

Centrul de Cercetări Medicale Tîrgu Mureş al Academiei de Ştiinţe
Medicale (director: prof. dr. doc. L. Popoviciu)

CONCEPȚII ACTUALE ASUPRA TERAPIEI ANTICOAGULANTE ÎN BOLILE VASCULARE CEREBRALE ISCHEMICE

L. Popoviciu, V. Roman, C. Şipoş, Daniela Delast-Popoviciu

Anticoagulanetele au fost unele dintre primele metode de terapie folosite în tratamentul accidentelor vasculare cerebrale ischemice.

După cum se ştie, medicația anticoagulantă interferează formarea fibrinei (care intervine atât în alcătuirea trombului fibrinos, cât și indirect, a celui plachetar); deplasînd echilibrul dintre trombină și tromboliză în favoarea celei din urmă.

Două mari clase de substanțe își impart acțiunea anticoagulantă: 1. Heparina; 2. Derivații cumarinici și inandionici (anticoagulante orale).

1. *Heparina*, descoperită de J. Mc Lean William Howell în 1916, este folosită la om de mai bine de 40 ani. Heparina este un mucopolizaharid fiziologic prezent în majoritatea organelor, în stratul intimal al vaselor sanguine, formînd granulele mastocitelor. Pentru scopuri terapeutice, heparina este obținută în cantitate mare din mucoasa intestinală de porc, vacă și din plămînul de vacă. Greutatea moleculară a diversilor constituenți ai heparinei variază între 20000 și 40000 de daltoni. Unitatea inter-națională este definită ca 1/130 mg din sare de sodiu uscată a heparinei pure, ce conține 100 unități de activitate anticoagulantă pe mg.

În reacțiile coagulării intrinseci și extrinseci intervin mai mulți factori, activați secvențial în cadrul unor reacții în cascadă, la care participă ca substrat, accelerator sau enzimă.

Trombina, prin multiplele sale acțiuni, ocupă o poziție centrală în homeostazie, astfel încît se poate deduce că inhibarea coagulării se realizează într-un mod eficace prin neutralizarea trombinei sau prin prevenirea generării ei (*Blomback și colab., 1967; Maragall și colab., 1986*). În prezența trombinei, plachetele suferă o reorganizare internă, aderă între ele și eliberează ADP, ATP, serotonină, catecolamine și electroliți (*Weiss, 1975*). Trombina produce un tromb plachetar localizat și solid, pe care aderă fibrina. Rețeaua tridimensională de fibrină este stabilizată sub acțiunea transglutaminazică a factorului XIII. Cheagul roșu rezultat este consolidat prin sinereză și retractie, realizînd hemostaza definitivă.

Acțiunea anticoagulantă a heparinei se exercită direct asupra factorilor plasmatici ai coagulării.

Inhibarea coagulării este consecința cuplării heparinei cu un cofactor, o alfa 2 — globulină plasmatică, antitrombina III. Acest cofactor, inactiv, devine lent și progresiv proteine enzimatică cu funcție de serinesteraze, care intervin în coagulare: trombină, factori XII a, XI a, VII a, X a, Kallikreină, plasmină. Acțiunea antitrombinei III este mult accelerată de cuplarea cu heparina, care îi determină modificarea conformației, crescîndu-i afinitatea pentru proteinele coagulării (*Akkerman 1979; Barroucliffe și colab., 1978, Stroescu 1985*).

Heparina se poate introduce intravenos, discontinuu sau în perfuzie sau subcutanat. Administrarea orală sau intramusculară este lipsită de efect. *În mod obișnuit se consideră că 100 unități corespund la 1 mg.* Pentru injectarea intravenoasă se recomandă o doză inițială de 10000 U. heparină sodică (2 fiole), urmată de 5000-10000 U la fiecare 4-6 ore (de preferință printr-un cateter lăsat pe loc), reducîndu-se astfel riscul de hemoragie (*Salzman și colab., 1976*). Altă posibilitate de administrare este injectarea subcutanată în țesutul adipos al abdomenului, la intervale de 12 ore. La pacenții care suferă de o tromboză progresivă sau de o embolie cerebrală se poate administra pînă la 60000 U.I. heparină pe zi (12 fiole) (*Wessler și colab., 1976*). Heparina se poate administra 7 pînă la 10 zile, urmînd a fi înlocuită cu anticoagulante orale. Tratamentul mixt (heparină + anticoagulante orale) trebuie făcut 2-4 zile, după care se poate trece numai la terapia cu anticoagulante orale (*Genton, 1974*).

Începînd cu anul 1976, heparina standard a fost supusă la diferite tratamente chimice ce vizează depolimerizarea și implicit scăderea greu-

tății sale moleculare (Johnson și colab., 1976). S-au obținut astfel diverse preparate cu greutatea moleculară în jur de 5000 daltoni (față de 40000-heparină standard) ce au fost denumite „heparine cu greutate moleculară scăzută”. Reducerea masei moleculare, duce la scăderea acțiunii antitrombină III a, însă augmentează considerabil activitatea anti X a (Samama, 1986). Această modificare a acțiunii biochimice este foarte importantă, întrucât activitatea anti X a participă la acțiunea profilactică antitrombotică a heparinei, în timp ce activitatea anti III este în mare măsură responsabilă de riscul de hemoragie (Ofosu și colab, 1985; Samama 1986; Oosta și colab., 1981). O calitate deosebită a heparinei cu greutate moleculară mică, este eliminarea mult mai lentă față de cea a heparinei obișnuite, ca și biodisponibilitatea de trei ori mai mare decât a heparinei nedepolimerizate. De asemenea, reducerea greutateii moleculare atrage după sine o scădere a activității proagregante și implicit scăderea frecvenței trombopeniilor (Salzman și colab., 1980). Este important de subliniat faptul că administrarea concomitentă a heparinei și antiagregantelor plachetare (dipiridamol, indometacin etc.) este *contraindicată*, deoarece pot să apară foarte frecvent hemoragii (Nustarm, Mosenhos, 1976).

Pentru urmărirea eficacității tratamentului cu heparină se folosesc următorii indicatori biologici:

1. Timpul de coagulare (Lee-White) (normal: 5—7 minute), care trebuie menținut de 2—3 ori mai mare decât valoarea normală.
2. timpul de recalcifiere (Howell) (normal: 60—120 secunde), care trebuie menținut de 2-2 1/2 ori mai mare decât valoarea normală.
3. timpul de cefalină (tromboplastină parțială) (normal: 70—100 secunde) și timpul de cefalină activat, prin Kaolin (normal: 44-60 secunde), care trebuie menținute la valori de 2 ori mai mari decât valoarea normală.

Pentru securitatea tratamentului, se urmărește timpul de protrombină (normal: 12—15 secunde), a cărui valoare nu trebuie să depășească de 2—3 ori valoarea normală și indicele de protrombină (normal: 80—120%), care trebuie menținut în jur de 25—30%.

2. *Derivații cumarnici și inandionici (Anticoagulantele orale)*. Aceste preparate împiedică sinteza complexului protrombinic, acționând ca anti-vitamine K. O'Reilly și colab. (1982) au demonstrat că anticoagulantele orale inhibă o reductază, epoxi-NADH dependentă, care transformă vitamina K activă, responsabilă de activarea factorilor II, VII, IX și X, implicăți în sinteza trombinei.

Antagonizarea vitaminei K este probabil de ordin competitiv și se datorește analogiei structurale.

Capul de serie este dicumarolul, de la care au fost sintetizate și celelalte anticoagulante orale: Ciclocumarolul (Cumopiram), Liqueumar, Marcumar, Warfarina (Cumadin), Fenindionă (Pindione), Acenocumarol (Sintrom, Trombostop), Biscumacetat (Tromexan), fiecare având, individual, un timp de latență, de persistentă, o doză inițială și o doză de întreținere (Stroescu, 1984). Anticoagulantele orale se absorb bine din tubul digestiv, în general folosindu-se pentru început doze de atac (2-3 zile) și continuându-se cu doze de întreținere. Administrarea lor se face strict individualizat, cu urmărirea obligatorie a testelor de coagulare globală (expuse deja pentru heparină). Începerea unui tratament anticoagulant (trebuie să fie tot-

de-auna rezultatul aprecierii echilibrului între indicațiile date de starea patologică și bilanțul eventualelor contraindicații.

Indicațiile generale ale tratamentului anticoagulant

Medicația anticoagulantă este indicată în principiu în profilaxia și tratamentul coagularilor intravasculare, în ocluzia embolică și trombotică acută a arterelor periferice, în tromboflebită și în tromboembolismul pulmonar, situații în care chiar dacă nu afectează trombii formați, împiedică extinderea și permite dizolvarea lor prin procesele naturale fibrinolitice. Sumar, indicațiile tratamentului anticoagulant sînt: 1. Infarctul miocardic; 2. Tromboza venoasă profundă; 3. Embolia pulmonară; 4. Profilaxia trombozei venoase, în special postoperatorie; 5. Embolia arterială; 6. Protezele cardiace; 7. Tromboembolismul cerebral (asupra căruia revenim pe larg).

Contraindicațiile tratamentului cu anticoagulante

Maragall și colab. (1985) clasifică contraindicațiile tratamentului anticoagulant în:

A. *Contraindicații absolute*: ulcerul peptic în faza activă; intervențiile chirurgicale pentru traumatisme cerebrale închise; retinopatiile în care există semne de hemoragii ale fundului de ochi sau retinopatiile hipertensive.

B. *Contraindicații relative*: hepatopatiile, deficitul de absorbție ale vitaminei K, uremia, hipertensiunea malignă. Trecînd bariera placentară, cumarinicile pot produce hemoragii fetale.

Terapia anticoagulantă în bolile vasculare cerebrale

Anticoagulantele au fost unele dintre primele metode terapeutice folosite în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale ischemice. Indicațiile, ca și contraindicațiile tratamentului anticoagulant trebuie evaluate în raport cu natura trombotică arterială sau embolică cardiacă și cu forma clinică a BCVI *Millikan* 1971, 1979; *Sandok* și colab., 1978; *Arseni, Popoviciu și Pascu*, 1984; *Maragall* și colab., 1985).

A. *Atacurile ischemice tranzitorii*. În literatura de specialitate există patru studii prospective și randomizate care tratează eficacitatea anticoagulantelor în atacurile ischemice tranzitorii (*Baker*, 1962; *Pearce*, 1965; *Baker*, 1966). Aceste studii, efectuate însă pe un interval relativ scurt de timp și la puțini pacienți, nu au pus în evidență o valoare incontestabilă a tratamentului cu anticoagulante în accidentele ischemice tranzitorii (AIT). Alte studii, efectuate pe un număr mai mare de cazuri, au relevat o scădere a incidenței infarctelor cerebrale de la 25-40%, în seria cazurilor de AIT netratate, la 4-6% în seria cazurilor tratate (*Olsson* și colab., 1980; *Buren*, 1981; *Garde* și colab., 1983; *Côte* și *Mohr*, 1986). Rezervele unor autori față de terapia anticoagulantă se bazează în principal pe complicațiile hemoragice ale acestei terapii. Tratamentul anticoagulant este eficace cu condiția să dureze o perioadă de 1-2 ani, să nu existe contraindicații absolute sau relative, să se urmărească probele biologice ale coagulării, să se excludă cu mare acuratețe prezența singelui din LCR. O mai

mare marjă de siguranță o pot oferi investigațiile moderne (tomografia axială computerizată, tomografia cu emisie de pozitroni, rezonanța magnetică nucleară), care pun în evidență cu mare precizie natura eventual hemoragică a unui deficit motor chiar minor (Buanano, 1986). În ceea ce privește modalitatea de administrare a anticoagulantelor, se recomandă o doză inițială de 50—100 mg (5000—10000 unități) intravenos, continuându-se doza zilnică de 40000 unități. După 7—14 zile se poate continua cu anticoagulante orale (de preferință Warfarină-Cumadin) în doză de 30—60 mg/zi sau Trombostop 8—10 mg/zi inițial, apoi 4—6 mg/zi, cele două anticoagulante (heparina și derivatul cumarinic) trebuind să se suprapună timp de 48 de ore. Controlul timpului de protrombină se face la început zilnic, apoi de 2-3 ori pe săptămână, trebuind să fie menținut la nivelul de 25—30%.

Cînd efectul dorit (scăderea indicelui de protrombină la 25-30%) nu este obținut după 48 de ore, este preferabil să se administreze o doză suplimentară, decît să se crească ușor doza de întreținere. Întotdeauna tratamentul va fi întrerupt în mod progresiv.

Deoarece de multe ori este necesară în completarea tratamentului și administrarea intramusculară a anumitor droguri, este bine ca injectarea să se facă în mușchiul deltoid, unde este ușor de recunoscut un hematom, putîndu-se ușor asigura o compresie. Nu se practică niciodată puncția venei subclaviculare și a arterei brahiale.

Ori de cîte ori există o tendință la sîngerare este necesar să se scadă nivelul anticoagulantelor la o concentrație mai mică și controlînd timpul de protrombină. Dacă însă sîngerarea este masivă, este necesar să se administreze vitamina K (Fitomenadionă) și să se facă (în cazuri grave) transfuzia de sînge.

Este bine știut că anumite droguri potențează acțiunea cumarinicelor: salicilații, fenilbutazona, indometacinul, hormonii tiroidieni, antibioticele, antiagregantele plachetare, clofibratul, sulfamidele, fenitoinul, laxativele, iar altele antagonizează efectul acestora: barbituricele, diureticele, glutetimidă, nortriptilina, rifampicina.

Bymm și colab. (1979) și Hull și colab. (1983) au ajuns la concluzia că administrarea a la longue de heparină subcutanat ar avea aceleași efecte ca și anticoagulantele orale. O terapie alternativă a cumarinicelor pare a fi dextranul (Salzman și Hirsh, 1982).

Se pare că dihidroergotamina asociată heparinei exercită un efect sinergic (Kakkar și colab., 1986).

Barroucliffe și Thomas (1981) au recomandat terapia de întreținere cu heparină i.v. în doze de 1 U./kg/oră (Fraxiparine, Lovenox).

Hrek și colab. (1986) recomandă folosirea heparinei profilactic și după intervenții chirurgicale pe creier.

B Atacurile ischemice în evoluție (progresive sau regresive) specifice stenozelor carotidiene.

Există în prezent două studii randomizate care au evaluat eficacitatea anticoagulantelor în acest tip de afecțiune vasculară cerebrală (Baker și colab., 1962; Carter, 1961). Analiza rezultatelor acestor studii, dar și ale altora (Weksler și colab., 1983; Millikan, 1971; Millikan și McDowell, 1981) a sugerat un efect benefic al anticoagulantelor în prevenirea progresării deficitelor neurologice la acești pacienți. Tratamentul se face în

faza acută cu heparină i.v. (timp de 1—3 săptămîni), continuîndu-se cu preparate perorale, minimum un an. Se consideră (Popoviciu și Pascu, 1984) că un tratament anticoagulant bine condus, sub control riguros al testelor de coagulare poate preveni evoluția unui astfel de atac spre un infarct cerebral. Côté și Mohr (1986) și Buomano (1986) au recomandat ca înaintea începerii tratamentului anticoagulant să se practice o tomografie axială computerizată, pentru a exclude o leziune hemoragică cerebrală.

Dacă atacul ischemic în evoluție are, sub tratament anticoagulant, tendința de a progresa, se impune întreruperea progresivă a tratamentului pentru evitarea unui rebond de hipercoagulabilitate. Riscul de apariție a complicațiilor hemoragice intracerebrale este mai mare la bolnavii hipertensivi și la cazurile tratate mai mult de 18 luni.

C. Atacurile ischemice complete (infarctele cerebrale)

În aceste accidente vasculare există o cvasiunanimitate de păreri în ceea ce privește lipsa de eficacitate și chiar pericolul folosirii anticoagulantelor.

Studiile randomizate efectuate de Baker (1961), Hill (1962) și Enger (1965) au demonstrat că anticoagulantele nu oferă nici o protecție pacienților cu acest tip de accident vascular, mărind chiar riscul hemoragic secundar. Creșterea mortalității în grupa tratată cu anticoagulante raportată de Fisher (1961) și de Enger și Boysen (1965) este datorată folosirii anticoagulantelor la pacienți prezentînd accidente cerebrale hemoragice, diagnosticate, însă, ca ischemice. Studii mai noi (Link și colab., 1979; Maragall și colab., 1984) notează totuși efecte favorabile ale tratamentului anticoagulant la cazuri cu infarctele cerebrale bine selecționate din sistemul carotidian. După Côté și Mohr (1986), rezultatele nefavorabile ale terapiei anticoagulante în infarctele cerebrale, raportate în studiile mai vechi sînt datorate lipsei unor investigații de mare acuratețe (în special T.A.C.) în depistarea naturii hemoragice a accidentelor vasculare.

Maragall (1984) recomandă folosirea anticoagulantelor la pacienți bine selecționați, la care imobilizarea prelungită favorizează dezvoltarea unui tromboembolism venos.

II. Accidentele vasculare cerebrale de origine embolică

Pacienții prezentînd un atac ischemic cu o sursă cardiacă emboligenă beneficiază în primul rînd de protecție prin folosirea anticoagulantelor pe termen lung.

Easton și Sherman (1984) au arătat o reducere de 20% a incidenței emboliilor sistemice cu sursă cardiacă reumatismală prin folosirea anticoagulantelor. S-a descris de asemenea același efect protector în perioada acută a infarctului miocardic, unde incidența accidentelor embolice poate fi redusă la mai puțin de 25% din incidența obișnuită.

Studiul Framingham a demonstrat o semnificativă asociație între prezența unei fibrilații atriale și AVC ischemice. Se pare că prezența unei fibrilații mărește de peste 5 ori riscul de a suferi un accident cerebral embolic. Adăugarea unei valvulopatii la o fibrilație atrială mărește de 17 ori riscul de AVC ischemic, față de alte situații (Wolf și colab., 1978).

Fields și colab. (1981) și *Natali* (1986) au demonstrat că 46% din pacienții avînd un accident vascular ischemic au prezentat în antecedente un atac ischemic tranzitoriu, iar dintre bolile asociate, coronaropatia dă o mortalitate de 45%, hipertensiunea 36%, diabetul 30%. *Côté* și *Mohr* (1986) recomandă tratamentul cu anticoagulante numai la pacienții cu risc emboligen crescut, incluzînd în această categorie bolnavii cu maladii cardiace reumatismale, cu atingere valvulară importantă și cu fibrilație atrială. Această atitudine este motivată în mare parte de faptul că un infarct cerebral constituit, de natură embolică, devine mult mai frecvent hemoragic decît cel de natură trombotică. Un alt grup de bolnavi la care indicația de folosire a anticoagulantelor este certă, este al celor cu infarct miocardic acut de tip transmural și cu localizare apicală sau anterioară, la care riscul de formare a trombusurilor murale este cel mai mare.

Deși nici un studiu nu a demonstrat utilitatea anticoagulantelor la cazurile cu fibrilație atrială, fără maladie valvulară, totuși se recomandă folosirea profilactică, timp îndelungat a anticoagulantelor, mai ales dacă bolnavii au în antecedente un AIT sau un AVC ischemic lejer.

Villaneuva și *Gimenez-Roldan* (1987) recomandă folosirea medicației anticoagulante în tratamentul embolismului cerebral cardiogenic în următoarele situații patologice: 1. boală cardiacă reumatică, cu sau fără fibrilație atrială; 2. fibrilație atrială paroxistică sau cronică; 3. cardiomiopatie hipertrofică; 4. infarct miocardic acut, cu evidențierea de tromb mural; 5. anevrism ventricular; 6. proteză valvulară cardiacă. Aceiași autori contraindică medicația anticoagulantă în embolismul cerebral cardiogen, în următoarele situații patologice: 1. demonstrarea unei componente hemoragice a infarctului cerebral prin TAC; 2. suspiciunea clinică de infarct extins (hemiplegie completă); 3. hipertensiune arterială necontrolabilă; 4. embolie septică; 5. embolie cerebrală în caz de mixom atrial sau endocardită marasmatică; 6. alte cauze (ulcer peptic activ, diateze hemoragice, hemopatii grave, iminență de avort).

Caplan (1986), *Ruff* (1981) și *Nuñez* și colab. (1987) recomandă următoarele atitudini în tratamentul cu anticoagulante al embolismului cerebral cardiogenic: după evaluarea contraindicațiilor sus-citate se trece (dacă este nevoie) la normalizarea presiunii arteriale, în așa fel încît valorile sale să nu depășească 160/100 mm Hg; se determină cu precizie timpul parțial de activare a tromboplastinei și timpul de protrombină. Tendința actuală este de a institui tratamentul anticoagulant după 3 zile de la ictus în caz de embolie cerebrală într-o cardiopatie valvulară reumaticală și după 7 zile de la ictus, în infarctele extinse. Tratamentul cu heparină se face prin perfuzie continuă, timp de 15 zile, după care se trece la anticoagulante orale, 3 pînă la 7 zile tratamentul fiind mixt (heparină+anticoagulante orale). Puncția lombară se face numai la interval de cel puțin 1 oră de la administrarea heparinei. Se menține tratamentul anticoagulant, atît timp cît persistă cauza emboliei cerebrale.

Bibliografie selectivă

1. *Blomback B., Blomback M., Hessel B.*: Nature (1967), 215, 1445; 2. *Baker R.N., Broward J.A., Fang H.C., Fisher C.M., Grach S.N., Heymann A.*: Neurology (1962) 12, 823; 3. *Barrowcliffe I. W., Johnson E.A., Thomas*

D.: Brit. Med. Bull. (1978) 34, 143; 4. *Bymm L.J., Wilson J.E.*: Am. J. Med. (1979) 67, 553; 5. *Côté R., Mohr G.*: Union Med. Can. (1986) 115, 248; 6. *Genton E.*: Am. Intern. Med. (1974) 80, 77; 7. *Grach S.N., Hejmann A.*: Neurology (1962) 23, 1453; 8. *Johnson E.H., Mulloy B.*: Carbohydr. Res. (1976) 51, 119; 9. *Köhler M., Hellstern P., Miyashita C., Heiden M., Pindur G., Wenzel E.*: Haemostasis (1988) 18, (12), 100; 10. *Maragall S., Labal F., Monteagudo J.*: Med. Clin. (Barc), (1984), 82, 410; 11. *Ofosu F.A., Blajcham M.H., Mody G.J., Smith L.M., Buchanan M.R., Hirsh J.*: Br. J. Haemat. (1985) 60, 695; 12. *Ollson J.E., Brechter C., Backlund H., Krook H., Miller R., Nitelius E.*: Anticoagulant VS-i platelet therapy as prophylaxis against cerebral infraction, Stroke, 1980,4; 13. *O'Reilley R.A.*: Anticoagulant, antithrombotic and trombolitic drugs. In Goodman and Gilman's-The pharmacological Basis of therapeutics, Ed. Mac Millian, 1980; 14. *Pearce J.M.S., Gubaaj S.S., Walton J.*: Lancet (1965) 1, 6; 15. *Salzman E.W., Deikin D., Shapiro M.R., Rosemberg R.D.*: Control of heparin therapy, Londres, New York, San Francisco, Academic Press, 1976; 201; 16. *Salzman E.W., Rosemberg R.D., Smith M.H., Lindon J.N., Favreau L.*: J. Clinic. Invest. (1980), 5, 64; 17. *Samama M.*: La Presse Medicale (1986), 15, 1631; 18. *Samama M., Desnoyers P.*: Gazette Medicale (1988) 95, 31; 19. *Stroescu V.*: Bazele farmacologice ale practicii medicale, Vol. I, Ed. Medicală București 1984; 20. *Villanueva J.A., Nuñez A.G., Giménez-Roldan:* Med. Clin. (Barc), (1987) 89, 203; 21. *Weiss H.*: N. Engl. J. Med., (1975) 293, 531; 22. *Wessler S., Gitel S.*: Control of heparin therapy, in Speat Th. H. (ed), Progress in haemostasis and thrombosis, New York, Grune and Stratton, 1976, 3, 311.

