

ARTICOLE ORIGINALE

EVOLUȚIA OXIDULUI NITRIC LA DIFERITE ETAPE DUPĂ ANGIOPLASTIA CORONARIANA ÎN FUNCȚIE DE STENTUL UTILIZAT

Carolina DUMANSCHI – dr. șt. med., cercetător științific,
Victoria IVANOV – dr. hab. șt. med., profesor cercetător.

e-mail: carolina_dumanschi@yahoo.com

Rezumat

Înțelegerea patogenezei aterosclerozei a evoluat substanțial în ultimele decenii. Acum este clar că mediatorii inflamatori, în asociere cu disfuncția endotelială, sunt implicați în mod inerent în acest proces. Studiul a demonstrat că pacienții cu leziuni coronariene multivasculare au avut un nivel mai scăzut al oxidului nitric versus pacienții cu leziuni monovasculare (pacienții din lotul III). S-au evaluat efectele pleiotrope ale statinelor asupra disfuncției endoteliale, fiind monitorizat oxidul nitric la vizite repetate ale pacienților. Studiul realizat a permis compararea datelor în funcție de aplicarea diferitor tipuri de stenturi, inclusiv stentul acoperit cu simvastatină.

Cuvinte-cheie: angioplastie coronariană, stent, statine.

Summary. Evolution of nitric oxide in different stages after coronary angioplasty according to the type of implanted sten T.

The understanding of the pathogenesis of atherosclerosis has evolved substantially over the last several decades. It is now clear that inflammatory mediators, in addition to endothelial dysfunction, are intimately involved in this process. The study demonstrated that patients with multivascular coronary lesions had a lower level of nitric oxide versus patients with monovascular lesions (patients in group III). The pleiotropic effects of statins on endothelial dysfunction were evaluated, and nitric oxide was monitored for repeated visits by patients. The study made it possible to compare the data according to the application of different types of stents, including the simvastatin-coated stent.

Key words: coronary angioplasty, stent, statins.

Резюме. Эволюция оксида азота на разных этапах после коронарной ангиопластики в зависимости от применения различных типов стентов

Понимание патогенеза атеросклероза существенно изменилось за последние несколько десятилетий. Теперь ясно, что воспалительные медиаторы, помимо эндотелиальной дисфункции, тесно вовлечены в этот процесс. Исследование показало, что пациенты с многососудистыми коронарными поражениями имели более низкий уровень оксида азота по сравнению с пациентами с моноартериальными поражениями (пациенты III группы). Были оценены плеiotропные эффекты статинов на эндотелиальную дисфункцию, оксид азота наблюдался на повторные посещения пациентов. Исследование позволило сравнить данные в зависимости от применения различных типов стентов, включая стента, покрытого симвастином.

Ключевые слова: коронарная ангиопластика, стент, статины.

Introducere

Bolile cardiovasculare sunt considerate una dintre bolile care duc la moartea a milioane de oameni din întreaga lume. Ateroscleroza coronariană se dezvoltă din punct de vedere clinic, tăcut de-a lungul anilor și apar simptome clinice atunci când lumenul arterial este foarte mult obturat, fie datorită creșterii plăcii aterosclerotice, fie datorită trombozei intracoronariene indusă de complicația plăcii aterosclerotice. Disfuncția endotelială este un factor principal pentru formarea plăcilor ateromatoase și dezvoltarea bolii coronariene. Multe studii clinice au sugerat că stilul de viață și intervențiile farmacologice prompte sunt eficiente în atenuarea

progresiei aterosclerozei și evoluția evenimentelor la nivelul coronarian. Astfel, prevenirea apariției plăcii coronariene de ateroscleroză sau progresia acestora ar trebui să fie prima linie de acțiune împotriva bolii [1].

Implantul de stent a fost aprobat ca o modalitate ușoară și promițătoare de tratare a bolilor cardiovasculare. Cu toate acestea, restenoza intra-stent și tromboza rămân probleme serioase după implantarea stentului. S-a demonstrat că afectarea endotelului reprezintă un factor major pentru restenoză. Această descoperire a devenit forța motrice a multor studii care încearcă să atingă o metodologie optimizată pentru a preveni restenoza [2].

Oxidul nitric (NO) este o moleculă care a câștigat recunoașterea ca un modulator crucial al patologiilor vasculare. Oxidul nitric are un număr de efecte intracelulare care conduc la vasodilatare, regenerare endotelială, inhibarea chemotaxiei leucocitare și a aderenței plachetare. Rolul său în patologia vasculară a fost intens investigată și elucidată în ultimele două decenii. Este important în patogeneza multor boli cardiovasculare, incluzând ateroscleroza, hiperplazia intimală. În plus, oxidul nitric, a fost folosit ca un instrument terapeutic pentru tratarea bolilor care variază de la stenoza recurentă la inhibarea evenimentelor trombotice. Oxidul nitric este o moleculă care a câștigat o atenție sporită de când a fost numită „Molecule of the Year” în 1992, urmată de acordarea Premiului Nobel pentru Fiziologie și Medicină în 1998 pentru doctorii Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro și Ferid Murad „pentru descoperirile lor privind oxidul nitric ca moleculă de semnalizare în sistemul cardiovascular” [3]. NO este generat în vasele de sânge sănătoase de izoforme enzimatice endogene de oxid de azot (eNOS), iar eliberarea controlată joacă un rol esențial pentru vasele sangvine [4]. NO are efecte pleiotropice care includ anti-aterogeneza, vasodilatație și inhibarea proliferării celulelor musculare netede și a agregării plachetare [5].

Înțelegerea de bază a fluxului coronarian în coronarele stenozate este tradus în laboratorul de cateterizare, unde aprecierea intracoronariene a presiunii distale de o stenoză și a fluxului sangvin coronarian pot fi obținute [6, 7]. Endoteliul sănătos este capabil să producă o gamă de substanțe care reglează tonul vascular, adeziunea celulară, trombo-rezistență, proliferarea celulelor musculare netede și inflamația peretelui vascular [8, 9]. Endoteliul constituie un organ mare, și reprezintă 1,5% din masa corporală totală [10].

Modificările timpurii ale funcției endoteliale sunt indicatori ai morbidității și mortalității cardiovasculare. Disfuncția celulelor endoteliale ar putea fi accelerată de factori de risc, cum ar fi ateroscleroza, hipertensiunea arterială, fumatul, diabetul zaharat, obezitatea, și stresul mecanic al unei frecvențe cardiace ridicate [11-14]. Declarația „*Sunteți doar la fel de bătrân pe cât de bătrân este endoteliul dumneavoastră*”, atribuită dr. Rudolf Altschul (1901-1963), poate avea dreptate. Înțelegerea rolului endoteliului în vasele coronariene în condiții normale și patologice este foarte notabilă [15].

Material și metode. În acest studiu s-au divizat cei 120 de pacienți în trei loturi conform designului. Lotul I prezintă 26,7% (32) de pacienți cu implantarea stentului metalic simplu (BMS), lotul II cu 60% (72) cu implantarea stentului medicamentos (DES) și lotul III cu 13,3% (16) cu implantarea stentului cu eliberare de simvastatină (IRIST), cu evaluare la diferite etape:

etapa I – preangioplastie coronariană (PCI), etapa II – post-PCI (24 ore), etapa III – la 1 lună după PCI, etapa IV – la 3 luni după PCI, etapa V – la 6 luni după PCI. În vederea studierii influenței tipului de stent utilizat (metalic sau farmacologic activ, inclusiv noul tip de stent acoperit cu simvastatină IRIST) asupra markerilor disfuncției endoteliale, pacienților le-au fost aplicate diferite tipuri de stenturi.

Coronarografia s-a efectuat cu ajutorul angiografelor „Coroscop Plus” (SIEMENS, Germania) și „Innova 2100 IQ” (General Electric, SUA) dotat cu sistem digital de prelucrare a imaginii. Pacienții au fost pregătiți pentru angioplastia coronariană transluminală percutană cu implant de stent prin administrarea aspirinei 75-100 mg/zi și clopidogrelului 75 mg/zi cu minim 3 zile înaintea procedurii sau, la necesitate, se administra anterior procedurii doza de încărcare de aspirină 325 mg plus clopidogrel 300-600 mg. În timpul procedurii de angioplastie pacienților s-a administrat 5000-10000 UI heparină i.v.

Pentru angioplastie au fost folosite următoarele endoproteze aprobate spre utilizare de ISO (Organizația Internațională de Standartizare) și FDA (Food and Drug Administration): stenturi metalice – Vision (Abbott, SUA), Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberte (Boston, SUA), KANAME (Terumo), INTEGRITY (Medtronic); stenturi farmacologic active – CYPHER (Cordis, SUA) – substanța activă sirolimus, PROMUS (Boston Sc, SUA) sau XIENCE V (Abbott, SUA) – substanța activă everolimus, Resolute INTEGRITY (Medtronic) – substanța activă zotarolimus, Nobori (Terumo) – substanța activă biolimus, ABSORB – stenturi bioabsorbabile (BVS Abbott), IRIST (IHT Cordynamic) – substanța activă simvastatina. Deoarece stentul IRIST pe model de animale a fost studiat, însă până la moment studii la oameni au fost foarte puține, ne-am propus de a studia anumiți parametri în comparație cu BMS și alte DES-uri. Stentul IRIST este acoperit cu medicamentul care conține substanța activă simvastatina și polimer. Stentul este compus din oțel inoxidabil marca 316L cu acoperire medicamentoasă. Acoperirea stentului conține 0,36 μg/mm² de simvastatină cu eliberare încetinită într-o cantitate maximă de 56 μg la cel mai lung stent (4,5×36 mm). Stentul poate fi de diferite lungimi (9, 14, 18, 23, 28, 36 mm) și diametre (3,0–3,5–4,0–4,5 mm). Simvastatina este o substanță albă sau aproape albă cu formula moleculară C₂₅H₃₈O₅ și masa moleculară 418,6. Polimerul P-5 este un copolimer acrilic, înalt flexibil și hidrofob. Polimerul este amestecat cu simvastatina și apoi aplicat pe stent [16].

Caracteristica generală a loturilor de studiu. În toate trei loturi au predominat bărbații față de femei: în lotul I, bărbați au fost 81,25% (26), în lotul II au fost

Tabelul 1

Caracteristica generală a loturilor de studiu

| Indice | Lotul I BMS | Lotul II DES | Lotul III IRIST | P |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|--------------------|-------|
| Vârsta medie, ani (M±m) | 60,78±1,31 | 58,25±0,85 | 61,19±1,45 | >0,05 |
| Bărbați, % (n) | 81,25(26) | 76,39(55) | 93,75(15) | >0,05 |
| Femei, % (n) | 18,75(6) | 23,61(17) | 6,25(1) | |
| DZ, % (n) | 3,12(1) | 23,61(17) | 37,5(6) | <0,05 |
| Q infarct miocardic | 40,63 (13) | 37,5 (27) | 6,5 (10) | >0,05 |
| Non-Q | 18,75 (6) | 19,44 (14) | 12,50 (5) | >0,05 |
| Fumători curenți, % (n) | 3,12(1) | 1,39(1) | 6,25(1) | >0,05 |
| CT, mmol/l (M±m) | 5,28±0,29 | 4,87±0,14 | 4,66±0,3 | >0,05 |
| TG, mmol/l (M±m) | 2,01±0,25 | 1,98±0,15 | 2,23±0,63 | >0,05 |
| HDL-C, mmol/l (M±m) | 1,23±0,04 | 1,17±0,02 | 1,18±0,03 | >0,05 |
| LDL-C, mmol/l (M±m) | 2,99±0,21 | 2,81±0,11 | 2,65±0,24 | >0,05 |
| Tratament anterior cu statine % (n) | 46,88(15) | 48,61(35) | 18,75(3) | =0,08 |

Notă: DZ – diabet zaharat, CT – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C – lipoproteinele cu densitate înaltă, LDL-C – lipoproteinele cu densitate joasă.

76,39% (55) și în lotul III bărbați au fost 93,75% (15) ($p > 0,05$). Pacienții au fost atât cu infarct miocardic cu unda Q, cât și non Q. În lotul I cu unda Q erau 40,63% (13), în lotul II – 37,5% (27) și în lotul III – 62,5% (10). Cei cu IM non Q în lotul I – 18,75% (6), în lotul II – 19,44% (14) și în lotul III – 12,5% (2) (tabelul 1). Diabetul zaharat a constituit în lotul I – 3,12% (1), lotul

II – 23,61% (17), lotul III – 37,5% (6). Anterior au administrat statine pînă la PCI – 46,88% (15) în lotul I, în lotul II – 48,61% (35) și în lotul III – 18,75% (3).

În ce privește numărul arterelor coronariene afectate, pacienți cu leziuni aterosclerotice monocoronariene au predominat în lotul III – 37,5% (6) (tabelul 2), însă bicornarieni au fost mai mulți în lotul I – 34,38%

Tabelul 2

Caracteristica parametrilor angiografici a loturilor de studiu

| Indice | Lotul I BMS | Lotul II DES | Lotul III IRIST | P |
|---|----------------|-----------------|--------------------|--------|
| Numărul arterelor coronariene afectate, % (n) | | | | |
| Leziuni monocoronariene | 3,12(1) | 15,28(11) | 37,5(6) | <0,05 |
| Leziuni bicornariene | 34,38(11) | 16,67(12) | 12,5(2) | <0,05 |
| Leziuni tricoronariene | 62,5(20) | 68,06(49) | 50,0(8) | <0,05 |
| Stent, % n | 26,7(32) | 60,0(72) | 13,3(16) | <0,001 |
| Segmentul abordat % n | | | | |
| RCA | 46,88(15) | 12,5(9) | 1,5(2) | <0,05 |
| LM | 0 | 3,9(1) | 0 | >0,05 |
| LAD | 12,08(7) | 73,6(53) | 75(12) | <0,05 |
| aCx | 21,87(7) | 18,05(13) | 6,25(1) | >0,05 |
| D I-II | 6,24(2) | 1,39(1) | 6,25(1) | >0,05 |
| M I-III | 3,12(1) | 1,39(1) | 0 | >0,05 |
| Predilatate cu balon, % n | 65,62(21) | 75(54) | 68,75(11) | >0,05 |
| Lungimea stentului, % n | | | | |
| ≤15 mm | 25(8) | 13,9(10) | 37,5(6) | >0,05 |
| 15-30 mm | 62,5(20) | 59,7(43) | 62,5(10) | |
| ≥30 mm | 12,5(4) | 26,4(19) | 0 | |
| Supraexpandare cu balon | 37,5(12) | 65,28(47) | 50,0(8) | >0,05 |

Notă: RCA – artera coronariană dreaptă, LM – trunchiul arterei coronariene stângi, LAD – artera descendentă anterioară, aCx – artera circumflexă, D I-III, artera diagonală I-III, M I-III – artera marginală I-III.

Tabelul 3

Tipurile de stenturi utilizate la nivelul lotului general de studiu

| | N | % |
|------------------------------------|-----|-------|
| Numărul de pacienți | 120 | 100 |
| Stenturi BMS | | |
| - „Vision”(Abbott) | 13 | 40,63 |
| - „Liberte” (Boston,SUA) | 5 | 15,63 |
| - „Driver/Integrity” (Medtronic) | 5 | 15,63 |
| - „KANAME” (Terumo) | 9 | 28,1 |
| Stent DES | | |
| - Everolimus(XIENCE, PROMUS) | 51 | 57,3 |
| - Sirolimus (CYPHER) | 3 | 3,4 |
| - Zotarolimus (RESOLUTE INTEGRITY) | 6 | 6,7 |
| - Biolimus (NOBORI) | 8 | 9,0 |
| - Smvastatină (IRIST) | 16 | 18,2 |
| - Bioabsorbabil (ABSORB) | 4 | 4,5 |

Notă: BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active.

(11) față de lotul II și III ($p < 0,05$). Pacienții cu leziuni triconariene au predominat în lotul II – 68,06% (49) față de lotul I și III ($p < 0,05$).

Referitor la segmentele abordate prin PCI, atunci artera coronariană dreaptă a fost abordată într-un număr mai mare la cei cu BMS – 46,88% (15) față de de DES – 12,5% (9) și IRIST – 12,5% (2) ($p < 0,05$). Artera descendentă anterioară a fost stentată în mai mare parte prin IRIST – 75% (12) și DES – 73,61% (53) față

de BMS – 12,08% (7) ($p < 0,05$). Artera circumflexă s-a abordat prin PCI mai mult la cei cu BMS – 21,87% (7) față de cei cu DES – 18,05% (13) și la 6,25% (1) la cei cu IRIST ($p > 0,05$).

Tipurile de stenturi folosite pentru implantare au fost diferite în loturile de studiu, inclusiv stenturile de ultimă generație: bioabsorbabile și stenturi acoperite cu simvastatină. S-au utilizat următoarele tipuri de stenturi: stenturi metalice – Vision (Abbott, SUA),

Tabelul 4

Nivelul oxidului nitric și evoluția sa la diferite etape (lotul de control N = 12 M = 78,66 μ M/L m = 2,72)

| Etape | Lotul I BMS | | | Lotul II DES | | | Lot III IRIST | | | P _{I,II} | P _{I,III} | P _{II,III} |
|---------------------|-------------|-------------|-----|--------------|-------------|-----|---------------|------|------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | N | M | m | N | M | m | N | M | m | | | |
| pre PCI | 19 | 56,5 *** | 4,3 | 55 | 54,0 *** | 2,3 | 11 | 78,5 | 5,9 | >0,05 | <0,01 | <0,01 |
| post PCI | 23 | 57,2 *** | 3,7 | 61 | 55,8 *** | 3,5 | 13 | 79,5 | 5,3 | >0,05 | <0,01 | <0,01 |
| 1 lună | 27 | 57,7 *** | 2,4 | 50 | 58,4 *** | 2,2 | 12 | 82,7 | 6,6 | >0,05 | <0,001 | <0,01 |
| 3 luni | 3 | 62,1 | 9,7 | 12 | 65,5 | 6,3 | 7 | 87,1 | 10,9 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| 6 luni | 6 | 96,7 | 8,3 | 13 | 79,0 | 5,0 | 7 | 86,0 | 5,3 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| P _{d post} | >0,05 | | | >0,05 | | | >0,05 | | | | | |
| P _{d 11} | >0,05 | | | >0,05 | | | >0,05 | | | | | |
| P _{d 31} | >0,05 | | | >0,05 | | | >0,05 | | | | | |
| P _{d 61} | <0,001 | | | >0,05 | | | >0,05 | | | | | |

Notă: p_{d,post} – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; p_{d,11} – dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p_{d,31} – dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p_{d,61} – dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p_{d,12} – dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic activ, IRIST – stent cu eliberare de simvastatină; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – semnificația statistică față de nivelul de referință.

Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberte (Boston, SUA), KANAME (Terumo), INTEGRITY (Medtronic); stenturi farmacologic active—CYPHER (Cordis, SUA) – substanța activă sirolimus, PROMUS (Boston Sc, SUA) sau XIENCE V (Abbott, SUA) – substanța activă everolimus, Rolute INTEGRITY (Medtronic) – substanța activă zotarolimus, Nobori (Terumo) – substanța activă biolimus, ABSORB- stenturi bioabsorbabile (BVS Abbott), IRIST (IHT Cordynamic) – substanța activă simvastatina (tabelul 3).

Dozarea oxidului nitric (NO) s-a efectuat conform procedurii descris de Метельская В. А., Гуманова Н. Г. în modifi cația lui V. Gudumac ș.a..

Principiul metodei se rezumă la deproteinizarea materialului biologic, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea supernatantului obținut cu reactivul Griss și măsurarea densității optice a produsului reacției cu determinarea ulterioară a concentrației nitritului pe baza curbei de calibrare.

Mediul de reacție conține 0,05 ml supernatant obținut la prelucrarea a 0,10 ml material biologic (ser sangvin) cu 0,01 ml sol. 20% ZnSO₄, 0,05 ml sol. 0,8 % VCl₃ și 0,05 ml reagent Griess (sol. 2% sulfanilamidă și sol. 0,1% naftilendiamină în 2,5% acid ortofosforic se amestecă în raport 1:1). Se incubează 10 min la temperatura camerei. Absorbanta probei de cercetat se măsoară la 540 nm față de proba blanc, care se montează în mod analog ca și proba de cercetat, dar materialul biologic se substituie cu 0,05 ml H₂O distilată. Calculul s-a efectuat conform curbei de etalonare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard stock de nitrit de sodiu.

Rezultate. În ceea ce privește oxidul nitric marcăm faptul că media nivelului pacienților din lotul III (tabelul 4) se prezintă cu un nivel mai ridicat de 78,55±5,92 μM/L față de lotul I (56,56±4,38 μM/L) și lotul II (54,04±2,31 μM/L) (p<0,01). Acest nivel fiind la fel ca și nivelul lotului de referință (78,66±2,72 μM/L). Nivelul NO crește în continuare până la 6 luni în lotul I (96,75±8,39 μM/L, p<0,01), lotul II (79,07±5,07 μM/L vs 54,04±2,31 μM/L) și lotul III (86,03±5,33 μM/L).

Concluzie. Disfuncția endotelială inițial se prezintă printr-un nivel mai ridicat al NO în lotul III (implantarea stentului IRIST): cu 38,9% față de lotul I și cu 45,4% față de lotul II (p<0,01). Aceste date confirmă că la pacienții cu leziuni monovasculare disfuncția endotelială este mai puțin evidențiată. Oxidul nitric a crescut în următoarele 6 luni, fiind îmbunătățit de administrarea simvastatinei. Toate cele trei loturi au avut un nivel NO mai ridicat chiar față de nivelul de referință.

Bibliografie

- Godofredo Diéguez Castrillo. *Coronary ischemia-reperfusion: role of nitric oxide and endothelin-1*. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2016, 82(1), p. 14-50.
- Tarek M. Bedair, Mahmoud A. ElNaggar, Yoon Ki Joung, and Dong Keun Han. *Recent advances to accelerate re-endothelialization for vascular stents*. J Tissue Eng. 2017, 8.
- Joel E.Barbato, Edith Tzeng. *Nitric oxide and arterial disease*. Journal of Vascular Surgery. 2004, 40(Issue 1), p. 187-193.
- Elnaggar M.A., Seo S.H., Gobaa S. et al. *Nitric oxide releasing coronary stent: a new approach using layer-by-layer coating and liposomal encapsulation*. Small. 2016, 12(43), p. 6012–6023.
- Tanner F.C., Meier P., Greutert H. et al. *Nitric oxide modulates expression of cell cycle regulatory proteins: a cytostatic strategy for inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation*. Circulation. 2000, 101(16), p. 1982–1989.
- Duncker D.J., Koller A., Merkus D., Canty J.M., Jr. *Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease*. Prog Cardiovasc Dis. 2015, 57(5), p. 409-22.
- Kern M.J., Lerman A., Bech J.-W., De Bruyne B., Eeckhout E., Fearon W.F., Higano S.T., Lim M.J., Meuwissen M., Piek J.J., Pijls N.H.J., Siebes M., Spaan J.A.E. *Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in the Cardiac Catheterization Laboratory*. A Scientific Statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. Circulation. 2006, 114, p. 1321-41.
- Triggle C.R., Samuel S.M., Ravishankar S., Marei I., Arunachalam G., Ding H. *The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways*. Can J Physiol Pharmacol. 2012, 90(6), p. 713-38.
- Deanfield J.E. *Endothelial Function and Dysfunction. Testing and Clinical Relevance*. Circulation. 2007, 115, p. 1285-95.
- Galley H.F., Webster N.R. *Physiology of the endothelium*. Br. J. Anaesth. 2004, 93(1), p. 105–13.
- Brandes R.P., Fleming I., Busse R. *Endothelial aging*. Cardiovasc. Res. 2005, 66(2), p. 286–94.
- Vanhoutte P.M. *Regeneration of the endothelium in vascular injury*. Cardiovasc. Drugs Ther. 2010, 24(4), p. 299–303.
- Voghel G., Carrier M., Fortier A., Thorin E., Perrault L.P., Voghel G., Thorin-Trescases N., Farhat N., Nguyen A., Villeneuve L., Mamarbachi A.M. *Cellular senescence in endothelial cells from atherosclerotic patients is accelerated by oxidative stress associated with cardiovascular risk factors*. Mech. Ageing Dev. 2007, 128(11–12), p. 662–71.
- Thorin E., Thorin-Trescases N. *Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat*. Cardiovasc. Res. 2009, 84(1), p. 24–32.
- Anderson T.J., Phillips S.A. *Assessment and Prognosis of Peripheral Artery Measures of Vascular Function*. Prog Cardiovasc Dis. 2015, 57(5), p. 497–509.
- Simvastatin-eluting coronary stent system. Cordynamic IRIST small stent. Instructions for use. www.swissbiomedical.ch/stents/irist.html.