectiv ($p < 0,01$) (diagrama 3a). Evaluarea NO în dinamică a demonstrat în studiul dat un nivel minim în ambele loturi de pacienți cu TVP la etapa inițială

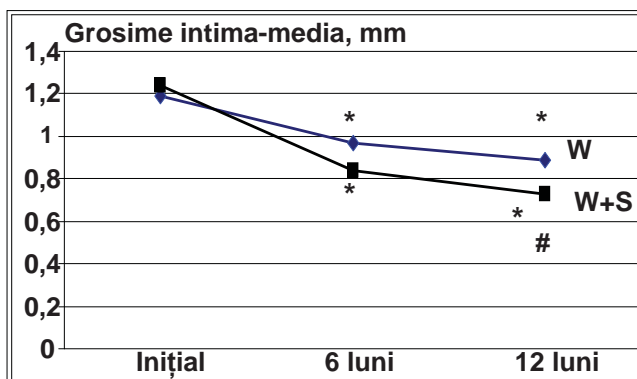
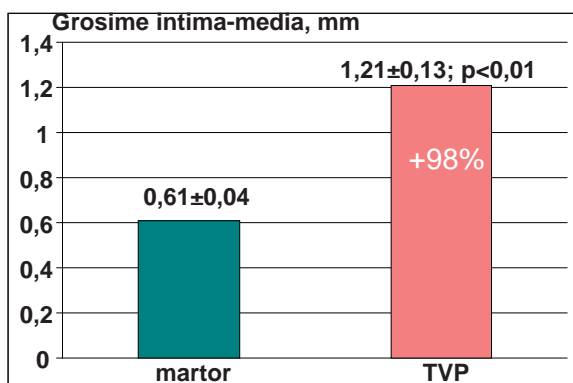


Diagrama 1: a) Valoarea indicelui GIM în loturile-martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul indicelui GIM în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat.

Notă: TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs inițial; # - $p < 0,05$ vs lotul I.

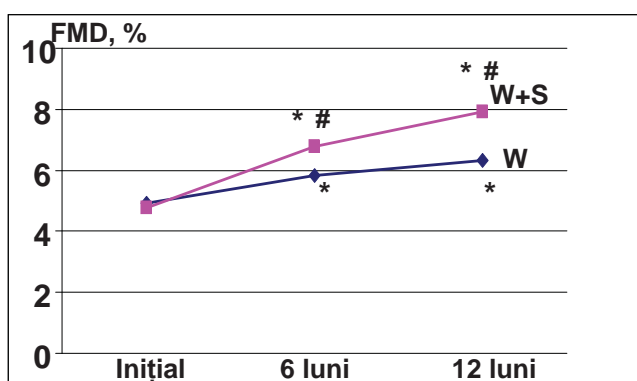
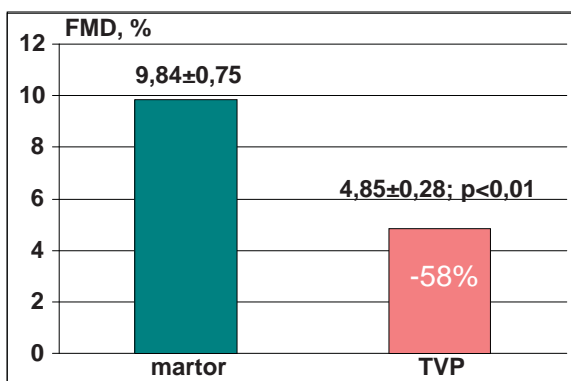


Diagrama 2: a) Valoarea indicelui FMD în loturile martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul indicelui FMD în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat

Notă: FDM – dilatație flux-mediată; TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs inițial; # - $p < 0,05$ vs lotul I.

lă, deci în faza acută a episodului tromboembolic: $30,76 \pm 3,15 \mu\text{mol/l}$ și $31,26 \pm 2,94 \mu\text{mol/l}$ respectiv, cu redresare treptată pe fondul terapiei standard a TVP în lotul I și semnificativ mai rapidă și mai evidentă în lotul II, observată deja la a 14-a zi de tratament: $38,78 \pm 3,41 \mu\text{mol/l}$ versus $49,65 \pm 3,62 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). În dinamică, la 6 luni și la 12 luni se păstrează aceeași discrepantă între loturi, atingând la finele perioadei de supraveghere concentrațiile de $52,20 \pm 3,63 \mu\text{mol/l}$ și $62,14 \pm 4,56 \mu\text{mol/l}$, respectiv pe loturi ($p < 0,05$) (diagrama 3b).

La prezentare nivelul markerului plasmatic proinflamator PCR a fost elevat, de circa 3,25 ori, cu semnificație patologică la pacienții cu TVP comparativ cu lotul-martor: $8,36 \pm 0,36 \text{ mg/l}$ și $2,57 \pm 0,18 \text{ mg/l}$, respectiv ($p < 0,001$) (diagrama 4a). În loturile de studiu după primele 14 zile de tratament concentrația plasmatică a PCR a demonstrat diminuare elocventă doar în grupul de pacienți cu administrare de tratament combinat cu statină: de la $8,55 \pm 0,44 \text{ mg/l}$ la $6,78 \pm 0,46 \text{ mg/l}$ ($p < 0,05$ la comparația cu nivelul inițial și la comparația cu dinamicul în lotul I:

de la $8,25 \pm 0,48 \text{ mg/l}$ la $7,50 \pm 0,43 \text{ mg/l}$). Către luna a 6-a micșorarea concentrației de PCR a scăzut semnificativ în ambele loturi, menținându-se în limitele valorilor normale inclusiv la 12 luni: $5,82 \pm 0,46 \text{ mg/l}$ și $3,45 \pm 0,29 \text{ mg/l}$ respectiv pe loturi (diagrama 4b).

În mod similar, la pacienții cu TVP nivelul circulant de IL-6 la internare a depășit semnificativ, de circa 4 ori, nivelul atestat la pacienții fără TVP: $21,52 \pm 2,11 \text{ pg/ml}$ vs $5,16 \pm 0,45 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,001$) (diagrama 5a). Dinamicul acestui marker proinflamator pe parcursul tratamentului a demonstrat o reducere mai sigură a concentrației plasmatice în lotul cu statină, atingând semnificație statistică vs valoarea inițială chiar din ziua a 14-a: de la $21,60 \pm 2,05 \text{ pg/ml}$ până la $15,73 \pm 1,32 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$), menținând această tendință către lunile a 6-a și a 12-a, când s-a evidențiat și diferența autentică cu dinamicul din lotul fără statină: $8,11 \pm 0,70 \text{ pg/ml}$ în lotul II vs $11,53 \pm 1,05 \text{ pg/ml}$ în lotul I la finele perioadei de supraveghere ($p < 0,05$) (diagrama 5b).

În ambele loturi de studiu tratamentul anticoagulant standard cu warfarină a fost inițiat în doze medii

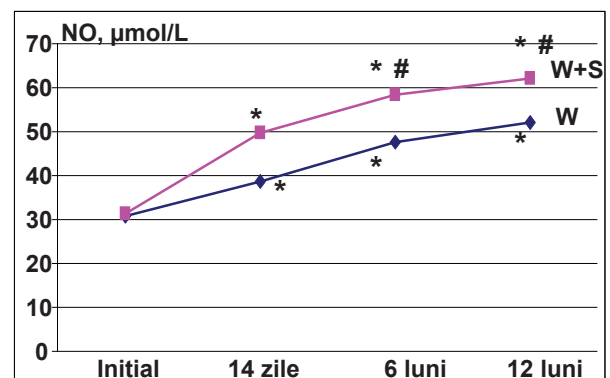
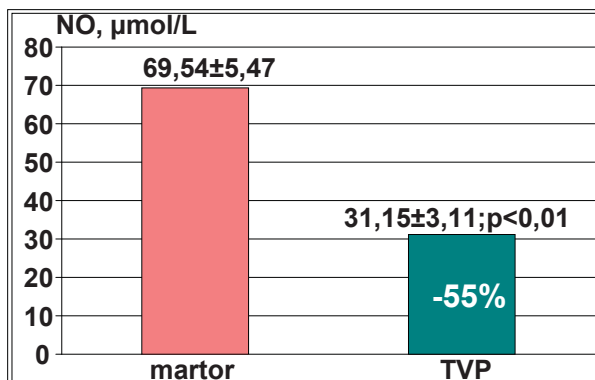


Diagrama 3: a) Concentrația plasmatică de NO în loturile-martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul concentrației plasmatice de NO în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat.

Notă: NO – oxid nitric; TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs inițial; # - $p < 0,05$ vs lotul I.

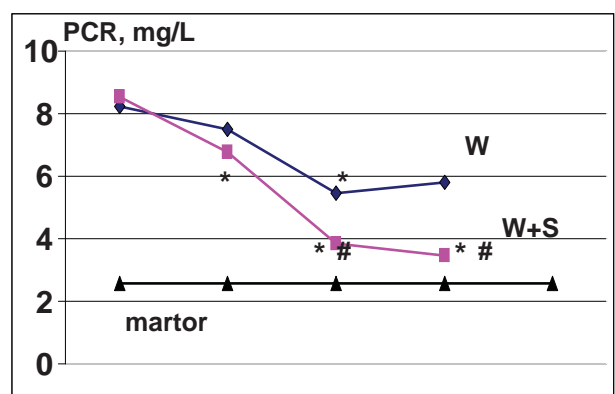
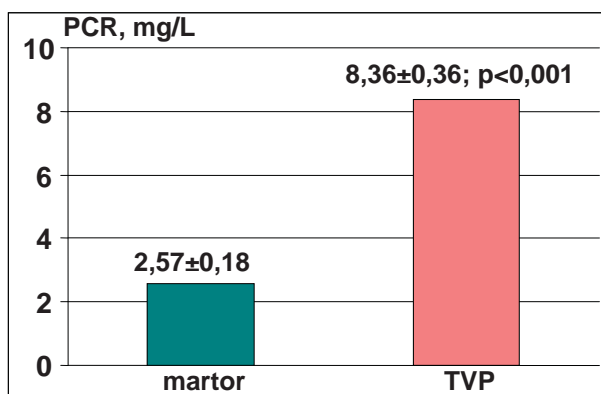


Diagrama 4: a) Nivelul PCR în loturile-martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul PCR în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat

Notă: PCR - proteina C reactivă; TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs inițial; # - $p < 0,05$ vs lotul I.

identice de 7,5 mg/zi. Deja către finele lunii 1 de tratament, la pacienții ce administrau concomitent statină a fost posibilă diminuarea treptată a dozei necesare de warfarină, care devine statistic elocventă către luna a 5-a de tratament, constituind 4,25±0,25 mg/zi versus 5,60±0,40 mg/zi în lotul fără statină (p<0,05), acest efect păstrându-se și după 6 luni de tratament: 3,75±0,25 mg/zi versus 4,85±0,20 mg/zi respectiv (p<0,05) (diagrama 6). Deci, în lotul cu statină doza medie de warfarină după 5 și 6 luni de tratament este semnificativ mai mică decât doza de anticoagulant utilizată în lotul I.

În același mod, creșterea INR pe dinamica tratamentului a avut un grad mai însemnat în lotul II. În lotul cu statină valoarea INR după 6 luni de tratament anticoagulant este mai mare cu 18,5% (p<0,05): creștere de la 1,047±0,07 pînă la 2,43±0,22 în lotul I și de la 1,053±0,08 pînă la 2,88±0,25 în lotul II.

În lotul cu statină valoarea scorului trombotic după 6 și 12 luni de supraveghere este semnificativ mai mic comparativ cu lotul I. Inițial scorul trombotic fiind similar în ambele grupuri de pacienți:

10,95±1,16 și 11,20±1,13 respectiv, după 6 luni de tratament a scăzut pînă la 6,82±0,32 în lotul cu warfarină și pînă la 4,33±0,36 în lotul suplinit cu simvastatin (p<0,05), după 6 luni de la sistarea tratamentului anticoagulant s-a apreciat scorul mediu de 4,17±0,23 pentru pacienții din lotul I și de 2,72±0,15 pentru pacienții din lotul II, cu o discrepanță statistică înalt semnificativă între aceste 2 loturi (p<0,05) (diagrama 7).

Discuții

În studiul realizat au fost acumulate date despre relația dintre disfuncția endotelială și inflamație cu dezvoltarea TVP. Indicatorii care caracterizează disfuncția endotelială au demonstrat valori semnificativ deviate la pacienții cu TVP comparativ cu pacienții cu factori de risc cardiovascular fără TVP: micșorarea nivelului plasmatic de NO cu 55%, diminuarea FMD cu 58%, precum și majorarea aproape dublă (98%) a grosimii intimă-medie a arterei carotide (p<0,01). Rezultate similare au fost relatate în mai multe studii recente. M. Jozovnik și colab. (2010) au demonstrat că la pacienții cu TVP idiopatică in-

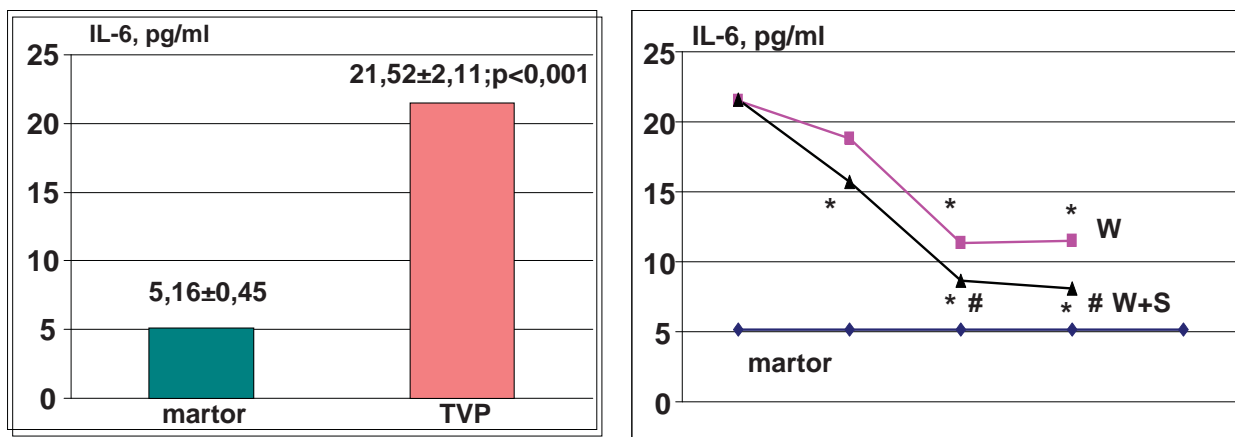


Diagrama 5: a) Nivelul IL-6 în loturile-martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul IL-6 în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat.

Notă: IL-6 - interleukina-6; TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - p<0,05 vs inițial; # - p<0,05 vs lotul I.

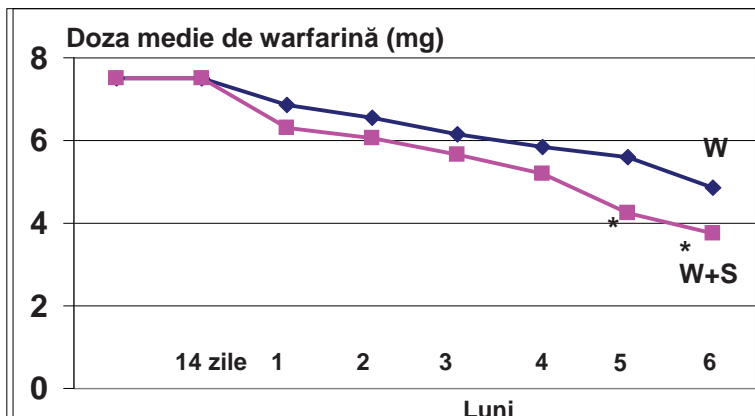


Diagrama 6: Modificarea dozei medii de warfarină pe parcursul tratamentului.

Notă: W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - p<0,05 vs lotul I.

dicele grosime intima-medie al arterei carotide are valori semnificativ mai mari cu 32% ($0,94 \pm 0,29$ vs $0,71 \pm 0,15$ mm, $p < 0,001$) comparativ cu indicele persoanelor fără TVP [14]. În trialul prospectiv CHS (Cardiovascular Health Study, 2006) a fost apreciat faptul, că ateroscleroza asimptomatică apreciată prin indicele grosimii intima-media este un factor de risc pentru tromboembolismul venos [15]. Alte studii de calibru și cercetări au demonstrat la pacienții cu tromboză venoasă idiopatică o incidență mai înaltă de ateroscleroză simptomatică și de mortalitate prin accidente cardiovasculare arteriale, decât la cei cu tromboembolii venoase secundare sau în populația generală [16, 17].

Diminuarea incrementului relativ al diametrului arterei brahiale în cadrul testului FMD cu 58% obținută în cadrul studiului nostru la pacienții cu TVP versus pacienții fără TVP confirmă importanța FMD drept marker al disfuncției endoteliale în dezvoltarea TVP idiopatice. G. Mazzocchi și colab. (2011, 2012) au înregistrat în cadrul cercetării reactivității endotelii dependente a arterei brahiale la pacienții cu TVP o valoare a parametrului FMD semnificativ mai mică comparativ cu paternul pacienților de aceeași vârstă și factori de risc cardiovascular, dar fără TVP: $6,8 \pm 5,5\%$ vs $10,9 \pm 3,5\%$ ($p < 0,001$). Analiza multivarițională a dovedit că TVP poate fi un predictor independent al dereglării reactivității endotelii dependente a arterei brahiale atestate prin reducerea parametrului FMD sub 8,5%. Indiferent de vârstă pacienții cu TVP au mult mai frecvent valori reduse ale testului FMD, fapt ce identifică atât conexiunea patogenetică a TVP cu disfuncția endotelială, cât și fenomenul de generalizare a alterării endoteliale pe acest fondal, care poate fi estimată prin markerii și predictorii corespunzători acceptați [18]. În alt studiu disfuncția endotelială a fost decelată la pacienții cu TVP spontană, manifestată prin reducere cu circa 40% a valorii parametrului FMD [19].

Evidențierea în studiul nostru a nivelurilor sem-

nificativ crescute a markerilor inflamației – PCR și IL-6 la pacienții cu TVP idiopatică, de circa 3 și 4 ori respectiv ($p < 0,001$), față de pacienții cu risc cardiovascular, dar care nu au dezvoltat TVP, se alătură numeroaselor dovezi despre relația dintre tromboza venoasă și inflamația vasculară în limitele unui cerc vicios. În literatura de specialitate PCR și IL-6 sunt caracterizate drept markeri-predictori ai TVP spontane și ulterior al sindromului posttrombotic. Într-un studiu prospectiv cu o durată de supraveghere de până la 12 luni E. Roumen-Klappe și colab. (2009) au relatat, că la 37% din pacienții cu TVP, pe fondalul nivelurilor circulante elevate ale IL-6 și PCR, deja după 3 luni de zile este diagnosticat sindromului posttrombotic, cu o incidență ce corelează semnificativ cu acești 2 markeri [20]. În alt studiu M. Wang și colab. (2010) au estimat la 59 de pacienți cu TVP prezența unei corelări înalte între concentrația plasmatică majorată față de indicii grupului de control a PCR ($26,7 \pm 9,1$ vs $1,4 \pm 0,8$ mg/L, $p < 0,01$) [21]. În baza acestor evidențe autorii au concluzionat că PCR este un predictor al TVP. Sinteza rezultatelor studiilor de bază care au ținut aprecierii valorii predictive a markerilor inflamației asupra riscului TVP, realizată de E. Fox și S. Kahn (2005), a permis de a evidenția în 85% de cazuri corelarea PCR cu incidența TVP, precum creșterea de 2-6 ori a riscului de evoluție a TVP pe fondalul elevării semnificative a nivelurilor circulante de IL-6 [22]. Procesul inflamator în cadrul TVP idiopatice este confirmat de P. Poredos și M. Jezovnic (2011) prin majorarea citokinei proinflamatorii IL-6 cu circa 17% ($2,37$ vs $2,03$ pg/ml) față de indicii corespunzători estimați la persoanele cu factori de risc similari, dar fără TVP. Important de menționat în acest context, că valorile citokinelor proinflamatorii s-au corelat statistic autentic cu rezultatele probei de evaluare a reactivității arterei brahiale endotelii dependente prin dilatare mediată de flux, care s-a decelat a fi compromisă (5 vs 12,7%) [23]. Pe model murin de TVP a venei cava

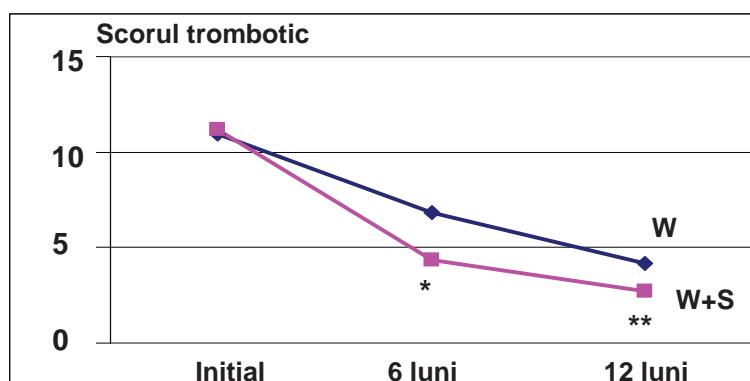


Diagrama 7: Efectul tratamentului asupra scorului trombotic

Notă: W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs lotul I; ** - $p < 0,01$ vs lotul I.

inferioare B. Wojcik și colab. (2011) au demonstrat că inhibiția IL-6 prin administrarea anticorpului monoclonal specific a determinat micșorarea semnificativă cantitativă a depozitării de fibrină, a dimensiunii trombului venos, a intimei venei, precum și a gradului de fibrozare a matricei extracelulare [24].

Potrivit rezultatelor obținute în studiul nostru administrarea de statină concomitent cu tratamentul de bază anticoagulant a exercitat o influență benefică asupra evoluției TVP idiopatice. La pacienții cu TVP care au folosit statină comparativ cu grupul de pacienți cu TVP pe tratament standard s-a atestat ameliorarea elocventă în dinamică a indicatorilor disfuncției endoteliale și micșorarea concentrației plasmatică a markerilor proinflamatorii apreciați, deja la 6 luni de tratament, efectele benefice ale statinei menținându-se inclusiv și la 12 luni de supraviețuire. Datele obținute nu contrazic evidențele prezentate de studiile clinice recente mari. La baza eficacității de ameliorare a funcției endoteliale stă capacitatea statinelor de a favoriza vasodilatația dependentă de endoteliu prin activarea NO-sintetazei (NOS) și creșterea concentrației NO endotelial [25]. Studiile clinice mari AFCAPS, PRINCE, CARE au prezentat dovezi certe privind acțiunea antiinflamatorie și anticitokinică a statinelor, care influențează inhibitor procesele de formare a markerilor de inflamație, inclusiv PCR și interleukinele IL-6 [26].

Evaluarea apariției episoadelor primare de embolism pulmonar (EP) sau de tromboembolism venos în trialului clinic randomizat, placebo-controlat, multicentric JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, 2009), a rezultat prin observația că administrarea de rosuvastatină (20 mg zilnic) determină micșorarea riscului pentru tromboembolism venos simptomatic la persoanele cu valori sangvine elevate ale PCR și normale ale colesterolului cu 43% comparativ cu placebo, indiferent dacă episodul a fost idiopatic sau a fost provocat de cauze cunoscute [7]. În studiul clinic randomizat, prospectiv, observațional, multicentric HERS-2000 (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, 2000), administrarea de statine a condus la o diminuare semnificativă cu circa 50% a riscului de dezvoltare a tromboembolismului venos [9]. Într-un alt studiu mare populațional, de tip caz-control MEGA-study (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis, 2009) utilizarea de statine, indiferent de substanța activă sau de durata tratamentului, a fost asociată de micșorarea elocventă a riscului de tromboză venoasă profundă

primară și recurență în medie cu 55%, demonstrând un efect mai exprimat în cazul combinării cu tratamentul de fond [8]. V. Agarwal și colab. (2010) în cadrul unei metaanalize a rezultatelor diferitor triale randomizate și caz-controlate în care s-a estimat eficiența statinelor privind prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase, au adus la apel beneficiul statinelor manifestat prin micșorarea ratei TVP și EP cu 41 și, respectiv, 30% [10]. Date similare au fost menționate și de M. Pai și colab. (2011) care au realizat metaanaliza studiilor observaționale: micșorarea ratei TVP și EP cu 47 și, respectiv, 23% [11].

Prin urmare, în studiul realizat am demonstrat că la pacienții cu TVP idiopatică răspunsul inflamator sistemic este augmentat și funcția endotelială este sever compromisă. Administrarea tratamentului anticoagulant standard izolat sau în asociere cu statină a atenuat consecințele procesului trombotic asupra peretelui venos, cu abolirea procesului inflamator și ameliorarea disfuncției endoteliale. Notorie se impune dinamica indicatorilor funcției endoteliale și markerilor proinflamatorii estimați în lotul cu coadministrare de statină, unde ameliorarea pe parcursul tratamentului s-a dovedit a fi mai semnificativă atât față de valorile la prezentare, cât și față de lotul fără statină. Astfel, am observat, că utilizarea de simvastatină concomitent cu warfarină a diminuat autentic scorul trombotic apreciat ecografic la 6 și la 12 luni și a permis micșorarea cu $\frac{1}{4}$ a dozei de anticoagulant folosit ($p < 0,05$).

Concluzii:

Evoluția TVP este asociată de disfuncție endotelială notabilă, cu valori semnificativ deviate ale indicilor specifici comparativ cu pacienții fără TVP: micșorarea nivelului seric de NO cu 55%, diminuarea FMD a arterei brahiale cu 58% și majorarea cu 98% a grosimii intima-media a arterei carotide.

La pacienții cu TVP s-a atestat elevarea marcată a nivelelor circulante ale markerilor proinflamatori principali: PCR de 3 ori și IL-6 de 4 ori față de pacienții fără TVP.

Simvastatina (20 mg/zi) administrată în formula combinată cu warfarina pe o perioadă de 6 luni de zile a ameliorat mai evident disfuncția endotelială: a crescut nivelul seric de NO cu 20%, a micșorat indicele grosimii intima-media cu 13% la 6 luni și cu 18% la 12 luni, a majorat FMD cu 16% la 6 luni și cu 25% la 12 luni, comparativ cu tratamentul standard cu warfarină.

Administrarea combinată de simvastatină și warfarină pe o perioadă de 6 luni de zile a ameliorat mai evident dinamica markerilor proinflamatori față de

utilizarea separată a anticoagulantului: a diminuat concentrațiile plasmatice a PCR cu 30% și a IL-6 cu 24% la 6 luni, cu menținerea efectului după sistarea terapiei anticoagulante, inclusiv până la 12 luni de supraveghere.

Bibliografie

1. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. În: *Arch Intern Med*, 1998, vol. 158, p. 585-593.
2. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. În: *J Thromb Haemost.* 2007, vol. 5, p. 692-699.
3. Kyrle P.A., Minar E., Bialonczyk C. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. În: *N Engl J Med*, 2004, vol. 35, p. 2558-2563.
4. Stewart G.J., Ritchie W.G.M., Lynch P.R. Venous endothelial damage produced by massive sticking and emigration of leukocytes. În: *Am J Pathol*, 1974, vol. 74, p. 507-532.
5. Mazzoccoli G., Grilli M., Ferrandino F. et al. Arterial endothelial dysfunction and idiopathic deep venous thrombosis. *J Biol regul Homeost Agents*, 2011, vol. 25, nr. 4, p. 565-573.
6. Davignon J., Leiter L.A. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. În: *Vasc Health Risk Manag*, 2005, vol. 1, nr. 1, p. 29-40.
7. Glynn R.J., Danielson E., Fonseca D. et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. În: *N Engl J Med*, 2009, vol. 360, nr. 18, p. 1851-1861.
8. Williams L. Statin use reduces venous thromboembolism risk. În: *J Thromb Haemost*, 2009, vol. 7, p. 514-520.
9. Naessen T. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) in perspective – Results not very surprising. În: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2000, vol. 79, nr. 12, p. 1037-1041.
10. Agarwal V., Phung O., Tongbram V. et al. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. În: *Int J Clin Pract*, 2010, vol. 64, nr. 10, p. 1375-1383.
11. Pai M., Evans N.S., Shah S.J. et al. Statins in the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. În: *Thromb Res*, 2011, vol. 128, nr. 5, p. 422-430.
12. Sorensen H.T., Horvath-Puho E., Sogaard K.K., et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. În: *J Thromb Haemost*, 2009, vol. 7, p. 521-528.
13. Khemasuwan D., Chae Y.K., Gupta S. et al. Dose-related effect of statins in venous thromboembolism risk reduction. În: *Am J Med*, 2011, vol. 124, p. 852-859.
14. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et al. Atherosclerosis as a potential risk factor of venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2003, vol. 348, p. 1435-1441.
15. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S., Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*, 2011, vol. 9, nr. 2, p. 120-138.
16. Becattini C., Agnelli G., Prandoni P. et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2005, vol. 26, nr. 1, p. 77-88.
17. Piazza G., Seddinghadeh A., Goldhaber S.Z. Herat failure in patients with deep vein thrombosis. *Am J cardiol*, 2008, vol. 101, nr. 7, p. 1056-1059.
18. Mazzoccoli G., Grilli M., Ferrandino F. et al. Arterial endothelial dysfunction and idiopathic deep venous thrombosis. *J Biol regul Homeost Agents*, 2011, vol. 25, nr. 4, p. 565-573.
19. Migliacci R., Becattini C., pesavento R. et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Hematologica*, 2007, vol. 92, nr. 6, p. 812-818.
20. Roumen-Klappe E., Jansen M., Van Rossum J. et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome: a prospective study. *J Thromb Haemost*, 2009, vol. 7, nr. 4, p. 582-587.
21. Wang M.F., Yang L.H., Yang X.L. et al. Correlation of inflammatory marker and coagulation factors with deep vein thrombosis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, vol. 18, nr. 3, p. 753-756.
22. Fox E.A., Kahn S.R. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost*, 2005, vol. 94, nr. 2, p. 362-365.
23. Poredos P., Jezovnic M.K. In patients with idiopathic venous thrombosis, interleukin-10 is decreased and related to endothelial dysfunction. *Heart Vessels*, 2011, vol. 26, nr. 6, p. 596-602.
24. Wojcik B.M., Wroblewski S.K., Hawley A.E. et al. Interleukin-6: a potent target for post-thrombotic syndrome. *Ann Vasc Surg*, 2011, vol. 25, nr. 2, p. 229-239.
25. Blum A., Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation and thrombogenesis. În: *Atherosclerosis*, 2008, vol. 203, nr. 2, p. 325-330.