

TRATAMENTUL INFLAMAȚIEI ÎN ATEROSCLEROZĂ ȘI ATEROTROMBOZĂ, ÎNTRE EXPERIMENT ȘI REALITATE

Ana PLUGARU – cercetător științific,
Mihaela IVANOV – medic-rezident,
Victoria IVANOV – dr. hab. șt. med., profesor cercetător,
Lucia CIOBANU – dr. hab. șt. med., conf. cercetător.

Instituția medico-sanitară publică Institutul de Cardiologie, Chișinău, Moldova
e-mail: anna.plugaru@gmail.com

Rezumat

Mai mulți investigații au venit cu diverse propuneri de tratament antiinflamator împotriva a mai multor markeri cunoscuți ai inflamației. Încercările terapeutice au variat de la agenți de spectru larg cum ar fi glucocorticoizii până la inhibiția anumitor căi și cascade foarte înguste. În pofida rezultatelor promițătoare a studiilor experimentale, studiilor preclinice și chiar trialurilor de faza a doua, toate obținând beneficii în reducerea complicațiilor post-infarct, majoritatea trailurilor clinice de faza a treia au eșuat. Cauzele acestor eșuări încă nu au fost bine explicate, sporind interesul față de acest subiect și demonstrând necesitatea încercărilor ulterioare de a găsi remedii ce ar putea fi incluse în tratamentul de bază al pacienților respectivi. Chiar și cele care au avut succes în studii clinice mari și au obținut rezultate de necrezut în reducerea evenimentelor repetate, mai au de parcurs încă o cale lungă și anevoioasă până a fi introduși în recomandările internaționale.

Cuvinte-cheie: Inflamație, infarct miocardic, citokine, ateroscleroza, tratament antiinflamator, sindrom coronarian acut, canakinumab, risc rezidual, CANTOS, proteina C-reactiva, chemokine, glucocorticoizi, antiinflamatoare non-steroidiene, integrine, remodelarea post-infarct, profilaxia secundară.

Summary. Anti-inflammatory treatment in atherosclerosis and atherothrombosis, from experiment to reality

The last couple of decades has left us with many fundamental and experimental studies of anti-inflammatory treatment meaning to reduce early and late ischemic complication after acute myocardial infarction. Broad-spectrum remedies as well as high-selective medication has been tested with some promising results published, that however, were not translated into reality in clinical studies, most of which have failed to show any benefit with these

treatments. Multiple theories have tried to explain this satiation and have also failed so far leaving investigators with a rising interest towards the issue and more attempts looking for anti-inflammatory medication that could be used in cases where statins and other lipid lowering drugs are not sufficient to really lower the patient risk of secondary ischemic complications. Large randomised studies are still needed to test emerging anti-inflammatory treatments in patients suffering from ischemic heart disease. Even though one of these drugs has shown spectacular results in a clinical trial, it still has a long road ahead before it can be introduced into major guidelines and therefore into daily clinical practice.

Key words: Inflammation, myocardial infarction, cytokines, atherosclerosis, anti-inflammatory treatment, acute coronary syndrome, residual risk, CANTOS, C-reactive protein, chemokines, steroids, AINS, integrins, post-infarction remodelling, secondary prevention.

Резюме. Противовоспалительная терапия атеросклеротических и атеротромботических осложнений, экспериментальные данные и реальность

В ходе многочисленных экспериментальных и фундаментальных исследований эффектов противовоспалительных препаратов как широкого спектра действия, так и направленных против определенных элементов воспалительных каскадов, авторами были получены многообещающие результаты положительного влияния данных препаратов на воспаление и снижение уровня пост-инфарктных осложнений. Эти данные к сожалению пока не находят подтверждений в больших клинических исследованиях непосредственно на пациентах. Попытки объяснить причины этих неудач пока не увенчались особыми успехами, но в свою очередь повысили интерес к данной проблеме, демонстрируя необходимость проведения новых клинических исследований с целью поиска препаратов, которые могли бы быть включены в схемы лечения пациентов с высоким уровнем риска пост-инфарктных осложнений на фоне персистирующего воспаления, там где одной вторичной профилактики статинами оказалось недостаточно. И даже тем единичным препаратам, которые показали немислимые результаты в снижении риска повторных ишемических осложнений, еще предстоит пройти долгий и нелегкий путь, прежде чем они смогут быть включены в международные рекомендации.

Ключевые слова: Воспаление, инфаркт миокарда, цитокины, атеросклероз, противовоспалительная терапия, острый коронарный синдром, канакинумаб, остаточный риск, с-реактивный белок, хемокины, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, интегрин, вторичная профилактика.

Implicațiile terapeutice și încercările de tratament al inflamației în ateroscleroză și aterotromboză

Canakinumab

Așa-numita era statinelor care are deja aproape un secol de secol a demonstrat beneficiile prevenției secundare – a tratamentului hiperlipidemiei la pacienți care au suportat infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral, rata evenimentelor repetate scăzând drastic la cei care au fost tratați cu aceste preparate. Și totuși uneori chiar și tratamentul agresiv cu statine nu conferă protecție suficientă împotriva complicațiilor vasculare repetate ce pun în pericol viața acestor persoane, iar în discuție apare o nouă entitate descrisă mai frecvent în literatură ca ”riscul rezidual”. Paul M. Ridker în lucrările sale vorbește despre riscul rezidual ca și despre o monedă cu două fețe – una dintre ele fiind reprezentată de către reducerea nivelului de LDL-colesterol, iar alta – despre atingerea nivelului cât se poate de redus al hcCRP, aceasta fiind o țintă adăugătoare de tratament [84]. Mai multe trialuri aduc dovezi despre beneficiile suprimării inflamației în sindroamele coronariene acute, printre care se numără și PROVE-IT, unde pacienții în calitate de prevenție secundară au fost supuși terapiei agresive cu statine și cei care au atins nivelul

de LDL-colesterol sub 7-mg/dL și nivel de hsCRP mai jos de 2 mg/L au avut rate de evenimente recurente substanțial scăzute în comparație cu persoanele care au atins doar unul dintre acești parametri sau niciunul dintre ei. Trialurile CARE, AFCAPS/TexCAPS, REVERSAL, ASCOT, A to Z și JUPITER de asemenea aduc date ce susțin rezultatele menționate, efectul antiinflamator însă în toate aceste studii se referă doar la efectele statinelor. Așadar, pacienți care sunt tratați cu statine pot fi divizați în următoarele grupuri: cei care au risc rezidual datorită colesterolului crescut cu LDL mai mare de 70 mg/dL, și cei cu risc rezidual inflamator crescut cu nivel de hsCRP mai mare de 2 mg/L, pacienți cu ambele tipuri de risc crescut sau fără aceste riscuri. Trialurile curente cu pacienți supuși terapiei agresive cu statine par a avea de două ori mai mulți pacienți cu risc rezidual inflamator [88]. Și luând în considerare faptul că la final acești pacienți au o evoluție a patologiei mult mai proastă apare necesitatea căutării intervențiilor antiinflamatorii ce ar putea face mult mai mult decât ceea ce este posibil la moment datorită efectelor antiinflamatorii și pleiotrope ale statinelor [88].

Unic trial care până acum a obținut rezultate reale și foarte impunătoare din punct de vedere statistic este CANTOS. Publicația din 27 august 2017 în New

England Journal of Medicine probabil a însemnat un nou început promițător în tratamentul inflamației în patologia cardiovasculară, în special a pacienților care au suportat un sindrom coronarian acut. Ridker et al. au efectuat un studiu dublu-orb, utilizând canakinumabul – anticorpi monoclonali către interleukina-1B, în care au participat 10061 de pacienți care au suportat infarct miocardic în antecedente și la care proteina C-reactivă înalt sensibilă se menținea la valori mai mari de 2 mg pe litru. Studiul a comparat eficiența a trei doze diferite (50, 150 și 300 mg) ale preparatului cu placebo. Dozele au fost administrate subcutanat o dată la trei luni. Endpoint-urile primare ale studiului au fost infarctul miocardic non-fatal, accidentul cerebral non-fatal și moartea cardiovasculară.

La 48 luni nivelul proteinei C-reactive a scăzut cu 26 procente în grupul care a administrat doza de 50 mg, 37 procente în grupul de 150 mg și 41 procente în grupul cu 300 mg de canakinumab. Nu a fost raportată o reducere a nivelului lipidelor de la valorile inițiale. Rata endpoint-urilor primare în grupul placebo la 3,7 ani a fost de 4,50 de cazuri per 100 de persoane-ani, 4.11 de cazuri în grupul de 50 mg, 3,90 și 3,86 în grupurile de 150 și 300 mg respectiv. Rata hazardului în comparație cu placebo s-a dovedit a fi: în grupul de 50 mg – 0,93 (IC 95%, 0,80 la 1,07, $P=0,30$), în grupul de 150 mg – 0,85 (IC 95%, 0,74 la 0,98, $P=0,021$) și 0,86 în grupul de 300 mg (IC 95%, 0,75 la 0,99, $P=0,031$). Așadar, doar doza de 150 mg a atins pragul predefinit de semnificație statistică atât pentru endpoint-uri primare, cât și pentru cele secundare printre care spitalizare pentru angina instabilă soldată cu revascularizare urgentă (rata hazardului vs. placebo 0,83, IC 95%, 0,73 la 0,95, $P=0,005$). Respectiv grupul de 150 mg a avut un risc de endpoint-uri primare cu 15 % mai scăzut decât cei care au fost randomizați la placebo și un risc de endpoint-uri secundare cu 17 % mai scăzut decât grupul placebo. Administrarea de canakinumab a fost asociată cu o incidență crescută a infecțiilor fatale în comparație cu placebo. Nu au existat diferențe statistice semnificative în mortalitate datorită oricărei cauze, (rata hazardului pentru toate dozele vs. placebo 0,94, IC 95%, 0,83 la 1,06, $P=0,31$).

Printre alte rezultate finale am putea remarca mortalitatea mult scăzută prin orice cancer la pacienți din grupul canakinumab.

Pacienții incluși în studiu aveau niveluri de LDL-colesterol relativ bine controlate, respectiv fiind considerați cu risc rezidual inflamator crescut. Ridker et al. afirma că pacienții tratați cu statine și cu un risc rezidual inflamator crescut apreciat după nivelul mai mare de 2 mg a proteinei C-reactive au un risc de evenimente recurente cel puțin la fel de majorat dacă nu mai

mare decât pacienții cu risc rezidual crescut datorită LDL-colesterolului. Magnitudinea efectului canakinumabului asupra evenimentelor cardiovasculare poate fi comparat cu cel obținut prin administrarea anticorpilor monoclonali PCSK9 la pacienți eligibili. Totuși interleukina-1B ar putea fi considerată doar una dintre multiplele cascade inflamatorii ce ar putea servi drept ținte în scopul atingerii unei stări ateroprotective.

Totuși ipoteza inflamatorie a aterotrombozei nu a fost dovedită [87]. Analizând acest studiu apare o impresie că selectarea pacienților eligibili pentru tratament cu canakinumab ar putea fi mai strictă cu criteriile de includere ce țin de inflamație mai specifice, și nu doar reieșind din nivelul proteinei C-reactive.

Glucocorticoizii

Reprezintă remedii antiinflamatorii potente, realizându-și acțiunea prin trei mecanisme [86]: cuplarea cu un receptor la nivelul citozolului care la rândul său se deplasează către nucleu și formează legături cu secvențele ADN-lui numite și elemente glucocorticoid-sensibile, modelatoare ale procesului de transcripție ADN-lui. Al doilea mecanism este inhibiția factorului nuclear kB de către complexul glucocorticoid-receptor, reglând în așa mod transcripția mediatorilor pro-inflamatori. Și nu în ultimul rând glucocorticoizii activează sinteza de oxid nitric prin cuplarea cu receptori ale membranei celulare (așa-numite căi non-genomice).

Studiile experimentale pe animale au obținut rezultate contradictorii, folosirea acestor preparate fiind asociată cu afectarea regenerării, subțierea cicatricilor, formarea anevrismului ventricular și un risc sporit de ruptura ventriculară [67, 76, 62, 51].

Câteva studii clinice destul de mici de asemenea au raportat rezultate contradictorii. Un reviu sistematic și meta-analiză recentă (16 studii, $n=4,000$) a inclus studii caz-control, studii non-randomizate și randomizate [44]. Această analiză a raportat o scădere a mortalității cu 26% în cazul administrării a glucocorticoizilor fără a se înregistra un risc crescut de ruptură. În același timp nu au fost semnalate beneficii ce țin de supraviețuire atunci când doar studii mari și randomizate au fost incluse ($n \geq 100$). Cu atât mai mult diferențele în designul studiilor, agenții folosiți și dozele diferite au împiedicat tragerea unor concluzii definitive. Niciunul dintre studii nu a folosit PCI în calitate de strategie de reperfuzie, alte studii au fost implementate fără nicio strategie de reperfuzie. Așadar, în general, tratamentul cu steroizi nu a dăunat pacienților și în unele cazuri ar putea aduce beneficii. Nu în ultimul rând este necesar de ținut cont și de multiplele efecte adverse precum retenția hidrică, edemele, hiperglicemia, atrofia musculară

ră care în comparație cu beneficiile incerte la moment fac ca aceste remedii să nu fie recomandate pentru utilizare în cardul STEMI [9, 100].

Antiinflamatoarele non-steroidiene

Remediile antiinflamatoare de acțiune largă care inhibă cele două ciclooxigenaze existente: COX 1, prezentă în majoritatea celulelor, fiind unicul tip de COX în trombocite, și COX 2, expresia căreia este indusă doar în prezența inflamației (*de găsit sursa*). Studiile experimentale ce au inclus aceste substanțe de asemenea au raportat rezultate contradictorii [66, 89, 59, 52, 53, 17], tendința fiind mai mult către temporizarea necrozei ischemice decât a reducerii dimensiunilor acesteia. Faptul dat în schimb permițând acțiunea mai îndelungată a tensiunii parietale asupra miocardului deformabil a favorizat formarea anevrismului și ruptura acestuia [85].

Studiile clinice observaționale au demonstrat o asociere între administrarea AINS și a evoluției clinice mai proaste precum și a rupturii ventriculare după infarct miocardic acut. Un studiu experimental la pacienți cu IMA și pericardită simptomatică a arătat că tratamentul cu ibuprofen sau indometacină duce la extinderea ariei infarctului [58]. Majoritatea studiilor descrise sunt la pacienți ce nu au fost supuși terapiei de reperfuzie și au fost cu un risc mai mare de extindere a infarctului, totuși efectele adverse printre care creșterea valorilor tensiunii arteriale, reducerea fluxului sangvin renal, creșterea agregării plachetare și riscul sporit al hemoragiilor gastrointestinale au făcut ca ghidurile clinice contemporane să nu recomande tratamentul cu AINS al pacienților cu STEMI și anularea acestora în momentul stabilirii diagnosticului respectiv [10-11]. Mai mult ca atât, administrarea de lungă durată a AINS este asociată cu o incidență și recurență crescută a IMA [43, 61]. Inhibitorii selectivi ai COX-2, precum meloxicam, care a fost testat într-un studiu pilot (n=120) a demonstrat o scădere a obiectivelor finale compuse din angină recurentă, IMA și deces la pacienți tratați timp de 30 de zile, însă din nou aceleași efecte adverse expuse mai sus sunt cauza recomandărilor împotriva folosirii acestor preparate [99].

Integrinele

Este bine cunoscut că neutrofilele activate joacă un rol primordial în injuria de reperfuzie [107]. Infiltrarea miocardului în timpul ischemiei de către neutrofile se produce prin intermediul moleculelor endoteliale de adeziune. Din nou studiile experimentale pe animale folosind anticorpi anti-molecule de adeziune (CD 18 și CD 11) au produs rezultate promițătoare. Studiile clinice însă nu au putut reproduce aceleași beneficii.

Studiul LIMIT-AMI (Limitation of Myocardial Infarction Following Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction) [12] efectuat la 394 pacienți cu STEMI supuși trombolizei a arătat că tratamentul cu anticorpi monoclonali împotriva CD 18 (rhuMab CD 18) nu au reușit să amelioreze reperfuzia coronariană, fapt confirmat angiografic, nu au avut efect asupra rezoluției segmentului ST, precum și asupra dimensiunilor infarctului la 5 zile. A fost semnalată o tendință nesemnificativă către creșterea ratei complicațiilor infecțioase și a celor hemoragice. Un alt studiu HALT-AMI [32] la fel nu a raportat beneficii la 420 pacienți cu STEMI și PCI primar supuși tratamentului cu anticorpi recombinanți împotriva CD11/CD18 (Hu23F2G). În pofida faptului că a crescut rata complicațiilor infecțioase pe fundalul tratamentului respectiv, totuși s-a observat o tendință către scăderea numărului deceselor, infarctelor repetate și insuficienței cardiace la 30 zile. Rezultatele negative obținute în aceste studii ar putea fi explicate prin faptul că durata ischemiei a fost mai mare la pacienții respectivi decât în modelele experimentale de ischemie-reperfuzie, ce a dus la rândul său la afectarea ireversibilă a barierei endoteliale celulare și respectiv limitând eficacitatea intervenției propuse [22].

O altă moleculă țintă prezentă pe celulele endoteliale activate și trombocite indispensabilă pentru traversarea peretelui vascular și infiltrarea leucocitară a miocardului este **P-selectina**, aceasta fiind similară CD18/11b [14]. De asemenea, P-selectina este prezentă în cantități remarcabile la nivelul trombocitelor activate nu și în cele neactive. În IMA experimental reperfuzat o imunoglobulină solubilă ligand al glicoproteinei P-selectină a demonstrat o reducere a dimensiunilor infarctului precum și a inflamației [113]. Un studiu clinic de faza a doua SELECT-ACS la 322 pacienți cu non-STEMI a arătat ca anticorpii monoclonali anti-P-selectină (inclacumab) ar reduce injuria miocardică apreciată după nivelul CK-MB și a troponinei [105]. Rata evenimentelor clinice în acest studiu însă a avut o tendință negativă la pacienții tratați versus cei netratați [6]. Pe de altă parte, nici efectele de lungă durată ale acestor preparate asupra remodelării ventriculare nu au fost studiate și niciunul dintre studii nu a avut un follow-up mai lung de 30 zile, ceea ce nu permite translarea rezultatelor în clinică [22].

Sistemul complementului este activat precoce în timpul IMA, participând activ în injuria de ischemie-reperfuzie prin următoarele mecanisme: activarea leucocitară și endotelială, creșterea eliberării citokinelor pro-inflamatorii, promovarea morții cardiomiocitelor [38, 23]. Cascada complementului poate fi activată pe două căi – cea clasică și alternativă, pe când moartea celulară este mediată de către complexul de atac mem-

brantar [70]. Blocarea căii clasice de activare a complementului cu ajutorul inhibitorului esterazei C1 a fost benefică în modele experimentale pe animale. În același timp doze mari ale acestui preparat nu au demonstrat efecte protective, mai mult ca atât pot promova coagularea sangvină și inhiba tromboliza [54]. Din acest moment într-un studiu de siguranță a medicamentului la 22 de pacienți cu STEMI supuși fibrinolizei acest preparat a fost administrat cu cel puțin 1 oră până la 2.5 ore după administrarea fibrinolitice. Tratamentul a fost bine tolerat nefiind observate efecte adverse în urma administrării preparatului testat [23]. Inactivarea complementului cu ajutorul factorului veninului de cobră a redus dimensiunea infarctului la câini după ischemie-reperfuție [74]. Imunogenitatea acestui factor a permis producerea factorului umanizat care la fel a redus injuria de ischemie-reperfuție miocardică la șoareci [46]. Frația C5 a complementului este activată în ambele căi și este componentul-cheie a complexului de atac membranar, fiind și cea mai potentă anafilotoxină ce atrage și stimulează neutrofilele ducând la sechestrarea lor în capilare. Studiile experimentale pe șobolani au studiat efectul inhibării C5 cu ajutorul anticorpilor monoclonali având ca rezultat micșorarea dimensiunilor infarctului prin reducerea infiltrației cu neutrofile și a apoptozei cardiomiocitelor [110]. Pexelizumab – anticorpi monoclonali umanizați împotriva C5 a fost testat în mai multe studii clinice însă fără a se atinge efectul dorit. Printre acestea se numără și studiul COMPLY care a inclus 943 pacienți cu IMA supuși fibrinolizei. Inhibarea complementului nu a redus dimensiunile infarctului și nici rata evenimentelor cardiovasculare majore [72]. Un studiu similar COMMA a testat pexelizumabul la un grup de pacienți cu STEMI în primele 6 ore (960 pacienți) supuși PCI. Deși diferențe semnificative în dimensiunile infarctului apreciate după nivelul CK-MB nu au fost observate, mortalitatea la 90 de zile a fost redusă (1.8% vs. 5.9% pentru placebo, $p=0.014$). Reieșind din rezultatele lui COMMA un studiu clinic randomizat de fază a treia care a inclus 5.754 de pacienți cu PCI primar a fost efectuat pentru a confirma și completa rezultatele obținute în studiul COMMA. Cu părere de rău pexelizumabul nu demonstrat niciun efect asupra end-pointurilor primare: mortalitatea la 30 de zile și evenimentele cardiovasculare majore la 3 luni nu au fost influențate [10]. Un alt studiu de fază a 3 APEX AMI a randomizat pacienți cu STEMI supuși PCI cu până la 6 ore după apariția simptomelor la administrare de placebo sau pexelizumab (bolus administrat înainte de PCI, urmat de perfuzie continuă timp de 24 de ore). În acest studiu la fel nu au fost observate beneficii în ceea ce ține de mortalitate la 30 și 90 de zile în grupul cu pexelizumab în comparație cu placebo [11].

Citokinele

Mai multe studii experimentale au demonstrat expresia crescută a citokinelor din familia IL-1 [79, 25], având drept consecință disfuncția ventriculară și inflamație [15]. Modelele experimentale de IMA la șoareci au avut ca ținte mai multe verigi ale procesului inflamator printre care s-au numărat: blocarea IL-1 cu agonistul uman recombinant al receptorului IL-1 (anakinra) [3], blocarea IL-1b și IL-1a circulante cu ajutorul unui receptor solubil [5,108], inhibiția cascadei factorului de diferențiere mieloidă 88 [111], precum și blocada genetică, toate demonstrând beneficii în ceea ce ține de remodelarea ventriculară și funcția de pompă, fără a avea efecte negative asupra cicatrizării [112]. Aceste rezultate au stat la baza inițierii a două studii clinice cu anakinra: VCU-ART (Virginia Commonwealth University Acute Remodeling Trial) și VCU-ART2 [2, 4]. Studiile date au inclus 40 de pacienți cu STEMI reperfuzat prin PCI primar randomizați la tratament zilnic cu anakinra sau placebo timp de 14 zile. Preparatul a fost bine tolerat și a demonstrat un efect benefic asupra nivelului de proteină c-reactivă și o tendință spre remodelare favorabilă a ventriculului stâng precum și o incidență scăzută a insuficienței cardiace la 3 luni (30% vs. 5%). Este important de menționat că incidența insuficienței cardiace la pacienți ce au primit placebo a fost aproximativ de 30% în pofida faptului că dimensiunile și funcția ventriculului stâng a fost aproape normală la ei, ceea ce presupune apariția insuficienței cardiace chiar și la pacienți cu STEMI reperfuzati și la care au fost aplicate toate strategiile terapeutice contemporane, acestea având un grad scăzut sau nedetectabil de remodelare ventriculară stângă. Al treilea studiu cu anakinra (VCU-ART3) este planificat pentru a testa 2 doze diferite la pacienți cu STEMI și cu risc crescut de dezvoltare a insuficienței cardiace [56].

Printre alte încercări de a influența procesele inflamatorii în timpul infarctului miocardic se găsește și **alfa1-antitripsina**. Aceasta este un inhibitor al proteazelor serice, secreția căruia crește vădit în infarct ca reactant de fază acută [42]. AAT posedă efecte antiinflamatorii independente de proprietățile sale de inhibare ale proteazelor inclusiv inhibarea caspazei-1 [109]. Studiile experimentale au demonstrat că AAT a ameliorat remodelarea ventriculară în IM reperfuzat la șoareci [52]. Un studiu pilot de fază a II a testat eficacitatea și inofensivitatea AAT la pacienți cu STEMI [8]. La 10 pacienți cu STEMI a fost administrată o doză de 60 mg/kg intravenos de AAT la 12 ore după internare și după ce aceștia au beneficiat de tratament standard. Nivelul de proteină c-reactivă și AAT a fost determinat la internare, la 72 ore și 14 zile. Pacienții au fost supravegheați timp de 12 săptămâni pentru a pune în evidență apariția

insuficienței cardiace, recurenței infarctului miocardic, și a decesului pacienților. Lotul de control a fost reprezentat de către 20 de pacienți cu STEMI înrolați în studii randomizate precedente cu aceleași criterii de includere și excludere, și care au fost randomizați la placebo. Așadar, Prolastina C (AAT) a fost bine tolerată și nu au fost semnalate efecte adverse pe parcursul internării. Nivelul proteinei c-reaktive a scăzut semnificativ la 14 zile în comparație cu lotul de control (75.9 vs. 205.6 mg/l, $p=0.048$), aceasta datorită în special blocării a creșterii nivelului acesteia în primele 72 de ore după internare. Acest studiu a conchuz că administrarea de doză unică a AAT este bine tolerată și se asociază cu un răspuns inflamator acut atenuat [28].

IL-6 este o citokină-cheie secundară sintetizată de către celulele inflamatorii care răspund la numeroși stimuli, inclusiv IL-1 [47, 116]. Studiile experimentale au venit cu rezultate neconcludente și contradictorii în privința rolului IL-6 în remodelarea ventriculară [40, 63]. Tocilizumabul reprezintă anticorpi monoclonali umanizați către receptorul IL-6 [41]. Un studiu dublu-orb, 117 pacienți cu Non-STEMI au fost randomizați la aproximativ 2 zile după apariția simptomelor pentru a primi placebo sau tocilizumab, care au fost administrate într-o singură priză înainte de coronarangiografie. Proteina c-reativă înalt sensibilă și troponina T înalt sensibilă au fost determinate de 7 ori între zilele 1 și 3. Nivelul de proteină c-reativă a fost de 2.1 ori mai înalt în grupul placebo decât în grupul ce a administrat tocilizumabul (4.2 vs. 2.0 mg/L/h,

$P < 0.001$). Nivelul de troponină la fel a fost de 1.5 ori mai mare în grupul placebo în comparație cu tocilizumab (234 vs. 159 ng/L/h, $P < 0.007$). Aceste diferențe au fost semnalate în special la pacienți cu durata simptomelor mai mică de 2 zile și la cei supuși PCI. La 6 luni de follow-up nu au fost înregistrate efecte adverse serioase. Acest studiu însă nu a evaluat diferențele în rezultate clinice [82].

Factorul de necroză tumorală este o citokină pro-inflamatorie eliberată precoce de către celulele inflamatorii în cursul infarctului miocardic [39, 37]. Aceasta se cuplează cu două tipuri de receptori: TNFR1 și TNFR2. Activarea primului tip de receptor duce la moartea cardiomiocitelor, pe când al doilea tip de receptor este responsabil pentru activarea căilor celulare de supraviețuire [13]. Creșterea concentrațiilor de TNF α în infarct miocardic duce la disfuncție sistolică [63], inflamație și apoptoza cardiomiocitelor [30]. Studiile experimentale cu blocarea acestui sistem de citokine în infarct miocardic a produs rezultate contradictorii [102, 78, 103]. Un studiu clinic mic care a administrat etanercept la 26 de pacienți cu infarct mi-

ocardic acut a demonstrat o reducere a numărului de neutrofile și a nivelului de IL-6 la 24 de ore dar un rezultat neașteptat a fost creșterea agregării plachetare și monocitare [83]. În rest încercările de administrare a blocanților de TNF (etanercept și infliximab) la pacienți cu insuficiență cardiacă s-au soldat cu o creștere doz-dependentă de efecte cardiovasculare adverse, ceea ce a dus la scăderea interesului către aceste substanțe în patologia cardiovasculară [21, 19], făcând ca preparatele să fie contraindicate la pacienți cu risc de insuficiență cardiacă.

Metaloproteinazele degradează colagenul și pot contribui la subțierea cicatricii și respectiv la formarea anevrismului în zona infarctului sau chiar la ruptura acestei zone, precum și la dilatarea ventriculară și remodelarea zonelor distante. Blocarea genetică a MMP-2 și MMP-9 a demonstrat o reducere a ratei de ruptură cardiacă și ameliorare remodelării ventriculare în infarct miocardic experimental la animale [77, 27]. PG-116800 reprezintă un inhibitor oral al MMP cu a afinitate crescută către MMP-2, -3, -8, -9, -13 și -14 și cu o afinitate scăzută către MMP-1 și -7. În studiul dublu-orb multicentric randomizat PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) 203 pacienți au primit acest preparat la 2 zile după STEMI cu PCI primar și cu o fracție de ejeție a VS de la 15 la 40 %, însă acesta a eșuat în ceea ce ține de remodelarea ventriculară la 6 luni [55]. Doxiciclina, un antibiotic din grupul tetracinelor, de asemenea este un inhibitor al MMP, demonstrând în studii experimentale potența de a preveni remodelarea ventriculară patologică după infarct miocardic la șobolani prin inhibarea MMP-2 și a MMP-9 [16]. În studiul de fază a II-a TIPTOP (Early Short-term Doxycycline Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction to Prevent the Omnious Progression to Adverse Remodeling) au fost incluși 110 pacienți [74] tratați cu 100 mg de Doxiciclină de 2 ori pe zi, administrate imediat după PCI timp de 7 zile. Ca rezultat dilatarea ventriculară la 6 luni a fost redusă (creștere a indicelui volumului tele-sistolic: 0.4% vs. 13.4%, $p=0.012$). De asemenea a fost demonstrată o reducere a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) (25% vs. 10.9%, $p=0.04$) la pacienți cu STEMI și fracția de ejeție mai joasă de 40%.

Imunoglobulina umană G pentru administrare intravenoasă posedă proprietăți antiinflamatorii mediate prin mai multe mecanisme [95]. Administrată șobolanilor cu infarct miocardic acut a redus nivelul citokinelor inflamatorii și a MMP-2, însă nu a avut niciun efect asupra supraviețuirii și a funcției ventriculare la 7 zile [49]. Un studiu randomizat de fază a II-a relativ recent la 62 pacienți cu STEMI cărora li s-a administrat IGIV

(0.4 mg/kg zilnic timp de 5 zile, apoi lunar) sau placebo nu s-a soldat cu efecte benefice asupra remodelării ven-triculare la 6 luni demonstrat prin RMN [48].

Fosfolipazele

sPLA2 este o enzimă din familia fosfolipazelor asociată cel mai mult cu un risc crescut de patologie cardiovasculară [80]. Ea este prezentă în leziunile aterosclerotice umane, unde hidrolizează LDL-colesterolul rezultând particule ce contribuie la acumularea lipidelor în macrofagi [60]. Hidroliza fosfolipidelor din lipoproteine de către sPLA2 rezultă în eliberarea acizilor grași liberi care la rândul lor produc stres oxidativ și stimulează inflamația în peretele vascular [45]. Așadar având un rol destul de important în menținerea stării inflamatorii în ateroscleroză, sPLA2 a devenit țintă terapeutică destul de atractivă în încercările de a ameliora rezultatele tratamentelor cardiovasculare. În context clinic nivele crescute de această enzimă au fost observate la pacienți cu boală coronariană semnificativă supuși PCI [68], nivelul ridicat de sPLA2 după intervenție fiind un predictor independent de evenimente cardiovasculare recurente timp de 2 ani, precum și de necesitate de revascularizare recurentă [65]. Pacienții cu STEMI și Non-STEMI cu valori elevate ale acestui indicator au un risc crescut de recurențe cardiovasculare și deces [73]. Reieșind din aceste evidențe ale rolului sPLA2 în patogenia patologiei aterosclerotice, a fost elaborat un inhibitor non-specific al sPLA2 – varespladib-methyl. La pacienți cu boală coronariană acest preparat a redus semnificativ nivelul de sPLA2, efectul fiind dependent de doză [92]. Într-un studiu randomizat de faza a II-a, care a inclus 625 de pacienți cu SCA, doza de 500 mg pe zi de varespladib și 80 mg de atorvastatină au redus semnificativ nivelul de LDL-C, hsCRP și sPLA2 la 8 și 24 săptămâni după SCA în comparație cu placebo plus atorvastatină [91]. Rata evenimentelor cardiovasculare majore în aceste două grupuri a fost la fel. Un alt studiu PLASMA II (Phospholipase Levels and Serological Markers of Atherosclerosis II) la 135 pacienți cu boală coronariană stabilă de asemenea a demonstrat că administrarea zilnică a 500 de mg de varespladib a redus semnificativ nivelul de LDL-C, Non-HDL-C și VLDL-C în comparație cu placebo [90]. Luând în considerație aceste efecte favorabile asupra end-poin-turilor intermediare în faza a doua de testare, studiul VISTA-16 (Vascular Inflammation Suppression to Treat Acute Coronary Syndrome for 16 weeks) a examinat eficacitatea varespladibului versus placebo la 5,145 pacienți post-SCA [81]. Și iarăși un eșec de a transla rezultatele, în pofida scăderii nivelelor de LDL-C și hsCRP, tratamentul zilnic cu acest preparat în doza de

500 mg timp de 4 luni a fost asociat cu o rată crescută de mortalitate cardiovasculară, IM nonfatal, AVC non-fatal sau angină instabilă care a necesitat spitalizare. Studiul a fost finalizat precoce din motivul daunelor potențiale.

O altă țintă în terapia antiinflamatorie în patologia cardiovasculară este fosfolipaza A2 lipoprotein-asociată. Activitatea acestei enzime produce molecule de acizi grași neesterificați oxidați, care pot fi pro-inflamatorii [71]. Fiind legată de lipoproteine cu conținut crescut de apolipoproteina B, se găsește în cantități mari în nucleeele necrotice și macrofagile adiacente în plăci ateromatoase instabile [64]. Deficiența acestei enzime este asociată cu un risc scăzut de dezvoltare a bolii coronariene [57] și respectiv nivelul crescut al acesteia este asociat cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienți vârstnici și cei cu boală coronariană stabilă [106, 26]. Darapladib a beneficiat și el de rezultate promițătoare în studii pe animale, inhibând dezvoltarea leziunilor aterosclerotice, reducând nivelul de Lp-PLA2, conținutul de macrofagi în aria nucleului necrotic în aceste plăci [115]. Studiul clinic precoce IBIS-2 (Integrated Biomarker and Imaging Study 2) a studiat efectele preparatului timp de 12 luni și a avut un singur beneficiu în comparație cu placebo – reducerea volumului nucleului necrotic. Alt studiu STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) a randomizat 15,828 de pacienți cu boală coronariană stabilă la o doză de 160 mg de preparat zilnic sau placebo. Diferențe în mortalitate de orice cauză, incidența IM sau AVC între grupul de tratament și placebo nu au fost [114]. Studiul SOLID-TIMI 52 (Stabilization of pLaques using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) a inclus 13,000 de pacienți care au primit 160 mg de darapladib sau placebo timp de 30 de zile [75]. Nici aici nu au fost semnificate diferențe în end-pointurile primare compuse sau între fiecare dintre ele individual în grupul de tratament sau placebo. Așadar, Lp-PLA2 fiind un marker de risc crescut pentru evenimente cardiovasculare acute și mortalitate nu s-a dovedit a fi o țintă terapeutică [95].

Cascadele intracelulare de semnalare MAPK

au fost investigate pentru a elucida potențialul rol a lor în patogenia aterosclerozei. Familia p38 MAPK reprezintă o parte a grupului de kinaze activate în timpul stresului care translează semnalele extracelulare ce permit adaptarea celulelor [33]. Însă, activizându-se în urma rupturii unei plăci aterosclerotice, ischemiei, injuriei vasculare în interiorul celulelor endoteliale, în miocard și macrofagi, ea reglează transcripția și translarea moleculelor inflamatorii precum TNF α , IL-1,

-6 și -8 și promovează formarea speciilor reactive de oxigen [33, 18, 24]. Activarea acestei cascade la pacienți cu insuficiență cardiacă avansată și cardiomiopatie ischemică este asociată cu fibroză, apoptoză, hipertrofie, toate ducând la o remodelare patologică [69]. Losmapimod este un inhibitor selectiv al acestei cascade, care a fost studiat în mai multe studii experimentale, printre care s-au semnalat beneficii în administrarea lui înainte de ischemie și în timpul reperfuziei, cu scăderea vădită a apoptozei ($14.7 \pm 3.2\%$ vs. $30.6 \pm 3.5\%$ placebo; $p < 0.01$) [104, 97]. Alte modele pe animale au demonstrat o încetinire a progresiei aterosclerozei și reducere a remodelării post-infarct cu ajutorul inhibitorilor p38 MAPK [98, 7]. În baza a mai multor studii preclinice și mecanistice ale losmapimodului la pacienți a fost inițiat studiul de fază 1b SOLSTICE (Study of Losmapimod Treatment on Inflammation and infarct size) [34]. El a randomizat mai mult de 500 de pacienți cu NSTEMI la 12 săptămâni de tratament cu losmapimod (7.5 mg sau 15 mg doză de încărcare cu 7.5 mg de 2 ori pe zi ulterior) sau placebo, care au fost inițiate în primele 18 ore de prezentare cu NSTEMI și cel puțin cu 2 ore înainte de PCI. Efectele primare au fost inflamația (concentrația de hsCRP la 12 săptămâni), dimensiunile infarctului (nivelul troponinei I la 72 de ore sau la externare, în dependență de care a fost prima). Alte rezultate au inclus concentrația hsCRP la 14 săptămâni, concentrațiile IL-6 la 24 de ore și 12 săptămâni, dimensiunile infarctului apreciate după nivelul de CK-MB și nivelul maxim al troponinei I în primele 72 ore sau până la externare dacă aceasta a survenit mai precoce, nivelul BNP la 72 de ore și 12 săptămâni, dimensiunile infarctului la RMN și FEVS la 3-5 zile, 12 săptămâni. Deși nivelul de hsCRP la 72 de ore a fost mult mai jos în comparație cu placebo, la 12 săptămâni deja nu a mai fost semnalată nicio diferență. Nivelele maxime de troponină au fost similare în aceste două grupuri. Nivelul BNP însă au fost similare la 72 de ore, dar au scăzut semnificativ la 12 săptămâni în comparație cu placebo. Într-un sub-studiu la 93 de pacienți FEVS a fost crescută semnificativ la 3-5 zile și 12 săptămâni la pacienți care au administrat preparatul comparativ cu placebo, dimensiunile tele-sistolice și tele-diastolice la acești pacienți fiind mai mici. Deși SOLSTICE nu a investigat end-pointuri clinice, totuși rata de MACE în grupul care a administrat preparatul a fost redusă (HR: 0.82, 95% CI: 0.49 la 1.37). (SOLSTICE). LATITUDE-TIMI 60 (losmapimod to inhibit p38 MAP Kinase as a Therapeutic Target and Modify Outcomes After Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 60) – un studiu internațional randomizat, dublu-orb, de fază a 3 a inclus 3503 pacienți care au administrat los-

mapimod 7.5 mg de 2 ori pe zi sau placebo timp de 12 săptămâni [36]. Nivelul de hsCRP și NT-proBNP la 4 și 12 au scăzut semnificativ în comparație cu placebo, aceasta însă nu s-a translat în beneficii clinice, neexistând diferențe în moarte cardiovasculară, infarct miocardic și ischemie recurentă între două grupuri.

RANKL și neutrofilele în calitate de țintă terapeutică

RANKL este receptorul activator al factorului nuclear kappa-B ligand având și o denumire alternativă TNFSF11 – tumor necrosis factor ligand superfamily member 11. El poate induce degranularea neutrofilelor umane, promovează degradarea matricei intercelulare, chemotaxisul monocitelor și macrofagilor și calcifierea vasculară [1]. Carbone et al. au investigat blocada acestui receptor în stadiul precoce al injuriei de ischemie/reperfuzie. Inhibând RANKL înainte de reperfuzie cu ajutorul anticorpilor neutralizanți autorii au obținut o diminuare a ariei infarctului și o funcție cardiacă mai bună la 24 de ore după reperfuzie [31]. Acestea s-au datorat reducerii infiltrării cu neutrofile, scăderii producerii speciilor reactive de oxigen și eliberării reduse a MMP-9. Tratamentul cu acești anticorpi nu a afectat căile protectorii de semnalare și nici alte celule imune (macrofagi și limfocite), acestea având un rol major în reparația cardiacă [31]. Autorii au remarcat că expresia excesivă a RANKL predispozează leziunile aterosclerotice la ruptură și contribuie la tranziția plăcilor către un fenotip instabil [94]. Studiul, ca și multe altele, a avut limitări în ceea ce ține de timpul supravegherii și imposibilității de a comenta asupra efectelor de lungă durată a acestei intervenții, și nu au fost raportate efectele directe ale acestor anticorpi asupra cardiomiocitelor [50]. Nu în ultimul rând este important de ținut cont și de proprietățile protectorii cunoscute ale neutrofilelor, care fac ca depleția totală a lor să producă efecte evidente dăunătoare în procesul cicatrizării [50]. Așadar, mai există dificultăți care necesită a fi depășite înainte de a încerca translarea rezultatelor respective [50].

Un grup de autori din Japonia au testat efectele Rev-erb alpha agonistului asupra progresiei infarctului și instalării insuficienței cardiace, Rev-erb alpha fiind cunoscut și ca 1D1 (NR1D1) – receptor nuclear, care reglează ritmul circadian, modulează metabolismul glucidic și lipidic, precum și răspunsul inflamator. Endin Nokik Stujanna et al. pe un model murin au raportat că administrarea SR9009 după IM s-a soldat cu o reducere semnificativă a mortalității și o ameliorare a funcției ventriculului stâng. Nivelele plasmatiche ale BNP, IL-6, MCP-1, Ly6g, MMP-9 au fost scăzute la șoareci, cărora le-a fost administrat preparatul, infil-

trația cu neutrofile și macrofagi proinflamatorii fiind scăzută la imunofluorescență în comparație cu lotul de control [101].

Cauzele posibile ale eșuării intervențiilor antiinflamatorii în patologia cardiovasculară

1. Moleculele inflamatorii care sunt ținta terapiei respective deși au o corelație bine stabilită cu ateroscleroza și riscul de evenimente cardiovasculare acute, totuși posibil sunt markeri surogat imperfecti pentru a fi translați în end-pointuri clinice [93]. Una dintre lucrările clasice care au demonstrat importanța discriminării între un corelat și un surogat a fost prezentată de către David DeMets și Thomas Fleming [22, 29]. Ei au arătat că starea de boală poate influența atât un biomarker (de exemplu creșterea activității unei molecule inflamatorii în placa aterosclerotică), cât și adevăratul end-point clinic (de exemplu infarctul miocardic), fără ca biomarkerul sus-menționat să stea în calea de la patologie până la end-point. Astfel, studiile preclinice sau mecanistice ne pot induce în eroare sugerând o corelație între biomarker și end-point. Cu atât mai mult că există o sumedenie de cascade inflamatorii ce ar putea influența acest end-point și ținta surogat făcând parte doar din una dintre ele, restul rămânând active și respectiv influențând end-point-urile, efectul antiinflamatoarelor noi poate fi supra- sau subestimat. Un alt scenariu poate apărea atunci când ținta surogat face parte din mai multe cascade, tratamentul respectiv având efecte benefice în una dintre ele, dar în alta fiind posibile efecte nedorite sau chiar dăunătoare. Aceste scenarii rezultă în imposibilitatea de translație în clinică și ne pot sugera că terapia înalt specifică ținută la o singură moleculă nu ar fi o abordare ideală a modulării inflamației în patologia cardiovasculară [93].

2. Translația lucrărilor pe animale în studii umane. Există presupunerea că modele animale de ateroscleroză și sindroame coronariene acute totuși nu reproduc în totalitate aceste procese la oameni. Pentru a obține o ischemie și reperfuție în modele animale se utilizează ligaturarea sau ocluzia arterelor coronariene cu balon. Până în prezent nu este clar în ce măsură aceste manipulări reproduc un eveniment ischemic uman. Chiar și studiile pe animale mai mari nu au putut simula ateroscleroza la oameni, modelele porcine fiind considerate cele mai apropiate după anatomia coronariană, totuși porcinele au o probabilitate mai mare de a face vazospasm în timpul manipulațiilor mecanice în comparație cu oamenii [20]. Nu există la moment studii pe animale mari care ar reproduce ruptura de placă aterosclerotică asemănătoare cu cea umană [96].

3. Momentul administrării remediilor antiinflamatorii. Posibil pentru a-și exercita efectul maxim re-

mediile antiinflamatorii ar trebui administrate în locul ischemiei nemijlocit la momentul de ischemie-reperfuție, faptul fiind confirmat în studiile pe animale (ex. losmapimod). Totuși designul studiilor umane nu a permis administrarea acestor medicamente atât de precoce, acestea fiind administrate cu mult mai târziu, atunci când procesul inflamator deja a înflorit, ceea ar putea explica discrepanțele între rezultatele studiilor preclinice și clinice [35]. Evident și administrarea acestor agenți înainte de ischemie sau chiar la debutul acesteia este nepractic în situațiile clinice [93].

4. Studiile preclinice adesea nu reproduc cu acuratețe durata și severitatea ischemiei la pacienți, precum și nu iau în considerare prezența factorilor de risc ca hiperlipidemia, hipertensiunea și diabetul, care au un rol important în patogenia infarctului. Astfel eficacitatea presupusă a remediilor antiinflamatorii determinată în modele de ischemie de scurtă durată poate să nu se includă în fereastra terapeutică a patologiei coronariene relevante clinic [93].

Concluzii

Datorită rolului negativ bine definit al inflamației persistente și neechilibrate în evoluția pacienților după sindroame coronariene acute, pe parcursul ultimelor decenii mai multe încercări inovative au avut ca țintă suprimarea acesteia, scopul fiind îmbunătățirea pronosticului pacienților, respectiv și reducerea ratei complicațiilor ulterioare. Marea majoritate a rezultatelor promițătoare obținute în studiile experimentale nu a putut fi translată în beneficiu terapeutic real în studii clinice randomizate mari. Există mai multe explicații de ce aceste încercări terapeutice aparent benefice au eșuat în testări clinice. Aceste rezultate însă nu înseamnă că încercările modulării inflamației în patologia cardiovasculară ar trebui abandonate. Mai curând se cere o înțelegere mai profundă atât complexității procesului inflamator și a fiecărui indicator în parte, cât și revederea ținutelor terapeutice cu scop de evitare a situațiilor când reducerea nivelului unui marker, nivelul crescut a căruia are o corelare bine definită cu rezultate negative, nu se translatează în reducerea end-pointurilor clinice reale. Din multitudinea de studii cu diferite rezultate, se schițează o idee comună care sugerează că tratamentul antiinflamator, utilizat individual la fiecare pacient, ar putea micșora riscul consecințelor nefavorabile post-infarct. Din punct de vedere practic, la etapa actuală, unicul lucru ferm, care ne vorbește despre gradul de inflamație în patologia cardiovasculară sunt PCR și bilanțul citochinelor, iar calcularea acestora ar fi un indicator pentru selecția pacienților ce ar putea beneficia de prescrierea tratamentului antiinflamator.

Abrevieri

AAT – alpha1-antitripsină
 ADN – acidul dezoxiribonucleic
 AINS – antiinflamatoarele non-steroidiene
 BNP – peptidulnatriuretic de tip B
 CCL – chemokine C-C motifligand
 CCR – receptor chemokinic
 CK-MB – creatinfosfokinaza fracția MB
 COX 1 și 2 – ciclooxigenaza
 DTDVS – diametrul tele-diastolic al VS
 FEVS – fracția de ejeție a VS
 FGF – factorul de creștere a fibroblaștilor
 HR – rata hazardului
 Hs-CRP – proteina C-reactive înalt sensibilă
 IECA – inhibitor al enzimei de conversie a angiotenzinei
 IFN – gamma – interferon gamma
 IL-1 – interleukina 1
 IL-6 – interleukina 6
 IL-10 – interleukina 10
 IMA – infarct miocardic acut
 IMC – indicele masei corporale
 LDL-C – lowdensitylipoproteincholesterol
 MCP-1 – proteina-1 chemoattractantamocitară
 MMP – metaloproteinază
 Non-STEMI – infarct miocardic fără elevarea segmentului ST
 PCI – intervenție coronariană percutană
 PCSK-9 – Proproteinconvertasesubtilisin/kexintype 9
 PDGF – factor de creștere plachetar
 sPLA2 – fosfolipaza A2
 STEMI – infarct miocardic cu elevarea segmentului ST
 TGF-beta – factor transformator de creștere beta
 TNF-alpha – factorul de necroză tumorală alpha
 VEGF – factorul endotelial de creștere vasculară
 VS – ventricul stâng
 VTDVS – volumul tele-diastolic al VS
 VTSVS – volumul tele-sistolic al VS

Bibliografie

1. A. Quercioli, F. Mach, M. Bertolotto, S. Lenglet, N. Vuilleumier, K. Galan, et al. *Receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) increases the release of neutrophil products associated with coronary vulnerability*, *Thromb. Haemost.* 2012, 107, p. 124–139.
2. Abbate A., Kontos M.C., Grizzard J.D., et al. *Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study)*. *Am J Cardiol*, 2010, 105, p. 1371–1377.
3. Abbate A., Salloum F.N., Vecile E., et al. *Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction*. *Circulation*. 2008, 117, p. 2670–83.

4. Abbate A., Van Tassell B.W., Biondi-Zoccai G., et al. *Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU- ART2) Pilot Study]*. *Am J Cardiol*. 2013, 111, p. 1394–400.

5. Abbate A., Van Tassell B.W., Seropian I.M., et al. *Interleukin-1beta modulation using a genetically engineered antibody prevents adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse*. *Eur J Heart Fail*. 2010, 12, p. 319–22.

6. Alfonso F., Angiolillo D.J. *Targeting p-selectin during coronary interventions: the elusive link between inflammation and platelets to prevent myocardial damage*. *J Am Coll Cardiol*. 2013, 61, p. 2056–9.

7. Almagor M., Keren A., Banai S. *Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease*. *Am Heart J*. 2003, 145, p. 248–53.

8. *Alpha-1 Anti-Trypsin (AAT) Treatment in Acute Myocardial Infarction (VCU-Alpha1RT)*. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01936896>. 2013.

9. American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013. *ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*. 2013, 61, p. 78–146.

10. Armstrong P., Granger C., Adams P., et al. *Pexelizumab for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients Undergoing. The APEX AMI Investigators*. *JAMA*. 2007, 297, p. 43–51.

11. Armstrong P.W., Granger C.B., Adams P.X., et al. *for the APEX AMI Investigators. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial*. *JAMA*. 2007, 297, p. 43–51.

12. Baran K.W., Nguyen M., McKendall G.R., et al. *Double-blind, randomized trial of an anti-CD18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: Limitation of Myocardial Infarction Following Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (LIMIT AMI) study*. *Circulation*. 2001, 104, p. 2778–83.

13. Baud V., Karin M. *Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives*. *Trends Cell Biol*. 2001, 11, p. 372–7.

14. Blann A. *The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease*. *Eur Heart J*. 2003, 24, p. 2166–79.

15. Bujak M., Frangiannis N.G. *The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease*. *Arch Immunol Ther Exp*. 2009, 57, p. 165–76.

16. Cerisano G., Buonamici P., Valenti R., et al. *Early short-term doxycycline therapy in patients with acute*

myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIPTOP trial. *Eur Heart J*. 2014, 35, p. 184–91.

17. Chambers D., Yellon D. *Effects of flurbiprofen in altering the size of myocardial infarcts in dogs: reduction or delay?* *Am J Cardiol*. 1983, 51, p. 187–96.

18. Cheriyan J., Webb A.J., Sarov-Blat L., et al. *Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase improves nitric oxide-mediated vasodilatation and reduces inflammation in hypercholesterolemia*. *Circulation*. 2011, 123, p. 515–23.

19. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial*. *Circulation*. 2003, 107, p. 3133–40.

20. Clopath P. *The effect of acetylsalicylic acid (ASA) on the development of atherosclerotic lesions in miniature swine*. *Br J Exp Pathol*. 1980, 61, p. 440–3.

21. Coletta A.P., Clark A.L., Banarjee P., Cleland J.G.F. *Clinical trials up-date: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH*. *Eur J Heart Fail*. 2002, 4, p. 559–61.

22. Davignon J. *Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins*. *Circulation*. 2004, 109, p. 39–43.

23. De Zwaan C. *Continuous 48-h C1-inhibitor treatment, following reperfusion therapy, in patients with acute myocardial infarction*. *Eur Heart J*. 2002, 23, p. 1670–7.

24. Denise Martin E., De Nicola G.F., Marber M.S. *New therapeutic targets in cardiology: p38 alpha mitogen-activated protein kinase for ischemic heart disease*. *Circulation*. 2012, 126, p. 357–68

25. Deten A., Volz H.C., Briest W., Zimmer H.-G. *Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats*. *Cardiovasc Res*. 2002, 55, p. 329–40.

26. Di Angelantonio E., Gao P., Pennells L., et al. *Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction*. *JAMA*. 2012, 307, p. 2499–506.

27. Ducharme A., Frantz S. *Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction*. *J Clin Invest*. 2000, 106, p. 55–62.

28. Abbate, Antonio et al. *Effects of Prolastin C (Plasma-Derived Alpha-1 Antitrypsin) on the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the VCU-Alpha I-RT Pilot Study)*. *American Journal of Cardiology*. 115(Issue 1), p. 8 – 12.

29. Eichstadt H.W., Eskotter H., Hoffman I., et al. *Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease*. *Am J Cardiol*. 1995, 76, p. 122–5.

30. Engel D., Peshock R., Armstong R.C., Sivasubramanian N., Mann D.L. *Cardiac myocyte apoptosis provokes adverse cardiac remodeling in transgenic mice with targeted TNF overexpression*. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2004, 287, p. 1303–11.

31. F. Carbone, L.A. Crowe, A. Roth, F. Burger, S. Lenglet, V. Braunersreuther, et al. *Treatment with anti-RANKL antibody reduces infarct size and attenuates dysfunction impacting on neutrophil-mediated injury*. *J.Mol. Cell. Cardiol*. 2016, 94, p. 82–94.

32. Faxon D.P., Gibbons R.J., Chronos N.A., Gurbel P.A., Sheehan F., HALT-MI Investigators. *The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT- MI study*. *J Am Coll Cardiol*. 2002, 40, p. 1199–204.

33. Fisk M., Gajendragadkar P.R., Mäki-Petäjä K.M., Wilkinson I.B., Cheriyan J. *Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014, 14, p. 155–65.

34. Fleming T. *Surrogate endpoints and FDA's accelerated approval process*. *Health Aff (Mill- wood)*. 2005, 24, p. 67–78.

35. Fleming T.R., DeMets D.L. *Surrogate end points in clinical trials: are we being misled?* *Ann Intern Med*. 1996, 125, p. 605–13.

36. Frangogiannis N.G. *The immune system and cardiac repair*. *Pharmacol Res*. 2008, 58, p. 88–111.

37. Frangogiannis N.G. *The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities*. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014, 63, p. 185–95.

38. Frangogiannis N.G. *The mechanistic basis of infarct healing*. *Antioxid Redox Signal*. 2006, 8, p. 1907–39.

39. Fuchs M., Hilfiker A., Kaminski K. *Role of interleukin-6 for LV remodeling and survival after experimental myocardial infarction*. *FASEB J*. 2003, 17, p. 2118–20.

40. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., et al. *Tocilizumab mono-therapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial*. *Lancet*. 2013, 381, p. 1541–50.

41. Gilutz H., Siegel Y., Paran E., Cristal N., Quastel M.R. *Alpha 1- antitrypsin in acute myocardial infarction*. *Br Heart J*. 1983, 49, p. 26–9.

42. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N., et al. *Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction*. *Circulation*. 2006, 113, p. 2906–13.

43. Giugliano G.R., Giugliano R.P., Gibson C.M., Kuntz R.E. *Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*. 2003, 91, p. 1055–9.

44. Gora S., Maouche S., Atout R., et al. *Phospholipolyzed LDL induces an inflammatory response in endothelial cells through endoplasmic reticulum stress signaling*. FASEB. 2010, 24, p. 3284–97.
45. Gorsuch W.B., Guikema B.J., Fritzing D.C., Vogel C.-W., Stahl G.L. *Humanized cobra venom factor decreases myocardial ischemia-reperfusion injury*. Mol Immunol. 2009, 47, p. 506–10.
46. Guillen I., Blanes M., Castell J.V., Guillfin I., Castell V. *Cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL-1 beta and IL-6 cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL1p and IL-6*. Am J Physiol. 1995, 269, p. 229–35.
47. Gullestad L., Orn S., Dickstein K., et al. *Intravenous immunoglobulin does not reduce left ventricular remodeling in patients with myocardial dysfunction during hospitalization after acute myocardial infarction*. Int J Cardiol. 2013, 168, p. 212–8.
48. Gurantz D., Yndestad A., Halvorsen B., et al. *Etanercept or intravenous immunoglobulin attenuates expression of genes involved in post-myocardial infarction remodeling*. Cardiovasc Res. 2005, 67, p. 106–15.
49. Halade G. V., Ma Y. *Neutrophils: Friend, foe, or contextual ally in myocardial healing*. J Mol Cell Cardiol. 2016, 97, p. 44–46. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.04.016
50. Hammerman H., Kloner R.A., Hale S., Schoen F.J., Braunwald E. *Dose-dependent effects of short-term methylprednisolone on myocardial infarct extent, scar formation, and ventricular function*. Circulation. 1983, 68, p. 446–52.
51. Hammerman H., Kloner R.A., Schoen F.J., Brown E.J., Hale S., Braunwald E. *Indomethacin-induced scar thinning after experimental myocardial infarction*. Circulation. 1983, 67, p. 1290–5.
52. Hammerman H., Schoen F.J., Braunwald E., Kloner R.A. *Drug-induced expansion of infarct: morphologic and functional correlations*. Circulation. 1984, 69, p. 611–7.
53. Horstick G., Berg O., Heimann A., et al. *Application of CI-esterase inhibitor during reperfusion of ischemic myocardium: dose-related beneficial versus detrimental effects*. Circulation. 2001, 104, p. 3125–31.
54. Hudson M.P., Armstrong P.W., Ruzyllo W., et al. *Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial*. J Am Coll Cardiol. 2006, 48, p. 15–20.
55. *Interleukin-1 Blockade With Canakinumab to Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Systolic Heart Failure and Elevated Hs-CRP*. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01900600>.
56. Jang Y., Waterworth D., Lee J.-E., et al. *Carriage of the V279F null allele within the gene encoding Lp-PLA2 is protective from coronary artery disease in South Korean males*. PloS One. 2011, 6, p. 18208.
57. Jugdutt B., Basualdo C. *Myocardial infarct expansion during indomethacin or ibuprofen therapy for symptomatic post infarction pericarditis. Influence of other pharmacologic agents during*. Can J Cardiol. 1989, 5, p. 211–21.
58. Jugdutt B.I. *Delayed effects of early infarct-limiting therapies on healing after myocardial infarction*. Circulation. 1985, 72, p. 907–14.
59. Karabina S.A., Brocheriou S., Naour G.L., et al. *Atherogenic properties of LDL particles modified by human group X secreted phospholipase A2 on human endothelial cell function*. FASEB. 2006, 20, p. 2547–9.
60. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. *Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of athero-thrombosis? Meta-analysis of randomised trials*. BMJ. 2006, 332, p. 1302–8.
61. Kloner R.A., Fishbein M.C., Lew H., Maroko P.R., Braunwald E. *Mummification of the infarcted myocardium by high dose cortico-steroids*. Circulation. 1978, 57, p. 56–63.
62. Kobara M., Noda K., Kitamura M., et al. *Antibody against interleukin- 6 receptor attenuates left ventricular remodelling after myocardial infarction in mice*. Cardiovasc Res. 2010, 87, p. 424–30.
63. Kolodgie F.D., Burke A.P., Skorija K.S., et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006, 26, p. 2523–9.
64. Kugiyama K., Ota Y., Sugiyama S., et al. *Prognostic value of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with unstable angina pectoris*. Am J Cardiol. 2000, 86, p. 718–22.
65. Lefler A., Polansky E. *Beneficial effects of ibuprofen in acute myocardial ischemia*. Cardiology. 1979, 64, p. 265–79.
66. Libby P., Maroko P.R., Bloor C.M., Sobel B.E., Braunwald E. *Reduction of experimental myocardial infarct size by corticosteroid administration*. J Clin Invest. 1973, 52, p. 599–607.
67. Liu P.Y., Li Y.H., Wei-Chuan T., et al. *Prognostic value and the changes of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention*. Eur Heart J. 2003, 24, p. 1824–32.
68. Ma X.L., Kumar S., Gao F., et al. *Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function after myocardial ischemia and reperfusion*. Circulation. 1999, 13, p. 1685–91.
69. Mackrides S. *Therapeutic inhibition of the complement system*. Pharmacol Rev. 1998, 50, p. 59–87.
70. MacPhee C.H., Moores K.E., Boyd H.F. *Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor*. Biochem J. 1999, 338, p. 479–87.

71. Mahaffey K.W., Granger C.B., Nicolau J.C., et al. *Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) trial.* Circulation. 2003, 108, p. 1176–83.
72. Mallat Z., Steg G., Benessiano J., et al. *Circulating secretory phospholipase A2 activity predicts recurrent events in patients with severe acute coronary syndromes.* J Am Coll Cardiol. 2005, 46, p. 1249–57.
73. Maroko P.R., Carpenter C.B., Chiariello M., et al. *Reduction by cobra venom factor of myocardial necrosis after coronary artery occlusion.* J Clin Invest. 1978, 61, p. 661–70.
74. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., et al. *Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome.* Nature. 2006, 440, p. 237–41.
75. Masters T.N., Harbold N.B. Jr., Hall D.G., et al. *Beneficial metabolic effects of methylprednisolone sodium succinate in acute myocardial ischemia.* Am J Cardiol. 1976, 37, p. 557–63.
76. Matsumura S., Iwanaga S. *Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice.* J Clin Invest. 2005, 115, p. 599–609.
77. Monden Y., Kubota T., Tsutsumi T., et al. *Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction.* Cardiovasc Res. 2007, 73, p. 794–805.
78. Nian M., Lee P., Khaper N., Liu P. *Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling.* Circ Res. 2004, 94, p. 1543–53.
79. Nicholls S.J., Cavender M.A., Kastelein J.P., et al. *Inhibition of secretory phospholipase A(2) in patients with acute coronary syndromes: rationale and design of the Vascular Inflammation Suppression to Treat Acute Coronary Syndrome for 16 Weeks (VISTA-16) trial.* Cardiovasc Drugs Ther. 2012, 26, p. 71–5.
80. Nicholls S.J., Kastelein J., Schwartz G.G., et al. *Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial.* JAMA. 2014, 311, p. 252–62.
81. Ola Kleveland, Gabor Kunszt, Marte Bratlie, Thor Ueland, Kaspar Broch, Espen Holte, Annika E. Michelsen, Bjørn Bendz, Brage H. Amundsen, Terje Espevik, Svend Aakhus, Jan Kristian Damås, Pål Aukrust, Rune Wiseth, Lars Gullestad. *Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial.* European Heart Journal. 2016, 37(Issue 30), p. 2406–2413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw171>
82. Padfield G.J., Din J.N., Koushiappi E., et al. *Cardiovascular effects of tumour necrosis factor a antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study.* Heart. 2013, 99, p. 1330–5.
83. Paul M. Ridker. *Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin.* European Heart Journal. 2016, 37, p. 1720–1722.
84. Pfeffer M.A., Braunwald E. *Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications.* Circulation. 1990, 81, p. 1161–72.
85. Rhen T., Cidlowski J.A. *Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs.* N Engl J Med. 2005, 353, p. 1711–23.
86. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease.* N Engl J Med. 2017. NEJMoa1707914. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
87. Ridker P.M. *How Common Is Residual Inflammatory Risk?* Circ Res. 2017, 120(4), p. 617–619.
88. Romson J., Bush L. *Cardioprotective effects of ibuprofen in experimental regional and global myocardial ischemia.* J Cardiovasc Pharmacol. 1982, 4, p. 187–96.
89. Rosenson R.S., Elliott M., Stasiv Y., et al. *Randomized trial of an inhibitor of secretory phospholipase A2 on atherogenic lipoprotein subclasses in statin-treated patients with coronary heart disease.* Eur Heart J. 2011, 32, p. 999–1005.
90. Rosenson R.S., Hislop C., Elliott M., et al. *Effects of varespladib methyl on biomarkers and major cardiovascular events in acute coronary syndrome patients.* J Am Coll Cardiol. 2010, 56, p. 1079–88.
91. Rosenson R.S., Hislop C., McConnell D., et al. *Effects of 1-H-indole-3-glyoxamide (A-002) on concentration of secretory phospholipase A2 (PLASMA study): a phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial.* Lancet. 2009, 373, p. 649–58.
92. Rymer J.A., Newby L.K. *Failure to Launch: Targeting Inflammation in Acute Coronary Syndromes.* JACC Basic to Transl Sci. 2017, 2(4), p. 484–497. doi:10.1016/J.JACBTS.2017.07.001
93. S. Kiechl, G. Schett, J. Schwaiger, K. Seppi, P. Eder, G. Egger, et al. *Soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and risk for cardiovascular disease.* Circulation. 2007, 116, p. 385–391.
94. Schwab I., Nimmerjahn F. *Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system?* Nat Rev Immunol. 2013, 13, p. 176–89.
95. Schwartz R.S., Murphy J.G., Edwards W.D., et al. *Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in porcine coronary arteries.* Circulation. 1990, 82, p. 2190–200.
96. See F., Thomas W., Way K., et al. *p38 mitogen-activated protein kinase inhibition improves cardiac function and attenuates left ventricular remodeling following myocardial infarction in the rat.* J Am Coll Cardiol. 2004, 44, p. 1679–89.
97. Seeger F.H., Sedding D., Langheinrich A.C., Haendeler J., Zeiher A.M., Dimmeler S. *Inhibition of the p38 MAP kinase in vivo improves number and functional*

activity of vasculogenic cells and reduces atherosclerotic disease progression. *Basic Res Cardiol.* 2010, 105, p. 389–97.

98. Seropian I.M., Toldo S., Van Tassell B.W., Abbate A. *Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63(16), p. 1593–1603. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.014

99. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC).* *Eur Heart J.* 2012, 33, p. 2569–619.

100. Stujanna E.N., Murakoshi N., Tajiri K., et al. *Rev-erb agonist improves adverse cardiac remodeling and survival in myocardial infarction through an anti-inflammatory mechanism.* *PLoS One.* 2017, 12(12), p. 1–19. doi:10.1371/journal.pone.0189330

101. Sugano M., Tsuchida K., Hata T., Makino N. *In vivo transfer of soluble TNF-alpha receptor 1 gene improves cardiac function and reduces infarct size after myocardial infarction in rats.* *FASEB J.* 2004, 18, p. 911–3.

102. Sun M., Dawood F., Wen W.-H., et al. *Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction.* *Circulation.* 2004, 110, p. 3221–8.

103. Surinkaew S., Kumphune S., Chattipakorn S., et al. *Inhibition of p38 MAPK during ischemia, but not reperfusion, effectively attenuates fatal arrhythmia in ischemia/reperfusion heart.* *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013, 61, p. 133–41.

104. Tardif J.-C., Tanguay J.-F., Wright S.S., et al. *Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial.* *J Am Coll Cardiol.* 2013, 61, p. 2048–55.

105. The Lp-PLA2 Studies Collaboration. *Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies.* *Lancet.* 2010, 375, p. 1536–44.

106. Timmers L., Pasterkamp G., de Hoog V.C., Arslan F., Appelman Y., de Kleijn D.P.V. *The innate immune response in reperfused myocardium.* *Cardiovasc Res.* 2012, 94, p. 276–83.

107. Toldo S., Mezzaroma E., Van Tassell B.W., et al. *Interleukin-1b blockade improves cardiac remodeling after myocardial infarction without interrupting the inflammasome in the mouse.* *Exp Physiol.* 2013, 98, p. 734–45.

108. Toldo S., Seropian I.M., Mezzaroma E., et al. *Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-1 and protects from acute myocardial ischemia-reperfusion injury.* *J Mol Cell Cardiol.* 2011, 51, p. 244–51.

109. Vakeva A.P., Agah A., Rollins S.A., Matis L.A., Li L., Stahl G.L. *Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy.* *Circulation.* 1998, 97, p. 2259–67.

110. Van Tassell B.W., Seropian I.M., Toldo S., et al. *Pharmacologic inhibition of myeloid differentiation factor 88 (MyD88) prevents left ventricular dilation and hypertrophy after experimental acute myocardial infarction in the mouse.* *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010, 55, p. 385–90.

111. Van Tassell B.W., Toldo S., Mezzaroma E., Abbate A. *Targeting interleukin-1 in heart disease.* *Circulation.* 2013, 128, p. 1910–23.

112. Wang K., Zhou X., Zhou Z., et al. *Recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-Ig (rPSGL-Ig) attenuates infarct size and myeloperoxidase activity in a canine model of ischemia-reperfusion.* *Thromb Haemost.* 2002, 88, p. 149–54.

113. White H.D., Held C., Stewart R., et al. *Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary disease.* *N Eng J Med.* 2014, 370, p. 1702–11.

114. Wilensky R.L., Shi Y., Mohler E.R., et al. *Inhibition of lipoprotein-associated Phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development.* *Nature Medicine.* 2008, 14, p. 1059–66.

115. Yamamoto K., Rose-John S. *Therapeutic blockade of interleukin-6 in chronic inflammatory disease.* *Clin Pharmacol Ther.* 2012, 91, p. 574–6.