

HEPARINELE CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ ÎN PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOZELOR VASCULARE

Maria Cristina Constantinescu*

REZUMAT

Heparinele cu greutate moleculară mică s-au dovedit a fi atât eficiente cât și sigure pentru profilaxia și tratamentul trombozelor vasculare. Avantajele pe care le au față de heparina nefracționată sunt în principal lipsa necesității monitorizării stricte a tratamentului, frecvența mult redusă a accidentelor hemoragice prin supradozare, lipsa, practic, a trombocitopeniei și a osteoporozei induse de heparină. La fel ca heparina nefracționată, și heparinele cu greutate moleculară mică sunt incapabile să inactiveze trombina deja legată de fibrină.

Cuvinte cheie: heparină nefracționată, heparine cu greutate moleculară mică.

ABSTRACT

Low-molecular weight heparins for the prophylaxis and treatment of vascular thrombosis

Low-molecular-weight heparins have proved to be both safe and effective for the prophylaxis and treatment of vascular thrombosis. Their advantages over unfractionated heparin are: unnecessary laboratory monitoring, low frequency of heparin-induced thrombocytopenia and osteoporosis. Like unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins are unable to inactivate thrombin bound to fibrin.

Key words: unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins.

Heparinele cu greutate moleculară mică și-au dobândit, după aproape 20 de ani de cercetări intensive, locul binemeritat în rândul substanțelor antitrombotice. Ele au înlocuit în multe situații clinice heparina nefracționată, iar frecvența utilizării lor tinde să crească.

Mecanismul de acțiune al heparinelor cu greutate moleculară mică

La fel ca heparina nefracționată, heparinele cu greutate moleculară mică sunt glicozaminoglicani. Heparina nefracționată este un amestec heterogen de lanțuri polizaharidice, cu greutatea moleculară (GM) cuprinsă între 3000 și 30000. Heparinele cu GM mică sunt fragmente de heparină nefracționată obținută prin depolimerizare - controlată enzimatic sau chimic - care conduce la obținerea unui lanț cu o GM medie în jur de 5000.

Atât heparina nefracționată, cât și heparinele cu greutate moleculară mică își exercită acțiunea anticoagulantă prin intermediul activării antitrombinei III (AT III). Interacțiunea lor cu AT III este mediată de o secvență pentazaharidică unică, distribuită aleatoriu de-a lungul lanțurilor polizaharidice ale heparinei, prezentă în circa 1/3 dintre lanțurile heparinei nefracționate și doar în circa 15 - 25% din lanțurile heparinelor cu GM mică.

Legarea pentazaharidului de AT III îi induce acesteia modificări conformaționale, care cresc de aproximativ 1000 de ori interacțiunea AT III cu trombina și factorul X activat (Xa).

Diferența esențială între cele 2 tipuri de heparine este legată de gradul diferit de inhibare a factorului Xa și a trombinei. Acțiunea factorului Xa poate fi inhibată de către orice lanț heparinic (de heparină nefracționată sau cu GM

mică) ce conține secvența pentazaharidică, prin simpla legare de AT III și inducerea modificărilor conformaționale.

Inactivarea trombinei presupune formarea unui complex ternar, alcătuit din lanțul heparinic (cu secvența pentazaharidică prezentă): AT III (modificată structural): trombină. Condiția ca lanțul heparinic să poată participa la acest complex este ca el să fie alcătuit din cel puțin 18 fragmente zaharidice. Această condiție este îndeplinită de majoritatea lanțurilor de heparină nefracționată, dar de mai puțin de jumătate din cele ale heparinelor cu GM mică.

Prin urmare, heparina nefracționată inhibă în egală măsură atât acțiunea factorului Xa cât și a trombinei, iar heparinele cu GM mică, predominant pe cea a factorului Xa.

Farmacocinetica heparinelor cu greutate moleculară mică

Procentul de inactivare a factorului Xa este de aproape 100% după administrarea subcutanată a heparinelor cu greutate moleculară mică, față de aproximativ 30%, cât este după administrarea heparinei clasice.

Timpul de înjumătățire plasmatic al heparinelor cu GM mică este de 2 - 4 ori mai lung decât cel al heparinei nefracționate, fiind cuprins între 3 și 6 ore din momentul injectării subcutanate. Activitatea inhibitorie a heparinelor fracționate față de factorul Xa este de mai lungă durată decât cea față de trombină, reflectând astfel clearance-ul mai rapid al lanțurilor lungi. Heparina nefracționată este eliminată în două faze, într-o manieră dependentă de doză: o fază rapidă, saturabilă, reflectând preluarea hepatică, și o a doua fază, mai lentă, corespunzătoare eliminării renale.

Farmacocinetica diferită a celor două tipuri de heparină se explică prin tendința redusă pe care o au heparinele cu

*Dr. Maria Cristina Constantinescu, asistent universitar, Catedra de Farmacologie, Facultatea de Medicină, UMF „Carol Davila”, București

greutate moleculară mică de a se lega de proteinele plasmaticе, de celulele endoteliale și de macrofage. Spre deosebire de heparinele fracționate, heparina clasică se leagă în proporție mare de proteine plasmaticе precum glicoproteina bogată în histidină, vitronectina polimerică și fibronectina; se leagă și de polimerii cu GM mare ai factorului von Willebrand (forma de depozitare a acestuia, care este eliberată de trombocite și de celulele endoteliale), precum și de factorul 4 plachetar (eliberat de plachetele activate).

Legarea heparinei nefracționate de proteinele plasmaticе îi reduce disponibilul de interacțiune cu AT III, scăzându-i astfel acțiunea anticoagulantă. Răspunsul anticoagulant relativ imprevizibil după administrarea heparinei clasice reflectă marea variabilitate a concentrației plasmaticе a proteinelor care leagă heparina. Unele dintre acestea sunt reactanți de fază acută (a căror concentrație crește în stările de boală), iar altele - precum factorul 4 plachetar și factorul von Willebrand sunt proteine eliberate în timpul procesului coagulării. Din cauza răspunsului inconstant, tratamentul anticoagulant făcut cu heparină nefracționată trebuie strict monitorizat - prin APTT (timpul de tromboplastină parțial activată) sau, acolo unde condițiile o permit, prin determinarea concentrației plasmaticе a heparinei.

Așa după cum am mai arătat, heparinele cu GM mică se leagă în proporție redusă de proteinele plasmaticе, endotelii și macrofage. Aceasta explică biodisponibilitatea lor mai bună, precum și timpul de înjumătățire mai lung față de heparina clasică. Pe de altă parte, biodisponibilitatea superioară, clearance-ul independent de doză și afinitatea scăzută pentru proteinele plasmaticе explică și de ce răspunsul anticoagulant este previzibil, făcând astfel inutilă monitorizarea lui în condițiile tratamentului cu heparine cu GM mică, spre deosebire de tratamentul cu heparina nefracționată. Monitorizarea terapeutică se impune, totuși, în cazul pacienților cu insuficiență renală.

Trombocitopenia este una din reacțiile adverse de temut pe care le poate determina heparina nefracționată, ca fiind declanșată de anticorpi direcționați împotriva complexelor formate de către heparină cu factorul 4 plachetar, la suprafața plachetelor. Heparinele cu GM mică produc mult mai rar acest fenomen, probabil ca urmare a afinității lor scăzute față de factorul 4 plachetar, cu care formează mai puține complexe. Cu toate acestea, heparinele cu greutate moleculară mică sunt contraindicate la pacienții cu antecedente de trombocitopenie indusă de heparină deoarece *in vitro* există un grad înalt de reactivitate încrucișată între ele și anticorpii antiplachetari descriși mai sus.*

În condiții experimentale, la animalele de laborator, heparinele cu GM mică determină mai rar sângerare față de heparina nefracționată, și asta din mai multe motive. În primul rând, heparinele fracționate inhibă funcțiile plachetare în măsură mai mică decât heparina clasică, deoarece se leagă mai puțin de plachete. În al doilea rând, spre deosebire de heparina clasică, heparinele cu GM mică nu cresc permeabilitatea microvasculară. Nu în ultimul rând, heparinele cu GM mică intervin în mai mică măsură în interacțiunile dintre plachete și pereții vasculari, datorită afinității lor mai mici față de celulele endoteliale, de plachete și față de formele de depozit ale factorului von Willebrand.

* O altă reacție adversă produsă de heparina clasică dar nu și de heparinele cu GM mică este osteoporoza; diferența nu poate fi însă explicată prin mecanisme de ordin farmacocinetic.

Heparinele cu greutate moleculară mică în profilaxia trombozelor vasculare

În *chirurgia generală* este dovedită cu certitudine eficiența dozelor mici de heparină nefracționată, administrată subcutanat cu 2 ore pre- și la fiecare 8 sau 12 ore postoperator, pentru profilaxia trombozelor venoase profunde și a tromboembolismului pulmonar. La fel, heparinele cu greutate moleculară mică sunt eficiente profilactic, în administrare subcutanată cu 2 până la 12 ore preoperator, dar au avantajul că, postoperator, pot fi administrate în priză zilnică unică.

În *chirurgia ortopedică* a membrului inferior, în special în intervențiile mari, adresate șoldului și genunchiului, frecvența trombozelor venoase este deosebit de mare, ajungând, în unele statistici, chiar până la 70%. Prin urmare, administrarea profilaxiei antitrombotice reprezintă unul din punctele-cheie ale perioadei postoperatorii. Ca și în cazul intervențiilor de chirurgie generală, administrarea subcutanată fie a heparinei clasice, fie a heparinelor cu greutate moleculară mică atât preoperator (cu câteva ore) cât și postoperator, reduce drastic riscul trombotic. Heparinele fracționate își păstrează avantajul administrării în doză zilnică unică postoperator și pe cel al tratamentului fără strictă monitorizare.

Heparinele fracționate sunt utile și în profilaxia trombozelor venoase profunde ce apar cu o frecvență de până la 40% în membrul paretic sau paralic la pacienții cu accidente vasculare cerebrale de etiologie ischemică. De asemenea, heparinele cu GM mică cresc durata de supraviețuire a grefelor după bypass-ul femuropopliteu, menținându-le permeabilitatea, dar nu reușesc să reducă semnificativ procentul de restenozare după angioplastia coronariană.

Heparinele cu greutate moleculară mică în tratamentul trombozelor vasculare

În cazul *trombozelor venoase profunde* s-a dovedit că heparinele cu greutate moleculară mică sunt mai eficiente decât heparina nefracționată în prevenirea creșterii dimensiunilor trombusului. Prin compararea venogramelor efectuate înainte și după 10 zile de tratament s-a constatat în plus că heparinele cu GM mică sunt mai active în ceea ce privește reducerea dimensiunilor trombusului, față de heparina clasică. Deși importanța clinică a micșorării dimensiunilor trombusului nu este clară, s-a observat că heparinele fracționate sunt mai eficiente decât heparina nefracționată pentru profilaxia secundară a bolii tromboembolice, și cel puțin tot atât de eficiente ca anticoagulatele orale, dar cu o incidență mai mică a accidentelor hemoragice.

Pentru tratamentul *anginei pectorale instabile* heparinele cu greutate moleculară mică se utilizează în asociație cu aspirina, ca o alternativă a tratamentului clasic cu heparină nefracționată și aspirină. Ele apar ca fiind cel puțin tot atât de eficiente ca heparina clasică, dar mai comod de administrat și fără necesitatea monitorizării stricte. La fel, însă, ca aceasta, nici heparinele cu greutate moleculară mică nu inactivează trombina deja legată de fibrină, care reprezintă un trigger pentru creșterea ulterioară a dimensiunilor trombusului.

Prezentăm mai jos dozele recomandate în prevenția și tratamentul trombozelor vasculare pentru câteva dintre cele mai utilizate (în România) heparine cu greutate moleculară mică (dozele sunt exprimate în unități anti-factor Xa):

Indicație	Doze recomandate
Profilaxie	
Chirurgie generală	Risc scăzut Dalteparin (Fragmin): 2500 U 1 - 2 ore preoperator și o dată pe zi postoperator Enoxaparin (Lovenox): 2.500 U 1 - 2 ore preoperator și o dată pe zi postoperator Nadroparin (Fraxiparine): 3.100 U 2 ore preoperator și o dată pe zi postoperator Risc mare Dalteparin: 5000 U 10 - 12 ore preoperator și o dată pe zi postoperator Enoxaparin: 4000 U 10 - 12 ore preoperator și o dată pe zi postoperator
Chirurgie ortopedică	Dalteparin: 5000 U 8 - 12 ore preoperator și o dată pe zi postoperator, prima doză la 12 ore postoperator Enoxaparin: 3000 U de două ori pe zi, prima doză la 12 - 24 ore postoperator, sau 4000 U o dată pe zi, prima doză la 10 - 12 ore postoperator Nadroparin: 40 U/kg 2 ore preoperator și o dată pe zi 3 zile postoperator, apoi 60 U/kg o dată pe zi
Tratament	
Tromboză venoasă profundă	Dalteparin: 100 U/kg de două ori pe zi Enoxaparin: 100 U/kg de două ori pe zi Nadroparin: 90 U/kg de două ori pe zi
Angină instabilă	Dalteparin: 100 U/kg de două ori pe zi Enoxaparin: 100 U/kg de două ori pe zi

În concluzie, heparinele cu greutate moleculară mică se dovedesc a fi atât eficiente cât și sigure pentru profilaxia și tratamentul trombozelor vasculare. Au față de heparina clasică avantajul administrării o dată sau de două ori pe zi, al posibilității tratamentului nemonitorizat strict, incidența mult mai mică a sângerărilor, a trombocitopeniei și a osteoporozei. Sunt utilizate limitat în tratamentul anginei pectorale instabile și nu ameliorează semnificativ procentul de restenozare după angioplastia coronariană.

BIBLIOGRAFIE

1. **Armstrong P.W.:** Heparin in acute coronary disease - requiem for a heavyweight? *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 492 - 4
2. **Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. și al.:** A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 447 - 52
3. **Koopman MMW, Praqndoni P., Piovella F. și al.:** Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital compared

with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334: 682 - 7

4. **Levine M., Gent M., Hirsh J. și al.:** A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for the proximal deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334: 677 - 81

5. **Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, Tollefsen DM.:** Anticoagulant, thrombolytic and antiplatelet drugs, in *Goodman and Gillman's. The pharmacological basis of therapeutics, Mc Graw Hill* 1998: 1341 - 60

6. **O'Reilly R.A.:** Drugs used in disorders of coagulation. in *Bertram G. Katzung: Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange*, 1998: 547 - 62

7. **Simonneau G., Sors H., Charbonnier B. și al.:** A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism, *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 663 - 9

8. **The Columbus Investigators:** Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 657 - 62

9. **Weitz JI:** Low molecular weight heparins, *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 688 - 99