

TRATAMENTUL ANTIAGREGANT TROMBOCITAR IN BOLILE CEREBROVASCULARE ISCHEMICE

I. Pascu

În momentul de față sînt accesibile trei clase de preparate antitrombotice: *antiagregante trombocitare*, *anticoagulante* și *trombolitice*. Argumentul major al aplicării tratamentului antiagregant trombocitar în prevenirea și tratarea bolilor cerebrovasculare ischemice (BCVI) este reprezentat de rolul primordial al aderenței și agregării trombocitelor (TC) în declanșarea trombozei, tromboemboliei și aterosclerozei (1,2).

1. Caracterele trombilor

Trombii sînt compuși din *fibrină* și *celule sangvine*. Proporția diferită de celule din trombi este direct influențată de factorii hemodinamici. Astfel, *trombii arteriali*, formați în condiții de debit sangvin crescut, sînt compuși cu deosebire din *agregate trombocitare* și *filamente de fibrină*, în timp ce *trombii venoși*, apăruiți în condiții de stază, sînt compuși mai ales din *hematii* și *filamente de fibrină*. Structura trombilor suferă schimbări

permanente. *Factorii chemotactici* eliberați din fibrină și din TC agregate atrag *leucocitele* și le încorporează în trombi. TC agregate suferă o autoliză și gradual sînt înlocuite de fibrină, care este și ea apoi distrusă atît de *enzime proteolitice* (eliberate de *leucocite*) cît și de *enzime plasmatiche fibrinolitice*. Trombii arteriali se formează de obicei în segmentele cu debit sanguin modificat, unde lumenul este îngustat sau deformat de plăcile ateromatoase. Cînd trombii sînt numai parțial ocluzivi și debitul sanguin este rapid, ei tind să rămînă *trombi murali* sau să producă *emboli*. În condițiile în care debitul sanguin este lent sau hemodinamica este sever tulburată, trombii acționează fie ca nuclee ale unor *tromboze acute*, fie sînt încorporați în pereții arteriali, inițiind dezvoltarea *plăcilor aterosclerotice*. Tromboza apare atunci cînd se produce un dezechilibru între *factorii trombogenici* (lezarea peretelui vascular, stimularea agregării TC, activarea coagulării singelui, staza sangvină etc.) și *mecanismele trombo rezistente* (proprietățile endoteliului intact, neutralizarea factorilor de activare ai coagulării, sistemul fibrinolitic etc.) în favoarea primilor (3,4).

Afectarea vaselor poate fi determinată de cauze *directe* sau *indirecte* (traumatisme, complexe imune, viruși, stresuri hemodinamice, tabagism, cantități mari de colesterol, enzime eliberate din TC și din leucocite în procese inflamatorii etc). Pierderile de endoteliu creează condiții ca TC și factorii de coagulare plasmatici să intre în contact cu structurile vasculare subendoteliale (colagen etc.). *Leziunile vasculare și perturbarea debitului sanguin*, doi importanți factori care predispun la tromboza arterială, se condiționează reciproc de îndată ce fiecare contribuie la geneza celuilalt. Cînd există alterări ale endoteliului se realizează numai o aderare de TC într-un singur strat, fără să se producă agregate trombocitare sau trombi murali, atîta timp cît debitul sanguin nu este tulburat. Acest fenomen este explicat în parte și de faptul că într-un debit sanguin linear elementele celulare sangvine, inclusiv TC, sînt localizate în axul central al fluxului, acesta fiind separat de suprafața lumenului vascular de un strat de plasmă fără celule. Dacă, pe lângă leziunea endotelială, există și debit sanguin tulburat, TC aderă definitiv de peretele vascular, se agregă și formează mici trombi murali care sînt stabiliizați de fibrină (5,6).

2. Structura și funcțiile trombocitelor

TC sînt celule sangvine anucleate provenite din megacariocite, de formă discală și cu dimensiuni de 3-5 μ . În condiții normale, singele conține 150 000 — 400 000 TC/mm³. Aproximativ 80% din totalul TC se găsesc în compartimentul intravascular, iar restul se află în splină unde se produce liza lor. Timpul de supraviețuire a TC este de 8 — 12 zile.

În TC se disting două porțiuni: *hialomerul* (zona periferică, hialină) și *granulomerul* (zona centrală, granulată). *Membrana* TC este trilamenară și cu structură glicoproteinică, pe suprafața căreia se găsesc numeroși *receptori specifici*, prin care se asigură aderarea diferiților compuși (colagen, trombină, tromboxan A₂, serotonină, adrenalină, acid adenzin-difosforic, factor von Willebrand, fibrinogen etc.), inițiindu-se astfel, declanșarea sau modularea activității TC. În afara membranei se găsește învelișul de suprafață, format din glicoproteine și mucopolizaharide cu rol în procesul de adeziune. *Citoscheletul* este format din microtubuli și microfilamente (cu conținut de actomiozină), ambele cu rol în modificarea for-

mei TC și în procesul de secreție. Microtubulii conțin trombostenină și, în anumite condiții, se pot transforma în microfilamente. În granulomer s-au descris trei tipuri de granule: a) *granule dense* care conțin serotonină, acid adenozinodifosforic (ADP), acid adenozinotrifosforic (ATP) și calciu; b) *granule alfa* care conțin factori trombocitari, beta-tromboglobulină, factor de creștere, fibronectină, trombospondină, factor von Willebrand și fibrinogen; c) *granule lizosomiale* care conțin fosfatază, beta-glucuronidază și sulfatază. TC conțin, de asemenea, particule de glicogen pentru metabolismul energetic intracelular.

Funcția principală a TC este *participarea* lor la mecanismele hemostazei primare. Diferitele etape în formarea trombusului aib trombocitar (aderarea, secreția, agregarea și facilitarea coagulării), pot fi privite ca etape ale unui răspuns de bază al TC. Cînd TC primește un stimul puternic el trece prin toate etapele secvenței. Dacă stimulul nu este destul de puternic pentru a condiționa TC să parcurgă întreaga secvență, procesul se „oprește” la o anumită etapă. Stimulii funcției TC pot fi „slabi” (ADP, adrenalina, serotonina) și „puternici” (trombina, colagenul, acizii grași, endotoxinele, virusurile, și complexe antigeni-anticorpi). În plus, TC participă la: a) *refacerea* leziunilor peretelui vascular; b) *inițierea* procesului de trombogeneză și aterogeneză; c) *transportarea* unor substanțe vasoactive — serotonină, catecolamine etc.); d) *fagocitarea* picăturilor de lipide, a virusurilor, a bacteriilor, a complexelor imune; e) *desfășurarea* proceselor inflamatoare și a reacțiilor imunologice — factori de permeabilitate, factori bactericizi, factori chemotactici (7,8).

3. Rolul trombocitelor în trombogeneză

Expunerea TC la diverși stimuli determină *activarea* și implicit *participarea* lor la un număr de interacții, cu rol fundamental în trombogeneză. Cele mai importante sînt: a) *reacția de aderare*; b) *reacția de secreție*; c) *reacția de agregare*; d) *reacția de facilitare a coagulării*

Reacția de aderare. Cînd endoteliul vascular este lezat, TC aderă la colagenul subendotelial. Acest fenomen reprezintă treapta inițială a formării cheagului hemostatic trombocitar. Aderarea TC necesită prezența *factorului von Willebrand*. Acesta este o proteină care se găsește în plasmă, endoteliu și TC sub forma unui complex cu factorul VIII (VIII/FrW) și se poate lega atât de colagen, cît și de receptorii glicoproteicici de pe membrana TC. Aderarea TC la colagen determină activarea TC și declanșarea unei cascade de reacții (9—11).

Reacția de secreție. Stimulii care activează TC determină pătrunderea calciului din exterior și din vezicule în citoplasmă. Creșterea concentrației calciului citoplasmatic declanșează procesul de secreție a conținutului granulelor din TC. Dacă stimulii sînt slabi se secretă numai conținutul granulelor dense, iar dacă stimulii sînt puternici se elimină și conținutul granulelor alfa. ADP-ul secretat din granulele dense joacă unul din cele mai importante roluri în amplificarea activității trombocitare prin recrutarea de noi TC în formarea agregatelor. ADP-ul acționează ca agent agregant primar și, în plus, accentuează efectele agregante ale trombinei și colagenului (12-14).

Reacția de agregare. Creșterea concentrației de calciu în citoplasmă determină schimbarea formei TC prin inițierea contractiei actomiozinei

conținută în sistemul contractil și apariția consecutivă a pseudopodelor. În ciuda modificărilor morfologice profunde, schimbarea formei TC este complet reversibilă dacă stimulii sînt slabi. Trombina, ADP-ul, colagenul și adrenalina extratrombocitare, cit și ADP-ul, tromboxanul A_2 și serotonina secretate de TC induc agregarea acestora. Procesul de agregare este facilitat de apariția pseudopodelor și de formarea prin intermediul receptorilor glicoproteicici, a unui complex membrană/fibrinogen (fenomen dependent de ionii de calciu). Reacția de adeziune intertrombocitară implică și prezența fibronectinei și trombospondinei eliberate de TC (15-17).

Tromboxanul A_2 (TXA₂) este produsul final al sintezei de prostaglandine (PG) din TC și unul din cei mai importanți factori agreganți trombocitari și vasoconstrictori. Creșterea concentrației ionilor de calciu în citoplasmă determină activarea fosfolipazei, care separă *acidul arahidonic* din fosfolipidele membranei TC. Apoi, acidul arahidonic este oxidat de către *ciclooxigenază* în compuși *endoperoxidici* (PGG₂ și PGH₂), care sînt intermediari nestabili în metabolismul PG. Astfel, PGH₂ sub acțiunea *tromboxan-sintetazei* se transformă în TXA₂. Acesta este eliminat imediat după sinteză și apoi convertit în TXB₂, un produs mai stabil și relativ inactiv. Pe membranele TC există receptori pentru TXA₂. Legarea TXA₂ de receptori determină reducerea intracelulară a acidului adenozinmonofosforic ciclic (AMPC), proces prin care se induce recrutarea de TC pentru agregarea lor (18-21).

Prostaciclina (PGI₂), unul din produșii de bază ai sintezei de PG din endoteliul vascular, este un puternic antiagregant și vasodilatator. PGI₂ ia naștere din produșii endoperoxidici sub acțiunea *prostaciclin-sintetazei*. Efectul antiagregant al PGI₂ se realizează prin legarea de receptori săi specifici de pe membranele TC, cu apariția consecutivă a următoarelor procese: a) *stimularea* adeniliciclazei și *inhibarea* fosfodiesterazei, cu creșterea consecutivă a AMPC; b) *inhibarea* fosfolipazei și ciclooxigenazei trombocitare; c) *accentuarea* recaptării și incorporării calciului în granulele dense din TC. Reglarea sintezei de PGI₂ de către peretele vascular nu este încă suficient cunoscută. Se consideră că acumularea de AMPc în celule endoteliale determinată de PGI₂ acționează ca un mecanism de tip „feedback negativ” în controlul producerii locale de noi cantități de PGI₂. S-a raportat, în plus, că în anumite condiții, compușii endoperoxidici din TC eliberați în timpul agregării acestora, pot deveni substrat pentru sinteza de PGI₂ din endoteliu. Pe de altă parte, s-a demonstrat că factorul de creștere conținut în granulele TC și eliberat în timpul formării cheagului stimulează sinteza de PGI₂ în celulele endoteliului și musculaturii netede. Faptul că PGI₂ inhibă agregarea TC (interacțiunea TC-TC) la concentrații mult mai mici decît cele necesare inhibării procesului de aderență a TC (interacțiunea TC-colagen) sugerează că această PG permite TC să intre în contact cu peretele vascular lezat, însă previne, în același timp, formarea trombilor. Astfel, PGI₂ nu împiedică abilitatea TC să participe la repararea pereților vasculari lezați (22-24).

Toți agoniștii care induc agregarea TC inițiază acest proces prin mobilizarea ionilor de calciu. Mecanismul responsabil pentru eliberarea ionilor de calciu este incert, însă recaptarea lor în sistemul tubular dens al TC este dependent de AMPC. Creșterea nivelului de AMPC reduce efectul de mobilizare a ionilor de calciu indus de agoniștii agregării TC. Agenții care

determină creșterea nivelului de AMPc inhibă și reacția de secreție a TC (20; 25; 26).

În esență, etapele de desfășurare ale aderenței și agregării TC pot fi astfel sistematizate: a) *interacțiunea* dintre stimuli (colagen, trombină) și complexul fibrinogen-factor VIII/factor von Willebrand la nivelul receptorilor membranei TC; b) *activarea* citoscheletului și inițierea schimbării formei TC prin acțiunea ionilor de Ca asupra actomiozinei; c) *declanșarea* procesului de producere a TXA_2 din fosfolipide pe calea acidului arahidonic prin activarea fosfolipazei de către ionii de Ca; d) *inițierea* procesului de secreție prin acțiunea TXA_2 și a ionilor de Ca asupra granulelor TC; e) *întreținerea* procesului de agregare trombocitară prin acțiunea ADP-ului secretat de TC.

Reacția de facilitare a coagulării. TC contribuie la hemostază prin formarea de nuclee trombocitare și prin inițierea coagulării sanguine. Formarea unui nucleu trombocitar hemostatic începe la nivelul endoteliului vascular după 1-2 secunde de la producerea leziunii. TC se leagă de fibrele de colagen, își schimbă forma și se dispune într-un singur strat. TC adiționale sînt activate de trombina din plasmă pe de o parte și de ADP și TXA_2 : eliberate de TC în momentul activării lor de către colagen, pe de altă parte. TC pot fi stimulate și de un factor activator, o moleculă fosfolipidică produsă de leucocite și macrofage. Unda agregării secundare astfel rezultate lărgeste nucleul de TC prin încapsularea acestuia într-o plasă de fibrină. Secvența de schimbare a formei urmată de agregare și secreție este cunoscută sub denumirea de *reacția de bază a TC*. La 5 secunde de la leziune se realizează deja o hemostază adecvată (27-31).

Fluiditatea singelui in vivo este menținută de proprietățile trombo-resistente ale endoteliului vascular normal. Pe lângă PGI_2 , celulele endoteliale sintetizează glicosaminoglicani și produși ai procesului de lipooxigenază a acidului arahidonic, care au efecte inhibitoare asupra aderenței TC și asupra coagulării singelui (32-34).

4. Rolul trombocitelor în aterogeneză

Ateroscleroza (AS) este de departe cel mai important factor predispozant al trombozei arteriale. Dezvoltarea AS este determinată de următorii factori mai importanți: a) *lezarea* peretelui arterial; b) *tulburarea* hemodinamicii debitului sangvin; c) *modificarea* compoziției lipidelor plasmatiche; d) *interacțiunea* dintre TC și subendoteliu. Leziunile AS apar cu deosebire în regiunile cu debit tulburat, unde forțele hemodinamice pot focaliza efectele diferiților factori cu acțiune asupra celulelor endoteliale. TC, în contact cu țesutul subendotelial, eliberează factorul de creștere care stimulează proliferarea celulelor musculare netede și migrarea lor dinspre medie spre endoteliu. Timpul de înjumătățire a factorului de creștere derivat din TC este de 2 minute. Paralel, deendotelizarea vaselor determină aderența, eliberarea altor produși trombocitari și în final, agregarea TC. Celule musculare acumulează colesterol intra-și extracelular și se transformă în plăci ateromatoase. Acestea pot să se ulcereze și să creeze o importantă suprafață trombogenică. Compușii peroxidici ai acizilor grași, prezenți în cantități mari în leziunile aterosclerotice, determină o inhibiție selectivă a sintezei de PGI_2 în peretele vascular afectat. În plus, o dată cu înaintarea în vîrstă, țesutul vascular pierde progresiv capacitatea de

sinteză a PGI_2 . Diminuarea sintezei de PGI_2 în arterele aterosclerotice facilitează, pe calea relației cu TXA_2 , creșterea adezivității și agreabilității trombocitare și implicit apariția proceselor trombotice. În plus, echilibrul PGI_2 - TXA_2 poate fi perturbat prin scăderea sintezei de PGI_2 și creșterea sintezei de TXA_2 induse de: diabet zaharat, lipoproteine cu densitate mică, infarcte miocardice sau cerebrale etc. (1,2,6, 35-37).

5. Tulburările funcțiilor trombocitare în ischemiile cerebrale

În diferite tipuri de ischemii cerebrale acute, inclusiv în atacurile ischemice tranzitorii, au fost evidențiate următoarele tulburări ale funcțiilor TC: a) hiperagregabilitatea și creșterea numărului agregatelor circulante; b) creșterea concentrației factorului 4 în plasmă; c) reducerea duratei de supraviețuire; d) creșterea beta-tromboglobulinei plasmatice (38-42).

6. Preparatele antiagregante trombocitare

Un număr important de preparate inhibă funcțiile TC, însă relativ puține sînt eficiente în doze acceptabile. Ele pot fi astfel clasificate în raport de mecanismul de acțiune:

a) *Inhibitori ai ciclooxigenazei.* Aceste preparate inhibă formarea prostaglandinelor atât a TXA_2 , cît și a PGI_2 . (Ex. aspirina și sulfpirazona).

b) *Inhibitori ai fosfodiesterazei.* Aceste preparate determină creșterea AMPc cu efecte consecutive asupra diferitelor lanțuri ale reactivității TC (Ex.: dipiridamolul).

c) *Inhibitori ai trombaran-sintetazei.* Aceste preparate inhibă specific producerea TXA_2 (Ex.: dezmeగrelul și dazoxibenul).

d) *Antagoniști ai receptorilor TXA_2 .* Aceste preparate blochează receptorii pentru TXA_2 și PGH_2 de pe TC (în studiu).

e) *Cu acțiuni diverse.* În această categorie se includ: PGI_2 , dextranul, ticlopidina, blocantele de calciu, blocantele beta-adrenergice și nitriții.

6. 1. Inhibitori ai ciclooxigenazei

6. 1. 1. Aspirina

Aspirina (ASP) este rapid absorbită din stomac și intestinul superior (în aproximativ 16 minute), realizează concentrații plasmatice maxime la 20 de minute de la ingestie și are un timp de înjumătățire de 15-20 minute. ASP este hidrolizată în acid salicilic de către esteraze care se găsesc în tractul gastrointestinal, în diferite țesuturi și în sânge. ASP poate produce eroziuni gastrice și dispepsie, iar în doze prelungite determină hemoragii digestive. În sânge, ASP prelungeste timpul de sîngerare la voluntari însă nu normalizează timpul de supraviețuire mai scăzut a TC la bolnavii cu afecțiuni tromboembolice, reușind totuși să potențeze acest efect al dipiridamolului. Dozele mari de ASP prelungesc timpul de protrombină, cît și activitatea fibrinolitica a singelui. Experimental, ASP previne tromboza vaselor cu endotelium lezat (43-48).

ASP inhibă oxidarea acidului arahidonic din TC și împiedică transformarea acestuia în compuși endoperoxidici prin acetilarea ciclooxige-

nazei din TC. Pe această cale ASP blochează producerea TXA_2 . Acetilarea ciclooxigenazei de către ASP este ireversibilă, astfel încît efectul acesteia se menține pe toată durata vieții TC. Sinteza PGI_2 din celulele endoteliale este, de asemenea, inhibată de către ASP însă, în comparație cu ceea ce se întîmplă în TC, efectul este de mai scurtă durată și necesită doze ceva mai mari de ASP. Inactivitatea ciclooxigenazei va permite unei cantități mai mari de acid arahidonic să devină substrat pentru lipooxigenază. În doze foarte mari ASP are efecte trombogenice, probabil prin inhibiția sintezei produșilor obținuți prin lipooxigenază în celulele endoteliale (49-53).

Dozele optime antiagregante ale ASP nu sînt încă suficient de bine stabilite. Dacă în primele studii au fost folosite doze de ASP de 1—1,5 g/zi, în cele mai recente s-au folosit doze de ASP de pînă la 330 mg/zi, cu toate că „in vitro“ 50-150 mg/zi sînt suficiente pentru inhibarea cu pre-dilecție a sintezei de TXA_2 . Se admite faptul că „in vivo“ dozele de 500 mg/zi au bune efecte antiagregante și produc reacții secundare minime (54—61).

6. 1. 2. Sulfpirazona

Sulfpirazona (SPZ) este un derivat de fenilbutazonă care se reabsoarbe rapid, atinge concentrația plasmatică în 1—2 ore de la administra-re și are un timp de înjumătățire de 2—3 ore. SPZ prelungește timpul de supraviețuire mult scăzut a TC în unele boli tromboembolice și inhibă ciclooxigenaza. Efectul este cumulativ datorită metabolitului său sulfidic, motiv pentru care se administrează în doze de 2×200 mg/zi. Metabolitul sulfidic inhibă agregarea TC indusă de colagen și trombină, însă nu și cea determinată de ADP. SPZ nu produce prelungirea timpului de sîngere-re, iar efectele secundare sînt minime (62-64).

6. 2. Inhibitori ai fosfodiesterazei

Dipiridamolul (DPR) este un compus piperidinopirimidinic folosit inițial ca vasodilatator. După administrarea orală de DPR în doze terapeutice se obține o concentrație sangvină de 1-3 mmol/l. Calea majoră a metabolismului DPR se desfășoară în ficat, fiind transformat în glucuronid care se elimină prin bilă. Timpul de înjumătățire este de 12 ore. Efectele secundare ale DPR sînt: greață, vărsături, diaree și ocazional, cefalee și vertij. Efectele antiagregante ale DPR se realizează prin: a) inhibiția fosfodiesterazei AMPc din TC; b) blocarea recaptării adenozinei în celulele endoteliale și în TC, cu stimularea consecutivă a adenilciclazei; c) potențarea activității antiagregante a PGI_2 . S-a demonstrat, în plus, efectul sinergic antitrombotic al ASP și DPR (65—68).

6. 3. Inhibitori ai tromboxan-sintetazei

În această categorie intră preparatele care inhibă selectiv producerea de TXA_2 în TC și lasă, în același timp, nealterată sinteza de PGI_2 în perețele vascular. În plus, compușii endoperoxidici care ar fi constituit substratul pentru sinteza TXA_2 sînt „shunt“-ați spre sinteza PGI_2 . În momentul

de față se experimentează doi derivați imidazolici: *dazmegrelul* și *dazoxibenul*. Dazmegrelul a fost utilizat în BCVI, fie singular (doze de 6 mg/Kg), fie în combinație cu ASP (ambele în doze de câte 3 mg/Kg) cu rezultate încurajatoare. Viitorul inhibitorilor de tromboxan-sintetază este incert deoarece s-a dovedit că aceste preparate se elimină rapid, iar producții endoperoxidici apărute în exces au un potențial proagregant. Rezultate promițătoare s-au obținut prin combinarea inhibitorilor selectivi de TXA₂ cu antagoniști ai receptorilor specifici pentru PGH₂ de pe TC (69—74).

6. 4. Alte preparate

Dextranul este un polimer al glucozei cu greutate moleculară medie de 40 000 (Dextran 40) sau de 70 000 (Dextran 70). Dextranul inhibă atât adezivitatea cât și agregabilitatea TC. Perfuzia de dextran poate induce însă și serioase fenomene secundare: reacții alergice, spasme bronșice, su-praincercare vasculară etc. (75-77).

Ticlopidina (derivat piridinic) are următoarele efecte: a) inhibă evident agregarea TC indusă de ADP; b) inhibă moderat agregarea TC indusă de colagen, adrenalină, trombină și serotonină; c) prelungeste timpul de sîngerare; d) blochează reacția de secreție a TC. De subliniat faptul că ticlopidina nu inhibă ciclooxigenaza sau fosfodiesteraza, deci nu interferează sinteza PGI₂ și nici pe cea a TXA₂. Se pare că ticlopidina alterează receptorii glicoproteicini de pe membrana TC. Activitatea antitrombotică este ireversibilă și se menține pe toată durata vieții TC. O doză orală de 500 mg/zi dezvoltă o activitate maximă în 5-8 zile (78-81).

Blocantele de calciu (nifedipina, nimodipina, nicardipina, verapamilul, diltiazemul) pot inhiba transportul de calciu prin membranele TC și pot astfel preveni activarea TC de către substanțele stimulante ale acestora (82-83).

Blocantele beta-adrenergice (propranololul, timololul, metoprololul) inhibă a doua fază a agregării indusă de ADP și alți agenți, probabil prin inhibarea sintezei de TXA₂ (84—86).

Nitriții. Nitroglicerina și dinitritul de isosorbid inhibă „in vitro” agregarea TC atât prin blocarea căii de sinteză a acidului arahidonic, cât și prin stimularea producerii de PGI₂. Efectele antiagregante trombocitare se realizează la concentrații mari, inacceptabile utilizării lor în clinică (87-89).

7. Aspirina în tratamentul bolilor cerebrovasculare ischemice

Studii de mare anvergură au demonstrat utilitatea ASP în prevenirea primară și secundară a BCVI. În primul rînd, este unanim admis că ASP reduce frecvența atacurilor ischemice la pacienții cu stenoze asimptomatice ale arterelor magistrale cu distribuție cerebrală. În acest context s-a stabilit că ASP să fie folosit numai decă stenoza nu depășește 75-80% din lumenul arterial. Peste această limită se recurge la endarterectomie. În al doilea rînd, ASP se folosește și în prevenirea secundară a BCVI prin administrarea sa după atacuri ischemice tranzitorii, atacuri ischemice regresive (reversibile) sau chiar după atacuri ischemice complete.

ENDOTELIU

TROMBOCIT

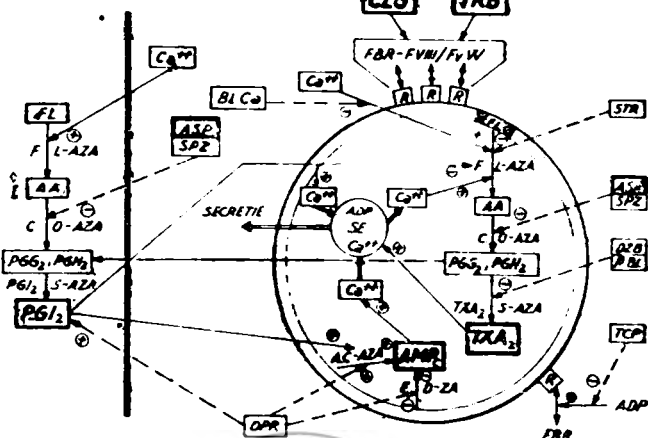


Fig. nr. 1. Modul și locul de acțiune al preparatelor antiagregante trombocitare.

In studiul american au fost urmăriți și tratați cu ASP (2×650 mg/zi) sau cu placebo două categorii de pacienți cu AIT în sistemul carotidian: nechirurgicali și chirurgicali. Analiza rezultatelor din prima categorie după 24 de luni, a indicat o reducere nesemnificativă a infarctelor cerebrale la bolnavii tratați cu ASP. În cea de-a doua categorie au fost incluși pacienți cu AIT cărora li s-au efectuat operații reconstructive ale arterei carotide, după care li s-au administrat fie ASP (2×650 mg/zi), fie placebo. Dacă s-a luat în considerare mortalitatea în general și infarctele cerebrale, rezultatele studiului după 24 de luni nu au evidențiat diferențe statistice semnificative între tratamentul cu ASP și cel cu placebo. Dacă însă s-au eliminat decesele determinate de alte cauze decât infarctele cerebrale, rezultatele la lotul tratat cu ASP au fost semnificativ favorabile față de lotul martor (90;91). Într-un studiu suplimentar, același grup de cercetători a arătat că pacienții cu AIT și leziuni în teritoriul carotidian răspund mai bine la tratamentul cu ASP decât cei fără leziuni sau cu ocluzii. ASP nu are efecte asupra atacurilor ischemice de natură netromboembolică (92).

Studiul canadian a arătat că administrarea timp de 26 luni, de ASP (4×325 mg/zi) la bolnavi cu AIT a redus incidența infarctelor cerebrale și a deceselor la bărbați cu 48%, efectele fiind neglijabile la femei și nule la lotul tratat cu SPZ (93).

Din studiul italian efectuat pe pacienți cu AIT urmăriți 2 ani s-a desprins faptul că atât ASP (2×500 mg/zi) cât și sulfpirazona (2×400 mg/zi) au avut efecte favorabile, cu diferența că beneficiul a fost statistic semnificativ la bărbați pentru ASP și nesemnificativ la femei pentru SPZ (94).

În studiul francez s-a urmărit 3 ani un lot de bolnavi cu AIT sau atacuri ischemice regresive, cărora li s-au administrat ASP (990 mg/zi) sau ASP+DPR (990 mg + 225 mg/zi). Autorii au remarcat efecte favorabile asemănătoare pentru cele două loturi de bolnavi, ceea ce le-a permis să concluzioneze că dipiridamolul nu aduce nici un beneficiu în plus (95). Rezultate similare cu privire la lipsa efectului suplimentar al dipiridamolului în asocieri cu ASP asupra bolnavilor cu AIT au obținut cercetătorii din grupul de studiu americano-canadian (96). S-a dovedit, de asemenea, că ASP influențează favorabil severitatea deficitului neurologic produs de infarctele cerebrale apărute după AIT (97).

În două studii *scandinave*, administrarea ASP în doze de 1—1,5 g nu a avut efecte profilactice la bolnavii cu atacuri ischemice regresive sau complete (98, 99).

În studiul european de prevenire a bolilor cerebrovasculare ischemice s-a putut demonstra că administrarea de 325 mg ASP și 75 mg DPR a avut efecte favorabile semnificative față de placebo după 24 de luni de urmărire atentă a bolnavilor care au avut un eveniment ischemic cerebral (100). Administrarea ASP la pacienții cu AIT sau atacuri ischemice regresive s-a asociat cu o reducere de 18% (semnificativă) a evenimentelor vasculare ischemice cardiace și cerebrale (101). În două studii separate, s-au urmărit efectele administrării ASP la persoane care nu au avut atacuri ischemice cerebrale și/sau miocardice și au remarcat o scădere nesemnificativă a acestora (102, 103).

Într-o *metaanaliză* a 29073 bolnavi cu AIT, infarcte cerebrale și/sau miocardice și angină nestabilă, autorii au remarcat următoarele reduceri semnificative: a) cu 17% a evenimentelor vasculare ischemice (infarcte cerebrale, infarcte miocardice sau morți vasculare); b) cu 32% a infarctelor miocardice nefatale; c) cu 35% a infarctelor cerebrale; d) cu 15% a morților vasculare (104). Un alt grup de cercetători a arătat tot într-o metaanaliză că ASP administrată singură la bolnavii cu AIT, poate să scadă incidența infarctelor cerebrale cu maximum 40% (105).

Deoarece de a fi un panaceu universal, totuși administrarea ASP în doze de 500 mg/zi poate ocupa un loc bine definit în cadrul măsurilor profilactice și terapeutice ale BCVI.

Bibliografie

1. *Mustard J. F. și colab.* în: Coleman R. W. și colab. *Thrombosis and Hemostasis: Basic Principles and Clinical Practice*. J. B. Lippincott. Philadelphia, 1982, 703; 2. *Stemmerman N. B.* în: Coleman R. W. și colab. *Thrombosis and Hemostasis: Basic Principles and Clinical Practice*. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1982, 781; 3. *Moore S.*: *Lab. Invest.* (1973), 29, 478; 4. *Hirsh J., Genton E.* în: Root W. S., Berlin N. I.: *Physiological Pharmacology*, Academic Press, New York, 1974, 99; 5. *Vasiliev J. M., Gelfand I. M.*: *Nature* (1978), 274, 710; 6. *Ross R., Gomset J. A.*: *Atherosclerosis* (1981), 1, 293; 7. *Coliță A.* în: Berceanu S.: *Hematologie clinică*, Ed. Med., București, 1977, 171; 8. *West J. B.*: *Physiological Basis of Medical Practice*, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1984, 409; 9. *Weiss H. J. și colab.*: *J. Lab. Clin. Med.* (1978), 92, 750; 10. *Cazenave*

J. P. *și colab.*: J. Lab. Clin. Med. (1979), 93, 60; 11. *Sakariassen K. S și colab.*: Nature (1979), 279, 636; 12. *Kinlough-Rathbone R. L. și colab.*: Science (1976), 192, 1011; 13. *Kaplan K. L.*: Blood (1979), 53, 604; 14. *Holmsen H.* in: *Coleman R. W. și colab.*, Thrombosis and Hemostasis: Basic Principles and Clinical Practice, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1982, 390; 15. *Packham M. A.*: Thromb. Haemost. (1976), 36, 269; 16. *Bennett J. S. și colab.*: J. Clin. Invest. (1981), 68, 981; 17. *Marcus A. J.* in: *Coleman R. W. și colab.*, Thrombosis and Hemostasis: Basic Principles and Clinical Practice, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1982, 380; 18. *Hamberg M. și colab.*: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1975), 72, 2994; 19. *Holmsen H.*: Thromb. Haemost. (1977), 38, 1030; 20. *Gorman R. R.*: Fed. Proc. (1979), 38, 83; 21. *Schafer A. I. și colab.*: Biol. Chem. (1979), 254, 2914; 22. *Marcus A. J.*: Progr. Hemat. (1979), 11, 146; 23. *Moncada S., Vane J. R.*: Fed. Proc. (1979), 38, 66; 24. *Moncada S.*: Stroke (1983), 14, 157; 25. *Needelman P. și colab.*: Prostaglandins (1980), 19, 165; 26. *Steel M. L., Salzman E. W.* in: *Coleman R. W. și colab.*, Thrombosis and Hemostasis: Basic Principles and Clinical Practice, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1982, 486; 27. *Pettigrew L. C., Wu K. K.* Semin. Neurol (1986), 6, 293; 28. *Majerus P. W., Miletich J. P.*: Annu. Rev. Med. (1978), 29, 41; 29. *Kao K. J. și colab.*: J. Clin. Invest. (1979), 63, 656; 30. *Kane W. H. și colab.*: J. Biol. Chem. (1980), 255, 1170; 31. *Walsh P. N.* in: *Coleman R. W. și colab.*, Thrombosis and Hemostasis: Basic Principles and Clinical Practice, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1982, 460; 32. *Charonis A. S. și colab.*: Microvasc. Res. (1983), 26, 108; 33. *Williams M. P. și colab.*: Biochem. Biophys. Acta (1983), 756, 83; 34. *Winterbourne D. J. și colab.*: Eur. J. Biochem. (1983), 135, 271; 35. *Nakano J. și colab.*: Atherosclerosis (1982), 44, 339; 36. *Bowen-Pope D. F. și colab.*: Blood (1984), 64, 458; 37. *Ross R.*: N. Engl. J. Med. (1986), 314, 488; 38. *Wu K. K., Hoak J. C.*: Stroke (1975), 6, 521; 39. *Dougherty J. H. și colab.*: Lancet (1977), 1, 821; 40. *Bansal B. C. și colab.*: Stroke (1978), 9, 137; 41. *De Marinis M. și colab.*: Ital. J. Neurol. Sci. (1980), 1, 163; 42. *Shah A. B. și colab.*: Stroke (1985), 16, 643; 43. *Rowland M. și colab.*: J. Pharm. Sci. (1972), 61, 379; 44. *Moschos C. B. și colab.*: Amer. Heart J. (1973), 86, 61; 45. *Bick R. L. și colab.*: Amer. J. Clin. Pathol. (1976), 65, 69; 46. *Loew D. și colab.*: Thromb. Res. (1977), 11, 81; 47. *Buchanan M. R. și colab.*: Clin. Rheum. Dis. (1977), 5, 499; 48. *Orton D. și colab.*: Br. J. Clin. Pharmacol. (1979), 7, 410; 49. *Roth G. J., Majerus P. W.*: J. Clin. Invest. (1975), 56, 624; 50. *Packham M. A. și colab.* in: *Silver M. J. și colab.*: Prostaglandins in Hematology, Spectrum Publ. Inc., 1977, 247; 51. *Burch J. W. și colab.*: J. Clin. Invest. (1978), 61, 314; 52. *Buchanan M. R. și colab.*: J. Clin. Invest. (1981), 67, 403; 53. *Zimmerman R. și colab.*: Thromb. Res. (1979), 16, 843; 54. *Fields W. S. și colab.*: Stroke (1977), 8, 301; 55. *Masotti G. și colab.*: Lancet (1979), 2, 1213; 56. *Preston F. E. și colab.*: N. Engl. J. Med. (1981), 304, 76; 57. *Patriganani P. și colab.*: J. Clin. Invest. (1982), 69, 1366; 58. *Svensson J., Samuelsson K.*: Thromb. Res. (1983), 31, 499; 59. *Thiessen J. J.*: Thromb. Res. (1983), suppl. IV, 105; 60. *Boysen G. și colab.*: Stroke (1984), 15, 241; 61. *Lee T. K. și colab.*: Stroke (1988), 19, 566; 62. *Buchanan M. R. și colab.*: Thromb. Res. (1978), 13, 883; 63. *Steele P. și colab.*: Stroke (1977), 8, 396; 64. *Hladovec J.*: Thromb. Haemost. (1979), 41, 774; 65. *Honour A. J. și colab.*: Br. J. Exp. Pathol. (1977), 58, 268; 66. *Diminno G. și colab.*: Lancet (1978), 2, 1258; 67. *Gro-*

ves H. M. și colab.: Fed. Proc. (1978), 37, 260; 68. Moncada S., Korburt R.: Lancet (1978), 1, 1286; 69. Moncada S. și colab.: Prostaglandins (1977), 13, 611; 70. Vermeylen J. și colab.: Lancet (1981), 1, 1073; 71. Defreyn G. și colab.: Thromb. Res. (1982), 26, 389; 72. Randall M. J. și colab.: Thromb. Res. (1982), 28, 607; 73. Fisher M. și colab.: Stroke (1984), 15, 813; 74. Kaplan S. și colab.: Stroke (1986), 17, 450; 75. Bennett P. N. și colab.: Lancet (1966), 2, 1001; 76. Bygdeman S., Eliasson R.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. (1967), 20, 17; 77. Weiss H. J.: J. Lab. Clin. Med. (1967), 69, 37; 78. Bruno J. J., Molony B. A. în: Scriabine A.: New Drug Annual, vol. 1, Raven Press, New York, 1983, 295; 79. Panak E. și colab.: Haemostasis (1983), 13, suppl. 1, 1; 80. Saltiel R., Ward A.: Drugs (1987), 34, 222; 81. Gent M. și colab.: Stroke (1988), 19, 1203; 82. Johnsson H.: Thromb. Res. (1981), 21, 523; 83. Coeffier E. și colab.: Thromb. Res. (1983), 31, 565; 84. Weksler B. B. și colab.: Blood (1977), 49, 185; 85. Frishman W. H. și colab.: Amer. Heart J. (1978), 95, 169; 86. Campbell W. B. și colab.: Lancet (1981), 2, 1382; 87. Schafer A. I. și colab.: Blood (1980), 55, 649; 88. Levin R. I. și colab.: J. Clin. Invest. (1981), 67, 762; 89. Shror K. și colab.: Thromb. Res. (1981), 23, 59; 90. Fields W. J. și colab.: Stroke (1977), 8, 301; 91. Fields W. S. și colab.: Stroke (1978), 9, 309; 92. Lemak N. A. și colab.: Neurology (1986), 36, 705; 93. Barnett H. J. M. și colab.: N. Engl. J. Med. (1978), 299, 53; 94. Candelise L. și colab.: Stroke (1982), 13, 175; 95. Bousser M. G. și colab.: Stroke (1983), 14, 5; 96. Amer.-Can. Coop. Study Group: Stroke (1983), 14, 99; Stroke (1985), 16, 406; Stroke (1986), 17, 12; 97. Grotta J. C. și colab.: Neurology (1985), 35, 632; 98. Sorensen P. S. și colab.: Stroke (1983), 14, 15; 99. Swed. Coop. Study: Stroke (1987), 18, 325; 100. Europ. Stroke Prev. Study: Lancet (1987), 2, 1351; 101. UK — TIA Study Group: Br. Med. J. (1988), 296, 316; 102. Special Report: N. Engl. J. Med. (1988), 318, 262; 103. Peto R. și colab.: Br. Med. J. (1988), 296, 313; 104. Antiplatelet Trialist's Collab.: Br. Med. J. (1988), 296, 320. 105. Sze P. C. și colab.: Stroke (1988), 19, 436.
