

Katedra i Klinika Neurologii. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Kawiak

Anna SZCZEPAŃSKA-SZEREJ

## Leki antyagregacyjne w leczeniu ostrego okresu udaru niedokrwiennego mózgu

### Antiaggregative Drugs in the Treatment of Acute Period of the Brain Ischaemia

Płytki krwi pełnią kluczową rolę w etiopatologii udaru niedokrwiennego mózgu. Zaburzenia interakcji płytek krwi ze ścianą naczyń są decydującym czynnikiem prowadzącym do powstania ogniska zawałowego mózgu. Natomiast przemijający wzrost aktywności płytek krwi w ostrym okresie choroby jest reakcją na zmiany zachodzące w neuronach i ścianach naczyń krwionośnych obszaru objętego niedokrwieniem (3, 5).

Uwzględniając czas maksymalnego pobudzenia płytek krwi podczas zawału mózgu oraz wszystkie związane z tym następstwa, większość autorów podkreśla konieczność stosowania leków antyagregacyjnych w pierwszych dniach choroby (1, 3, 4, 6, 10). Ich zasadnicze działanie ogranicza się do zmniejszenia rozmiaru następstw niedokrwienia mózgu. Jest to możliwe dzięki następującym pożądanym efektom działania inhibitorów płytek krwi, które:

- 1) hamują dalszy rozwój zakrzepu przyściennego (1);
- 2) usprawniają przepływ krwi w mikrokrążeniu, blokując powstawanie agregatów płytkowych deponowanych zwłaszcza w obszarze penumbry (3);
- 3) zapobiegają wystąpieniu skurczu naczyniowego dzięki hamowaniu reakcji uwalniania z płytek serotoniny, tromboksanu  $A_2$ , katecholamin, prostaglandyn (3);
- 4) ograniczają neurotoksyczny efekt działania płytek krwi (6);
- 5) hamują powstawanie obrzęku naczynioruchowego poprzez ograniczenie produkcji leukotrienów (6).

Klasyfikacja leków antyagregacyjnych, uwzględniająca mechanizm ich działania, przedstawia się następująco:

#### A. Leki działające na metabolizm prostaglandyn:

- a) inhibitory fosfolipazy: hydrokortyzon, metylprednizolon, mepakryna;
- b) inhibitory cyklooksygenazy: aspiryna, ibuprofen, indometacyna, naproksen i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz indobufen i anturan;
- c) inhibitory syntetazy tromboksanu: pochodne imidazolowe (Dazoxiben);
- d) prekursorzy prostaglandyn: EPA — kwas ejkozapentaenowy, DHA — kwas dokaheksaenowy.

#### B. Leki powodujące wzrost cAMP w płytce:

- a) modyfikujące metabolizm nukleotydów adenylowych: pochodne pirymido-pyrimidono-we (Dipiridamol), prostaglandyny i ich analogi ( $PGE_1$ ), prostacyklina (Iloprost);
- b) działające na poziomie błony płytkowej: tiklopidyna, witamina E, przeciwciała monoklonalne przeciwko kompleksowi GPIIb/IIIa, suloktydył, inhibitory kalmoduliny,

syntetyczne peptydy zawierające sekwencję RGDS (arginina, glicyna, asparagina, seryna), dezintegryny (substancje uzyskane z jadów węży, np. trigramina).

C. Antagoniści układu adrenergicznego:

- a) leki blokujące receptory  $\alpha$ : dihydroergokryptyny, fentolamina, johimbina, ketanseryna;
- b) leki blokujące receptory  $\beta$ : propranolol.

Nie jest to podział doskonały, gdyż część tych leków można umieścić w kilku grupach jednocześnie i nie obejmuje leków, których nie można zaliczyć do żadnej z grup z uwagi na niedokładnie poznany mechanizm ich działania.

Mimo że inhibitory płytek krwi stanowią liczną grupę leków, tylko kilka z nich znalazło praktyczne zastosowanie w udarach niedokrwienych mózgu.

Wśród leków antyagregacyjnych stosowanych w niedokrwieniu mózgu najczęściej uwagi poświęcono kwasowi acetylosalicylowemu (aspirynie). Użycie go jako leku hamującego funkcję płytek krwi nastąpiło w latach siedemdziesiątych (12). Działa on na drodze hamowania agregacji i reakcji uwalniania indukowanej przez kolagen i kwas arachidonowy. Zmniejsza adhezję płytek krwi do kolagenu. Wiążąc się w sposób trwały z białkami błony płytki wykazuje działania nieodwracalne. Dlatego czas działania tego leku jest zbliżony do 10-dniowego czasu przeżycia płytek krwi. Mechanizm działania aspiryny polega na unieczynnianiu cyklooksygenazy drogą acetylacji tego enzymu. Powoduje to zahamowanie wytwarzania tromboksanu  $A_2$ , najsilniejszego induktora agregacji płytek. Cyklooksygenaza zawarta jest również w śródbłonku ściany naczyniowej, gdzie bierze udział w wytwarzaniu prostacykliny, najsilniejszego inhibitora agregacji. Aspiryna oddziałuje również na cyklooksygenazę śródbłonka naczyń (10-krotnie słabiej), powodując w ten sposób obniżenie wytwarzania prostacykliny. Dlatego dąży się do ustalenia optymalnej dawki aspiryny, która w sposób silny hamuje wytwarzanie tromboksanu  $A_2$  i nie wpływa zasadniczo na wytwarzanie prostacykliny. Ze względu na możliwość powikłań krwotocznych zaleca się stosowanie małych dawek, nie przekraczających 300 mg/dobę. Lee i wsp. (8) na podstawie oceny laboratoryjnej leczonych aspiryną 236 przypadków w ostrym okresie zawału mózgu za optymalną dawkę uznali 75 mg/dobę.

Innym lekiem, pochodzącym z grupy inhibitorów cyklooksygenazy, który znalazł zastosowanie w leczeniu niedokrwienia mózgu, jest sulfinpyrazon, (1,2-difenylo-4-2 fenylosulfinylo-etylo-3,5-pirazolidinodin). Ze względu na działanie moczopędne jest lekiem stosowanym głównie w dniu moczanowej w celu obniżenia poziomu kwasu moczowego. Działa w sposób odwracalny i zależny od stężenia w cytoplazmie. W mniejszym stopniu wpływa na produkcję prostacykliny. Jeden z jego metabolitów, tioeter G25671, wykazuje 13-krotnie silniejsze działanie od sulfinpyrazonu, przez co odpowiedzialny jest za przedłużenie efektu działania tego leku do 72 godz. po jednorazowej dawce. W dawce 3 lub  $4 \times 200$  mg/dobę stosowany jest szeroko w Anglii. Ze względu jednak na możliwość wystąpienia działań ubocznych (krwawienie z przewodu pokarmowe-

go, wysypka skórna) i wobec zaistnienia na rynku nowych preparatów antyagregacyjnych, większość ośrodków wycofuje się ze stosowania tego leku (10).

W porównaniu z innymi inhibitorami płytek krwi dużą skuteczność działania posiada wprowadzony do lecznictwa w połowie lat osiemdziesiątych i ndobufen (13). Działa na metabolizm kwasu arachidonowego poprzez swoistą inhibicję cyklooksygenazy. W przeciwieństwie do inhibitorów syntetazy tromboksanu  $A_2$  nie doprowadza do akumulacji cyklicznych nadtlenków o właściwościach  $TXA_2$ -mimetycznych. Hamowanie syntezy tromboksanu  $A_2$  odbywa się prawdopodobnie bez lub z minimalnym upośledzeniem syntezy prostacykliny w śródbłonku naczyń. Lek ten w sposób bierny (na zasadzie różnicy stężeń) dyfunduje do wnętrza płytki, łączy się z białkami cytosolu i w przeciwieństwie do aspiryny odwracalnie blokuje cyklooksygenazę. Biologiczny okres półtrwania wynosi ok. 7–8 godz., a maksymalny efekt działania leku przypada między 2 a 4 godz. od podania. Powrót fizjologicznej czynności płytek następuje w ciągu 24 godz. od odstawienia leku. W świetle nowszych badań indobufen zaburza również sterowaną przez kinazę C fosforylację białka 40 KDa. Białko to stanowi lekkie ogniwo miozyny odpowiedzialnej za zmianę kształtu płytki krwi. W efekcie dochodzi do upośledzenia reakcji uwalniania z ziarnistości. Tym mechanizmem działania leku można wytłumaczyć jego zdolność hamowania agregacji płytek indukowanej ADP. Ponadto indobufen wykazuje zdolność hamowania agregacji płytek stymulowanej adrenaliną i kolagenem. Najnowsze badania przeprowadzone przy pomocy scyntygrafii znakowanych płytek krwi potwierdzają jego zdolność do hamowania depozycji płytek w materiale zakrzepowym. Ocenia się, że działanie indobufenu jest 5-krotnie silniejsze od działania aspiryny i niezmiennie w czasie nawet podczas długotrwałego leczenia. Istotną właściwością indobufenu jest zdolność hamowania adhezji płytek do włókien kolagenu, przez co wykazuje działanie przeciwzakrzepowe. Ponadto wykazuje antagonistyczne działanie w stosunku do płytkopochodnego czynnika wzrostu, przez co osłabia proliferację i migrację mięśni gładkich ściany naczyniowej, zapobiegając progresji zmian miażdżycowych. W przeciwieństwie do aspiryny indobufen nie wydłuża istotnie czasu krwawienia. Nawet po kilku miesiącach stosowania tego leku wartości czasu krwawienia nie przekraczają górnej granicy normy. Dawkowanie:  $2 \times 100$  lub  $200$  mg/dobę zależy od wieku pacjenta (u osób po 65. roku życia zaleca się mniejszą dawkę ze względu na możliwość upośledzonego wydalania przez nerki). Z uwagi na spełnianie wszystkich wymogów leku hamującego nadmierną reaktywność układu płytkowego i brak powikłań stosowania polecany jest również w leczeniu chorób naczyniowych mózgu.

Z grupy leków zwiększających poziom cAMP w płytce najszerzej stosowanym lekiem do niedawna był dipiridamol i jego pochodne. Wykazuje on działanie synergistyczne względem adenozyliny, hamuje aktywność fosfodwues-terazy, zwiększa syntezę prostacykliny. Niepewny jest jego wpływ na adhezję płytek. Zaleca się stosowanie go w dawce  $3 \times 50$  mg/dobę. W dawce tej nie ma

jednak zdolności hamowania agregacji indukowanej ADP i kolagenem. Z kolei podawany w większych dawkach może powodować efekty uboczne. Sugeruje się, że dipiridamol podawany z innymi inhibitorami płytkowymi, np. z aspiryną, wykazuje działanie synergistyczne. Korzystny efekt inhibicji agregacji i reakcji uwalniania uzyskał Joseph (4), stosując dipiridamol i aspirynę chorym w najwcześniejszym okresie udaru niedokrwienego mózgu. Istnieją również doniesienia kwestionujące wartość równoczesnego podawania tych dwóch leków (1).

W połowie lat siedemdziesiątych dokonano syntezy leku, który miał być *sensu stricto* inhibitorem płytkowym. Była to tiklopidyna, pochodna pirydyn. Lek ten przede wszystkim hamuje pierwszą i drugą fazę agregacji płytek pod wpływem ADP. Mniej znaczący jest jej wpływ na agregację indukowaną kolagenem, trombiną, kwasem arachidonowym (1, 2). Niedawno udowodniono, że działanie tiklopidyny związane jest również z blokowaniem kompleksu glikoproteinowego GPIIb/IIIa, stanowiącego receptor dla fibrynogenu. Według niektórych autorów, tiklopidyna ma także zdolność hamowania adhezji płytek do elementów śródbłonka. Skuteczność tego leku jest większa od aspiryny. Działania niepożądane, jakie obserwuje się w ciągu leczenia, najczęściej dotyczą przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, dyspepsje), ustępujące zwykle po kilku dniach. Rzadkim powikłaniem jest leukopenia (1% przypadków). Z tego powodu stosowanie leku wymaga kontrolowania morfologii krwi. Zaleca się dawkę  $2 \times 250$  mg/dobę. W celu zablokowania trzech dróg agregacji są tendencje do łączenia tiklopidyny z aspiryną. Taką kurację zastosowali Uchiyama i wsp. (11) u 42 chorych w pierwszych dniach zawału mózgu i odnotowali zahamowanie agregacji płytek krwi pod wpływem wszystkich trzech agonistów.

Leki antagonistyczne układu adrenergicznego wykazują swoje działanie antyagregacyjne poprzez blokowanie płytkowych receptorów  $\alpha$  lub na drodze hamowania aktywności fosfolipazy  $A_2$ . Ich skuteczność przeciwapregacyjna nie jest duża. Z tego powodu i ze względu na zasadniczo naczynioaktywny charakter działania nie są stosowane w celu wybiórczej inhibicji płytek krwi (2).

Z grupy blokerów receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych stosowanych w chorobach naczyniowych mózgu najkorzystniejszy wielokierunkowy charakter przypisuje się nicergolinie. Pozytywny efekt stosowania tego leku wiąże się z poprawą hemodynamiki krążenia mózgowego, metabolizmu neuronów i warunków hemoreologicznych krwi. Działanie rozszerzające naczynia mózgowe nicergolina zawdzięcza antagonistycznemu blokowaniu postsynaptycznych receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych i właściwościom preparatów blokujących kanały wapniowe. Zmniejsza ona skutki ostrego niedokrwienia mózgu poprzez wzrost przepływu krwi, wzrost zużycia glukozy przez neurony i zmianę odkształcalności krwinek. Wartość tego leku zwiększa również znaczącą zdolność inhibicji płytek (7, 9).

Ze względu na interakcję z receptorami  $\alpha_1$ -adrenergicznymi najsilniej hamuje agregację indukowaną adrenaliną. Ludzkie płytki krwi posiadają również

receptory  $\alpha_2$ -adrenergiczne, wobec których nicergolina wykazuje także znaczne powinowactwo (9). Ponadto wykazuje zdolność inhibicji agregacji płytek stymulowanej przez kolagen, ADP i trombinę. Nie blokuje agregacji pobudzonej kwasem arachidonowym, lecz ostatecznie powoduje spadek syntezy tromboskanu  $A_2$  i zmniejszenie uwalniania kwasu arachidonowego z fosfolipidów błonowych płytki. Przypuszczalnie unieczynnianie fosfolipazy  $A_2$  jest konsekwencją zmian ultrastrukturalnych w płytce. Udowodniono również, że nicergolina hamuje adhezję płytek krwi do kolagenu oraz do włókien elastyny. Zaleca się stosowanie nicergoliny łącznie z inhibitorami płytek krwi o innym mechanizmie działania, np. z lekami unieczynniającymi cyklooksygenazę. Lek i jego metabolity nie wykazują działań ubocznych, mogą jedynie nasilić działanie leków hipotensyjnych. W leczeniu ostrych naczyniowych zaburzeń krążenia mózgowego stosuje się zwykle  $3 \times 5$  mg/dobę doustnie lub  $2 \times 4$  mg/dobę domięśniowo.

W rozważaniach nad farmakoterapią udaru mózgu zwraca uwagę dotychczasowy brak leku z pewnym, udokumentowanym efektem leczenia. Leki antyagregacyjne wprowadzone zostały do leczenia ostrej fazy niedokrwienia mózgu od niedawna. Efekty działania poddawane są wnikliwej ocenie. Zsyntetyzowanie specjalnych preparatów, hamujących wybiórczo poszczególne etapy aktywacji płytek krwi, stwarza nowe możliwości lecznicze.

## PIŚMIENNICTWO

1. Biller J. i wsp.: Antithrombotic therapy for ischemic cerebrovascular disease. *Sem. Neurol.* **11**, 358, 1991.
2. Dmoszyńska-Giannopoulou A.: Leki antyagregacyjne i wskazania do ich stosowania. *Medicus* **9**, 1991.
3. Dougherty J.: Experimental cerebral ischemia produces platelet aggregates. *Neurology* **29**, 1460, 1979.
4. Joseph R. i wsp.: Whole blood platelet function in acute ischemic stroke. Importance of dense body secretion and effects of antithrombotic agents. *Stroke* **20**, 38, 1989.
5. Joseph R. i wsp.: Platelets and their products have damaging effects on neurons. *Neurology*, supl. **1**, 163, 1991.
6. Joseph R. i wsp.: Study of platelet-mediated neurotoxicity in rat brain. *Stroke* **23**, 394, 1992.
7. Lagarde M.: Nicergoline, an anti-aggregating agent which inhibits release of arachidonic acid from human platelet phospholipids. *Prostaglandins* **19**, 551, 1980.
8. Lee T. K. i wsp.: Inhibitory effect of acetylsalicylic acid on platelet function in patients with completed stroke or reversible ischemic neurologic deficit. *Stroke* **19**, 566, 1988.
9. Poliani E. i wsp.: Inhibition of human platelet aggregation by oral administration of nicergoline. A double-blind study. *II Farmaco* **30**, 630, 1975.
10. Sixma J. i wsp.: The ideal anti-thrombotic drug. *Thromb. Res.* **67**, 305, 1992.
11. Uchiyama S. i wsp.: Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidyne in cerebral ischemia. *Stroke* **20**, 1643, 1989.
12. Vane J. i wsp.: History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke*, supl. **IV-21**, **IV-12** — **IV-23**, 1990.

13. Vittoria A. i wsp.: Inhibition of platelet aggregation in man by indobufen. *J. Int. Med. Res.* 9, 12, 1981.

Otrzymano 1995.07.28.

#### SUMMARY

Plateles are decisive factors leading to establishing brain ischaemia. Additional growth of their activity is to be found in the early stage of the disease. It is a result of the changes in neurons and endothelium of the ischaemic area. That is the reason why there is attention given to the necessity of the application of the antiaggregative drugs in the first days since the symptoms of the disease have appeared. Even that the antiaggregative drugs constitute the majority of the drug kind only few of them have been succesfully used in the therapy of the brain ischaemia.