

PARTICULARITĂȚILE PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI EFECTELE SIMVASTATINEI ÎN FUNCȚIE DE STENTUL UTILIZAT

Carolina Dumanschi – cercetător științific,

Institutul de Cardiologie

tel. 060900009, carolina_dumanschi@yahoo.com

Rezumat

Dezechilibrul dintre stresul oxidativ și mecanismele de apărare antioxidante pot juca un rol central în evoluția aterosclerozei și a complicațiilor sale. Un interes substanțial s-a concentrat asupra beneficiilor proprietăților antioxidante ale statinelor în prevenția cardiovasculară primară și secundară. Am studiat efectele antioxidante ale simvastatinei administrată sistemic cât și local (stent acoperit cu simvastatină). În studiu au fost incluși 120 de pacienți cu angină pectorală stabilă. Pacienții au fost repartizați în trei grupe: I grup - 26,7% (32) au fost cei cu implantarea stentului simplu metalic (BMS), II grup 60,0% (72) cu implantarea stentului farmacologic (DES) și grupul III - 13,3% (16) stent cu eliberare de simvastatină (IRIST). În concluzie tratamentul cu simvastatină administrată sistemic a determinat efectele pleiotrope prin diminuarea nivelului circulant al markerilor prooxidanți și elevarea celor antioxidanți în grupul I și II, iar prin prezența simvastatinei și la nivel local (stent cu eliberare de simvastatină) a amplificat aceste efecte benefice în grupul III.

Cuvinte-cheie: simvastatina, stres oxidativ, angioplastia coronariană

Summary. Oxidative stress parameters and effects of statins depending on the stent used

The imbalance between oxidative stress and antioxidant defense mechanisms may play a central role in the development of atherosclerosis and its complications. A substantial interest has focused on the benefits of statins in antioxidant properties in primary and secondary cardiovascular prevention. We studied the antioxidant effects of simvastatin administered systemically and locally (stent coated with simvastatin). The study included 120 patients with stable angina pectoris. Patients were divided into three groups: I group - 26,7% (32) were those with simple metal stent implantation (BMS), II group 60,0% (72) with pharmacological stent implantation (DES) and group III - 13,3% (16) stent release of simvastatin (IRIST). Prooxidant markers were evaluated: ischemic modified albumin (AIM) and malondialdehyde (DAM); and the antioxidant marker - catalase. In conclusion simvastatin administered systemically determined pleiotropic effects by reducing circulating levels of markers of prooxidant and antioxidant elevation in group I and II, and the presence of simvastatin locally (stent releasing simvastatin) amplified these effects in group III.

Key words: simvastatin, oxidative stress, coronary angioplasty

Резюме. Особенности параметров окислительного стресса и воздействия симvastатина в зависимости от используемого стента

Дисбаланс между окислительным стрессом и механизмов антиоксидантной защиты может играть центральную роль в развитии атеросклероза и его осложнений. Значительный интерес сосредоточился на преимуществах статинов в первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваниях. Мы изучали антиоксидантные эффекты симvastатина системно и локально (стент с покрытием симvastатина). В исследование были включены 120 пациентов со стабильной стенокардией. Пациенты были разделены на три группы: I группа - 26,7% (32) с имплантации металлического стента (BMS), группа II - 60,0% (72) с фармакологическим стентом (DES) и III группа - 13,3% (16) стент с высвобождением симvastатина (IRIST). Проксидантные маркеры были оценены: модифицированный альбумин (AIM) и малоновый диальдегид (МДА); и антиоксидантный маркер - каталаза. В заключение плеiotропные эффекты симvastатина системно определелись за счет снижения циркулирующих уровней прооксидантных маркеров и увеличение антиоксидантных маркеров в I и II группе, а также наличие симvastатина локально амплифицировала эти эффекты в III группе.

Ключевые слова: симvastатин, окислительный стресс, коронарная ангиопластика

Introducere. Stresul oxidativ este definit printr-o perturbare în echilibrul dintre producția de specii reactive de oxigen (SRO), de asemenea, cunoscut sub numele de radicali liberi și mecanisme de apărare antioxidante [1]. În condiții fiziologice, antioxidantul de apărare este în măsură să protejeze împotriva efectelor nocive ale SRO, dar în condițiile în care fie o creștere a oxidanților, sau o scădere de protecție antioxidantă rezultă la acumularea de radicali liberi, ceea ce duce la deteriorarea celulară și tisulară [2]. SRO sunt orice specie moleculară capabilă să existe independent care conțin una sau mai mulți electroni nepereche într-un orbital atomic [3]. Excesul generării de SRO poate avea consecințe patologice inclusiv deteriorarea acizilor grași polinesaturați din lipidele membranare, proteine, ADN și în cele din urmă moartea celulelor [4,5]. SRO au fost implicate în multe boli, inclusiv neurodegenerative: boala Alzheimer, Parkinson, ateroscleroză, boli inflamatorii, anumite tipuri de cancer, diabet zaharat, cataractă, boli pulmonare, renale, și în procesele de îmbătrânire [8-12]. Dislipidemia este folosită pentru a descrie un grup de condiții în care există niveluri anormale de lipide și lipoproteine din sânge [13].

Efectele pleiotrope ale statinelor implică îmbunătățirea funcției endoteliale, sporind stabilitatea plăcilor aterosclerotice, diminuarea stresului oxidativ, scăderea inflamației, îmbunătățirea rezistenței la insulină, inhibarea răspunsului trombogenic în peretele vascular și împiedică celulele tumorale [6,7]. Mai mult statinele au alte efecte benefice extrahepatice pe sistemul imunitar, sistemul nervos central. Simvastatina posedă efecte antioxidante, proprietăți prin reducerea peroxidării lipidelor și producția SRO. Simvastatina reduce susceptibilitatea la oxidarea lipoproteinelor atât in vitro cât și in vivo adică scade oxidarea LDL [14]. Pentru această clasă aparțin medicamentele: mevastatină și lovastatină, care au fost primele dezvoltate și testate pe oameni; pravastatina

și simvastatina, care pot fi considerate ca derivați ai lovastatinei parentale; și atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina și pitavastatina, care sunt compuși sintetici [15].

Datorită mecanismului principal de acțiune, și anume inhibarea hidroximetil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductazei, statinele sunt larg utilizate pentru tratamentul dislipidemiilor. Prin inhibarea HMG-CoA reductazei, statinele blochează conversia HMG-CoA în mevalonat, primul pas în biosinteza colesterolului. Ca urmare a administrării statinei, sinteza lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) – colesterolului scade în hepatocite, iar acest lucru reflectă o reducere a nivelului de colesterol din sânge. În plus față de acest sens, statinele s-au dovedit a reduce trigliceridele și crește HDL – C în concentrațiile plasmatice. Luate împreună, efectele compuse ale statinelor pentru reducerea trigliceridelor și LDL-colesterolului, asociat cu creșterea HDL-colesterol, a pus aceste medicamente în arsenalul de agenți cardiovasculari, datorită capacității lor de a contracara hiperlipidemiile, cauza majoră a aterosclerozei, care, la rândul său, este un mecanism patogenetic comun pentru boala coronariană, bolile cerebrovasculare ischemice și vasculare periferice [15,16].

Deși toate statinele împărtășesc același mecanism principal de acțiune, profilul farmacocinetic este desul de diferit. Toate statinele sunt bine absorbite în intestin atunci când sunt administrate pe cale orală, chiar dacă acestea sunt supuse trecerii primului pas prin ficat cu reducerea biodisponibilității sistemice (5-30%) [15]. Cu excepția simvastatinei și lovastatinei, care sunt pro-medicamente și necesită activare hepatică, alte statine sunt administrate ca b-hidroxiacizi. După administrare, statinele ating concentrația plasmatică maximă, în termen de 0,5-4 ore. În plasmă, statinele sunt cuplate de albumină (43-99%). Atorvastatina și rosuvastatina sunt statinele cu cea mai lungă perioadă de înjumătățire (15-30 și 20,8 ore, respectiv), iar flu-

vastatina, lovastatina, pravastatina și simvastatina au perioada de înjumătățire în jurul 0,5-3 ore [12].

Statinele sunt în general metabolizate de ficat prin izoenzimele 3A4 (atorvastatina, lovastatina și simvastatina) și 2C9 (fluvastatina și rosuvastatina) a sistemului citocrom P-450. Principala cale de eliminare este cu masele fecale, și doar o fracțiune minoră de statine este eliminată prin urină. Principalele efecte adverse ale statinelor sunt hepatotoxicitatea și miopatia. Mialgia este adesea asociată cu utilizarea statinei și este însoțită de creștere semnificativă a creatinkinazei în plasmă [15]. Rabdomioliza este destul de rară, iar riscul de a dezvolta acest efect secundar al statinelor este corelat cu doza și concentrația plasmatică. Aproximativ 30 de cazuri de insuficiență hepatică gravă și 42 de cazuri de deces din cauza rabdomiolizei asociate cu administrarea statinei au fost raportate la FDA în ultimii 15 ani. Pentru a reduce incidența de hepatotoxicitate și miopatie, statinele nu ar trebui să fie luate cu inhibitori ai CYP3A4, cum ar fi preparatele antifungice, eritromicina, ritonavir și sucule de grapefruit. De asemenea statinele și fibratiile în asociere trebuie evitate, în special gemfibrozil [16,17].

Scopul: evaluarea efectelor antioxidante ale simvastatinei administrată sistemic cât și local (stent acoperit cu simvastatină).

Material și metode. În studiu au fost incluși 120 de pacienți cu angină pectorală stabilă cu vârsta medie $59 \pm 0,63$ ani (80% bărbați), care au urmat tratament de revascularizare a miocardului prin angioplastie coronariană cu implant de stent și care au primit preparatul hipolipemiant, simvastatina. Pe lângă tratamentul antiischemic individual s-a administrat și aspirină cu clopidogrel (ca și tratament antiplachetar standard). Din numărul total de pacienți incluși în studiu 80% (96) au constituit bărbați și 20% (24) – femei (tabelul 1). 20% (24) de pacienți au constituit cei cu diabet zaharat, 10,0% (12) din pacienți erau cu alterarea toleranței la glucoză și 13,4% (14) erau cu glicemia „a jeun” modificată. Fumători curenți au fost 4,2%(5) pacienți. Nivelul mediu al CT la etapa inițială a fost $4,95 \pm 0,12$ mmol/l; TG $-2,02 \pm 0,14$ mmol/l; HDL-C - $1,89 \pm 0,02$ mmol/l și LDL-C - $3,09 \pm 0,04$ mmol/l (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica lotului general de studiu

Indice	Valoare
Vârsta medie, ani (M±m)	$59 \pm 0,63$
Bărbați,% (nr.)	80 (96)
Femei,% (nr.)	20 (24)
DZ ,% (nr.)	20 (24)
Alterarea toleranței la glucoză% (nr.)	10,0 (12)
Glicemia „a jeun” modificată% (nr.)	13,4 (14)
Fumători curenți,% (nr.)	4,2 (5)

IMC, kg/m ² (M±m)	$26,7 \pm 0,23$
CT, mmol/l (M±m)	$4,95 \pm 0,12$
TG, mmol/l (M±m)	$2,02 \pm 0,14$
HDL-C, mmol/l (M±m)	$1,89 \pm 0,02$
LDL-C, mmol/l (M±m)	$2,84 \pm 0,09$

Pacienții au fost repartizați în trei grupe: I grup - 26,7% (32) au fost cei cu implantarea stentului simplu metalic (BMS), II grup 60,0% (72) cu implantarea stentului farmacologic (DES) și grupul III - 13,3% (16) stent cu eliberare de simvastatină (IRIST). S-au evaluat markerii prooxidanți: albumina ischemic modificată (AIM) și dialdehida malonică (DAM); precum și markerul antioxidant – catalaza.

Rezultate. La etapa inițială AIM se prezintă cu un nivel mai ridicat în grupul I și II vs grupul de referință ($427,42 \pm 18,69 \mu\text{M/L}$, $447,28 \pm 12,19 \mu\text{M/L}$ vs $342,0 \pm 4,0 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,001$). Grupul III se prezintă cu un nivel al AIM mai jos chiar față de grupul de referință ($329,34 \pm 20,66 \mu\text{M/L}$ vs $342,0 \pm 4,0 \mu\text{M/L}$) ($p > 0,05$). AIM a crescut la etapa post PCI în grupul I fiind $455,41 \pm 23,74 \mu\text{M/L}$, în grupul II - $455,46 \pm 9,6 \mu\text{M/L}$, în grupul III - $393,78 \pm 23,9 \mu\text{M/L}$. O scădere în dinamică până la 6 luni a fost față de inițial în toate grupele ($356,67 \pm 36,14 \mu\text{M/L}$, $354,49 \pm 22,39 \mu\text{M/L}$ îndeosebi în lotul cu implantarea stentului acoperit cu simvastatină la $282,0 \pm 2,16 \mu\text{M/L}$ ($p = 0,06$) (tabelul 2).

DAM (tabelul 3) fiind la fel un marker prooxidant s-a înregistrat cu un nivel mai mic în lotul III față de grupul I și II ($7,67 \pm 2,67 \mu\text{M/L}$ vs $14,81 \pm 2,67 \mu\text{M/L}$, $12,9 \pm 1,47 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$). Impactul traumatic adus de angioplastie a fost înregistrat prin creșterea DAM în primele 24 ore post PCI în toate trei grupe, cu o creștere mai redusă în grupul III, fiind protejat de simvastatina locală din stent ($11,71 \pm 1,57 \mu\text{M/L}$ vs $20,22 \pm 6,45 \mu\text{M/L}$ și $18,66 \pm 3,07 \mu\text{M/L}$) ($p > 0,05$). Ulterior urmează până la etapa de 6 luni o descreștere față de inițial pentru toate grupe: lotul I la $11,79 \pm 3,1 \mu\text{M/L}$, lotul II la $10,0 \pm 3,9 \mu\text{M/L}$, lotul III la $7,3 \pm 0,9 \mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$).

Catalaza, la etapa inițială se prezintă cu un nivel mai ridicat în grupul III statistic semnificativ față de grupul I și II ($25,43 \pm 3,27$ vs $14,6 \pm 1,34 \mu\text{M/L}$, $15,73 \pm 0,92 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$), dar mai aproape de grupul de referință ($26,06 \pm 0,9 \mu\text{M/L}$). Astfel, în grupul III deja de la etapa post PCI a crescut catalaza statistic semnificativ față de grupul I și II ($27,23 \pm 3,57 \mu\text{M/L}$ vs $17,24 \pm 1,43 \mu\text{M/L}$ și $16,32 \pm 1,04 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$). Un nivel ridicat al catalazei la 6 luni menținându-se în toate grupele, cel mai elevat fiind în grupul III: în grupul I – $21,92 \pm 1,69 \mu\text{M/L}$, în grupul II – $18,94 \pm 2,29 \mu\text{M/L}$, în grupul III - $29,74 \pm 3,02 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$) (tabelul 4).

Tabelul 2

*Nivelul albuminei ischemic modificate și evoluția sa la diferite etape.
Lotul de control N= 24 M=342,0 µM/L m= 4,0*

Etapă PCI	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	19	427,42***	18,69	54	447,28***	12,19	11	329,34	20,66	>0,05	<0,01	<0,001
Post	23	455,41***	23,74	61	455,46***	9,6	13	393,78	23,9	>0,05	>0,05	<0,05
1 lună	27	482,76***	15,91	50	433,83***	11,03	12	348,87	20,97	<0,05	<0,001	<0,01
3 luni	3	373,97	54,66	12	423,0**	26,16	7	344,24	29,38	>0,05	>0,05	=0,06
6 luni	6	356,67	36,14	13	354,49	22,39	6	282,0***	2,16	>0,05	>0,05	<0,01
P _{dpost}	>0,05			>0,05			<0,05					
P _{d11}	=0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d61}	>0,05			>0,05			=0,06					

Tabelul 3

*Nivelul dialdehidei malonice și evoluția sa la diferite etape.
Lotul de control N=37 M= 4.26 µM/L m= 0.20*

Etapă PCI	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	19	14,81***	2,67	54	12,9***	1,47	11	7,67**	2,67	>0,05	<0,05	<0,05
Post	23	20,22***	6,45	61	18,66***	3,07	13	11,71***	1,57	>0,05	>0,05	<0,05
1 lună	26	11,59***	1,58	50	14,55***	2,04	12	10,1**	2,19	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	3	6,76	1,67	12	8,13*	1,74	7	9,1***	1,05	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	11,79*	3,1	13	10,0	3,9	7	7,3**	0,9	>0,05	>0,05	>0,05
P _{dpost}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d11}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d61}	>0,05			>0,05			>0,05					

Tabelul 4

*Nivelul catalazei și evoluția sa la diferite etape.
Lotul de control N= 54 M= 26.061 µM/L m= 0.903*

Etapă PCI	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	19	14,6***	1,34	54	15,73***	0,92	11	25,43	3,27	>0,05	<0,01	<0,05
Post	23	17,24***	1,43	61	16,32***	1,04	13	27,23	3,57	>0,05	<0,05	<0,05
1 lună	27	16,58***	1,78	50	15,43***	0,9	12	26,58	3,03	>0,05	<0,05	<0,01
3 luni	3	25,25	5,03	12	14,87***	1,92	7	23,10	2,02	>0,05	>0,05	<0,01
6 luni	6	21,92**	1,69	13	18,94**	2,29	7	29,74	3,02	>0,05	<0,05	<0,05
P _{dpost}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d11}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d61}	>0,05			>0,05			>0,05					

Concluzie. De remarcat că pacienții cu ateroscleroză coronariană, se prezintă deja la etapa inițială cu alterarea sistemului oxidant printr-un nivel AIM, DAM ridicat și scăzut al catalazei. Totodată nivele ale acestor markeri mai aproape de nivelul grupului de referință în grupul III statistic semnificativ, față de grupul I și II a fost posibil datorat faptului că în acest grup erau pacienți preponderent cu leziuni monovasculare (37,5% vs 3,12% și 15,28% cu p<0,05), adică cu un proces aterosclerotic mai puțin pronunțat. Tra-

tamentul cu simvastatină administrată sistemic a determinat efectele pleiotrope prin diminuarea nivelului circulant al markerilor prooxidanți și elevarea celor antioxidanți în grupul I și II, iar prin prezența simvastatinei și la nivel local (stent cu eliberare de simvastatină) a amplificat aceste efecte benefice în grupul III.

Bibliografie

1. Betteridge D.J. What is oxidative stress ? (review). *Metabolism* 2000; 49 : 3-8.
2. Halliwell B. Free radicals, antioxidants & human disease :Curiosity, cause or consequence. *Lancet* 1994; 344: 721-724.
3. Mercure F., Quagliaro L., Ceriello A. Oxidative stress evaluation in Diabetes (review). *Diabetes technology & therapeutics*. 2000; 2 : 4
4. Maytin M., Leopold J., Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep* 1999; 1 : 146-156.
5. Kannan K., Jain S.K. Oxidative stress & apoptosis. *Pathophysiology*. 2000; 7 : 153-163.
6. Shah S., Iqbal M., Karam J., Salifu M., Mcfarlane S.I. Oxidative stress, glucose metabolism & the prevention of type 2 diabetes : pathophyiological insights. *Antioxidants & redox signaling*. 2007; 9 (7): 911-929.
7. Young I.S., Woodside J.V. Antioxidants in health & disease. *J Clin Pathol* 2001; 54 : 176- 186.
8. Florence J.A., Yeager B.F. Treatment of type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician* 1999; 59 : 10.
9. Mehta J.L., Rasouli N., Sinha A.K., Molavi B. Oxidative stress in diabetes: A mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38 : 794–803.
10. Oberley L.W. Free radicals and diabetes. *Free Rad Bio Med* 1988;5:113–124.
11. Eisei N., Hirokazu T. Parameters for measurement of oxidative stress in diabetes mellitus : applicability of ELISA for clinical evaluation. *J Investig Med* 2005; 53 : 167-175.
12. Johansen L.S., Harris A.K., Rychly D., Ergul A. Oxidative stress & the use of antioxidants in diabetes : linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular diabetology* 2005; 4 : 5.
13. Patel J. Dyslipidaemia in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* 2006.
14. Vishal T., Bano G., Khajuria V., Parihar A., GuptaS. Pleiotropic effects of statins. *Indian J of Pharmacology* 2005; 37 : 77-85.
15. Shitara Y., Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006;112:71–105.
16. Bersot T.P. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Laurence LB, editor. *Goodman and Gilman's, the pharmacological basis of therapeutics*. New York, NY: McGraw-Hill; 2011. p. 877–908.
17. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C–60C.