

Clinica de Neurologie (cond.: prof. dr. L. Popoviciu, doctor docent) din Tîrgu-Mureş

**ACTUALITĂȚI ÎN TERAPIA ANTIAGREGANTĂ PLACHETARĂ ÎN BOLILE VASCULARE CEREBRALE**

L. Popoviciu, V. Roman

O serie de cercetări efectuate în ultimii ani în numeroase țări, în-deosebi în Canada, Anglia, S.U.A., Franța, Danemarca și România, au încercat să afirme sau să infirme beneficiile medicației antiagregante plachetare în prevenirea accidentelor vasculare ischemice tranzitorii.

Pentru o mai bună înțelegere a mecanismelor de acțiune a terapiei antiagregante plachetare, sintetizăm pe scurt câteva date noi din literatura de specialitate a ultimilor ani și prezentăm, în fig. nr. 1, o schemă personală a acestor complicate mecanisme.

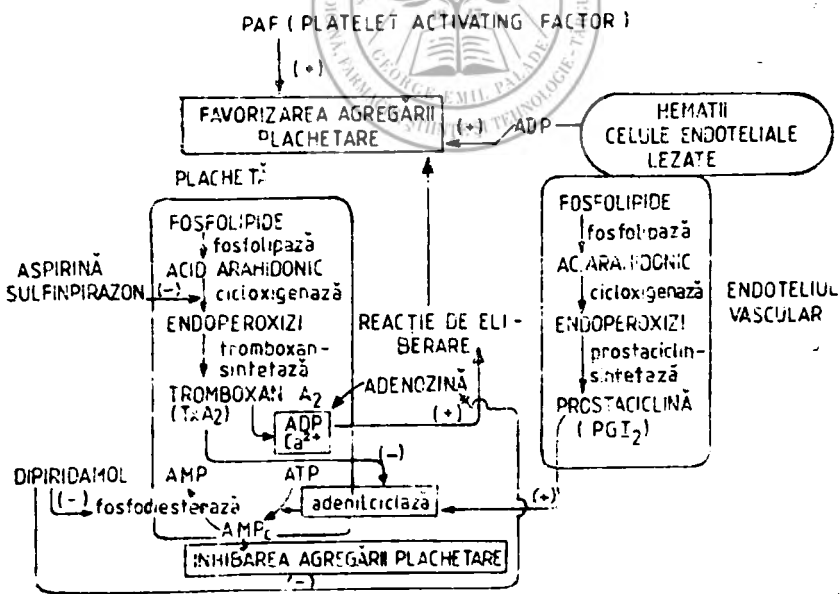


Fig. nr. 1

În cele mai multe cazuri, după cum se știe, un accident vascular de tip ischemic este datorat aterosclerozei, care creează o ocluzie arterială, ce provoacă ischemia. Ocluzia arterială este cel mai adesea secundară unei tromboze survenite pe o stenoză arterială. Trombusul este format în esență din plachete, care aderă și se agregă.

Fuster și Chesebro (1981) și Fuster și colab. (1982) au prezentat secvențele patogenice ale leziunii aterosclerotice incipiente. Inițial intervin factori reologici (presiunea sangvină înaltă, scurgerca turbulentă, viscozitatea — conform legii lui Poisseulle și Hook, debitul fiind relație de presiune, raza tubului (vasului), viscozitatea fluidului, rigiditatea peretelui, regimul de scurgere).

Urmează alterarea endoteliului și depunerea de plachete (mediată de o glicoproteină membranară Ib — factorul Von Willebrandt). După alterarea epitelului și depunerea de plachete, leziunea aterosclerotică evoluează prin două mecanisme: 1. Proliferarea treptată primară sau secundară a celulelor musculare netede; 2. Creșterea rapidă și organizarea fibroasă a trombului, cu scăderea celulelor musculare netede, mediate de factorul de creștere (de activare) a plachetelor, trombina, fibrina, plasmina. Intrarea și depunerea lipoproteinelor perpetuează alterarea endoteliului și proliferarea celulelor musculare netede. Plachetele sînt factorul hemostatice, responsabil în principal de tromboza arterială. Leziunile peretelui vascular provoacă un consum specific de plachete, determinat de formarea trombusului plachetar la nivelul leziunilor endoteliale. Plachetele intervin direct în formarea trombusului arterial, intrînd în componența acestuia. De asemenea ele eliberează o fosfolipidă — factorul III plachetar (tromboplasmina plachetară), care participă la formarea complexelor de factori enzimatici activi, aparținînd sistemului coagulării plasmatice. Plachetele prin intermediul unei lipoproteine — factorul Ib, de care am amintit, aderă la colagenul descoperit prin leziunea endotelială și eliberează o serie de factori, dintre care ADP este implicat în formarea agregatului plachetar și în continuarea a cheagului de fibrină și a trombusului alb și mixt. Funcțiile plachetare sînt controlate de nivelul de AMP ciclic din celule. AMP ciclic inhibă agregarea plachetară și este în relație cu sistemul prostaglandinic PGE 2, PGF 2 din plachete, cu prostaciclina vasculară, care are proprietăți antiagregante. Prostaglandina E2 este cunoscută ca activatoare a adenilciclazei în diferite țesuturi. AMP ciclic s-a dovedit a inhiba proliferarea celulară în liniile celulare susceptibile la proliferare. Acumularea de acid eichosa — 8, 11, 14 — trienoic și acid eichosa 5, 8, 11, 14 — tetraenoic (semnificativ crescuți în procesul aterogenetic) în celulele musculare netede, duce la scăderea disponibilității lor pentru biosinteza de prostaglandine și pe această cale și la scăderea proliferării celulelor musculare netede.

Prostaglandinele pot fi incriminate în fazele timpurii ale aterosclerozei, ca factori care intervin atît la nivelul interacțiunii trombocit-endoteliu, cît și la nivelul metabolismului esterilor de colesterol. Devine deci posibilă intervenția terapeutică în ateroscleroză, pe calea inhibiției biosintezei de prostaglandină (prin inhibitori de prostaglandin-sintetază) sau pe calea blocării efectelor prostaglandinelor, folosind antagoniști ai acestora.

Tromboxanul A II inhibă adenilciclaza, favorizează reacția de eliberare și accelerează agregarea plachetară. Tromboxanul A<sub>2</sub> este în echilibru funcțional cu prostaciclina care se formează în endoteliul vascular după aderarea trombocitelor. Prostaciclina stimulează adenilciclaza și crește cantitatea de AMP ciclic din plachetă, inhibând funcțiile plachetare (Akerman, 1979).

Dezechilibrul sistemului tromboxan plachetar — prostaciclina endotelială stă la baza virajului patologic al hemostazei. Se admit actualmente trei căi responsabile de agregarea plachetară patologică (Guirraud-Chaumeil, 1983):

1. Calea tromboxanului A<sub>2</sub> (cu inhibiția adenilciclazei);
2. Calea ADP-ului eliberat de hematii și celule endoteliale lezate;
3. Calea PAF (platelet activating factor) eliberat de membrana plachetelor după acțiunea trombinei și collagenului.

O serie de medicamente au proprietatea de a inhiba funcțiile plachetare. Ele prelungesc timpul de sîngerare și pot împiedica adeziunea și agregarea plachetară, crescînd durata vieții plachetelor. Au fost folosite pînă în prezent trei grupe de medicamente cu acțiunea antiagregantă plachetară: 1. Antiinflamatoarele nesteroidice; 2. Derivați de piridino-pirimidină; 3. Derivați de pirazoli.

1. *Antiinflamatoarele nesteroidice* au ca reprezentant principal aspirina, care are o acțiune antiagregantă de lungă durată. Acționează prin inhibarea sintezei de tromboxan în plachete, însă numai în doze mici, dozele mari inhibînd formarea prostaciclinei la nivelul endoteliului vascular, acțiune evident nefavorabilă. Lasă libere căile ADP și PAF, explicînd în mare măsură diferențele nesemnificative dintre loturile de control și cele tratate cu aspirină. Clinica Mayo folosește aspirina în doze de 975 mg pe zi, cu efecte evident mai bune la femei. Sørensen și colab. (1983) nu au găsit diferențe semnificative între două loturi de pacienți avînd în antecedente accidente vasculare cerebrale ischemice tranzitorii, tratați cu aspirină sau cu placebo. Pe de altă parte, Fields și colab. (1977) au raportat însă o reducere cu 31% a accidentelor cerebrovasculare și a mortalității în general la pacienții tratați cu aspirină, cu diferență de 17%, în favoarea femeilor. Studiul amintit cu aspirină, se referă mai ales la pacienții cu ischemie cerebrală în teritoriul carotidian, mai puțin la cei cu ischemie în teritoriul vertebrobazilar. Dozele folosite au fost de 1300 mg aspirină pe zi. Reuther și Dordorff (1978) au confirmat efectele benefice ale aspirinei, însă în doze de 1500 mg pe zi, excluzînd pacienții candidați la endarterectomie carotidiană. Un studiu plurifactorial efectuat de Sørensen și colab. (1983) nu a găsit diferențe apreciabile între pacienții tratați timp de 25 de luni cu aspirină (1 gr pe zi) comparativ cu cei din grupa placebo. Côté și Mohr (1986), trecînd în evidență literatura de specialitate recentă privitoare la tratamentul cu antiagregante plachetare al accidentelor ischemice tranzitorii, concluzionează că acidul acetilsalicilic este singurul medicament recunoscut ca avînd un efect preventiv la pacienții cu ischemii cerebrale tranzitorii și atacuri ischemice lejere. Aceiași autori relevă însă ponderea net favorabilă a studiilor privind eficacitatea aspirinei comparativ cu alte antiagregante plachetare. Se atrage atenție asupra a trei aspecte importante în terapia de lungă durată cu aspirină: necesitatea cunoașterii

dozei minime eficace; eficacitatea diferită în funcție de sex; intoleranța gastrică manifestată de unii pacienți. Studii comparative ale efectelor aspirinei și ale altor antiagregante plachetare (dipiridamolul și sulfpirazona) au demonstrat superioritatea aspirinei în doze de 1500 mg pe zi față de dipiridamol (225—400 mg pe zi) și sulfpirazonă 800 mg pe zi. *Olson* și colab. (1980), *Buren* și colab. (1981), și *Garde* și colab. (1983) nu au găsit diferențe semnificative între tratamentul cu aspirină și cel cu anticoagulante în ischemiile cerebrale tranzitorii și accidentele vasculare lejere. *Zucker* și colab. (1986) recomandă, pe baza dozărilor de PGI<sub>2</sub>, tromboglobuline și factor plachetar (indicat:are fidele ale agregabilității plachetare), folosirea unor doze de aspirină de 0.45 mg pe kg și pe zi, atât la subiecții cu hiperlipoproteinemie, cât și profilactic, la subiecții normali.

*Dipiridamolul* prelungeste durata de supraviețuire a plachetelor, micșorează capacitatea de aderare a acestora, diminuează agregarea plachetară. Capacitatea antitrombocitoagregantă a dipiridamolului a fost pusă pe seama inhibiției fosfodiesterazei trombocitare, precum și pe seama inhibiției captării de adenozină de către trombocite, celulele endoteliale, celulele musculare netede și fibroblaste, care duc la scăderea stocului intracelular de adenin-nucleotide, ambele efecte avind repercusiuni asupra nivelului intracelular de AMP ciclic, a agregabilității trombocitare și a funcțiunii celulelor endoteliale. Date recente (*Packham*, 1985) sugerează că efectul principal al dipiridamolului constă în inhibiția captării de adenozină. Trombocitele conțin două stocuri diferite de adenin-nucleotide, unul metabolic activ și altul metabolic inactiv. Cel metabolic activ (adenină și adenozină exogene) participă la agregarea lor primară, iar cel metabolic inactiv participă la așa-numita „release reaction” trombocitară. Interceptarea captării trombocitare de adenozină de către dipiridamol duce la afectarea stocului activ de adenin-nucleotide și deci la scăderea agregării trombocitelor. Pe de altă parte, dipiridamolul influențează reactivitatea la collagen, dar nu și reactivitatea la PGI<sub>2</sub>. Biochimic s-a pus în evidență o creștere a cantității de AMP ciclic în plachete ca urmare a inhibării fosfodiesterazei. O serie de cercetări efectuate de *Hanson* și colab. (1986) și *Munoz* (1986), dovedesc efectele favorabile ale asocierii aspirinei cu dipiridamolul. Diferențe semnificative între diverșii autori apar în ceea ce privește dozarea acestei combinații, dat fiind riscul ulcerogen pe care-l reprezintă aspirina. Alternativa folosirii sulfpirazonă (200 mg pe zi) pare a aduce o conciliere în acest domeniu. Cercetările lui *Chesebro* și colab. (1985) au pus în evidență o perioadă mai mare de supraviețuire a plachetelor la 76% din pacienții tratați cu dipiridamol 225 mg pe zi, și aspirină 1 g/zi, față de 38% înregistrată la terapia cu dipiridamol 225 mg/zi+aspirină 240 mg/zi, demonstrind o potențare mai bună a efectelor dipiridamolului cu doze mari de aspirină. Tratamentele cu aspirină sau combinația aspirină+dipiridamol se pare că aduc beneficii terapeutice la majoritatea pacienților.

3. *Sulfpirazona* (*Anturane*) este un metabolit al fenilbutazonei. Ca și aspirina, inhibă sinteza tromboxanului A printr-un mecanism reversibil, micșorează capacitatea de aderare a plachetelor și prelungeste timpul de supraviețuire al acestora în bolile tromboembolice. Se reco-

mandă folosirea sulfpirazonei în doză de 200 mg/zi, neasociată cu alte antiagregante (Chesebro, 1982).

#### 4. Alte antiagregante plachetare

1. Ticlopidina diminuează adezivitatea și agregarea plachetelor, prin creșterea cantității de prostaglandină PGE<sub>2</sub> și PGD<sub>2</sub>. Se administrează în doze de 250—500 mg/zi.

2. Prostaciolina împiedică aderarea trombocitelor la peretele vascular, deci formarea de trombusuri. Moncada (1983) arată că eficiența prostaciolinei s-ar datora acțiunii de vindecare a ulcerăției endoteliale, deoarece nu permite decât aderarea unui singur strat de trombocite și leucocite. Se administrează în perfuzie i.v. 2,5—5 mg/kg și pe minute timp de 6 ore. Awad și colab. (1983) au constatat numai o acțiune de protecție a barierei hematoencefalice.

3. Inhibitorii selectivi de tromboxan — sinteză (Fischer, 1984, Fukumori, 1984) par a aduce rezultate importante în terapia antiagregantă plachetară, crescând debitul sangvin cerebral local, presiunea sangvină și frecvența cardiacă.

Guiraud-Chamuel (1983) clasifică antiagregantele plachetare în: a) Antiagregantele din prima generație, al căror efect a fost descoperit întâmplător: aspirina, dipiridamolul, sulfintrazona, alte antiinflamatoare. b) Antiagregantele din generația a doua: ticlopidina. c) Antiagregantele din generația a treia, rodul unor cercetări de farmacologie experimentală, care interacționează cu factorul Von Willebrandt, realizând o inhibiție competitivă a adeziunii plachetelor la colagen și inhibind fixarea fibrinogenului (ca factor al agregării plachetare).

Sandok (1978), pe o cauzistică impresionantă a clinicii Mayo, recomandă următoarele atitudini terapeutice în atacurile ischemice tranzitorii: 1. Majoritatea bolnavilor se tratează medicamentos. 2. Când există un serviciu de arteriografie și chirurgie specializat se poate practica o endarterectomie carotidiană dacă bolnavul prezintă o leziune corespunzătoare. 3. Bolnavii cu AIT survenit cu mai puțin de 2 luni în urmă, neoperați, încep un tratament cu Warfarin (Choumadin) timp de 3 luni înaintea instituirii tratamentului cu aspirină. 4. Bolnavii cu AIT de 2 luni sau mai mult, neoperați, se tratează cu aspirină. Fac excepție cazurile la care a intervenit recent o creștere a frecvenței, duratei și intensității AIT, cazuri la care se aplică un tratament de 3 luni cu Warfarin, urmat de unul îndelungat cu aspirină, pînă cînd bolnavul nu mai are accese timp de 1 an. Nu se recomandă tratament la bolnavii neoperați al căror ultim episod a survenit în urmă cu 12 luni.

În ultimi 15 ani, clinica neurologică din Tirgu-Mureș (Popoviciu și Pascu, 1979) aplică în mod curent cu rezultate satisfăcătoare și uneori foarte bune terapia antiagregantă utilizînd combinația de Dipiridamol (200 mg) cu Aspirină (500—1000 mg).

#### Bibliografie

1. Aguilar Munoz A., Cruz Cortés J.P., Crespo F.M., Arnes G.J., Molina P.: Med. Clin. (1986), 86, 712; 2. Akherman D.: Brit. Journ. Pharmacol. (1979), 8, 203; 3. Buren A., Ygge J.: Stroke (1981), 12, 578; 4. Chesebro J.H., Clements I.P., Fuster V.: N. Engl. J. Med. (1982), 307, 73;

5. Chesebro J.H., Steele M.P., Fuster V.: Postgraduate Medicine (1985), 78, 48; 6. Côté R., Mohr G.: Union Méd. Can. (1986), 115, 248; 7. Fields W.A., Lemak N.A., Frankowski R.F.: Stroke (1977), 8, 301; 8. Fischer M., Weiner B., Ockene I.S., Aogasian J.S.: Stroke (1984), 15, 813, 9. Fuster V., Chesebro J.H.: Mayo Clin. Proc. (1981), 56, 185; 10. Fuster V., Pumphrey C.W., McGoon: Circulation (1982), 66, 1157; 11. Fukumori T., Eichi T., Maeda Y., Sukenaga A.: Stroke (1984), 15, 306; 12. Grade A., Samuelsson K., Fahlgran H., Hedberg E., Hyerne L.G.: Stroke (1983), 14, 677; 13. Guiraud-Chaumeil L.: Presse Méd. (1983), 12, 3045; 14. Hanson S.R., Harken L.A., Byornsson T.D.: J. Clin. Invest. (1986) 75, 1591; 15. Moncada S.: Stroke (1986), 14, 157, 16. Olsson J.E. și colab.: Stroke (1981), 12, 578; 17. Packham M.A.: Thromb. Haemost. (1985), 50, 610; 18. Popoviciu L., Pascu I.: Principii terapeutice în neurologie. In.: Arseni C. (sub red.): Tratat de neurologie, vol. V, Ed. Medicală, București, 1979, 253; 19. Reuther R., Dorndorff W.: N. Engl. J. Med. (1978), 299, 53; 20. Sandok J.W.: Mayo Clin. Proc. (1977), 7, 311; 21. Zucker M. L., Trowbridge C., Woodroof J.: Arch. Int. Med. (1986), 146, 921.