

HEPARINELE CU MOLECULA MICĂ. INDICAȚII ÎN TRATAMENTUL TROMBOZELOR

Cristina Tănăseanu *, Șt. Tănăseanu **

REZUMAT

Tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară și trombozele arteriale constituie un grup de afecțiuni severe cu potențial letal.

Între modalitățile terapeutice, heparinele cu masa moleculară mică (HMMM) prin efectul anticoagulant, antiinflamator, hipolipemiant, simplificarea tratamentului pacienților spitalizați, complicații reduse, siguranța tratamentului ambulator, ocupă un loc important înlocuind în multe cazuri heparinele nefracționate.

HMMM sunt preferate în profilaxia pacienților cu risc trombotic crescut.

Cuvinte cheie: Tromboze, embolie pulmonară, heparine cu moleculă mică în profilaxie și tratament

Tromboza venoasă profundă (TVP) este o afecțiune severă, cu potențial letal. Incidența TVP este subestimată din cauza dificultății diagnosticului bazat doar pe examen clinic și date anamnestice. Simptome minime se pot asocia cu tromboze venoase extinse. La pacienții oligo sau asimptomatici diagnosticul de TVP este de multe ori relevat de apariția emboliei pulmonare. Echografia venoasă cu compresie - metodă neinvazivă și accesibilă - făcută la pacienții cu risc trombotic sau la cei cu diagnostic incert - a modificat procentul diagnosticului pozitiv.

Tromboembolismul venos - mai ales la nivelul membrelor inferioare - este o complicație frecventă a intervențiilor chirurgicale majore, postpartum, a afecțiunilor inflamatorii, a neoplasmelor, stărilor septică, insuficienței cardiace.

Prevalența TVP este în creștere, în legătură cu creșterea speranței medii de viață, creșterea frecvenței afecțiunilor neoplazice, a intervențiilor chirurgicale la vârste înaintate.

Complicația majoră letală a TVP este **embolia pulmonară** (EP). EP apare în urma fragmentării trombusului urmată de migrarea sa în circulația pulmonară și obstrucția segmentelor arterelor pulmonare. Dacă trombusul embolizant este de mici dimensiuni - cum se întâmplă în cazul TVP de la nivelul gambei - EP este oligosimptomatică și nesemnificativă clinic, cu toate că există un efect cumulativ - repetatele embolii pulmonare determinând cordul pulmonar. Dacă trombusul este de mari dimensiuni - frecvent în cadrul TVP proximale - EP are un tablou clinic sever.

Pacienții care supraviețuiesc unui episod inițial de TVP au riscul dezvoltării sindromului posttrombotic (SPT) cu insuficiență venoasă cronică - urmarea leziunilor valvelor venoase cu dezvoltarea hipertensiunii venoase. Această circulație modificată este fundalul pe care pot apărea recidivele trombotice.

Aproximativ 50 - 60% din pacienții cu TVP proximală și

ABSTRACT

Low molecular weight heparines in thrombosis treatment

Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and arterial thrombosis represent a group of serious diseases with lethal potential.

Low molecular weight heparines (LMWH) play an important role among different therapeutic modalities by their anticoagulant effect, easy use in patients, low rate of secondary effects and safety in ambulatory patients.

LMWH are the therapy of choice in patients with high thrombotic risk.

Key words: thrombosis, pulmonary embolism, low molecular weight heparins.

30% din cei cu TVP gambieră vor dezvolta într-un interval de 5 - 8 ani un SPT.

Modul cel mai eficace de a reduce mortalitatea prin EP și morbiditatea determinată de SPT este instituirea unei profilaxii primare eficiente la pacienții cu risc pentru TVP, precum și tratamentul inițial precoce, agresiv și eficient al TVP constituite. Obiectivele tratamentului sunt:

1. Restaurarea rapidă a fluxului venos
2. Prevenirea extensiei locale a trombusului
3. Împiedicarea migrării trombusului în circulația pulmonară
4. Păstrarea funcției valvelor venoase pentru prevenirea SPT

Modalități terapeutice în tratamentul tromboembolismului venos:

A. Medicație anticoagulantă

1. heparina nefracționată
2. heparinele cu moleculă mică
3. anticoagulatele orale

B. Tromboliza: Streptokinaza, Urokinaza, rT-PA (t-PA)

C. Metode chirurgicale: trombectomie, embolectomie, filtre în vena cavă inferioară

Anticoagulatele sunt eficiente la majoritatea pacienților pentru a preveni extensia locală a trombusului, fapt important clinic, dar nu pot preveni complicațiile pe termen lung ale trombozei - SPT și recurențele trombotice - pe care tratamentul trombolitic le diminuează mult. Dintre anticoagulatele uzuale heparina acționează catalizând inhibarea factorilor de coagulare acitvați - în principal trombina și factorul Xa - prin antitrombina III (AT III). Concentrații mici de heparină nefracționată pot inhiba stadiile inițiale ale coagulării dar sunt necesare concentrații înalte pentru a inhiba concentrațiile mari de trombină.

Trombina adițională cheagului constituie un stimul

* Dr. Tănăseanu Cristina, șef de lucrări Spitalul „Sf. Pantelimon”, Clinica medicală, UMF „Carol Davila” București

** Dr. Tănăseanu Ștefăniță, șef de lucrări Spitalul „N. Gh. Lupu”, Clinica medicală, UMF „Carol Davila”, București

procoagulant continuu, având rol în extensia locală a trombusului.

Inhibarea acestui efect necesită concentrații mari de heparină nefracționată.

Anticoagulantele orale (cumarinicele), fără să inhibe direct activitatea trombinei, împiedică generarea trombinei prin scăderea factorilor de coagulare funcționali; interferă cu modificarea hepatică posttranslațională vitamin K - dependentă a factorilor VII, IX, X, II. Anticoagulantele din categoria hirudinei sunt inhibitori eficienți ai trombinei legate de cheag, fiind astfel mult mai activi decât heparina în neutralizarea efectelor procoagulante ale trombinei legată de fibrină.

Terapia fibrinolică (Streptokinaza, Urokinaza, rT-PA) accelerează ritmul de liză al trombilor și embolilor. Tromboliza este foarte eficientă în TVP și EP dar costul ridicat și riscul crescut de complicații hemoragice restrâng tratamentul trombolitic la grupele de pacienți care pot avea beneficiul terapeutic major:

- pacienți cu EP sever
- pacienți selecționați cu TVP extinse.

Modalitățile de terapie chirurgicală sunt alternative terapeutice extreme în cazuri selecționate.

Heparinele cu masă moleculară mică (HMMM)

Prin acțiunea anticoagulantă, antiinflamatoare, având efecte secundare minime, fără a necesita monitorizarea nivelurilor terapeutice, HMMM au devenit o alternativă terapeutică importantă în profilaxia și terapia TVP și EP.

STRUCTURĂ. HMMM sunt glicozaminoglicani (GAG) diferiți în ceea ce privește greutatea moleculară și compoziția chimică, constând în principal din lanțuri polizaharidice cu reziduuri alternative de D-glucozamină și acid uronic, acid glucuronic sau acid iduronic.

HMMM sunt preparate de heparină obținute prin diferite metode de fracționare (clivaj enzimatic, depolimerizare chimică parțială, separare și purificare cromatografică). Heparina convențională este un amestec heterogen de GAG având o greutate moleculară medie între 12.000 și 15.000 (maxim 40.000 D).

Prin metodele de fracționare se obțin heparine a căror masă moleculară variază între 1200 și 15.000 D cu o medie de 4000 - 5000 D (HMMM). O caracteristică a HMMM este gradul mai redus de sulfatare comparativ cu heparina convențională.

ACȚIUNI

A. Acțiunea anticoagulantă

a. Acțiune anti factor Xa

HMMM conțin fragmente cu afinitate mai mică sau mai mare pentru antitrombina III (AT III). Afinitatea este determinată de prezența unei secvențe unice pentazaharidice distribuite la întâmplare în lungul lanțurilor de heparină, conținută în proporție de 15 - 22%. Legarea AT III de unitatea pentazaharidică determină o modificare conformațională optimă pentru legarea factorului Xa, cu inactivare secundară. HMMM au activitate anti Xa mai mare și de durată mai lungă față de heparina nefracționată.

b. Activitate anti IIa

HMMM nu au practic activitate antitrombinică (anti IIa). Pentru a inactiva trombina este necesară formarea

unui complex heparină-trombină-antitrombină, complex ce poate fi format din lanțuri polizaharidice suficient de lungi (cel puțin 18 unități zaharidice). Având în general lanțuri lungi într-un procent scăzut, HMMM nu pot forma complexe heparină-antitrombină-trombină și astfel activitatea antitrombinică este extrem de redusă. Raportul activitate anti Xa/anti IIa este de 3 - 6 pentru HMMM față de heparina nefracționată, pentru care raportul este 1 (activitate egală anti Xa și anti IIa).

Studii recente demonstrează necesitatea existenței unei minime activități anti IIa pentru o activitate optimă anti Xa a HMMM. Din această cauză se utilizează în paralel cu administrarea dozelor fixe sau ajustate din preparatele de HMMM a unei doze minime de 1000 u de heparină nefracționată administrată s.c. la 12 ore, optimizând tratamentul anticoagulant.

c. Acțiune față de inhibitorul factorului tisular (FTi)

FTi este o heparină endogenă ce inhibă complexul FT/VIIa în prezența factorului Xa. FTi este localizat în diferite zone vasculare, mai ales în celulele endoteliale, de unde este eliberat de heparine, în special de HMMM, care intervin astfel în blocarea căii extrinseci a coagulării. Efectul anticoagulant al HMMM nu este total neutralizat de protamină, persistând o activitate anti Xa importantă care pare a fi în parte dependentă de FTi. Este posibil ca HMMM să interfereze direct cu generarea factorului VII.

d. Acțiune antitrombocitară

Heparina nefracționată determină trombocitopenie ușoară la aproximativ 25% din pacienți, prin inducerea agregării plachetare. Forma severă de trombocitopenie, care apare după 5 - 14 zile de tratament cu doze mari de heparină, este indusă de anticorpi de tip IgG care activează plachetele la nivelul receptorilor Fc γ II. Antigenul țintă este complexul heparan sulfat-factor IV plachetar, care localizează Ig G pe suprafața plachetară și pe celulele endoteliale.

HMMM nu induc trombocitopenie (au acțiune mult mai mică de activare a plachetelor decât heparină nefracționată, dar pot avea reactivitate imună încrucișată în 70% din cazuri, deci nu pot înlocui heparina în tratament.

HMMM inhibă mai eficient decât heparina nefracționată interacțiunea plachetelor cu zona subendotelială. HMMM mobilizează PF 4 din endoteliul lezat.

B. Acțiunea antiinflamatoare

1. Citokinele proinflamatorii și chemokinele sunt proteine bazice care se leagă avid de proteoglicanii heparan sulfat și dermatan sulfat de la nivelul celulei endoteliale și matricei extracelulare, ce devine astfel un rezervor de citokine. Legarea proteinelor proadezive de glicozaminoglicani (GAG) poate modifica funcția proteinei și conformația structurală a acesteia, fiind prezentată altor celule într-un mod paracrin, eficient pentru adezivitatea celulară (prin stimularea integrinelor) și pentru selectarea leucocitelor circulante, cu extravazare celulară. Heparina, și în special HMMM, leagă local intravascular citokine (GM-CSF granulocyte macrophage colony stimulating factor; bFGF: basic fibroblast growth factor; TGF β : transforming growth factor β ; IL-7: interleukina 7; IL-1: interleukina 1; TNF α : tumor necrosis factor α) împiedicând legarea acestora de GAG din celula endotelială și matricea extracelulară, intervenind astfel în procesul de adezivitate celulară.

2. Citokinele proinflamatorii sunt un stimul pentru secreția de către celulele endoteliale a heparan sulfatului care stimulează funcția celulelor prezentatoare de antigen.

Legarea intravasculară a acestora are un rol în menținerea homeostaziei heparan sulfatului, fapt important pentru funcția celulei endoteliale. În acest sens, HMMM ar putea fi utile ca medicație adjuvantă în vasculite prin interferență la nivelul interacției celulei endoteliale și celulelor agresoare (limfocite, polimorfonucleare, macrofage), cât și în tratamentul anumitor tipuri de glomerulonefrită - prin refacerea barierei anionice, acțiune comună tuturor tipurilor de heparină.

3. HMMM oferă substrat enzimelor leucocitare: elastaze, heparinaze, leagă intravascular radicalii superoxid eliberați de neutrofile, prevenind astfel lezarea celulei endoteliale.

4. HMMM au un pronunțat efect inhibitor asupra proliferării celulelor musculare netede, care au un rol important în procesul de ateroscleroză accelerată.

5. HMMM inhibă semnificativ angiogeneza comparativ cu heparina nefracționată, probabil prin inhibarea activității bFGF.

C. Acțiunea hipolipemiantă

HMMM reduc trigliceridele serice și pre-beta-lipoproteinele la valori normale, și normalizarea nivelului HDL seric, evitând activarea lipoprotein lipazei, acțiune mai puternică decât a heparinei nefracționate, având astfel și o acțiune hipoviscosimetrică.

D. Acțiunea antivirală

Unele polizaharide sulfatate au acțiune anti-HIV demonstrată in vitro. Studii realizate cu enoxaparina administrată în doze profilactice la pacienții cu SIDA au demonstrat diminuarea infectivității cu HIV, obținând o stabilizare a nivelului limfocitelor T-CD4. Pentru intrarea HIV în celule (limfocit T sau macrofag) este necesară realizarea unui complex de membrană între CD4 - glicoproteina 120 (HIV) - receptor chemokinic limfocit T (CCR5 sau CXCR4). În cazul blocării receptorului celular chemokinic prin legare de chemokine (RANTES - regulated upon activation normal T cell expressed and recruited și MIP-1 - macrophage inflammation protein) complexul nu se poate forma și este împiedicată intrarea virusului în celulă. HMMM funcționează ca niște molecule prezentatoare de chemokine, constituind un rezervor circulant eficient pentru blocarea receptorilor chemokinici CCR5 și CXCR4 de pe limfocite și macrofage.

Mod de administrare

Administrarea HMMM se face în doze fixe mai ales în scop profilactic.

Profilaxia	Doze (unități anti Xa)
Chirurgie generală	2500-4000 u (o dată pe zi)
Chirurgie ortopedică	5000-6000 u (o dată sau de două ori pe zi)

În tratamentul TVP și EP se administrează o doză ajustată în funcție de greutatea corporală în ritm de 2 aplicații în 24 ore. Calea de administrare este preferențial subcutanată. Nivelurile maxime de activitate sunt demonstrate de la 2 până la 12-16 ore, indiferent de doză. Durata efectului anti-coagulant este corelată cu doza. În administrarea la 12 ore s-a constatat pentru unele preparate un efect cumulativ.

Administrarea i.v. este utilizată mai ales în regimul de anticoagulare după fibrinoliza (IMA, TVP și EP). Este înregistrat un maxim de activitate la 10 minute de la administrare care se menține cca 6-8 ore.

În administrarea subcutanată, HMMM sunt aproape complet absorbite (90%) comparativ cu heparina nefracționată, și de asemenea, prezintă o proporționalitate directă între activitatea anti-Xa- concentrație plasmatică și doză, având un volum staționar de distribuție legat de volumul sangvin. HMMM sunt parțial metabolizate hepatic prin desulfatare și depolimerizare. Sunt eliminate renal cu un clearance independent de doză. Profilul de excreție este puțin modificat în insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 15 ml/minut).

În administrarea subcutanată, doze mici de HMMM au activitate anti-Xa mult mai mare decât heparina nefracționată (raport 3/1) având o biodisponibilitate superioară. Acest fapt este determinat și de o capacitate scăzută de legare a HMMM de proteinele plasmatică (factorul von Willebrand, vitronectine, glicoproteine), și celule (macrofage, celule endoteliale, trombocite). Timpul de înjumătățire diferă de la un preparat la altul, dar este în general de 3 - 4 ori mai lung față de heparina nefracționată.

Cale de administrare T 1/2 HMMM

- subcutanat (sc):	2 - 4 ore
- intravenos (iv):	3 - 6 ore

Monitorizare

Din experiența clinică rezultă că nu este necesară monitorizarea tratamentului anticoagulant cu HMMM. Excepție fac pacienții cu greutate sub 50 kg și peste 80 kg (efectul dozelor la 12 ore fiind cumulativ), precum și gravidele.

Parametrii de monitorizare

1. Activitate anti factor Xa (metoda cromogenică de determinare)
2. Activitate anti IIa (metoda cromogenică de determinare)
3. APTT (timpul parțial de tromboplastină activată) - 60-85 sec. R 1,5 - 2,5
4. PT (timp de protrombină). INR = 2 - 3
5. TT (timp de trombină)
6. Număr de trombocite (risc la scăderea sub 100.000/mm³)
7. Hemoglobina (risc la scăderea peste 2 g%).

Efectele dependente de doză sunt observate pentru întreaga activitate a HMMM dar sunt corelate mai bine cu activitate anti Xa. Administrarea i.v. sau s.c. a dozelor mici nu modifică APTT, PT, TT. Dozele medii și mari modifică APTT și TT (maxim modificate la 4 - 6 ore). La întreruperea tratamentului în 24 ore dispare efectul anti Xa și se normalizează valorile APTT și TT.

Indicații

Avantajele multiple pe care HMMM le au în comparație cu heparinele nefracționate (răspuns anticoagulant eficient și relativ predictibil, timp de înjumătățire mai lung, biodisponibilitate mai bună, risc de sângerare mai mic, administrare comodă) au determinat utilizarea acestora în diferite situații clinice de profilaxie și tratament al trombozelor venoase și arteriale (atac ischemic cerebral, angină instabilă, anticoagularea post-infarct și post angioplastie coronară percutană transluminală). (tabelul I)

Tabelul I

Preparate de HMMM. Doze utilizate în profilaxia TVP

Denumire preparat	Masa moleculară (daltoni)	Raport antiXa/antiIIa	Chirurgie generală și alte condiții cu risc trombotic mediu (anti Xa UI)	Chirurgie ortopedică și alte condiții cu risc trombotic crescut (anti Xa UI)
Ardeparina (Normiflo)	6000	1,9	-	50 UI de două ori pe zi
Dalteparina (Fragmin)	6000	2,7	2500 UI sc o dată pe zi	5000 UI sc o dată pe zi
Enoxaparina (Lovenox)	4200	3,8	2000 UI sc o dată pe zi	4000 UI sc o dată pe zi, sau 3000 UI sc de două ori pe zi
Vadroparina (Fraxiparina)	4500	3,6	3075 UI sc o dată pe zi	60 UI/kgc sc o dată pe zi
Reviparina (Clivarine)	4000	3,5	2500 UI sc o dată pe zi sau 1750 UI sc de două ori pe zi	5000 UI sc o dată pe zi sau de două ori pe zi
Tinzaparina (Innohep)	4500	1,9	3500 UI sc o dată pe zi	50 UI/kgc sc o dată pe zi

Profilaxia TVP

În general, exceptând cazurile cu contraindicații majore, toți pacienții ce prezintă un risc moderat sau crescut pentru dezvoltarea tromboembolismului venos trebuie să primească tratament anticoagulant profilactic. Categoria de pacienți cu risc scăzut nu vor fi expuși hazardului și costului ridicat al unei profilaxii.

Clasificarea riscului de TVP și EP la pacienții spitalizați

1. Risc scăzut (TVP 0,4% și EP <0,2%)

- pacienții sub 40 de ani fără alți factori de risc care urmează intervenții chirurgicale majore (durata peste 30 minute).
- pacienții care urmează intervenții chirurgicale minore fără alți factori de risc.

2. Risc mediu (TVP 2 - 4% și EP 0,2 - 0,5%)

- pacienți peste 40 de ani ce urmează intervenții chirurgicale majore (urologice, cardio-toracice, vasculare, neurologice) care asociază unul sau mai mulți factori de risc.
- pacienți cu traumatisme minore sau afecțiuni medicale, fără trombofilie, dar cu antecedente de TVP și EP.
- pacienți cu afecțiuni medicale severe (infarct miocardic, insuficiență cardiacă, infecții severe, afecțiuni maligne sau afecțiuni inflamatorii intestinale).
- pacienții cu TVP în antecedente care suferă traumatisme majore, intervenții chirurgicale.

3. Risc crescut (TVP 10 - 20% EP 1 - 5%)

- pacienții cu traumatisme majore și care necesită intervenții chirurgicale ortopedice mari (șold, pelvis, genunchi), chirurgie abdominală sau pelvină pentru afecțiuni maligne.
- intervenții chirurgicale majore, afecțiuni medicale grave, traumatisme la pacienți trombofilici sau cu TVP sau EP în antecedente.

În profilaxia TVP și EP, HMMM constituie un mijloc terapeutic eficient, fapt demonstrat de numeroase trialuri. HMMM au avantajul administrării rare, o dată sau de două ori pe zi, acțiune anticoagulantă predictibilă, biodisponibilitate bună, efecte secundare reduse față de heparina standard. Utilizarea HMMM simplifică tratamentul anticoagulant la pacienții aflați într-un program de hemodializă cronică, fiind necesară o singură doză în bolus i.v. predializă.

În sarcină profilaxia cu HMMM are avantaje multiple față de heparina nefracționată sau alte tratamente

anticoagulante. HMMM sunt utilizate la paciențele cu risc crescut de tromboembolism venos (paciențe cu trombofilie familială, recurențe de TVP, afecțiuni cardiace), fără accidente de hemostază maternă sau fetală. Dozele utilizate sunt între 70 U anti Xa/kgc în primul luni de sarcină și 100 U anti Xa/kgc în ultimele luni, cu monitorizarea lunară a activității anti Xa.

Tratament TVP

Administrarea HMMM o dată sau de două ori pe zi în doze fixe sau ajustate la greutatea corporală sc sau iv a fost comparată în multe trialuri cu administrarea heparinei nefracționate în infuzie continuă pentru tratamentul TVP. Metaanalizele trialurilor majore demonstrează eficiența HMMM în tratamentul inițial al TVP. Comparativ cu heparinele nefracționate, HMMM realizează o liză mai bună a trombusului și o reducere semnificativă a recurenței trombozei și a incidenței EP, având mai puține complicații hemoragice. Utilizarea HMMM este asociată cu o reducere a duratei de spitalizare, îmbunătățirea calității vieții pacientului, timp diminuat al asistenței medicale, costuri de laborator scăzute, ce compensează costul mai ridicat al TVP.

Evaluarea de lungă durată a evoluției trombozei, recurențelor trombotice, incidența EP și efectul asupra hemodinamicii venoase sunt încă în studiu. Sunt necesare studii privind utilizarea prelungită a HMMM în relație cu prevenția sechelelor posttrombotice ale TVP, incidența complicațiilor hemoragice, a modificărilor hematologice a identificării unor teste hematologice precise de monitorizare.

Embolia pulmonară

Există mai puține trialuri care au evaluat administrarea heparinei nefracționate (tratamentul standard al EP stabil hemodinamic, deci care nu necesită terapie fibrinolică sau embolectomie pulmonară) versus HMMM. Din datele existente eficacitatea HMMM a reieșit cel puțin similară cu cea a heparinei nefracționate în ceea ce privește tratamentul anticoagulant și prevenirea recurenței trombozei pulmonare, asociind avantajele deja menționate ale tratamentului cu această clasă de medicamente. Se preconizează utilizarea HMMM în tratamentul EP acute simptomatice la pacienți selecționați, stabili hemodinamic, în asociere cu anticoagulatele orale.

Tratamentul cu HMMM este o alternativă reală și sigură a tratamentului cu anticoagulante orale în profilaxia secundară a TVP și EP, după tratamentul standard cu

heparină nefracționată sau fibrinoliză.

Tromboza arterială

Acțiunea benefică a HMMM în tratamentul anginei instabile, accidentelor ischemice cerebrale, anticoagulante post infarct miocardic, reducerea incidenței restenozării după angioplastia coronariană, menținerea permeabilității grefelor vasculare, pare să fie corelată cu:

1) efect anti f VII - indirect prin intermediul FT, sau direct prin interferența cu generarea f VII.

Creșterea f VII este corelată cu risc pentru tromboza arterială.

2) efect hipolipemiant

3) efectul antiinflamator și de menținere a homeostaziei heparan sulfatului din celulele endoteliale

Angorul instabil

Trialuri utilizând HMMM (deltaparina și nadroxaparina) au arătat eficiența acestora în tratamentul anginei instabile urmată de o reducere de aproximativ 63% a riscului de moarte subită și de progresie spre IM acut. HMMM îmbunătățesc semnificativ prognosticul pacienților cu angor instabil. Asociat acțiunii anticoagulante și hipolipemiantă HMMM au o importanță acțiune inhibitorie a proliferării celulelor musculare netede și interferează cu citokinele proinflamatorii, care contribuie la formarea plăcilor de aterom și complicarea celor deja existente. De asemenea, HMMM câștigă teren în utilizarea pentru anticoagularea pacienților cu IMA post-fibrinoliza.

Accidentele ischemice cerebrale

În acest domeniu HMMM au devenit tratamentul anticoagulant preferențial utilizat datorită eficienței și complicațiilor hemoragice reduse, pacienții fiind în general din categoria celor cu risc crescut.

Chirurgia vasculară

Asocierea HMMM-medicatie antiplachetară este o strategie antitrombotică simplă și eficientă la pacienții cu stent-uri intravasculare (renale, femurale), în menținerea permeabilității grefei vasculare (coronare, femuro-popliteale), în reducerea incidenței restenozării după angioplastie coronară.

COMPLICAȚII

Efectele secundare ale tratamentului anticoagulant includ sângerarea, trombocitopenia, osteoporoza, sindromul posttrombotic.

1. Complicații hemoragice

În cazul utilizării HMMM riscul de sângerare este redus față de tratamentul cu heparină nefracționată. Sângerarea (în general mai puțin severă) apare la pacienții care asociază afecțiuni hepatice, trombocitopenii de cauză diferită, tratament antiplachetar concomitent. Administrarea protaminei are o eficiență diferită în funcție de preparatul de HMMM utilizat, neutralizând activitatea antitrombotică. Sulfatul de protamină nu influențează prea mult activitatea anti f Xa - nelegându-se suficient de lanțurile foarte scurte ale HMMM - și nu influențează activitatea anti-complex f VIII/FT prin intermediul inhibitorului factorului tisular.

2. Trombocitopenia

Este o complicație frecventă a tratamentului cu heparină, fiind descrise două forme:

a. *Formă benignă*, reversibilă, determinată de activarea și agregarea plachetară indusă de heparină, ce apare foarte rar în condițiile tratamentului cu HMMM.

b. *Forma severă* de trombocitopenie care este mediată imun. Aproximativ 3% din pacienții ce urmează tratament cu heparină nefracționată dezvoltă anticorpi anti-trombocitari din clasa Ig G. Trombocitopenia apare între 5 și 15 zile după începerea tratamentului cu heparină, dar poate fi observată și în câteva zile de la administrarea heparinei la acei pacienți ce au urmat în ultimele luni un tratament cu acest medicament. Trombocitopenia heparin-indusă este determinată de anticorpi din clasa IgG ce activează plachetele prin intermediul receptorului lor pentru FckII. Antigenul este un complex heparin sulfat/factor IV plachetar care localizează IgG pe suprafața trombocitelor. Diateza trombogenică rezultă din activarea in vivo a trombocitelor, generarea microparticulelor procoagulante din plachete și activarea endotelului prin recunoașterea unui complex heparan sulfat/factor IV. Diagnosticul este dificil, tranșat atunci când numărul trombocitelor scade sub 100.000/mm³, sau sub 50% din valoarea inițială. În aceste cazuri se continuă tratamentul anticoagulant cu hirudină sau cu hivalirudină - inhibitori direcți ai trombinei. Utilizarea HMMM reduce frecvența acestei complicații practic la 0. HMMM determină activare plachetară redusă (cu eliberare de factor IV), prezentând afinitate mică pentru factorul IV plachetar. La coronarieni, creșterea moderată a nivelului FpIV, comparativ cu pacienții non-coronarieni care primesc tratament cu HMMM, se face pe seama mobilizării depozitelor de FP IV prin endoteliu, reflectând o funcție proastă a celulei endoteliale determinată de ateroscleroză.

3. Osteoporoza

Riscul de osteoporoza este mult mai redus prin utilizarea HMMM față de heparina nefracționată, astfel încât aceste medicamente sunt preferate în tratamentul și profilaxia TVP și EP din cursul sarcinii, postmenopauza, precum și la pacienții vârstnici.

4. Sindromul posttrombotic (SPT)

SPT este o complicație cronică a trombozelor venoase, fiind asociat cu hipertensiunea venoasă determinată de incompetența valvulară, și mai puțin de obstrucția venoasă reziduală. Datorită apariției extrem de tardive a simptomelor - într-un interval variabil de timp de la episodul acut, de obicei de câțiva ani - nu sunt încă date de incidența a SPT în cazul tratamentului cu HMMM. Rezultatele intermediare indică o incidență mai scăzută a SPT față de cea observată în tratamentul cu heparină standard.

CONCLUZII

HMMM reprezintă o alternativă a tratamentului anticoagulant cu heparină nefracționată sau cu anticoagulante orale prin:

1. Acțiuni specifice:

a. efecte anticoagulante (anti f Xa și anti f VIIa) importante și predictibile la doze mici, cu durată medie

între 8 și 16 ore având biodisponibilitate bună și timp de înjumătățire mai lung.

b. acțiune minimă antitrombotică, dar cu inhibarea eficientă a interacției plachetare cu zona subendotelială.

c. efecte antiinflamatoare intervenind în procese de adezivitate celulară, imunomodulare, inhibarea angiogenezei, inhibarea proliferării celulelor musculare netede, menținerea integrității celulei endoteliale, acțiune antivirală. Aceste efecte determină perspective terapeutice în afecțiuni vasculare inflamatorii.

d. efecte hipolipemice și acțiune hipoviscozimetrică.

2. Efecte secundare reduse:

- risc redus de complicații hemoragice
- osteoporoză redusă

3. Administrare facilă și simplificarea schemei terapeutice

4. Reducerea costurilor prin scurtarea spitalizării și a costurilor de laborator, monitorizarea nefiind necesară.

BIBLIOGRAFIE

1. Brint S.U.: Acute stroke therapies, *Surgical Neurology* 46 (5): 446-9, 1996
2. Dettari, A.G., M. Babbini: Human Pharmacology of a low-molecular-weight heparin
3. Frydman A.: Low molecular weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans, *Haemostasis*, 26 Suppl. 2:24-38, 1996
4. Ginsberg, J.S.: Drug Therapy - Management of venous thromboembolism, *New Engl. J. of Med.* 335 (24) 1816; 1829, 1996
5. Norrby K., Ostergaard P.: Basic fibroblast-growth-factor mediated de novo angiogenesis is more effectively suppressed by low molecular weight than by high molecular weight heparin, *International J. of Microcirculation*, 16 (1): 8 - 15, 1996, Jan-Feb.
6. Pineo GF, Hull L.D.: Prevention and treatment of venous thromboembolism, *Drugs* 52 (1): 71-92, 1996
7. Samama CH., Combe S.: Are low molecular weight heparins useful for the prophylaxis and treatment of arterial thrombi?, *Haemostasis* 26 Suppl. 2: 57-64, 1996
8. Serra A., Esteve J.: Differential effect of a low molecular weight heparin (dalteparin) and unfractionated

heparin interaction with the subendothelium under flow conditions, *Thrombosis Research* 87 (4) 405: 10, 1997

9. Turpie A.G.: New frontiers in the management of unstable coronary artery disease, *Amer. J. of Cardiology*, 80 (5A), 21, E-24, 1997

10. Volteas S.K., Kalidiki: Low molecular heparins in the initial treatment of thrombosis, *International Angiology*, 15 (1): 67-74

11. Yoshida Tanaka, David H. Adams: Proteoglycans on endothelial cells present adhesion-inducing cytokines to leukocytes, *Immunology Today*, vol. 14, nr. 3, 1993, 111-118

12. Howell Al, Taylor Th.: Inhibition of HIV-1 infectivity by low molecular weight heparin, *International J. of Clinical and Lab Research*, 26 (2) 124 - 31, 1996

13. Preisack M.B.: Low molecular heparin in prevention of restenosis after PTCA, *Thrombosis Research*, 81 (2 Suppl): 553-9, 1996

14. Vlassopoulos D.: Long-term effect of low molecular weight heparin on serum lipids in hypertriglyceridemic chronic hemodialysis patients, *J. of Nephrology*, 16 (2), 111-4, 1997

15. Hirsh J.: Low molecular weight heparin for the out of hospital treatment of venous thrombosis, *Thrombosis and Haemostasis*, 78 (1), 689-92, 1997

16. Holst J.: The effect of protamine sulphate on plasma tissue factor pathway inhibitor released by intravenous and subcutaneous unfractionated and low molecular weight heparin in man, *Thrombosis Research*, 86 (4), 343-8, 1997

17. Malaterre, H.R., J.C. Deharo: Traitement thrombolytique dans les phlébites profondes des membres inférieurs, *Presse Med.* 1994, 23: 127-30

18. A. Luster: Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation, *New Engl. J. Med.* 1998, 338 (7), 436:446

19. Weitz, J.I.: Low molecular weight heparins, *New Engl. J. Med.* 1997, 337(10), 688:700

20. Hirsh, J., Hoak, J.: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *Circulation*, 1996, 93, 2212 - 2245

21. G. Simonneau: A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism, *New Engl. J. Med.*, 1997, 337 (10): 663-670

22. Waeti, J.H.: Low molecular weight heparin in the emergency department treatment of venous thromboembolism, *J. of Emerg. Med.* 15(4), 563-6, 1997

23. Baro L., Bloch M.F.: Treatment with LMWH inhibits factor VIIa generation during in vitro coagulation of whole blood, *Thrombosis Research*, 81 (4), 491-6, 1996