

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
DIN CRAIOVA

REZUMATUL  
TEZEI DE DOCTORAT

EFFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII  
DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ  
NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
PROF.UNIV.DR.VALENTIN CÎRLIG

STUDENT DOCTORAND:  
ȚOLESCU (PLEȘA) D.  
FLORENTINA CRISTINA

CRAIOVA  
-2013-

# *EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC*

---

## **CUPRINS**

INTRODUCERE .....	8
Capitolul I: ATEROSCLEROZA .....	9
I.1. DEFINIȚIE .....	9
I.2. EPIDEMIOLOGIE .....	9
I.3. MORFOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA PLĂCII DE ATEROM .....	9
I.4. FACTORII IMPLICAȚI ÎN ATEROGENEZĂ .....	23
I.5. MANIFESTĂRI CLINICE ALE ATEROSCLEROZEI .....	36
I.6. METODE DE INVESTIGARE CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ ÎN ATEROSCLEROZĂ .....	39
I.7. TRATAMENTUL ATEROSCLEROZEI .....	48
Capitolul II: ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ – FACTOR DE RISC PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC .....	56
II.1. ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC (AVC) .....	56
II.2. CORELAȚIE ÎNTRE ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ ȘI TIPUL DE AVC .....	58
II.3. MONITORIZAREA PLĂCII DE ATEROM - ULTRASONOGRAFIA DOPPLER CERVICO-CEREBRALĂ .....	58
Capitolul III: FARMACOLOGIA STATINELOR .....	60
III.1. NOȚIUNI GENERALE .....	60
III.2. STATINELE –INHIBITORI DE HMG CoA REDUCTAZĂ .....	60
Capitolul IV: STUDIU PRIVIND INCIDENȚA FACTORILOR DE RISC VASCULAR LA PACIENȚII CU EVENIMENTE VASCULARE CEREBRALE ACUTE .....	83
Capitolul V: STUDIU ASUPRA EFECTULUI STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC .....	91
V.1. SCOP ȘI OBIECTIVE .....	91
V.2. IMPORTANȚA PROBLEMEI ABORDATE .....	92
V.3. STRATEGIE DE LUCRU .....	94
V.4. METODE ȘI ETAPE DE LUCRU .....	96
V.5. METODE MEDICALE ȘI STATISTICE UTILIZATE ÎN EFECTUAREA STUDIULUI. APARATURA UTILIZATĂ .....	116
V.6. LIMITĂRILE POSIBILE ALE STUDIULUI .....	143
V.7. VALORIFICAREA REZULTATELOR .....	144
Capitolul VI : REZULTATE ȘI DISCUȚII .....	144
VI.1. CARACTERIZAREA LOTULUI .....	145
VI.2. MONITORIZAREA EFECTELOR TRATAMENTULUI CU STATINĂ, RESPECTIV ALE ASOCIERII STATINĂ ȘI IECA .....	181
Capitolul VII: CONCLUZII .....	225
BIBLIOGRAFIE .....	230

# *EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC*

---

Cuvinte cheie: ateromatoză, statine, microemboli, inflamație, boală cardiovasculară.

## **Studiu asupra efectului statinei în stabilizarea plăcii de aterom în ateromatoza carotidiană ne semnificativă hemodinamic**

**Ateroscleroza** reprezintă astăzi cea mai frecventă cauză de mortalitate și morbiditate cardiovasculară în lume și în special în țările dezvoltate fiind o importantă problemă de sănătate. Este un proces dinamic multifactorial, care afectează arterele din întreg organismul, prin formarea plăcii de aterom cu depunerea de lipide în peretele vascular, într-o măsură și secvențialitate influențată de factori genetici, factori de mediu (incluzând factorii de risc) și medicația specifică.

Primul pas în declanșarea procesului de ateromatoză este lezarea endoteliului vascular. Local se eliberează factori chemotactici, factori de creștere și factori mitogeni, ceea ce duce la creșterea permeabilității moleculelor de adeziune pentru leucocite<sup>1,2</sup> cu acumularea de lipoproteine plasmatice, de monocite și limfocite precum și proliferarea celulelor musculare netede (C.M.N.)<sup>3</sup>. Eliberarea citokinelor proinflamatorii crează secvențe fiziopatologice care contribuie la progresia plăcii de aterom, ceea ce demonstrează o strânsă legătură între aterogeneză și inflamație.

Leziunile aterosclerotice pot crește în dimensiuni, se pot ulcera cu formarea de trombi pe placă ce pot declanșa evenimente vasculare ischemice prin mecanism hemodinamic sau prin embolizare.

Instabilitatea și complicațiile plăcii de aterom depind de compoziția acesteia, de mărimea și de localizarea ei. Caracteristica plăcii vulnerabile este centrul necrotic la nivelul căruia se acumulează colesterol lichid ce determină ruperea plăcii<sup>4, 5</sup>. La nivelul plăcii de aterom fisurate<sup>6</sup> se formează inițial cristale de colesterol, acestea fiind trigger pentru interleukina 1 beta (IL 1B) ce declanșază răspunsul inflamator<sup>7</sup> și crește riscul de evenimente acute<sup>8</sup>.

Cei mai frecvenți **factori de risc vascular**, implicați în etiologia evenimentelor vasculare cerebrale sunt: hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea, fumatul, diabetul zaharat și inflamația.

## *EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC*

---

Studiile au demonstrat că peste 19% dintre adulții din România au 3 sau mai mulți factori de risc vascular<sup>9</sup>. Prevalența dislipidemiei în rândul populației adulte din țara noastră este de 46%<sup>10</sup>. Prin dubla sa valență de boală și factor de risc, hipertensiunea arterial (HTA) determină remodelare vasculară<sup>11</sup> la nivelul tuturor organelor (cord, rinichi, creier). Vechimea diabetului, valorile glicemiei și prezența microalbuminuriei<sup>12</sup> se corelează cu indicele intimă medie (IMT), acesta fiind considerat marker pentru monitorizarea riscului cardiovascular la pacienții diabetici. Cercetările efectuate la pacienți fumători (pasivi și activi) au evidențiat că ateromatoza este mai importantă la cei care au prezentat și o infecție cronică<sup>13</sup>. Obezitatea este considerată problema de sănătate publică a secolului XXI<sup>14</sup> observându-se o creștere a incidenței obezității la tineri<sup>15</sup>. Nivelul crescut al markerilor serici proinflamatori (fibrinogen, protein C reactivă - CRP) la pacienții cu evenimente vasculare simptomatice clinic, dovedește că inflamația ca fenomen sistemic, are rol în aterogeneză, în creșterea riscului de evenimente cardiovasculare primare, precum și în apariția recurențelor<sup>16</sup>.

Stabilirea unor formule de tratament cât mai eficiente reprezintă o provocare pentru orice practician. Tratamentul farmacologic cuprinde mai multe clase de medicamente.

Prin efectele lor hipolipemiante, pleiotrope<sup>17</sup> (antiinflamator<sup>18</sup>, antioxidant, antitrombotic, de ameliorare a disfuncției endoteliale) și stabilizatoare de placă de aterom, statinele sunt de primă linie atât în prevenție primară<sup>19</sup> și secundară<sup>20</sup> a evenimentelor vasculare<sup>21</sup> cât și în tratamentul bolii aterosclerotice și a complicațiilor acesteia<sup>22</sup>.

Efectul principal al statinelor este reprezentat de reducerea LDL-colesterolului<sup>23</sup> demonstrat la pacienții cu risc crescut aflați în tratament de lungă durată<sup>24</sup> și mai ales la cei care aveau valori crescute ale LDL-colesterolului<sup>25</sup>. Statinele au indicație de ghid (ESC 2011)<sup>26</sup> în tratamentul dislipidemiei și de prevenție a evenimentelor bolilor cardiovasculare<sup>27</sup> fiind stabilite dozele echivalente<sup>28</sup> pentru diferitele tipuri de statină, în funcție de nivelul de reducere a LDL-colesterolului. Modificarea profilului lipidic a fost însoțită de o reducere cu 60% a riscului de evenimente cardiace și cu 17% a riscului de accidente vasculare cerebrale (AVC)<sup>29</sup>.

## *EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC*

---

Statinele sunt bine tolerate, cu efecte secundare rare (creșterea transaminazelor<sup>30</sup>, afectare musculară, tulburări digestive<sup>31</sup>, cognitive, polineuropatie<sup>32</sup>, disfuncție sexuală<sup>33</sup>, creșterea riscului de diabet zaharat<sup>34</sup>), apărute în special după utilizarea unor doze crescute (40-80 mg)<sup>35</sup>, efecte în general reversibile după întreruperea tratamentului<sup>36</sup>.

Adăugarea de inhibitor de enzimă de conversie la tratamentul pacientului aterosclerotic duce la inhibarea procesului de ateroscleroză<sup>37</sup> cu creșterea de oxid nitric și eliberarea de bradikinină. Prin scăderea stresului oxidativ au rol în ameliorarea disfuncției endoteliului vascular<sup>38</sup> cu reducere recurenței evenimentelor cardiovasculare cu 28% pentru AVC și 26% pentru evenimente cardiace, efect demonstrat și în studiul PROGRESS<sup>39</sup>.

Numeroase studii clinice au demonstrat existența unui risc crescut de AVC la pacienții cu ateromatoză precum și reducerea riscului de AVC la pacienții tratați cu statină prin scăderea riscului de evenimente majore cardiovasculare<sup>40</sup>.

Pornind de la faptul că în practica zilnică mă confrunt cu un număr mare de pacienți cu accidente vasculare cerebrale de cauză aterosclerotică, am considerat necesară sintetizarea datelor din literatura de specialitate și efectuarea unui studiu care să stea la baza unui protocol de diagnostic și tratament pentru pacientul cu risc vascular. Astfel, am ales să cercetez efectul statinelor asupra plăcii de aterom la pacienții care au suferit un eveniment vascular cerebral acut. Utilizarea acestora ca medicație de bază este fundamentată de argumente științifice și justifică alegerea temei de cercetare. Prin detecția de microemboli, demonstrarea efectului de stabilizare a plăcii de aterom sub tratament cu statină capătă o conotație distinctă, fapt ce constituie și scopul demersului științific iar optimizarea tratamentului ateromatozei constituie o țintă majoră.

Cercetarea a vizat atingerea următoarelor obiective:

1. Demonstrarea eficacității tratamentului cu statine pe termen scurt și mediu (3, 6, 12, 24 luni) prin evaluarea efectului acestora asupra plăcii de aterom;
2. Evidențierea efectului hipolipemiant și antiinflamator al acestora;
3. Evaluarea tolerabilității și siguranței statinelor pe termen scurt-mediu;
4. Compararea a două loturi de pacienți cu ateromatoză carotidiană tratați cu statină, respectiv cu statină și antihipertensiv (inhibitori de enzimă de conversie - IECA).

## ***EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC***

---

Teza cuprinde două părți: stadiul cunoașterii și contribuții personale. În prima parte am sintetizat datele existente în literatura de specialitate în ceea ce privește mecanismele fiziopatologice ale aterogenezei, factorii de risc implicați în formarea plăcii de aterom, principalele manifestări clinice și tratamentul ateromatozei, insistând asupra tratamentului cu statine.

Cea de a doua parte a lucrării, sinteză a cercetărilor personale, începe cu o analiză retrospectivă asupra pacienților internați cu AVC acut într-o perioadă de 2 ani. Studiul a demonstrat că incidența factorilor de risc în cazul pacienților selectați este asemănătoare cu cea din populația generală din țara noastră, în care sunt implicați, după frecvența lor, HTA, dilipidemia, fumatul și ateroscleroza. Rezultatele acestui studiu evidențiază o pondere crescută a AVC ischemic (tranzitor sau constituit) la pacienții internați în secția de neurologie precum și o incidență crescută a dislipidemiei (57%) și ateromatozei carotidiene (43%).

### **Formarea și caracterizarea lotului de cercetat**

Pacienții din lotul de cercetat provin dintre pacienții internați în secția de neurologie și dintre cei consultați în ambulatorul de specialitate în perioada 2009-2011 având la bază criteriile de selecție (pacienți cu AVC ischemic acut și ateromatoză carotidiană nesemnificativă hemodinamic).

Toți pacienții studiați au urmat același plan operațional, au fost evaluați prin metode clinice și paraclinice (analize de laborator și EKG, măsurarea indicelui gleznă-braț, ecografia cardiacă, ultrasonografia Doppler cervico-cerebrală cu detecție de microemboli, imagistica cerebrală). Pentru prelucrarea statistică a acestora s-a utilizat programul SPSS<sup>41</sup>.

Din cei 50 de pacienți incluși în studiu, 39 au avut AVC ischemic și 11 pacienți accident ischemic tranzitor (AIT).

Pacienții au vârste cuprinse între 42 și 87 de ani, cu o predominanță a celor peste 60 de ani.

Media de vârstă a lotului este de 68,56±10,58 ani. Numărul bărbaților incluși în studiu este semnificativ mai mare față de cel al femeilor participante la prezentul studiu ( $p < 0,001$ ).

## EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC

La vârste tinere (sub 50 de ani) predomină bărbații ca și în grupa de vârstă 60 – 79 de ani ( $p < 0,001$ ), în timp ce peste 80 de ani predomină femeile ( $p < 0,001$ ). Acestea au o speranță de viață cu peste 6 ani mai mare decât cea a bărbaților iar debutul aterosclerozei este cu aproximativ 10 ani mai târziu la femei decât la bărbați.

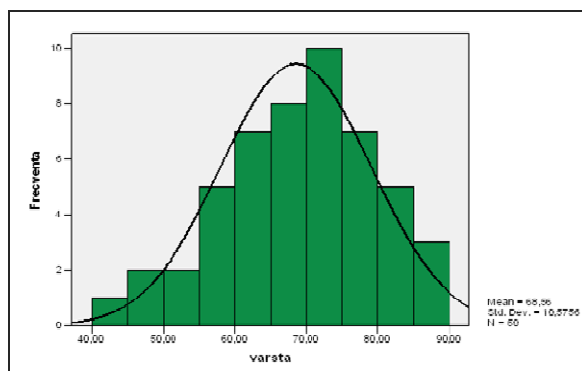


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de vârstă

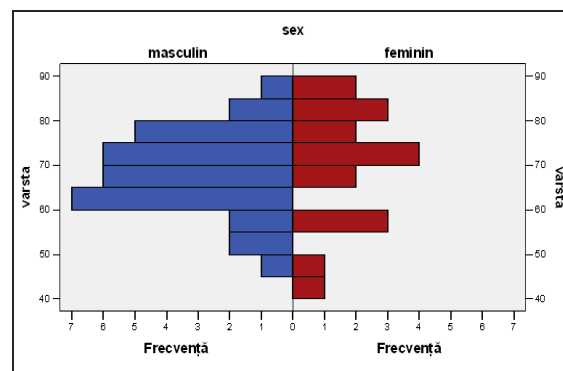


Figura 2. Distribuția lotului în funcție de vârstă și sex

Majoritatea pacienților provin din mediul urban, doar 9 pacienți sunt din mediul rural aceasta ca urmare a faptului că există o adresabilitate crescută a pacienților din mediul urban datorită adresei de domiciliu, iar stressul și sedentarismului la care sunt expuși contribuie la creșterea incidenței bolilor cardiovasculare.

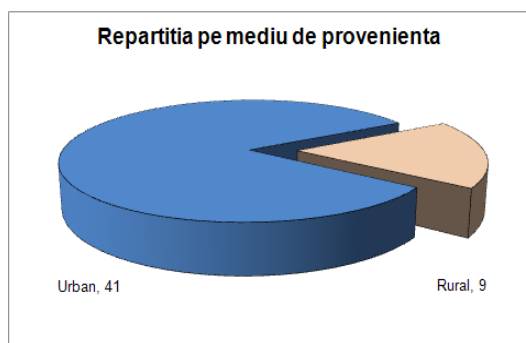


Figura 3. Distribuția lotului în funcție de mediul de rezidență

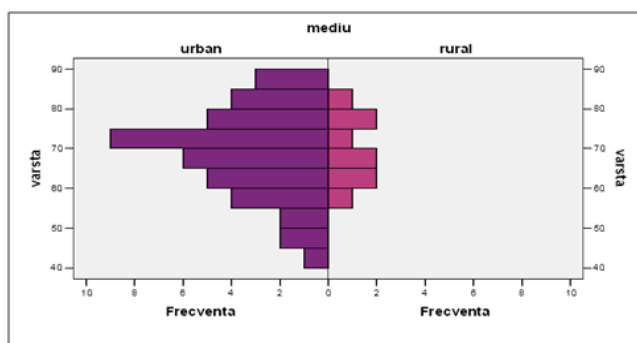


Figura 4. Distribuția pacienților în funcție de mediul și vârstă

Urmărind incidența factorilor de risc se constată că cei mai frecvenți au fost HTA (46 de pacienți din cei 50 pacienți) și dislipidemia (38 de pacienți din lotul de 50).

## EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC

Considerată ca factor de risc dar și ca boală, HTA e prezentă la 46 de pacienți (peste 90%), fiind mai frecventă la sexul masculin.

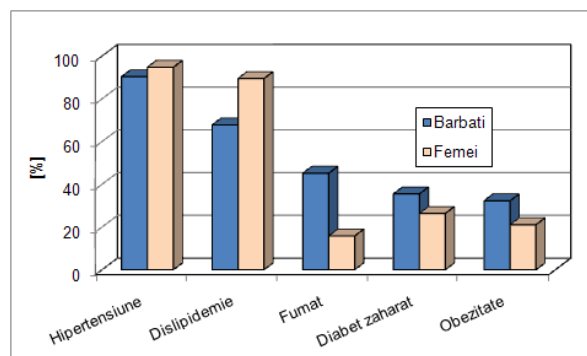


Figura 5. Repartiția factorilor de risc pentru lotul studiat.

Dislipidemia a fost identificată la 38 de pacienți (76%), fiind mai frecventă în cazul AIT când a fost prezentă la toți pacienții, în comparație cu pacienții cu AVC unde a fost diagnosticată la 27 din 39 pacienți (69,2%), diferență semnificativă statistic ( $p=0,046$ ). Fumatul (34%) e mai frecvent la bărbați și în rândul pacienților cu AVC.

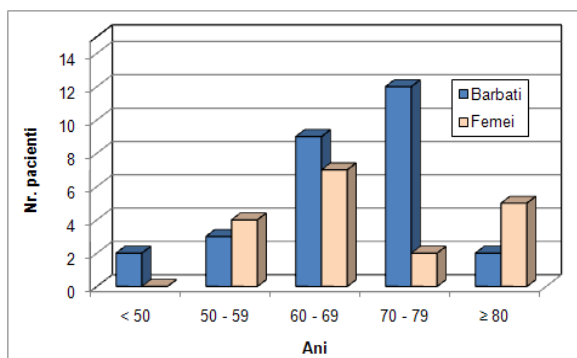


Figura 6. Distribuția pacienților cu HTA în funcție de vârstă și sex

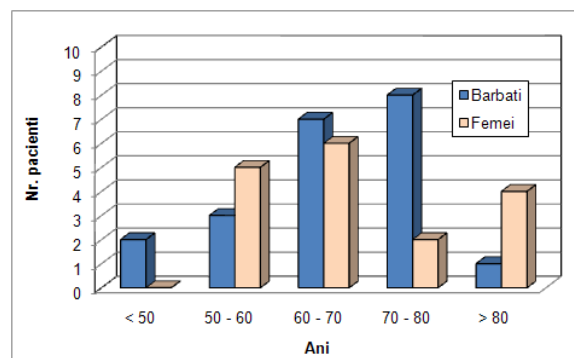


Figura 7. Distribuția pacienților cu dislipidemie în funcție de vârstă și sex

În cazul studiului de față, obezitatea s-a regăsit la 14 pacienți (28%) din lot fapt ce conferă o influență mai redusă asupra riscului cardiovascular. Predomină la femei mai tinere și în mediul urban, dar fără o corelație semnificativă statistic (mediu de rezidență  $p=0,677$ ; sex  $p=0,505$ ; vârstă  $p=0,483$ ). Diabetul zaharat și glicemia a jeune modificată a fost prezentă la 16 pacienți din cei 50 de pacienți (32% în lotul studiat) iar sindromul metabolic apare la 19 dintre cei 50 de pacienți (38%) dintre care 57,9% sunt



## EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC

bărbați ceea ce concordă cu studiile de specialitate în care sindromul metabolic predomină la sexul masculin.

În ceea ce privește asocierea de factori de risc vascular, marea majoritate au 2 și 3 factori de risc (34 pacienți), iar 9 pacienți au un număr mai mare.

### Caracterizarea lotului după afectarea vasculară carotidiană

Gradul de afectare a vaselor carotide și influența tratamentului cu statină s-a evaluat prin ultrasonografie Doppler cervico-cerebrală. La includerea în studiu s-a analizat aspectul plăcilor de aterom, prezența de microemboli și s-a măsurat grosimea intimă-medie (IMT) având valori între 0,9 și 1,3mm. Majoritatea pacienților din lotul studiat au avut IMT crescut. Media IMT-ului la includerea în studiu a fost nesemnificativ diferită ( $t=1,022$ ,  $df=48$ ,  $p=0,312$ ) între pacienții cu AVC ( $M=1,12$ ,  $SD=1,09$ ) și pacienții cu AIT ( $M=1,09$ ,  $SD=0,09$ ) și s-a corelat pozitiv semnificativ statistic (Spearman  $\rho=0,293$ ,  $p=0,039$ ) cu vârsta, cu prezența diabetului (Spearman  $\rho=0,377$ ,  $p=0,007$ ) și a obezității (Spearman  $\rho=0,281$ ,  $p=0,048$ ).

Aspectul ultrasonografic al plăcilor de aterom la pacienții lotului diferă de la tipul I la tipul III de placă, regăsindu-se în următoarele proporții: 7 pacienți (14%) tipul I, 25 (50%) au avut tipul II și tipul III a fost întâlnit la 18 pacienți (36%). Tipul de placă de aterom se corelează pozitiv cu vârsta pacienților (Spearman  $\rho=0,673$ ,  $p<0,001$ ). Prezența dislipidemiei se corelează negativ cu gradul plăcii ateromatoase (Spearman  $\rho=0,321$ ,  $p=0,023$ ), prezența dislipidemiei determină un grad mai mic al plăcii („placă moale”).

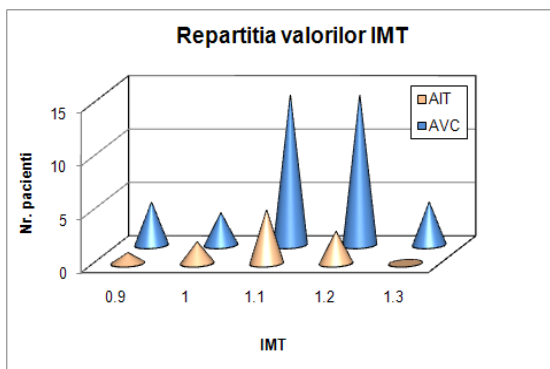


Figura 8. Repartiția pacienților în funcție de evenimentul vascular și de IMT

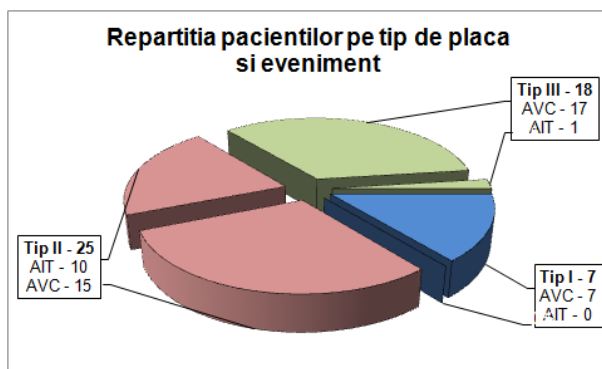


Figura 9. Repartiția pacienților în funcție de evenimentul vascular și de tipul de placă de aterom.

## EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC

Stabilitatea plăcii de aterom s-a apreciat prin numărul de microemboli. La majoritatea pacienților s-au detectat între 2 și 4 microemboli în timp de 30 de minute. Numărul mediu de microemboli la includerea în studiu nu a diferit semnificativ statistic ( $t=0,862$ ,  $df=48$ ,  $p=0,393$ ) între cele două loturi: cu AVC ( $M=3,12$ ,  $SD=1,08$ ) respectiv cu AIT ( $M=3,45$ ,  $SD=1,21$ ) și nu s-a corelat semnificativ cu factorii de risc studiați.

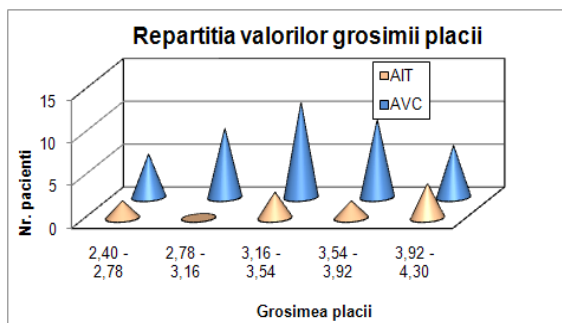


Figura 10 Repartiția pacienților în funcție de evenimentul vascular și de grosimea plăcii de aterom

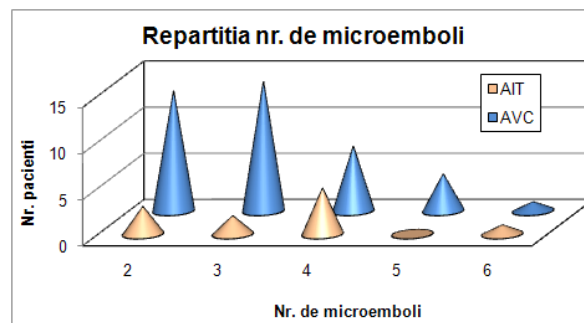


Figura 11 Repartiția pacienților în funcție de evenimentul vascular și numărul de microemboli

### Influența tratamentului cu statină asupra stabilității plăcii de aterom

Tratamentul cu statine a fost recomandat conform ghidului de tratament al dislipidemie și ghidului european de prevenție a bolilor cardiovasculare<sup>42</sup>. În studiu, pentru o analiză statistică obiectivă, în condițiile unor efecte terapeutice similare, s-a folosit doza echivalentă pentru rosuvastatină<sup>43</sup>. Se constată că pentru fiecare tip de statină are loc o ușoară scădere a IMT mediu începând cu vizita a 4-a, (12 luni de tratament) dar ne semnificativă statistic ( $p=0,083$ ), scădere care se menține până la finalul studiului (24 luni). La 24 de luni scăderea valorii IMT este semnificativă statistic ( $p<0,001$ ) indiferent de tipul de statină administrat. Dimensiunile ateromului au fost influențate după 12 luni de tratament susținut cu doze ridicate de statină remarcându-se o regresie ușoară a dimensiunilor medii de aproximativ 1,3% după 24 de luni. După 6 luni de tratament aspectul plăcii de aterom (determinat de structura acesteia) a prezentat ușoare modificări.

## *EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC*

Aspectul plăcii de aterom se corelează semnificativ cu valorile IMT la toate vizitele (la 3 luni  $p=0,007$ ; la 6 luni  $p=0,024$ ; la 12 luni  $p=0,043$  și la 24 luni  $p=0,010$ ). Astfel scăderea IMT este însoțită de modificarea structurii plăcii de aterom. Tipul de statină nu influențează semnificativ statistic tipul de placă pe perioade de până la 12 luni (test Kruskal Wallis – 3 luni  $p=0,064$ , 6 luni  $p=0,056$ , 12 luni  $p=0,053$ ), diferență semnificativă apare la 24 luni ( $p=0,039$ ).

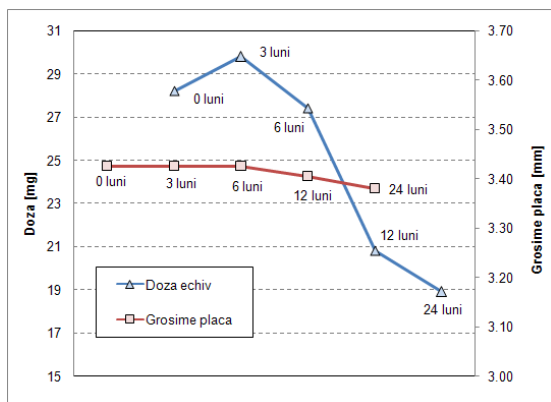


Figura 12. Evoluția grosimii medii a plăcii de aterom sub tratamentul cu statină.

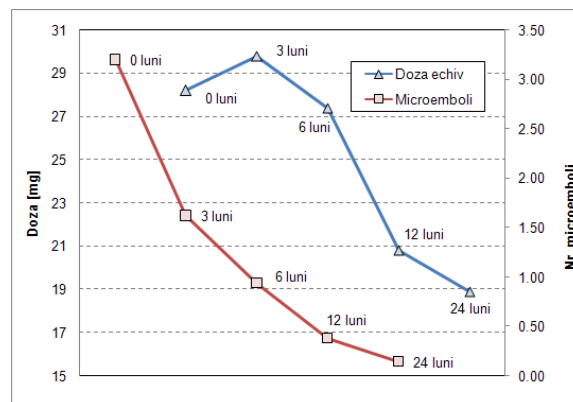


Figura 13. Evoluția numărului de microemboli sub tratamentul cu statină.

Numărului mediu de microemboli scade cu 70,63% pe termen scurt (0-6 luni) și cu 95,63% pe termen mediu (0-24 luni).

Scăderea numărului de microemboli de la o vizită la alta este semnificativă statistic ( $p<0,001$ ) dar nu diferă cu tipul de statină administrat ( $p=0,266$ ). Relația de legătură dintre numărul de microemboli și doza echivalentă de statină administrată este susținută și după 12 luni de tratament ( $p=0,040$ ).

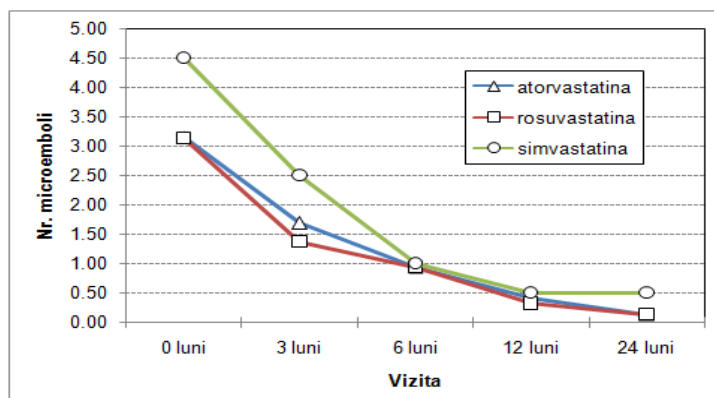


Figura 14. Evoluția numărului de microemboli, pe vizite și tip de statină.

## EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC

Instabilitatea plăcii de aterom s-a corelat cu apariția recurențelor bolii vasculare, majoritatea acestora fiind în prima perioadă (0-6 luni), cu precădere în primele 3 luni (13 pacienți din totalul de 17 care au avut o recurență). Sunt mai frecvente la pacienții cu AIT existând o corelație semnificativ pozitivă ( $\rho=0,346$   $p=0,014$ ). Sub tratament cu statină rata de recurență a scăzut semnificativ în perioada 6 – 12 luni de studiu (4 pacienți din lotul de 50, reprezentând 8%), scădere ce a fost direct proporțională cu reducerea numărului de microemboli și invers proporțională cu doza terapeutică.

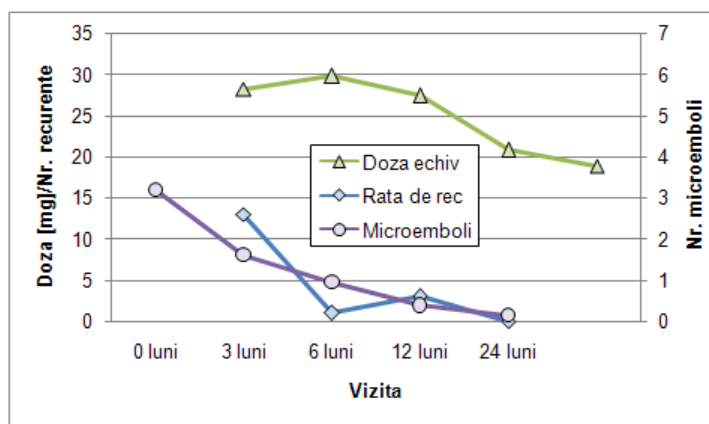


Figura 15. Variația numărului de microemboli, doza medie și numărul de recurențe.

Pentru pacienții cu recurență la 3 luni s-a constatat o corelație semnificativ pozitivă cu numărul de microemboli pe parcursul primelor 12 luni: la V0 ( $\rho=0,310$   $p=0,029$ ), la V3 ( $\rho=0,283$   $p=0,047$ ), la V12 ( $\rho=0,287$   $p=0,043$ ) ceea ce susține ipoteza că placa instabilă are risc crescut de eveniment vascular și de recurență

Pacienții cu recurență cerebrovasculară au avut plăci de aterom cu dimensiuni mai crescute (3,83mm), predominant de tipul II și IMT mai redus (1,14mm) față de pacienții cu recurențe coronariene ale căror plăci au fost de tipul II și III cu dimensiuni mai reduse (3,46mm) și IMT mediu ușor mai mare (1,16).

Peste jumătate dintre pacienții cu recurență, au avut sindrom inflamator, analiza statistică demonstrând o corelație semnificativ pozitivă între recurența la 3 luni și VSH ( $\rho=0,337$   $p=0,017$ ) acesta scăzând în primele luni când și dozele de statină administrate au fost mai ridicate. Aceasta susține că statina scade sindromul inflamator, efectul fiind dependent de doză, mai accentuat în primele 6 luni de la producerea

## ***EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC***

---

evenimentului vascular. Analizând sindromul inflamator, se constată că acesta se corelează pozitiv semnificativ cu numărul de microemboli ( $p=0,008$ ), cu grosimea plăcii ( $p=0,021$ ) la vizita inițială dar și în primele 3 luni. După efectuarea analizei multivariate s-a constatat că acesta scade semnificativ statistic la cele 5 momente independente de tipul statinei (fibrinogenul ( $p<0,001$ ) și VSHul ( $p=0,013$ )).

Între profilul lipidic și recurență am constatat că există o corelație negativă cu colesterolul ( $\rho=-0,300$ ,  $p=0,034$ ) și LDL-colesterol ( $\rho=-0,021$ ,  $p=0,0023$ ). Analiza multivariată a indicat un efect semnificativ al dozei de statină utilizate ( $F=7,32$ ,  $p=0,002$ ) asupra colesterolului și LDL-colesterolului ( $F=3,791$ ,  $p=0,001$ ). Acestea scad după 3-6 luni de tratament cu doze medii și mari de statină.

Analiza statistică subliniază corelații pozitive între sindromul metabolic (47%), boala arterială periferică ( $\rho=0,363$   $p=0,0010$ ) și riscul de recurență.

### **Evaluarea tolerabilității tratamentului cu statină**

La fel ca și în alte studii în care s-a demonstrat o bună siguranță și toleranță la pacienții vârstnici la care s-au administrat doze medii de statină (studiul PROSPER) și în cazul nostru, tratamentul cu statine în doze moderate a fost bine tolerat, la 9 pacienți fiind necesară reducerea dozei, datorită mialgiilor și creșterii enzimelor musculare.

### **Evaluarea comparativă a stabilității plăci de aterom sub statină respectiv statină și IECA**

Tratamentul cu inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei are pe lângă efect antihipertensiv și efect antiinflamator iar prin scăderea stresului oxidativ au rol în ameliorarea disfuncției endotelului vascular<sup>44</sup>.

Se poate afirma că deși sublotul cu IECA a primit doze medii de statină ușor mai mari în primele 6 luni de tratament, asocierea inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei la tratamentul cu statine este favorabilă prin reducerea mai accentuată a numărului de microemboli și normalizarea probelor biologice legate de profilul lipidic și inflamație. Parametrii studiați cunosc o variație pe parcursul studiului dar nici unul dintre aceștia (IMT, grosimea plăcii, microemboli, inflamație) nu se modifică semnificativ statistic la pacienții tratați cu IECA în comparație cu cei fără IECA în tratament.

# EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC

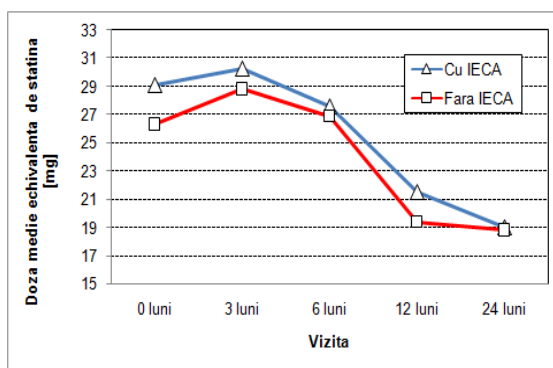


Figura 16. Variația dozei medii prescrise de statină pentru cele două subloturi analizate

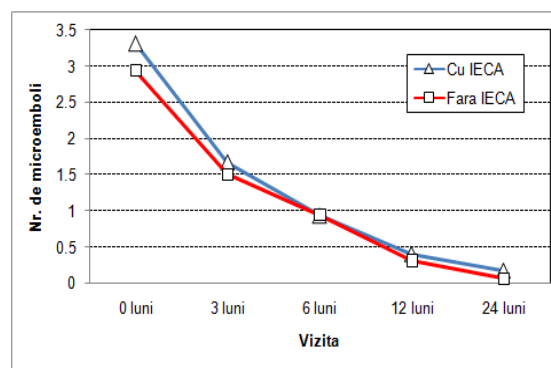


Figura 17. Variația numărului de microemboli pentru cele două subloturi analizate

Efectele favorabile ale asocierii tratamentului IECA cu cel cu statină, legate de reducerea numărului de microemboli, ameliorarea parametrilor lipidici și a sindromului inflamator, recomandă utilizarea acestei asocieri la pacienții cu evenimente acute și placă de aterom instabilă.

## Concluzii

1. AVC reprezintă o importantă problemă de sănătate pentru populația adultă din țara noastră datorită incidenței crescute.
2. Profilul patologic al pacientului din lotul studiat este similar cu cel descris în literatura de specialitate, în care asocierea factorilor de risc se află în relație directă cu boala vasculară. Dintre aceștia hipertensiunea se găsește pe primul loc urmată de dislipidemie aceasta având un rol esențial în producerea aterosclerozei.
3. Ateromatoza carotidiană reprezintă principalul factor etiopatogenic pentru boala cerebro-vasculară ischemică, prezența de plăci de aterom instabile fiind responsabilă de embolia arterio-arterială.
4. Inhibitorii de HMG CoA reductază (statine) reprezintă cea mai importantă clasă de medicamente cu rol în stabilizarea plăcii de aterom, prin efectul hipolipemiant și pleiotrop.
5. Ultrasonografia Doppler cervico-cerebrală este investigația utilizată cel mai frecvent atât pentru diagnostic cât și pentru monitorizarea plăcii de aterom.

## *EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC*

---

6. Plăcile de aterom hipoecogene, neomogene, cu zone de hemoragie și ulcerare (tip I, II și III) determină evenimente vasculare cerebrale cu risc crescut de recurență.

7. IMT-ul este un marker al suferinței vasculare pentru pacienții cu dislipidemie și hipertensiune fiind metodă de screening pentru bolile cardiovasculare. Acesta se corelează cu vârsta pacientului, patologia asociată (diabet și obezitatea care reprezintă și factori de risc major) și cu tipul de placă de aterom. IMT începe să scadă după 12 luni de tratament cu statină în doze mari, scădere semnificativă statistic după 24 de luni, independent de tipul statinei. Tratamentul pe termen mediu ameliorează disfuncția endotelială.

8. Asemănător observațiilor din studiile de specialitate și în cadrul lucrării doctorale am constatat că instabilitatea plăcii crește cu creșterea dimensiunilor acesteia.

9. Deși pe termen mediu (12 luni) nu modifică dimensiunile plăcii de aterom, tratamentul cu statină încetinește progresia iar pentru perioade îndelungate (24 luni) apare o regresie a acesteia. Tratamentul cu statină s-a dovedit a fi eficient în stabilizarea plăcii de aterom, prin administrarea acestora în doze mari în primul an de tratament și menținerea unor doze moderate pe perioade îndelungate.

10. Detecția de microemboli prin Doppler transcranian este cea mai importantă metodă de evidențiere a instabilității plăcii de aterom.

11. Stabilizarea plăcii de aterom prin scăderea semnificativă a numărului de microemboli și a recurenței este dependentă de doză și nu de tipul de statină. Numărul acestora nu influențează tipul de eveniment vascular cerebral.

12. Recurența este mai des întâlnită la tipul de placă II și III în asociere cu sindrom inflamator, determinând mai frecvent AIT, fapt ce susține legătura causală directă între prezența microembolilor și accidentul vascular.

13. Statinele, prin efectele lor pleiotrope recunoscute, au și efect antiinflamator, intensitatea lui fiind dependentă de doză. Pe termen lung scăderea sindromului inflamator s-a corelat cu evoluția plăcii de aterom (reducerea numărului de microemboli și a dimensiunilor ateromului).

## *EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC*

---

14. Tratamentul cu inhibitorii de HMG CoA reductază îmbunătățește semnificativ valorile lipidogramei, indiferent de nivelul inițial de colesterol, acționând și asupra colesterolului de la nivelul plăcii de aterom. Efectul este dependent de doză, se manifestă din primele luni de tratament și se menține pe toată durata tratamentului și poate fi potențat de măsuri terapeutice nonfarmacologice, legate de alimentație, stilul de viață, activitate fizică.

15. Dozele terapeutice recomandate sunt proporționale cu nivelul colesterolului, cu gradul de instabilitate a plăcii, riscul de evenimente cardiovasculare, cu rata recurențelor. Administrarea acestora se face conform ghidurilor în vigoare, ținând cont de patologia asociată.

16. Această clasă de medicamente a demonstrat o bună tolerabilitate și siguranță. Din analiza probelor biologice s-a demonstrat o relație de influență directă între doză și nivelul enzimelor musculare și hepatice, relație dependentă de tratament și nu de durata lui. Deși o parte dintre pacienți au acuzat dureri, crampe musculare, astenie musculară la efort, nu a necesitat întreruperea tratamentului.

17. Tratamentul cu IECA nu influențează semnificativ stabilitatea plăcii de aterom

18. Tratamentul cu statine oferă o bună complianță la tratament datorită gamei largi de produse farmaceutice cu substanțe active diferite dar efecte terapeutice asemănătoare (în condițiile respectării echivalenței de doză), posibilitatea procurării acestora în regim compensat și ușurinței în administrare.

19. Statinele îmbunătățesc calitatea vieții pacienților cu risc cardiovascular prin prevenirea bolii cardiovasculare sau a recurenței evenimentelor vasculare.

20. Diagnosticarea bolilor cardiovasculare și prescrierea unui tratament individualizat necesită evidențierea și monitorizarea plăcilor de aterom prin ultrasonografie Doppler. Prezența microembolilor ca marker al vulnerabilității de placă, influențează doza și durata tratamentului cu statine.



# EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNIFICATIVĂ HEMODINAMIC

## Bibliografie

- <sup>1</sup> Tsao PS, Niebauer J, Buitrago R et al, (1998), Interaction of diabetes and hypertension on determinate of endothelial adhesiveness, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 18(6), 947-53.
- <sup>2</sup> Mazzone A, Servi S, Ricevuti G et al,(1993), Increased expression of neutrophile and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disesease, *Circulation*,88,358-63.
- <sup>3</sup> Chabrier PE, 1996, Growth factors and vascular wall, *International angiology*, 15(2),100-13.
- <sup>4</sup> Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69:377–381.
- <sup>5</sup> Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, Colombo A, Stefanadis C, Ward Casscells S, Moreno PR, Maseri A, van der Steen AF. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004;25:1077–1082.
- <sup>6</sup> Abela GS, Aziz K, Vedre A, Pathak DR, Talbott JD, DeJong J. Effect of cholesterol crystals on plaques and intima in arteries of patients with acute coronary and cerebrovascular syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103:959 –96
- <sup>8</sup> Abela GS. Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation. *J Clin Lipidol* 2010;4:156 – 164.
- <sup>9</sup> Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
- <sup>9</sup> Cinteza M. Et al.: Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Romania: CARDIO-ZONE national transversal study: *Maedica A Journal of Clinical Medicine*, vol.2,nr.4,2007:277-288.
- <sup>10</sup> Dorobantu M, Badila E, Darabont R si colab: *Studiul SEPHAR: revista romana de medicina Interna* 2006, vol.4:9-18;
- <sup>11</sup> Muşetescu R., *Cardiologie*, Editura Medicala Universitara, Craiova, 2008, pg 311
- <sup>12</sup> Keech AC, Grieve SM, Patel A, Griffiths K, Skilton M, Watts GF, Marwick TH, Groshens M, Celermajer DS; for the FIELD vascular study Investigators. Urinary albumin levels within the normal range determine arterial wall thickness in adults with type 2 diabetes. A FIELD substudy. *Diabet. Med* 2005, Nov;22(11):1158-65
- <sup>13</sup> Kiechl S, Werner P, Egger G, Oberhollenzer F, Mayr M, Xu Q, Poewe W, Willeit J. Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2170-6
- <sup>14</sup> Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E (1 decembrie 2007). „Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects”. *Am. J. Med. Genet. A* 143A (24): 3016–34
- <sup>15</sup> Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC Childhood Obesity, Other Cardiovascular Risk Factors, and Premature Death , *N Engl J Med* 2010;362:485-93
- <sup>16</sup> Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998; 98: 839–844.
- <sup>17</sup> Pella D, Rybar R, Mechirova V. Pleiotropic Effects of Statins. În: *Acta Cardiol Sin*, 2005, vol. 21, p. 190-198.
- <sup>18</sup> Bleda S, Haro J, Florez A et al. Long-term pleiotropic effect of statins upon nitric oxide and C-reactive protein levels in patients with peripheral arterial disease. *Heart Asia*, 2011, vol. 3, p. 130-134
- <sup>19</sup> Taylor F, Ward K, Moore TH et al. (2011). "Statins for the primary prevention of cardiovascular disease". In Taylor, Fiona. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004816. doi:10.1002/14651858.CD004816.pub4 PMID 21249663.
- <sup>20</sup> Jump up to: a b National Institute for Health and Clinical Excellence (May 2008, reissued March 2010). "Lipid modification - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease - Quick reference guide". Retrieved 2010-08-25.
- <sup>21</sup> Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.

## *EFECTUL STATINEI ÎN STABILIZAREA PLĂCII DE ATEROM ÎN ATEROMATOZA CAROTIDIANĂ NESEMNICATIVĂ HEMODINAMIC*

---

- <sup>22</sup> Lai HM, Aronow WS, Mercado AD, et al. The impact of statin therapy on long-term cardiovascular outcomes in an outpatient cardiology practice. *Arch Med Sci.* 2012 Feb 29;8(1):53-6.
- <sup>23</sup> Nicholls Js, Murat tuzcu e, ilke sipahi, et al. Statins, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis *JAMA* 2007; 297:499-508.
- <sup>24</sup> Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR (June 2003). "Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis". *BMJ* 326 (7404): 1423. doi:10.1136/bmj.326.7404.1423.PMC 162260. PMID 12829554.
- <sup>25</sup> Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1769-1781.
- <sup>26</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
- <sup>27</sup> *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*: Sep.2007, vol 14, Suppl.2; E9.
- <sup>28</sup> Adaptat dupa ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; *European Heart Journal* 2011;32:1769-1818
- <sup>29</sup> Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR, Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis". *BMJ*, 2003, (7404): 1423.
- <sup>30</sup> The SEARCH Collaborative Group, SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study, *NEJM*, 2008, 359 (8): 789–799.
- <sup>31</sup> Arca M. Atorvastatin. A safety and tolerability profile.
- <sup>32</sup> Bays H. Statin Safety: An Overview and Assessment of the Data – 2005. *Am J Cardio.* 2006; 97 [suppl]:6C-26C.
- <sup>33</sup> Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR, Statin-related adverse events: a meta-analysis, *Clin Ther*, 2006, 28 (1): 26–35.
- <sup>34</sup> MHRA Drug Safety Update. Statins: risk of hiperglycaemia and diabetes. 2012.
- <sup>35</sup> Anne Harding, Docs often write off patient side effect concern, *Reuters*, 2007.
- <sup>36</sup> Chartzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, et al. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implicatins for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf* 2010;33:171-87
- <sup>37</sup> Sckoelkens BA, Landgraf W, ACE inhibition and atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002, 80:354-9
- <sup>38</sup> Lopez-Sendon J et al, Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease, *European Heart Journal*, 2004, 25:1457-1470
- <sup>39</sup> Marina A., Negru-Cemortan R, Hipertensiunea arterial, accidentul vascular cerebral si riscurile dezvoltarii dementei, *Acta Medica*, nr. 6(21), 2006, 29-32
- <sup>40</sup> Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125
- <sup>41</sup> Howitt D, Cramer D, Introduction to SPSS statistics in psychology: for version 19 and earlier, Pearson, Harlow, 2011
- <sup>42</sup> *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*: Sep.2007, vol 14, Suppl.2; E9.
- <sup>43</sup> Adaptat dupa ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; *European Heart Journal* 2011;32:1769-1818
- <sup>44</sup> Lopez-Sendon J et al, Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease, *European Heart Journal*, 2004, 25:1457-1470