

ENOXAPARINA - VALENȚE TERAPEUTICE NOI

Roxana Ionașcu*, M. Strate*, Georgeta Mihai*, C. Duchin*

REZUMAT

Enoxaparina este o heparină fracționată obținută prin depolimerizare prin beta eliminare. Acest procedeu asigură un procent de 73% fragmente <5400 D, precum și o conservare în proporție de 100% a situsurilor de legare de AT III. Asigură un raport antiXa/anti IIa ideal unei activități antitrombotice cu risc hemoragic minim.

Eficiența sa a fost dovedită în profilaxia și tratamentul trombozei venoase, tromboembolismului pulmonar, tratamentul trombozei arteriale (coronariene - angină instabilă, IMA non-Q; profilaxia retrombozării stenturilor; prevenirea coagulării circuitului de hemodializă).

Sunt în curs de desfășurare studii cu privire la eficiența Enoxaparinei în tratamentul tuturor sindroamelor coronariene acute.

Cuvinte cheie: Enoxaparină, tromboză venoasă, arterială

ENOXAPARINA - heparină cu moleculă mică - 4,5 KD - obținută prin depolimerizare alcalină din heparină nefracționată benzilată. Este alcătuită din lanțuri de glicozaminoglicani ce conțin unități de acid uronic sulfatate alterând cu glucozamine.

Mecanismul de acțiune

Atât heparina nefracționată (HN), cât și heparina cu greutate moleculară mică (HGMM) își exercită activitatea anticoagulantă prin activarea Antitrombinei (AT).

Interacțiunea cu AT este mediată de o secvență unică pentazaharidică, distribuită aleator, de-a lungul lanțurilor de heparină. Legarea pentazaharidului de AT îi produce acesteia modificări informaționale care accelerează interacțiunea cu trombina și fc Xa de aprox. 1000 de ori. Diferența dintre HN și HGMM constă în activitatea inhibitorie relativă anti Xa/anti IIa. Fiecare lanț de heparină care conține unitatea pentazaharidică poate inhiba acțiunea fc Xa prin simpla legare de AT și producerea de modificări informaționale. Pentru a inactiva trombina (IIa), însă, heparina trebuie să se lege, atât de AT, cât și de trombină, formând, astfel, un produs terțiar (vezi **fig. 1**). Acest produs poate fi format numai de lanțurile de heparină ce susțin minim 18 unități zaharide (în care să fie obligatoriu inclusă secvența pentazaharidică). Mai puțin de 1/2 din lanțurile heparinelor fracționate au lungimea necesară legării atât de AT cât și de trombină, spre deosebire de heparina nefracționată, la care majoritatea lanțurilor conțin peste 18 unități. În consecință, spre deosebire de HN, care are activitate echivalentă anti Xa anti IIa = 1/1, HGMM are predominant activitate anti IIa.

ABSTRACT

Enoxaparina - New Therapeutical Opportunities

Enoxaparin is a fractionated Heparin obtained by beta-elimination depolymerization. This method provides 73% of fragments with weights <5400 D and a 100% preservation of AT III linking sites. This product ensures an ideal antiXa/antiIIa rate for an antithrombotic action with minimal hemorrhage risk.

Enoxaparin has a proven efficiency in prevention and treatment of venous thrombosis, pulmonary thromboembolism, arterial thrombosis (coronary: unstable angina, non-Q acute MI; preventing stent rethrombosis; preventing coagulation in haemodialysis).

Ongoing studies are assessing the efficacy of Enoxaparin in the treatment of all acute coronary diseases.

Key words: Enoxaparin, venous, arterial thrombosis

FcXa poate fi inactivat și pe calea inhibiției factorului tisular. Inițial, inhibitorul factorului tisular (TFI), formează un complex cu fcXa pe care îl inactivează, iar, apoi, acest complex inactivează fc VIIa. Ambele tipuri de heparină stimulează eliberarea TFI din endotelium și îi cresc activitatea inhibitorie împotriva fc Xa.

Rezultă:

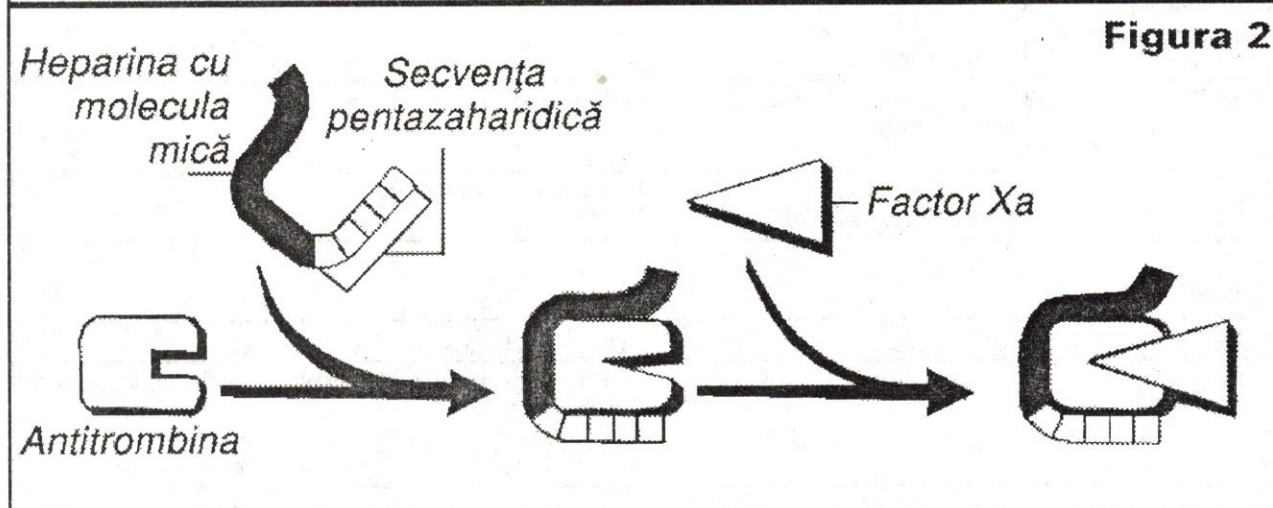
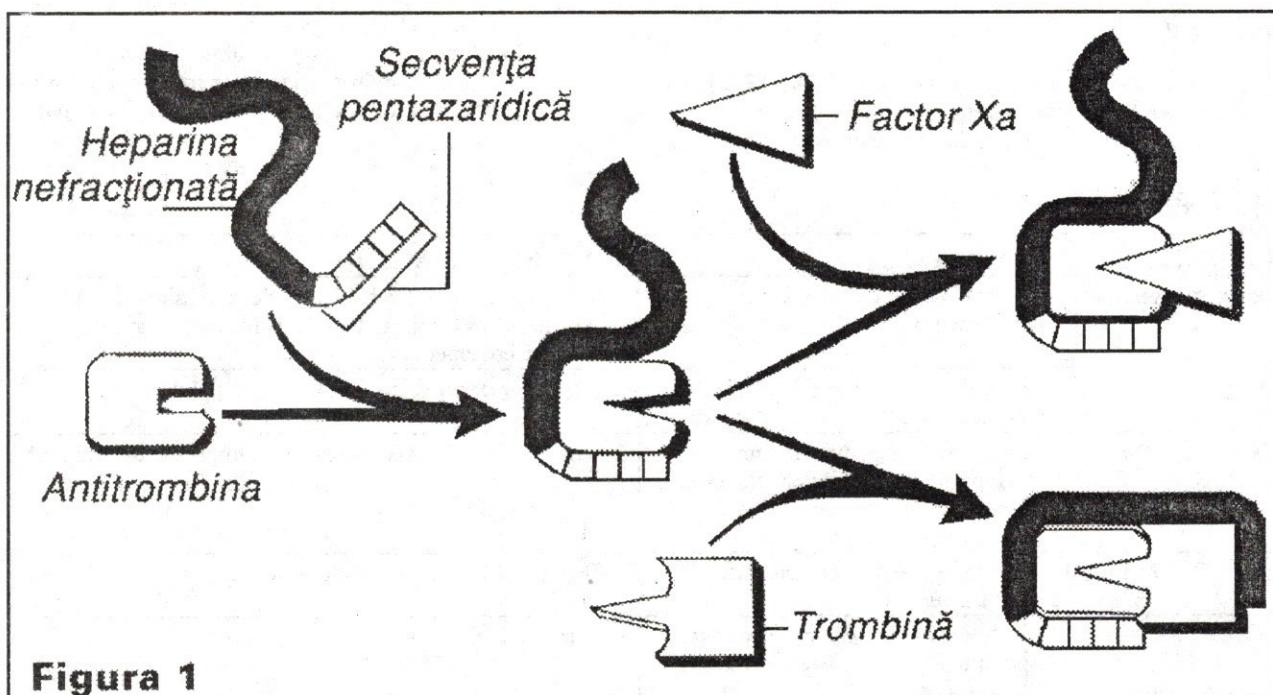
- o activitate antitrombină activată (Clexane prin greutate moleculară mică, reușește să se strecoare și să inactiveze trombina din cheag)

- o activitate antitrombinogeneză: prin inhibarea căii intrinseci (fc Xa), extrinseci (TFI) și prin inactivarea trombinei activate (care, astfel, nu mai activează fc X, VIII, plachetele) - vezi **fig. 2**

Diferența dintre Clexane și celelalte HGMM provine din procedeu de fragmentare și purificare original (depolimerizare prin beta eliminare) prin care se obține o greutate moleculară medie de 4300 datoni, cu 75% fragmente sub greutate moleculară critică de 5300 D și asigurând o conservare în proporție de 100% a situsurilor de legare de AT. Rezultă o activitate relativă anti Xa/anti IIa = 3,8, o biodisponibilitate ridicată 91% și cu efect de durată, predictibil, fără variații intra și interindividuale ale heparinei nefracționate (este rezistentă la acțiunea neutralizantă a FP4, nu se leagă de proteinele plasmatice sau celulele endoteliale). În timp, fragmentele lungi, cu acțiune anti IIa, se leagă de celulele endoteliale, rămânând cele cu acțiune numai antiXa, astfel încât activitatea antiXa/IIa crește.

Spre deosebire de HN, HGMM sunt rezistente la acțiunea FP4 (factor 4 plachetar - antiheparinic) care se leagă, în special de lanțurile lungi, depinzând astfel de concentrația de fragmente cu greutate peste 5400 D. Nelegându-se de

* Dr. Ionașcu Roxana, Dr. Strate Marcel, Dr. Georgeta Mihai, Dr. Costin Duchin



FP4 nu dezvoltă anticorpi antiplachetari, nedevelopând trombopenie. HGMM inhibă trombina activată chiar în prezența trombocitelor activate. Pe de altă parte, se pare că, inhibă agregarea plachetelor activate pe calea tromboxane (ciclooxygenaza - inhibată de aspirină, calea ADP dependentă - inhibată de ticlid).

În studiu, acțiunea profibrinolitice a enoxaparinei prin stimularea eliberării activatorului tisular al plasminogenului (t-PA), prin creșterea sensibilității fibrinei la acțiunea (t-PA) și prin inhibarea secreției inhibitorului activatorului tisular al plasminogenului, efect hipolipemiant prin stimularea activității protrombinazei.

Farmacocinetica

Absorbția constantă, când este administrată s.c., face să existe o relație lineară dintre activitatea antiXa și concentrație de enoxaparină din plasmă. Timpul necesar atingerii peak-ului de activitate antiXa este de 2-4 ore; biodisponibilitatea absolută

a enoxaparinei s.c. este mai mare decât a heparinei nefracționate. Enoxaparina nu prezintă interval mare de timp necesar atingerii anticoagularii eficiente.

Eliminarea se face prin mecanism nesaturabil, doză independentă pe cale renală, $T_{1/2} = 4,4$ h făcând posibilă administrarea de 1-2 ori pe zi fără să fie nevoie de monitorizarea indicilor de coagulare cu excepția insuficienței renale (când se recomandă scăderea dozelor, spațierea intervalelor). Nu se leagă de macrofage, nu este, astfel, influențată de funcția hepatică.

Reacții adverse

- Risc de sângerare mic (interacționează mai puțin cu trombocitele, risc mic de trombopenie, nu crește permeabilitatea microvasculară, activitate anti IIa mai mică).
- Reacții alergice (contraindicație la cei cu alergie la heparină).

Indicații

- Profilaxia trombozelor venoase profunde (TVP) și a embolismului pulmonar (EP).
- Profilaxia coagulării în circuitul extracorporal în

timpul ședinței de dializă.

- Tratatamentul trombozei venoase profunde.
- Tratatamentul sindroamelor coronariene acute - angor instabil și infarct non-Q în asociere cu Aspirina.

Aplicații clinice**Anexa 1**

INDICAȚIE	AVANTAJE	DOZE RECOMANDATE
Chirurgie generală	- mai eficient ca Heparina nefracționată	- risc mic - 20 mg 1-2 h înainte de operație 1 doză/zi - risc mare - 40 mg cu 10 - 12 h înainte, și aprox. 1 doză/zi postoperator
Ortopedie	- mai eficace decât Heparina nefracționată și decât Warfarina	40 mg x 1/zi, începând cu 12 h preoperator
INJURII SPINALE ACUTE	- aparent eficientă, în timp ce Heparina nefracționată nu este eficientă (doze mari - risc hemoragic mare)	20 mg x 1/zi - 14 zile asociat cu compresie pneumatică
POLITRAUMATISM	- mai eficient decât Heparina nefracționată	- 40 mg x 1/zi, la 36 ore după traumatism
CONDIȚII MEDICALE Patentă by-pass femuro-popliteu Restenoză după angioplastie	- la fel de eficient ca Heparina nefracționată - poate fi dată 1 doză/zi	- 40 mg x 1/zi
CURATIV TVP TEP	- mai eficient ca Heparina nefracționată	- Enoxaparină 1 mg/Kg corp x 2/zi
AI IMA non Q	- mai eficientă ca HN (asociată cu Aspirina)	- 1 mg/kg corp x 2/zi, 5 - 7 zile

Anexa 2

INDICAȚIE	AVANTAJE	DOZE RECOMANDATE
Hemodializă		- 1 mg/kg corp în linia arterială a circuitului, la începutul unei ședințe de 4 ore când există risc hemoragic crescut se administrează 0,5 mg/kg corp (acces vascular dublu) sau 0,75 mg/Kg corp (acces vascular simplu)

Risc moderat (incidență TVP = 40%) - chirurgie generală peste 30' la pacienții cu cumul de factori de risc:

- peste 40 ani, imobilizare peste 4 zile, infecții perioperatorii, postpartum (1 lună), sindroame paraneoplazice, contracepție orală, obezitate, insuficiență venoasă cronică, insuficiență cardiacă decompensată.

Risc crescut:

- incidență TVP = 40-70%; EP = 20%, EP letal = 1-5%
- Chirurgie ortopedică, traumatologică, oncologică, la pacienții cu unul dintre factorii de risc (vezi risc moderat)
- Chirurgie generală cu:
 - antecedente EP, TEP
 - stări de hipercoagulabilitate
 - cancer
 - paraplegie

CONCLUZIE:

- risc trombotic
 - moderat - 20 mg s.c./zi în plică abdominală cu două ore preoperator și apoi 7-10 zile postoperator
 - mare - 40 mg s.c./zi, cu două ore preoperator, până la mobilizarea bolnavului.

Contraindicații

1. hipersensibilitate la - Enoxaparină
- Heparină
2. risc hemoragic major prin tulburări de coagulare
3. AVC hemoragic

Precauții

- antecedente de trombopenie la Enoxaparină și Heparină
- nu se administrează i.m.
- prudență în ulcer gastro-duodenal acut, vasculopatie chorio-retinienă, HTA severă necontrolată medicamentos, chirurgie neurologică și oftalmologică.
- administrarea în timpul alăptării și primului trimestru de sarcină au fost evaluate.

Prezentare

Soluție injectabilă Enoxaparină sodică 20 mg/0,2 ml; 40 mg/0,4 ml.

Concluzie

HGMM și-au dovedit eficiența și siguranța în tratamentul preventiv și curativ al trombozei venoase. Nu necesită monitorizare hematologică. Riscul hemoragic este minor. Rămâne deschisă studiarea eficacității și siguranței HGMM în trombozele arteriale.

BIBLIOGRAFIE

1. **D.R. HOLMES, Jr:** Preventing Coronary Restenosis and Implications, *NEJMAG* 1997, 336: 1748-1749
2. **M. COHEN and others:** A comparison of Low Molecular Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease, *NEJMAG*, 1997; 337 (9): 447 - 452
3. **P.W. ARMSTRONG:** Heparin in Acute Coronary Disease - Requiem for heavyweight?, *NEJMAG* 1997; 337(9): 490 - 496
4. **THE COLUMBUS INVESTIGATORS:** Low Molecular Weight Heparin in the treatment of patient with Venous Thromboembolism, *NEJMAG*, 1997; 337 (10): 657 - 662
5. **J.I. WEITZ:** Drug Therapy: Low-Molecular Weight Heparin, *NEJMAG*, 1997, 337 (10): 688-698
6. **B.M. EWENSTEIN:** Antithrombotic Agents and Thromboembolic Disease, *NEJMAG* 1997; 337 (19): 1383 - 1388