

STRATEGII TERAPEUTICE ÎN ATEROTROMBOZA ARTERELOR CERVICO-CEREBRALE

O. Băjenaru*

REZUMAT

Aterotromboza reprezintă, prin complicațiile sale majore (boala coronariană, infarctul cerebral și arteriopatiile obliterante periferice) principala cauză de morbiditate și mortalitate în țările dezvoltate. Profilaxia acestor complicații, în particular a aterotrombozelor arterelor cervico-cerebrale trebuie să vizeze pe de o parte îndepărtarea factorilor de risc ai aterosclerozei (sau limitarea efectelor acestora deoarece o parte dintre ei sunt condiționați genetic) iar pe de altă parte verigile patogenice (din ce în ce mai bine cunoscute în ultimii ani) care cresc vulnerabilitatea plăcii de aterom de a se fractura și astfel de a declanșa trombogeneză prin agregare plachetară: modificările inflamatorii locale și sistemice și proliferarea celulelor musculare netede în care un rol central îl joacă exprimarea locală a moleculelor de adeziune intercelulară.

Pornind de la aceste date, studiile fundamentale și clinice au adus dovezi asupra eficienței în profilaxia aterotrombozelor cerebrale a unor clase de medicamente precum: inhibitorii de HMG-CoA reductaza, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, inhibitorii receptorilor angiotensinei II, antiagregantele plachetare (aspirina și clopidogrelul).

Cuvinte cheie: aterotromboză, inhibitori HMG-CoA, IEC, antiagregante plachetare.

Este unanim acceptat astăzi că **aterotromboza** reprezintă „ucigașul nr. 1” în țările dezvoltate. Conceptul de aterotromboză se referă la dezvoltarea unui trombus la nivelul unui vas afectat de ateroscleroză, în care placa ateromatoasă servește ca substrat pentru activarea plachetară și formarea unui tromb, ceea ce antrenează apariția simptomelor clinice. Toate studiile au demonstrat că principalele determinări ale aterotrombozei se realizează la nivelul arterelor coronare, cervico-cerebrale și ale membrului inferior.

De-a lungul ultimelor decenii s-au realizat nenumărate studii privind etiopatogenia aterosclerozei și factorii săi de risc, dar pe de altă parte, pornind tocmai de la marea incidență a aterotrombozelor (care nu este superpozabilă celei a aterosclerozei), în special în ultimii ani atenția cercetătorilor s-a axat pe elucidarea mecanismelor acestora din urmă. Importanța acestor studii este cu atât mai mare, cu cât ea permite identificarea mijloacelor terapeutice care să prevină sau să limiteze consecințele acestor procese.

O serie de cercetători au observat de exemplu, că majoritatea pacienților cu plăci ateromatoase stenozante carotidiene rămân asimptomatici. De exemplu, în studiul ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) (1) pacienți neoperați cu stenoză carotidiană mai mare de 60%

ABSTRACT

Therapeutic Strategy in Cervical-cerebral Artery Atherothrombosis

Atherothrombosis is by its major complications (ischemic heart disease, stroke and peripheral arteries disease) the first cause of morbidity and mortality in the developed countries. The prophylaxy of these complications, in particular of the cervico-cerebral arteries, must therefore be directed against the risk factors of atherosclerosis (or to limit their effects, as long as a part of them are genetically conditioned) and, on the other hand against the pathogenetic mechanisms (better known during the last years), leading to the increase of the vulnerability of the atherom plaque to fracture, which triggers the thrombogenesis by platelet aggregation: local and systematic inflammatory changes, smooth muscle cells proliferation; the local expression of cellular adhesion molecules play a central role in this pathogenic process. The experimental and clinical studies have proved the efficiency in the prophylaxy of the cervico-cerebral arteries atherothrombosis of some drugs as: the HMG-CoA reductase inhibitors, angiotensin conversion enzyme inhibitors, angiotensin II receptors inhibitors, and platelet aggregation inhibitors (aspirin and clopidogrel).

Key words: atherothrombosis, HMG-CoA inhibitors, angiotensin conversion inhibitors, platelet aggregation inhibitors.

din lumen, au un risc doar de 11% de a face un infarct cerebral ipsilateral la 5 ani și de 19,2% pentru un AIT sau infarct cerebral. Rezultă din aceste observații că există alți factori care determină ca o stenoză carotidiană ateromatoasă să rămână clinic silențioasă sau să declanșeze procesul de aterotromboză.

Studiile ultrasonografice și histologice efectuate în ultimii ani, coroborate cu unele observații clinice au descifrat unele dintre aceste mecanisme. Ele pornesc de la cunoașterea structurii plăcii de aterom, care constă în esență din trei elemente: țesutul colagenos produs de celulele musculare netede din-media arterială, miezul ateromatos propriu-zis și stratul protector alcătuit din celulele endoteliale și stratul fibros subiacent care separă placa ateromatoasă de sânge. **Plăcile ateromatoase vulnerabile** sunt doar acelea în care acest strat protector se rupe (având în general o grosime sub 65μm) și care permit inițierea fenomenelor trombotice cu risc crescut de embolizare sau ocluzie și evenimente neurologice ischemice consecutive. Pe de altă parte, studii patologice postmortem la indivizi cu ateromatoză carotidiană asimptomatică (2) au pus în evidență mici hemoragii atât recente, cât și ulceratii mai vechi la nivelul plăcilor carotidiene cu stenoză de peste 60%, care însă au rămas asimptomatice.

Conf. Dr. Ovidiu Băjenaru - șef Clinica Neurologie - Spitalul Universitar București

Suspiciunea că există și alți factori care antrenează procesul de trombogeneză la nivelul plăcii de aterom vulnerabile a fost confirmată de o serie de studii realizate în ultimii ani. Dintre acești factori cercetările recente s-au axat pe de o parte pe studiul fenomenelor inflamatorii care pot apare la un moment dat la nivelul plăcii de aterom, iar pe de altă parte pe studiul fenomenelor de **remodelare vasculară**, în care proliferarea excesivă a celulelor musculare netede determină expansiunea plăcii, cu modificarea sa conformațională, eventual urmată de ruptura plăcii de aterom și tromboză (3).

În ceea ce privește fenomenele inflamatorii la nivelul plăcii, s-a demonstrat că acestea pot fi activate fie sistemic fie prin fenomene locale. În particular, o serie de studii în acest sens au vizat la om, bifurcația carotidiană, deoarece aceasta reprezintă o localizare cu stres hemodinamic crescut. Într-un studiu recent (4) s-a investigat expresia moleculelor de adeziune intercelulară ICAM-1, VCAM-1 și E - selectinei la nivelul bifurcației carotidiene. S-a constatat o corelație între prezența ICAM-1 și a plăcii de aterom, fără ca prezența ICAM-1 să rezulte doar ca expresie a celulelor endoteliale, ci și a celulelor musculare netede și a macrofagelor. De asemenea, expresia celor trei molecule de adeziune celulară studiate se corelează cu stadiile avansate ale ateromatozei (5). Moleculele de adeziune sunt implicate în procesele inflamatorii ca și în alte procese fiziopatologice (6): activarea celulelor endoteliale și a trombocitelor joacă un important rol în dezvoltarea aterosclerozei și aterotrombozei și este acompaniată de creșterea expresiei locale moleculelor de adeziune endotelială. Aceste fenomene au fost demonstrate în particular la pacienții cu stenoză moderată sau severă de arteră carotidă internă simptomatică, manifestată printr-un AIT sau un deficit neurologic ischemic minor (7). În accidentul vascular cerebral ischemic acut generarea trombinei, a radicalilor liberi de oxigen și ai altor stimulanți ai celulelor endoteliale și trombocitelor conduc la o creștere a expresiei moleculelor de adeziune celulară, care la rândul lor conduc la o adeziune crescută a leucocitelor, urmată de o eliberare de citokine și radicali de oxigen, creșterea leziunii tisulare cu activarea coagulării și stimularea celulelor endoteliale și a plachetelor, într-un ciclu care se continuă în cascadă. De asemenea, ținând seama de factorii de risc vascular, pe secțiunile de arteră carotidă internă prelevate experimental de la animale cu hipertensiune arterială spontană s-a evidențiat o expresie crescută a ICAM-1 (8).

Toate aceste noi date cu privire la mecanismele patogenice moleculare care au loc în procesele de aterogeneză și aterotromboză, fac ca abordarea terapeutică a bolnavilor cu ateroscleroză cerebrală să fie din ce în ce mai complexă, în tentativa de a aborda pe lângă **factorii de risc** cunoscuți ai aterosclerozei (hipertensiune arterială, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetul zaharat, fumatul) și aceste mecanisme mai recent identificate. Acest deziderat este cu atât mai complex cu cât factorii de risc mai sus menționați acționează, în anumite puncte ale lanțurilor patogenice descrise, în interdependență. Astfel fumatul influențează expresia unor molecule de adeziune intracelulară și a factorului tisular, hipercolesterolemia și diabetul zaharat constituie nu numai factori de risc pentru procesul de ateromatoză dar cresc și riscul de fractură a plăcii de aterom, hipertensiunea arterială este nu numai factor de risc pentru ateroscleroză dar antrenează și remodelări importante ale peretelui vascular.

De aceea, scopul principal în profilaxia aterotrombozei îl

reprezintă „stabilizarea plăcii de aterom“, pornind de la cunoașterea mecanismelor schițate mai sus. Studiile efectuate până în prezent au demonstrat un efect cert în acest sens, prin întreruperea fumatului, prin utilizarea medicației corectoare a hipercolesterolemiei (în particular a clasei **inhibitorilor de HMG-CoA reductază**) și a **medicației antiagregante plachetare**; se pare că un rol important în stabilizarea plăcii de aterom îl pot avea de asemenea **inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, inhibitorii receptorilor angiotensinei II** (care se pare că scad riscul de fractură a plăcii de aterom, și intervin în procesele de remodelare vasculară), **antioxidanții și medicația antimicrobiană**, aceste clase de medicamente fiind în prezent în studiu.

În particular în ultimii ani s-a studiat intens rolul „statinelor“ (inhibitori de HMG-CoA reductază) în evoluția plăcii de aterom și a aterotrombozei. O metaanaliză a studiilor efectuate (4S și CARE) arată că utilizarea statinelor reduce riscul de accident vascular cerebral ischemic cu 31%, similar efectelor asupra bolii coronariene (9). Acest efect poate fi pus pe seama scăderii colesterolului seric, care poate fi interpretat ca fiind un factor cauzal pentru aterotromboză (prin mecanismele anterior prezentate) dar și printr-un efect colesterol - independent precum inhibiția proliferării celulare și a proteinelor G (10,11). Utilizarea statinelor însă nu înlocuiește alte medicamente folosite în tratamentul dislipidemiilor la anumite categorii de pacienți cu risc aterotrombotic crescut, precum cei la care hipertrigliceridemia constituie factorul major de risc. La acești pacienți utilizarea fibratilor și în mod deosebit a **ciprofibratului** (Lipanon) poate fi benefică prin scăderea trigliceridelor serice și a lipoproteinei (a).

În ceea ce privește medicația antiagregantă plachetară este bine cunoscut rolul **aspirinei** în profilaxia aterotrombozei. Cunoașterea mecanismelor întime complexe, celulare și moleculare, care se realizează în cursul acestui fenomen pun în evidență un avantaj suplimentar al aspirinei, și anume asociat efectului antiagregant prin scăderea producerii de tromboxan A2 la nivel plachetar, apare **efectul antiinflamator** al aspirinei ce se poate exercita la nivelul peretelui vascular, în care așa cum am arătat procesele inflamatorii mediate celular și prin intermediul moleculelor de adeziune celulară joacă un rol crucial.

De asemenea, **ticlopidina** este în prezent mult utilizată ca alternativă la aspirină, ca antiagregant plachetar. Ticlopidina are însă unele inconveniente, dintre care cele mai importante sunt cele legate de apariția unor efecte hematologice, uneori severe.

Plecând de la aceste constatări s-a dezvoltat un nou preparat cu efecte antiagregante prin inhibiția receptorilor plachetari pentru ADP, **clopidogrel**. Clopidogrelul aparține aceleiași familii chimice ca ticlopidina, dar acțiunea sa antiagregantă este de câteva ori mai puternică decât a acesteia, fiind practic lipsit de efecte adverse notabile.

Validarea activității clinice a clopidogrelului s-a realizat printr-un studiu multicentric (CAPRIE) realizat pe un număr de 19.185 pacienți (12), dintre care 24,6% cu boala cerebrovasculară ischemică. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că administrarea de lungă durată a clopidogrelului (în doză unică zilnică de 75 mg) la pacienții cu boală ateromatoasă are o eficiență crescută față de aspirină în reducerea riscului cumulat de accident vascular cerebral, infarct miocardic și moarte de cauză vasculară, iar riscul de efecte secundare este cel mult același cu

administrarea a 325 mg zilnic de aspirină. De aceea se evaluează că eficiența crescută a clopidogrelului, în condiții de siguranță cel puțin similare cu ale aspirinei, ar aduce un beneficiu global, deși costurile sale sunt mai mari. Există însă o serie de studii (unele în curs de desfășurare) care evaluează eficiența combinației între aspirină și clopidogrel, care se pare că ar reduce și mai mult riscul complicațiilor aterotrombotice, ceea ce în plan teoretic ar fi rațional, având în vedere mecanismele antiagregante complementare la care se adaugă efectul antiinflamator al aspirinei.

În concluzie putem afirma că tratamentul aterotrombozei cervico-cerebrale trebuie să ia în considerație pe de o parte limitarea efectelor factorilor de risc ai aterosclerozei la care să se asocieze o medicație care să vizeze stabilizarea plăcii de aterom (corectarea dislipidemiilor, tratamentul specific al bolilor generale asociate, tratament cu efect antiinflamator local, tratament cu efect de remodelare vasculară, antioxidanți) și medicație antiagregantă plachetară (aspirina și/sau clopidogrel).

BIBLIOGRAFIE

1. EXECUTIVE COMMITTEE FOR ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS STUDY: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenoses - *JAMA*, 1995, 273; 1421-1428

2. SWINLAND A., TORWIK A.: Atherosclerotic carotid disease in asymptomatic individuals: a histological study of 53 cases - *Acta Neurol.Scand.*, 1998; 78; 506-517

3. MORENO P. - Pathophysiology of atherothrombosis, *International Expert Meeting on Atherothrombosis, Phoenix*, 1998

4. ENDRES M., LAUFS U., MERZ H., KAPS M.: Focal expression of intercellular adhesion molecule - 1 in the human carotid bifurcation, *Stroke*, 1997, 28:77-82

5. VAN DER WAL A.C., DAS P.K., TIGGERS A.J., BECKER A.E.: Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions, *Am. J. Pathol.*, 1992; 141:1427-1433

6. GEARING A.J., NEWMAN W.: Circulating adhesion molecules in disease, *Immunol Today*, 1993; 14; 506-512

7. FRIJNS C.J.M., KAPPELLE L.J., VAN GIJN J., NIEUWEAHIUS H.K., SIXMA J.J., FIJNHEER R. : Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis, *Stroke*, 1997; 28:2214-2218

8. LIU Y., LIU T., MC CARRON R.M., SPATZ M., FEUERSTEIN G., HALLENBECK J.M., SIREN A.L.: Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats, *Am. J. Physiol.*, 1996; 270:H2128-331

9. BLAUW G.J., LAGAAY M., SMELT AHM, WESTENDORP R.G.J.: Stroke, statins and cholesterol. A meta - analysis of randomized, placebocontrolled, double blind trials with HMG - CoA reductase inhibitors, *Stroke*, 1997; 28:946-950

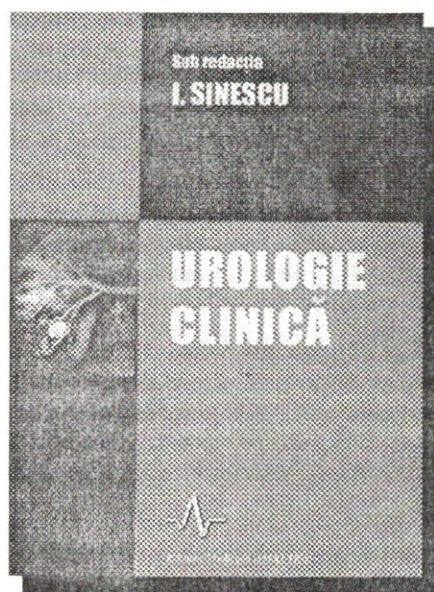
10. MASSY Z., KEANE W.F., KASISKE B.L.: Inhibition of the mevalate pathway: benefits beyond cholesterol reduction?, *Lancet*, 1996; 347:102-103

11. VAUGHAN C.J., MURPHY M.B., BUCKLEY B.M.: Statins do more than just lower cholesterol, *Lancet*, 1996; 348:1079-1082

12. CAPRIE STEERING COMMITTEE: A randomized, blinded trial of clopidagrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE), *Lancet*, 1996; 348:1329-1339

Apariție editorială

UROLOGIE CLINICĂ



Conf. Dr. I. Sinescu (sub redacția)

Editura Medicală Amaltea București, 1998, 407 pagini

Autorii prezintă un volum de patologie chirurgicală urologică adresat atât medicilor specialiști urologi cât și studenților în medicină și medicilor rezidenți. Volumul este structurat pe 36 de capitole. Într-o primă parte sunt prezentate aspecte generale de anatomie și embriologie a aparatului urogenital. În continuare se descriu aspectele semiologice, examenele clinice, biologice, investigații imagistice, explorări instrumentale. Urmează prezentarea diferitelor aspecte de patologie urogenitală.

Lucrarea este actualizată cu datele recente de investigație și tratament.

Prezentată într-un stil clar, cu un pronunțat caracter didactic, lucrarea este ilustrată de numeroase scheme, imagini radiologice, etc. care permit o înțelegere mai exactă a datelor expuse.

Condițiile grafice sunt de foarte bună calitate realizându-se un volum care atrage atenția și prin aspectul său elegant.

Volumul reprezintă o lucrare valoroasă și de largă utilitate atât pentru cei din specialitate cât și pentru medicii din alte specialități.

Prof. Dr. Emanoil Manolescu