

PENGGUNAAN ANTIPLATELET PADA STROKE

Nurdjaman Nurimaba

Bagian Saraf

Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran
Bandung

Abstrak

Sesuai dengan perjalanan terbentuknya trombosis, dapat dibedakan menjadi beberapa tahapan patogenesis yang pada akhirnya akan menentukan tindakan yang diperlukan. Pada tahap adesi dan agregasi platelet maka tindakan yang diperlukan adalah pemberian obat antiplatelet agregasi. Tujuan terapi dengan obat jenis ini adalah untuk mencegah pembentukan trombus dengan menghambat agregasi platelet. Empat kelas utama obat anti platelet agregasi adalah : *Cyclooxygenase inhibitors* contohnya : aspirin, *Thienopyridine derivatives* contohnya : Clopidogrel and ticlopidine, *Phosphodiesterase inhibitors* contohnya : cilostazol, dipyridamole, dan yang terakhir adalah *Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers* contohnya : Abciximab. Terapi dengan antiplatelet agregasi merupakan suatu yang penting dalam tatalaksana jangka panjang untuk semua pasien dengan resiko terjadinya aterotrombosis seperti pada stroke infark. Efek samping pada cyclooxygenase inhibitor kemungkinan terjadinya perdarahan lambung sedangkan pada phosphodiesterase inhibitor bisa menyebabkan adanya keluhan nyeri kepala. Pada pemberian ticlopidin dapat menyebabkan netropenia. Kombinasi obat antiplatelet agregasi dengan cara kerja yang berbeda dapat memberikan keuntungan yang optimal sehingga memberikan efek kerja yang sinergis dan diharapkan efek samping yang minimal.

Kata kunci : antiplatelet, aterotrombotik, stroke

PENGGUNAAN ANTIPLATELET PADA STROKE

Nurdjaman Nurimaba

Bagian Saraf

Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran

Bandung

PENDAHULUAN

Prinsip manajemen dan tatalaksana dari antiplatelet :

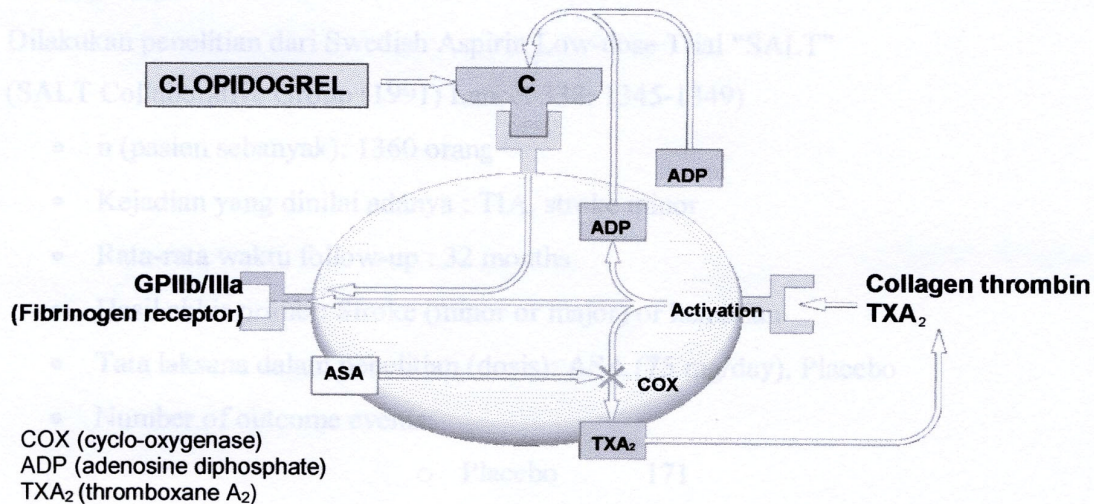
Sesuai dengan perjalanan terbentuknya trombosis maka dapat dibedakan menjadi beberapa tahapan patogenesis, yang pada akhirnya akan menentukan tindakan yang diperlukan. Pada tahap pre-trombosis maka hal yang penting untuk dilakukan adalah mengendalikan faktor resiko. Pada tahap adesi dan agregasi platelet maka tindakan yang diperlukan adalah pemberian antiplatelet. Selanjutnya jika terdapat koagulasi darah maka diperlukan pemberian antikoagulan dan agen trombolitik diperlukan jika sudah terjadi trombosis.

Tujuan terapi adalah untuk mencegah pembentukan trombus dengan menghambat agregasi platelet.

Terapi dengan penggunaan antiplatelet telah memperlihatkan penurunan kejadian vaskular.

Empat kelas utama obat anti platelet :

1. Cyclooxygenase inhibitors (co. aspirin)
2. Thienopyridine derivatives (co. clopidogrel and ticlopidine)
3. Phosphodiesterase inhibitors (co. cilostazol, dipyridamole)
4. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers (co. abciximab)



Mekanisme obat anti platelet

- ASA (asetilo salicylic acid) : menurunkan TXA₂ (tromboxane A₂)
- Dipyridamole : meningkatkan cAMP (c Adenosine Mono Phospat)
- Ticlopidine dan clopidogrel : menurunkan ADP (Adenosine Di Phospat)
- cilostazol : meningkatkan cAMP dan menurunkan ADP (Adenosine Di Phospat)
- Abciximab : anti IIb/IIIa

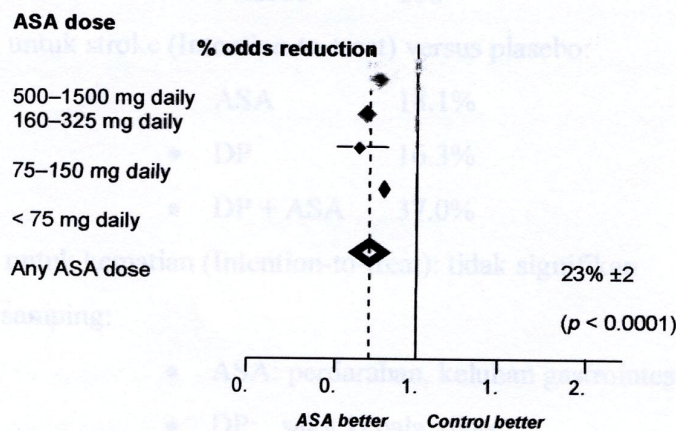
A. ASPIRIN

- Secara ireversibel menghambat cyclooxygenase dan menghambat sintesis thromboxane A₂
- Mempengaruhi usia platelet (sekitar 7-10 hari)
- Tidak menghambat agregasi yang disebabkan oleh thrombin
- Secara parsial menghambat agregasi oleh adenosine diphosphat (ADP)

PENELITIAN :

Dilakukan penelitian dari Swedish Aspirin Low-dose Trial "SALT"
(SALT Collaborative Group (1991) Lancet 338: 1345-1349)

- n (pasien sebanyak): 1360 orang
- Kejadian yang dinilai adanya : TIA, stroke minor
- Rata-rata waktu follow-up : 32 months
- Hasil akhir primer: Stroke (minor or major) or kematian
- Tata laksana dalam penelitian (dosis): ASA (75 mg/day), Placebo
- Number of outcome events:
 - Placebo 171
 - ASA 138
- RRR (Intention-to-treat): 18% ($p = 0.02$)
- Efek samping
 - Gastrointestinal complaints (slightly more common with ASA),
 - Haemorrhage



Dalam penelitian uji klinis ini (Antithrombotic Trialists' Collaboration) mendukung penggunaan Aspirin dosis rendah (75-150mg/hari). *BMJ* 2002; 324: 71-86

Dari penelitian European Stroke Prevention Study 2 "ESPS 2"

(Diener et al. (1997) J Neurol Sci 151: 51-577)

- n (pasien sebanyak) : 6602 orang
- Kejadian yang dinilai adanya
 - TIA (24%),
 - ischaemic stroke (76%)
- Rata-rata waktu follow up: 2 tahun
- Hasil akhir penting: Stroke, death, stroke or death
- Tatalaksana dalam penelitian (dosis):
 - ASA (50 mg/day)
 - DP (Dipiridamol) (400 mg/day)
 - DP (400 mg/day) + ASA (50 mg/day)
 - Placebo
- Jumlah hasil akhir penelitian (stroke):
 - ASA 206
 - DP 211
 - DP + ASA 157
 - Placebo 250
- RRR untuk stroke (Intention-to-treat) versus placebo:
 - ASA 18.1%
 - DP 16.3%
 - DP + ASA 37.0%
- RRR untuk kematian (Intention-to-treat): tidak signifikan
- Efek samping:
 - ASA: perdarahan, keluhan gastrointestinal
 - DP: sakit kepala, diare

n (pasien sebanyak): 19185 orang

Kejadian yang dinilai adanya (n):

• Stroke (6432)

• Infark miokard (6302)

KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN DARI KOMBINASI DYPYRIDAMOLE dan ASA

Diener, 1998

- Lebih efektif daripada ASA secara individual
- Terbukti efektif untuk TIA (Transient Ischemic Attack) dan stroke iskemik
- Harga
- Dipyridamole secara individu cukup efektif

KERUGIAN

- Efek samping dipyridamole (Sakit kepala and diare)
- Efek samping ASA (perdarahan)

Pertanyaan yang belum terjawab

- Apakah efek samping sakit kepala dapat mereda jika dosis dipyridamole secara gradual ditingkatkan ?

C. CLOPIDOGREL

- Merupakan antagonis reseptor platelet adenosine diphosphate (ADP)
- Menurunkan pengikatan ADP menghambat agregasi platelet.
- Juga menghambat agregasi yang distimulasi oleh thrombin faktor aktivasi platelet dan kolagen.
- Efek platelet bertahan untuk usia platelet (7-10 hari).

PENELITIAN :

Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events "CAPRIE" (Gent et al. (1996) Lancet 348: 1329-39)

- n (pasien sebanyak): 19185 orang
- Kejadian yang dinilai adanya (n):
 - Stroke (6432)
 - Infark miokard (6302)

- PAD (Peripheral Arterial Disease) (6452)
- Rata-rata waktu follow-up:
 - 1.95 years
- Hasil akhir primer:
 - Stroke iskemik, infark miokard, vascular death
- Tatalaksana dalam penelitian (dosis):
 - Clopidogrel (75 mg/day)
 - ASA (325 mg/day)
- Jumlah kejadian hasil akhir :
 - Clopidogrel 939
 - ASA 1021
- RRR (Intention-to-treat): 8.7% ($p = 0.043$)
- RRR (Efficacy analysis): 9.4%
- Efek samping:
 - Berat : $p < 0.05$
 - ASA: rash, keluhan gastrointestinal, perdarahan

D. TICLOPIDINE

- Mengganggu fungsi membran dengan menghambat pengikatan platelet fibrinogen yang diinduksi oleh adenosine diphosphate (ADP)
- Mekanisme kerja obat secara pasti belum diketahui tetapi dipikirkan menghambat paparan lokasi fibrinogen untuk kompleks glikoprotein IIb-IIIa.
- Efek pada platelet ireversibel
- Memiliki profil keamanan yang lebih rendah dibanding dengan clopidogrel.

PENELITIAN :

Ticlopidine in the Secondary Prevention of Stroke

Canadian American Ticlopidine Study "CATS"

(Gent et al. (1989) Lancet, June 3: 1215-1220)

- n (pasien sebanyak): 1072 orang
- Kejadian yang dinilai adanya : Ischaemic stroke
- Rata-rata waktu follow-up: 24 bulan
- Hasil akhir primer: Stroke, infark miokard, vascular death
- Tatalaksana dalam penelitian (dose):
 - Ticlopidine (2 x 250 mg/day)
 - Placebo
- Jumlah kejadian hasil akhir:
 - Ticlopidine group 74
 - Placebo group 118
- RRR (Intention-to-treat): 23.3%
- RRR (Efficacy analysis): 30.2%
- Adverse events:
 - Neutropenia, rash, diare, perdarahan, peningkatan enzim hepar

PENELITIAN PLETAAL

Ticlopidine Aspirin Stroke Study "TASS"

(Hass et al. (1989) N Engl J Med 321: 501-107)

- n (pasien): 3069
- Kejadian yang dinilai:
 - TIA (50%),
 - minor stroke (50%)
- Rata-rata waktu follow-up: 3 years
- Hasil akhir primer: Stroke or death

- Tatalaksana dalam penelitian (dose):
 - Ticlopidine (2 x 250 mg/day)
 - ASA (1300 mg/day)
- Jumlah kejadian hasil akhir:
 - Ticlopidine group 306
 - ASA group 349
- RRR (Intention-to-treat): 12% ($p = 0.048$)
- Adverse events
 - Ticlopidine: neutropenia ($<450\text{mm}^3=0.83\%$), rash, diare
 - ASA: ulkus, perdarahan gastrointestinal

P. KESIMPULAN

E. CILOSTAZOL

- Penghambat Phosphodiesterase
- Diindikasikan untuk tatalaksana *intermittent claudication*.
- Menstimulasi vasodilatasi, lemah sebagai penghambat agregasi platelet
- Meningkatkan kemampuan berjalan pada pasien dengan *intermittent claudication*.
- Dikontraindikasikan untuk pasien dengan gagal jantung kongestif .

PENELITIAN PLETAAL

- 1 Cilostazol stroke prevention study : a placebo controlled double blind trial to secondary prevention of cerebral infarction (Fumi Gotoh MD, Hedeo Tohgi MD, Shunsaku Hirai MD, et al.)

Journal of Stroke and cerebrovascular disease Vol. 9 No. 4 (July - August) 2000 : page 147 - 157

Tatalaksana dengan Cilostazol mencapai penurunan resiko relatif yang signifikan dibandingkan dengan terapi dengan placebo. ($p = .0150$)

Tidak ditemukan efek samping yang signifikan.

2. A phosphodiesterase inhibitor cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subject with Type II diabetes (T. Shinoda Tagawa, Y. Yamasaki, S. Yoshida et al.) *Diabetologia* (2002) 45 : 188 - 194

Tidak ada subjek pada grup cilostazol memperlihatkan *silent brain infarction* atau stroke selama penelitian ($p < 0,001$)

3. Neuroprotective Effect of Cilostazol Against Focal Cerebral Ischemia via Antiapoptotic Action in Rats (Jae Moon Choi, Hwa Kyoung Shin, Ki Young Kim et al.) *The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics (JPET)* 300 ; 787 - 793 ; 2002

Ukuran infark secara signifikan berkurang pada tikus yang diberikan Cilostazol 10 mg/kg intravena 5 menit or 1 jam setelah selesainya iskemia 2 jam.

F. KESIMPULAN

- Aterotrombosis merupakan kejadian yang meluas, progresif, tidak dapat diprediksi dan penyakit yang mematikan mempengaruhi arteri koronaria, sirkulasi cerebrum dan perifer.
- Pasien dengan penyakit vaskular pada satu wilayah memiliki resiko yang tinggi untuk mengalami kejadian iskemik (atau aterotrombotik) berikutnya pada wilayah arteri yang lain.
- Terapi antiplatelet penting dalam tatalaksana jangka panjang untuk semua pasien dengan resiko aterotrombosis.
- Kombinasi obat antiplatelet dengan cara kerja yang berbeda dapat memberikan keuntungan yang optimal.
- Menambah obat antiplatelet yang kedua seperti clopidogrel pada aspirin dapat menghasilkan keuntungan tambahan

DAFTAR PUSTAKA

1. Jarvis B, Simpson K. *Drugs* 2000; 60: 347-77.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. Swedish Aspirin Low-dose Trial "SALT" (SALT Collaborative Group (1991) *Lancet* 338: 1345-1349)
4. European Stroke Prevention Study 2 "ESPS 2" (Diener et al. (1997) *J Neurol Sci* 151: 51-577)
5. Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events "CAPRIE" (Gent et al. (1996) *Lancet* 348: 1329-39)
6. Canadian American Ticlopidine Study "CATS" (Gent et al. (1989) *Lancet*, June 3: 1215-1220)
7. Ticlopidine Aspirin Stroke Study "TASS" (Hass et al. (1989) *N Engl J Med* 321: 501-107)
8. Cilostazol stroke prevention study : a placebo controlled double blind trial to secondary prevention of cerebral infarction (Fumi Gotoh MD, Hedeo Tohgi MD, Shunsaku Hirai MD, et al.) diambil dari :*Journal of Stroke and cerebrovascular disease* Vol. 9 No. 4 (July - August) 2000 : page 147 - 157
9. A phosphodiesterase inhibitor cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subject with Type II diabetes (T. Shinoda Tagawa, Y. Yamasaki, S. Yoshida et al.) diambil dari *Diabetologia* (2002) 45 : 188 - 194)
10. Neuroprotective Effect of Cilostazol Against Focal Cerebral Ischemia via Antiapoptotic Action in Rats (Jae Moon Choi, Hwa Kyoung Shin, Ki Young Kim et al.) diambil dari *The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics (JPET)* 300 ; 787 - 793 ; 2002