

EFFECTUL TRATAMENTULUI CU CLOFIBRAT ASUPRA ACTIVITĂȚII FACTORULUI 4 TROMBOCITAR ÎNAINTE ȘI DUPĂ ÎNCĂRCAREA CU LIPIDE

dr. C. Ducea, dr. I. Kifor, dr. Eva Kótay, M. Ilca

Efectul Clofibratului se extinde asupra mai multor procese biochimice și fiziologice. Intervine în metabolismul lipidelor (5, 7, 8, 9, 12, 14, 17, 20, 21), facilitează efectul tiroxinei, al hormonului antidiuretic și al insulinei în condiții patologice (14). Modifică echilibrul sistemului de coagulare, reduce cantitatea necesară de medicamente administrate în scopul prevenirii trombozelor (11, 18).

Clofibratul s-a dovedit a fi eficient în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare, independent dacă se modifică sau nu lipemia și este mai puțin eficient în cea secundară, chiar dacă a scăzut lipemia (23, 24). Avînd în vedere efectele multiple ale Clofibratului și particularitatea eficienței privind prevenirea bolilor și complicațiilor cardiovasculare, în cadrul unor investigații mai ample, am studiat efectul tratamentului cu Clofibrat asupra trombozelor. În lucrarea de față sînt prezentate datele obținute cu privire la efectul Clofibratului asupra activității factorului 4 trombocitar, care, după cum s-a dovedit în ultimul timp, aparține proteinelor bazice trombocitare cu un rol deosebit de important în aterogeneză.

Material și metodă

La un număr de 21 de bolnavi cu cardiopatie ischemică s-a administrat Clofibrat 3 g pe zi, timp de 8 zile. Înainte și după tratament, s-a prac-

ticat testul de încărcare cu lipide, administrându-se bolnavilor un prinz conținând 50 g unt, 80 g smântână, 100 g pâine și ceai. Înainte și la o oră după prinz, s-a recoltat sânge, din care s-au izolat trombocitele pentru testări biochimice. Trombocitele s-au omogenizat cu Triton X 100 0,1%, după care concentrația omogenizatului s-a adus la o valoare de 0,5% de proteine. Activitatea factorului 4 trombocitar s-a determinat cu metoda lui Raby.

Rezultate și discuții

Rezultatele obținute sint prezentate în fig. nr. 1 și indică următoarele aspecte:

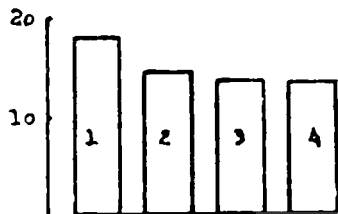


Fig. nr. 1: Efectul tratamentului cu Clofibrat asupra activității factorului 4 trombocitar. Activitatea factorului înainte (1, 2) și după (3, 4) tratamentul cu Clofibrat, înainte (1, 3) și după (2, 4) încărcarea cu lipide. $t \ 1/3 \ 0.05 > p > 0.025$

Activitatea factorului 4 trombocitar prezintă o diminuare statistic semnificativă după un tratament de 8 zile cu Clofibrat (fig. nr. 1). Încărcarea cu lipide, care conțin cantități mai mari de acizi grași cu număr mediu de atomi de carbon, declanșează o degranulare trombocitară. În consecință, la o oră după consumarea lipidelor, trombocitele circulante prezintă o activitate scăzută, a componentilor trombocitari care se eliberează din ele în cadrul reacției de degranulare (factor 4 trombocitar, factor 3 trombocitar, fosfataza acidă, inhibitorul trombocitar al tripsinei ș.a.). După cum am arătat în alte lucrări (4a, 4b), în asemenea condiții în singele circulant apar cantități crescute de monomeri de fibrină, indicind o coagulare intravasculară diseminată, decelabilă prin teste de laborator.

După tratamentul cu Clofibrat, ingerarea lipidelor nu mai este urmată de reacția de degranulare de aceeași intensitate (fig. nr. 1), indicind un răspuns mai atenuat la acțiunea factorului de risc hiperlipemic.

Diminuarea activității factorului 4 trombocitar și reacția mai atenuată după tratamentul cu Clofibrat, pot fi interpretate numai în lumina datelor privind rolul acestui factor în diferite procese.

Factorul 4 trombocitar este un component al proteinelor bazice trombocitare și apare în cantități mici în fracțiunea citomembranelor; o treime din activitatea totală a factorului apare în fracțiunea solubilă, iar două treimi apar în fracțiunea granulelor, mai cu seamă a celor dense, care conțin și factor 3, respectiv adeninnucleotide (2). Un număr de 10^7 trombocite neutralizează 0,02—0,04 U heparină, iar omogenizatul trombocitar 0,06 U, ceea ce dovedește că în cursul degranulării trombocitelor nu se eliberează în întregime acest factor (6). Proteine bazice similare, cu efect antiheparinic, se mai eliberează și din alte celule, din hematii și din lizozomii granulocitelor neutrofile (13).

Eliberarea factorului 4 trombocitar se realizează în cursul degranulării trombocitelor (4).

Factorul 4 trombocitar neutralizează efectul heparinei atât în reacția

de transformare a fibrinogenului în fibrină, cit și în acțiunea hipolipemiantă. Proteinele bazice trombocitare, care au și o activitate antiheparinică, localizate în granulele trombocitelor, măresc permeabilitatea vasculară în mod bifazic. Efectul acut, care apare la 15', poate fi blocat prin antihistaminice. În acest caz, apare un edem perivascular și dilatarea venulelor. Efectul tardiv, apărut după 3 ore, nu poate fi blocat prin antihistaminice. Reacția tisulară se caracterizează printr-o infiltrație leucocitară (10). Aceste date experimentale sugerează că proteinele bazice eliberate din plachetele umane prin degranulare, măresc permeabilitatea membranelor, fapt observat cu regularitate în perimetrul trombilor murali.

Aceste proteine bazice trombocitare determină degranularea trombocitelor și granulocitelor bazofile, participă la formarea substanțelor cu efect chemotactic în țesuturile în care s-a declanșat degranularea (3).

Proteinele bazice joacă un rol important în agregarea plachetară (15), producând modificări importante ale sarcinilor electrice ale membranei celulare (19).

Proteinele bazice trombocitare formează complexe macromoleculare nu numai cu heparina, dar și cu lipoproteinele. Dacă aceste complexe se formează în pereții arterelor, se blochează procesul prin care lipoproteinele pătrunse în țesuturile subendoteliale sînt drenate în spre căile limfatice, contribuind astfel la acumularea cantităților crescute de lipide în aceste zone ale pereților arteriali (16).

O altă acțiune importantă a proteinelor bazice lizozomiale ar fi declanșarea migrării și proliferării sub endoteliu a celulelor musculare netede, proces, care în lumina datelor mai recente joacă un rol central în formarea plăcilor aterosclerotice (13 a).

Avînd în vedere aceste efecte complexe ale proteinelor bazice trombocitare localizate în granulele trombocitelor, se explică efectul favorabil al diferitelor medicamente asupra proceselor declanșate și susținute de ele. Blocarea eliberării proteinelor bazice trombocitare de către aspirină, sau diminuarea cantității existente în trombocite de către Clofibrat, are în fond aceleași consecințe asupra unor procese care au loc în sângele circulant sau în pereții arterelor.

Din cercetările noastre reiese că tratamentul cu Clofibrat nu produce numai o diminuare a cantității de factor 4 trombocitar, ci determină o schimbare a reactivității trombocitelor la acțiunea factorului de risc, care este hiperlipemia.

Sosit la redacție: 3 octombrie 1977.

Bibliografie

1. Chmielewsky J., Farbiszewsky R.: *Thrombosis Diath. Haemorrh.* (1970), 24, 1 2, 203; 2. Day H. I., Stormorken H.: *Scand. J. Haemat.* (1973), 10 4, 254; 3. Deykin, D.: *New Engl. J. Med.* (1974), 290, 144; 4. Farbiszewsky R., Niewiarowski S., Worowszky K., Lipinski B.: *Thrombosis Diath. Haemorrh.* (1968), 19, 3 4, 578; 5. Fehér J., Bihari-Varga M., Varsányi M., Gerő S.: *Brit. J. Exp. Path.* (1972) 53 5, 509; 6. Fischer M., Deutsch E.: in R. Marx: *Der Thrombozyt*, J. F. Lehmanns Verlag, München, 1969; 7. Godman J. S., Noble R. P., Dell R. B.: *J. Clin. Invest.* (1973).

52;10, 2646; 8. Honey C. J., Margolis S.: *Atherosclerosis* (1974), 19/3, 381; 9. Müller G.: *Dtsch. Gesundheitswesen* (1973), 28, 35; 10. Nachman R. L., Weksler B., Terris B.: *J. Clin. Invest.* (1972), 51 3, 549; 11. Ogston D., Bennett N. B., Crawford G.P.M., Douglas A. S.: *Atherosclerosis* (1972), 16/2, 273; 12. Pertsemlidis D., Panveliwalla D., Ahrens Jr. E. H.: *Gastroent.* (1974), 66, 4; 13. Poplawski A., Prokopowicz J., Niewiarowski S.: *Thrombos. Diath. Haemorrh.* (1969), 21 1, 170; 13 a. Ross R., Glomset J., Harker L.: *Amer. J. Pathol.* (1977), 86, 3, 675; 14. Schettler F. G.: in *Atherosclerosis*, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam—London—New York, 1969, 15. Schneider W., Kubler W., Gross R.: *Thrombosis Diath. Haemorrh.* (1968), 20 3—4, 314; 16. Skrzydlewski Z., Worowski K.: *Bull. Acad. Sci. Pol.* (1977), Cl. VI, XXV, 2, 71; 17. Sodhi H. S., Kudchodkan B. J., Horlick L.: *Atherosclerosis* (1973), 17 1,1; 18. Spreafico P. L., Frandoli G., Turazza G.: *Arzneimittel Forsch.* (1973), 23/2, 236; 19. Thomson J. M.: in *A Practical Guide to Blood Coagulation and Hemostasis*. J. A. Churchill, London, 1970, 23; 20. Wolfram G.: *Münch. Med. Wschr.* (1973) 115 15, 675; 21. Yeshurun D., Gotto A. M.: *Amer. J. Med.* (1976), 60, 379; 22. Yousseff A. H.: *Brit. Med. J.* (1969), 3 5667, 394; 23. Schettler G.: *Triangle* (1976). 15, 2/3, 37.

EFFECT OF CLOFIBRATE TREATMENT ON THE ACTIVITY OF THROMBOCYTE FACTOR 4 BEFORE AND AFTER INDUCED ALIMENTARY LIPAEMIA

In 21 ischaemic cardiopathy cases, a study was made regarding the effect of Clofibrate treatment (3 g daily, for 8 days) on the activity of thrombocyte factor 4, as well as on the modification of thrombocyte reactivity in the lipid tolerance test. During Clofibrate treatment, the activity of thrombocyte factor 4 is reduced significantly from the statistical point of view in the thrombocytes ($0.05 > p > 0.025$). The reaction of factor 4 release induced by lipid ingestion is more attenuated after Clofibrate treatment.