

HOMOCISTEINA – FACTOR DE RISC ÎN APARIȚIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ACUT ȘI CORECȚIA EI MEDICAMENTOASĂ

Grigore Dutca², Stanislav Groppa¹

Catedra Neurologie, neurochirurgie FPM, USMF „N. Testemițanu”¹,
CNȘPMU, secția neurologie BCV

Summary

Homocysteine - the risk factors in the appearance of acute cerebral vascular stroke

In our days, an important role has an appreciation of the importance of the new risk factors for stroke and other vascular diseases. The last studies suggest that homocysteine play a major role in the onset of the atherosclerosis, and by that of the stroke and other vascular diseases.

Rezumat

Actualmente un rol important se atribue și aprecierii spectrului și ponderei factorilor de risc în apariția AVC și patologiei cardiovasculare. Lucrările din ultimii ani, sugerează o importanță tot mai crescută a homocisteinei (Hcy) și expresiei ei în apariția aterosclerozei și ulterior AVC și altor patologii vasculare.

Hiperhomocisteinemia este un factor de risc important și independent ce influențează direct asupra dezvoltării rapide a aterosclerozei, ducând la obliterarea și tromboza arteriilor și venelor, ischemii și infarcte a organelor interne, inclusiv infarctului cerebral acut[1]. Această legătură patogenică foarte importantă a stat la baza teoriei homocisteinei în dezvoltarea aterosclerozei[2] și acordarea unui loc important în clasificarea tromboflebitelor[3]. În populație ea se determină la 20-40% de tineri și vîrsnici [3–5].

Pînă în prezent patologia vasculară cerebrală și cardiovasculară rămîne principala cauză a morbidității și mortalității în populația întregului glob pămîntesc. Din această cauză se continue căutarea noilor factori de risc ce duc la apariția acestor patologii, identificarea cărora ar permite de a influența morbiditatea și mortalitatea acestor patologii. Astăzi este indiscutabil faptul că în patogenia afectării vasculare și ateroscleroză un rol important îl are factorii inflamatorii și procuagulanți ce circulă în sînge.

În 1969 K.McCully primul, care a supravegheat copii cu nivel crescut (mai mult de 100 mkmol/l) al homocisteinei serice și a menționat că la acești copii timpuriu apar forme grave de afectare a arterelor. Reeșind din aceasta, sa presupus, că nivelul homocisteinei serice prezintă factor de risc de afectare aterosclerotică și trombogenă a vaselor. În prezent se cunoaște că homocisteina poate condiționa oxidarea lipidelor de densitate joasă, cu perturbarea funcției endoteliului vascular, proliferarea celulelor musculaturii netede a peretelui vascular, activării trombocitelor și cascada cuagulabilității. Reeșind din aceste considerente, ultimii ani se studiază metabolismul homocisteinei și a factorilor ce influențează asupra lui (fumatul, consumul de alcool și cafea ș.a.). (E.Mayer și coaut., 1996; G.Booth, E.Wang, 2000).

Homocisteina – este un aminoacid, care se formează în urma metabolismului metioninei și cisteinei. Primit cu produsele alimentare, metionina este metabolizat cu formarea S-adenozilhomocisteinei, care la rîndul său în rezultatul hidrolizei se transformă în homocisteină. În procesul metabolismului homocisteinei, un rol important îl joacă vitaminele B6, B12 și acidul folic.

Dereglarea metabolizării homocisteinei în metionină și cisteină, duce la creșterea nivelului seric al homocisteinei și eliminarea ei cu urina. În normă nivelul seric al homocisteinei constituie 5- 15 mkmol/l. La copii și la adolescenți indicele normal al homocisteinei serice este aproximativ 5 mkmol/l, în decursul vieții Hcy serică treptat crește pînă la perioada pubertară, nivelul Hcy este egal la fete și băieți (aproximativ 5 mkmol/l). În perioada pubertară nivelul este de 6-7 mkmol/l, la băieți nivelul crește mai rapid. La maturi nivelul variază 10-11 mkmol/l, la bărbați este mai crescut. Cu vîrsta nivelul crește treptat, cauzat de scăderea funcției renale, la femei crește cu o intensitate mai mare decît la bărbați.

Despre hiperhomocisteinemie se poate vorbi atunci, cînd nivelul homocisteinei serice depășește 12-15 mkmol/l. După nivelul crescut al homocisteinei serice se cunosc trei indici de gravitate a hiperhomocisteinei serice:

Moderată 15-30 mkmol/l
Medie >30-100 mkmol/l
Severă >100 mkmol/l

(C.Warren, 2002, O.П.Шевченко, Г.А.Олефриенко, 2002; G.Welch., J.Loscalo., 1998).

Cercetarile din ultimii ani demonstrează tot mai convingător rolul homocisteinei în apariția și progresarea demenției senile maladii Alzheimer[7].

Hiperhomocisteinemia prin efectul toxic direct asupra endoteliului vascular și efectul indirect prin stimularea proliferării celulare musculaturii netede vasculare, activarea trombocitelor, alterarea fibrinolizei[8]. În ultimii ani au apărut multiple date ce dovedesc, că homocisteina este un factor independent în apariția maladiilor vasculare, cerebrale și cardiace (M.Stampfer, M.Malinow, 1995; E.Mayer și coaut., 1996; I.Graham și coaut., 1997; C.Warren, 2002).

Se discută mecanismele patogenice de acțiune a Hcy asupra peretelui vascular: dereglarea vasodilatării legate de endoteliu, de stresul oxidativ, de oxidarea lipidelor și proteinelor, deasemenea creșterea trombogenezei și a coagulabilității sîngelui (A.Tawakol și coaut., 1997; P.Kanani и соавт., 1999; X.Wang și coaut., 1999; A.Coppola și coaut., 2000; D.Genser, 2003).

Homocisteina în serul sangvin se supune oxidării cu formarea radicalilor liberi, toxici pentru endoteliul vascular, în rezultatul căreia are loc proliferarea fibrelor musculare, cu stimularea trombocitelor și leucocitelor (L.Harker și coaut., 1974; G.Welch și coaut., 1997). Oxidarea lipidelor cu densitate joasă, duce la stimularea aterogenezei (J.Loscalo, 1996). Vasele își pierd elasticitatea, scade capacitatea de a se dilata, legate de disfuncția endotelială. W.Fu și coaut. (2002 г.) au dovedit că Hcy acționează asupra sintezei și sensibilității țesuturilor la oxidul de azot. În literatură sunt date, că Hcy activează agregarea trombocitelor, dereglează funcția activatorului tisular al plazminogenului, inhibă funcția antitrombinei III și proteinei C, stimulează factorii V, X și XII de coagulare (E.Mayer și coaut., 1996; J.Stein, P.McBride, 1998). Aceste modificări patogenice duc la creșterea morbidității vasculare cerebrale și cardiace.

Hiperhomocisteinemia este asociată cu risc major de hipertensiune arterială (R.Kahleov și coaut., 2002; H.Moreno и соавт., 2002). R.Clark și coaut. (1991 г.) au observat, că la bărbații cu patologie vasculară, în vîrstă tînră, hiperhomocisteinemia sa apreciat la pacienții cu patologie vasculară cerebrală în 42%, cu BIC în 30% și patologia vasculară periferică în 28%.

Creșterea Hcy serice cu 12% de la normă, crește riscul apariției IMA de trei ori, comparativ cu persoanele cu nivel normal al Hcy (M.Stampfer și coaut., 1992).

În lume au fost efectuate mai multe studii pentru a găsi o posibilitate de a scădea Hcy serică. O metodă recunoscută de mai mulți savanți este administrarea vitaminelor B6, B12 și a acidului folic. Scăderea nivelului Hcy serice prin administrarea vitaminelor duce la o evoluție benefică a maladii, îndeosebi a BIC și ACV (G.Welch, J.Loscalo, 1998).

În literatură sunt și date despre lipsa Hcy serice crescute la pacienții cu patologie vasculară cerebrală și cardiacă și lipsa unei legături cu factorii de risc a acestor patologii (B.Kuch și coaut., 2001; M.Veerkamp și coaut., 2003).

În lucrarea dată se efectuează o analiză a evaluării hiperhomocisteinemiei la pacienții cu AVC ischemic și corecția medicamentoasă cu preparatul combinat FERRO- FOLGAMMA.

Scopul lucrării — optimizarea tratamentului pacienților cu AVC ischemic, sub controlul homocisteinei serice, aplicînd un tratament complex, folosind preparatul FERRO-FOLGAMMA.

Materiale și metode

Au fost examinați 70 de pacienți cu AVC ischemic internați în secția Neurologie BCV, CNȘPMU în primele 6 ore de la debut, care au fost repartizați în 2 loturi de studiu:

I- lotul constituit din 30 de pacienți cu AVC ischemic care au primit preparatul FERRO-FOLGAMMA;

II- lotul alcătuit din 40 pacienți cu AVC ischemic ce n-au primit FERRO-FOLGAMMA. Toate persoanele au fost examinate clinic, paraclinic, de laborator, inclusiv determinarea homocisteinei serice prin metoda HPLC (cromatograma lichidă de înaltă performanță). Vîrsta medie constituind 65,3 ani, din ei bărbați-38 și 32-femei, grupa de control constă din 50 de persoane practic sănătoase. La 30 pacienți cu AVC ischemic, pe lângă tratamentul standard au primit preparatul FERRO-FOLGAMMA ce conține acid folic, vitamina B₁₂, grupa de control a constituit 40 pacienți cu AVC ischemic ce nu au primit FERRO-FOLGAMMA, durata tratamentului cu preparatul FERRO-FOLGAMMA a fost de 6 luni.

La toți pacienții a fost apreciată concentrația serică a Hcy pînă și după tratament. Primirea preparatului FERRO-FOLGAMMA a contribuit la scăderea concentrației serice a Hcy cu 1,2 ori, în acelaș timp în grupa de control concentrația serică a Hcy a srescut cu 1,0 ori în comparație cu cea precedentă.

Datele studiului

Frecvența factorilor de risc în baza chestionarului- anchetă a constituit: HTA- 96%; vîrsta peste 60 de ani- 70%; cardiopatia ischemică- 61%; dislipidemii- 54%; fibrilația atrială- 43%; obezitatea- 49%. Hiperhomocisteinemia a fost prezentă la 77% din pacienții.

Concluzii

Evaluarea clinică și de laborator a pacienților cu AVC ischemic permite de a recomanda administrarea complexelor de polivitamine ce conțin acid folic și vitamina B₁₂ cum ar fi FERRO-FOLGAMMA, suplimentar la tratamentul standart în tratamentul și profilaxia AVC ischemic cu scopul de a micșora concentrația homocisteinei serice, care la rîndul său prezintă un factor de risc important în dezvoltarea accidentului cerebral vascular ischemic.

Studiul dat a prezentat date concludente, care certifică importanța hiperhomocisteiniei alături de alți factori de risc majori binecunoscuți, așa ca: hipertensiunea arterială, vîrsta înaintată, cardiopatia ischemică, dislipidemia, fibrilația atrială, obezitatea, fumatul, diabetul zaharat ș.a. în dezvoltarea accidentului cerebral vascular ischemic.

Bibliografie

1. Blacher J, Benetos A, Kirzin J et al. Relation of plasma homocysteine to cardio-vascular mortality in a French population. *Am J Cardiol* 2002; 90 (6): 591-5.
2. Booth G, Wang E. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *CMAJ* 2000; 163 (1): 21-9.
3. Bots M, Launer L, Lindemans J et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999; 159:38-44.
4. Brattstrom L. // *J. Nutr.* 1996. № 126. P. 1246-1280.
5. Caltaneo M. // *Thromb. Hemost.* 1999. № 81. P. 65-76.
6. Elijahu H., Mizrahi D.W., Jacobsen D.W., Fridland R.P. // *JMA.* 2002. № 4. P.187-190.
7. Fu W, Dudman N, Perry M, Wang X. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. *Atherosclerosis* 2002; 161 (1): 169-76.
8. Jacobsen D.W. // *Clin. Chem.* 1998. Vol. 44. № 8 (2). P. 1833-1843.
9. Jensen G.L., Campbell E., Martz B. et al. // *Exp. Biol. J.* 1997. P. 6-9.
10. Mayer E, Jacobsen D, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517-27.
11. McGully K. // *Am. J. Pathol.* 1969. 56: P. 111-128.
12. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Костюченко Г.И. и др. Бюлл. СО РАМН. 2002. № 2 (104). С. 51-55.
13. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста // *Клиническая геронтология* 2003. № 9
14. Сидоренко Г.И., Мойсенко А.Г., Колядко М.Г. и др. // *Кардиология.* 2001. № 3. С. 56-61.
15. Шевченко О.П., Олефриенко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение. *Лаборатория.* 2002; 1: 3-7.