

EFECTELE TRATAMENTULUI ANTICOAGULANT CU HEPARINE CU MOLECULĂ MICĂ – REVIPARINA SODICĂ ȘI NADROPARINA CALCICĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Cristina Tănăseanu*, Monica Popescu*, Felicia Constantin*, Ștefăniță Tănaseanu**,
Liliana Udma*, Sonia Preduma*, Alina Cojan*, Monica Neagu*

REZUMAT

Au fost studiați 63 pacienți cu IC de diferite grade de severitate, în scopul evidențierii riscurilor și beneficiilor tratamentului anticoagulant cu heparine cu masa moleculară mică (HMMM)- reviparina (Clivarin – Knoll) și nadroparina (Fraxiparina – Sanofi). Asociat studiului clinic, au fost studiate la 15 din pacienții cu IC și angină, efectele *in vitro* ale HMMM pe leucocitele circulante.

La acești pacienți, studiul *in vitro* a evidențiat o creștere a activității oxidative și a capacității fagocitante a neutrofilelor, și o scădere a potențialului proliferativ al limfocitelor.

Rezultatele clinice și efectele *in vitro* ale reviparinei și nadroparinei de inhibare a stării de activare a neutrofilelor și de stimulare a limfocitelor, demonstrează efecte benefice ale tratamentului cu Clivarin și Fraxiparină la pacienții cu IC. Aceste HMMM pot avea proprietăți imunomodulatorii în completarea proprietăților antitrombotice cunoscute.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, tratament anticoagulant, heparine cu masa moleculară mică.

ABSTRACT

Heart failure treatment with low molecular heparins

We studied 63 patients with chronic heart failure moderate to severe, to assess the risks and the benefits of the anticoagulant treatment with low molecular weight heparins (LMWHs) – reviparine [Clivarin –Knoll] and nadroparine [Fraxiparine-Sanofi], in addition to the clinical study there were done “in vitro” studies regarding the state of activation of peripheral leucocytes in patients with CHF, and the effect of LMWHs on peripheral leukocytes in these patients. The investigation showed the presence of a systemic increase in polymorphonuclear neutrophils activity and a decrease in T-lymphocytes activity in patients with CHF and active coronary disease. The clinical results and the data obtained from “in vitro” studies revealed the beneficial effects of the anticoagulant therapy with Clivarin and Fraxiparine in patients with CHF. These LMWHs possess immunomodulatory properties, which are thought to complete their established antithrombotic activity.

Key words: heart failure, anticoagulant treatment, low molecular weight heparins.

Insuficiența cardiacă (IC) este o afecțiune în creștere, fapt datorat în special îmbunătățirii ratei de supraviețuire după infarctul miocardic acut (IMA). Aproximativ o treime din pacienții tratați eficient pentru IMA dezvoltă IC la un nivel variabil de timp. Factorii de risc care determină leziune endotelială constituie factori de risc pentru IC, determinând leziuni aterosclerotice accelerate. IC este asociată cu o stare de hipercoagulabilitate, pacienții având un risc crescut de evenimente trombotice în teritoriul arterial sau venos, incidența acestora fiind subestimată. Între opțiunile terapeutice farmacologice se numără și administrarea anticoagulantelor în scopul prevenirii trombozelor vasculare, ameliorarea circulației coronariene, cu efecte benefice pe contractilitatea miocardică.

Studiul prezent evaluează efectele anticoagulante și imunomodulatorii ale tratamentului cu heparine cu masă moleculară mică (HMMM)- reviparina (Clivarin-Knoll) și nadroparina (Fraxiparina- Sanofi)- la pacienți cu IC (clasa NYHA II-IV) de etiologie ischemică, cu tratament optim anterior: inhibitori de enzimă de conversie, diuretice, nitrați, beta-blocante, tonicardice, antiagregante plachetare.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un grup de 63 de pacienți cu IC (clasa II-IV NYHA) internați în Clinica Medicală a spitalului “Sf. Pantelimon” în perioada 1998-1999.

Criterii de includere: pacienți de sex masculin sau feminin cu vârste între 21-78 ani, IC clasa II-IV NYHA, cu fracție de ejeție <40%, +/- disfuncție diastolică, evidențe de cardiopatie ischemică +/- HTA, documentate anamnestic, electrocardiografic, echocardiografic.

Criterii de excludere: miocardita activă, cardiomiopatie hipertrofică, afecțiune valvulară organică semnificativă, accident vascular cerebral recent, afecțiuni hepatice sau renale severe, IM acut, hipertiroidism, anemii, afecțiuni hemoragipare, afecțiuni inflamatorii acute sau cronice.

Tratament medical: pacienții au făcut tratament cu diuretice, inhibitori de enzimă de conversie, nitrați, digoxin, beta-blocante, aspirină. Tratamentul cu HMMM- reviparina sau nadroparina- a fost făcut în doze terapeutice minim 14 zile; la unii pacienți urmăriti secvențial (2-4 săptămâni) timp de un an de zile, tratamentul cu HMMM repetându-se în

*Clinica Medicală, Spitalul “Sf. Pantelimon”, U.M.F. “Carol Davila”, București.

**Clinica Medicală, Spitalul “N. Gh. Lupu”, U.M.F. “Carol Davila”, București

funcție de parametri de coagulare.

Pacienții au fost examinați clinic, radiologic, monitorizați ECG, echografic.

Teste de laborator: Pacienților li s-au efectuat hemograma, VSH, teste biochimice de rutină pentru aprecierea funcției hepatice, renale, tiroidiene, markeri enzimatici de necroză miocardică, protein C reactivă, teste de coagulare, fibrinogen, MF, aPTT, TT, ATIII, PC, LAC, aCL pentru evidențierea unor stări de trombofilie.

La un număr de 15 pacienți a fost testată acțiunea in vitro a reviparinei și a nadroparinei pe leucocitele circulante. Probele de sânge periferic au fost prelevate la internare, înaintea administrării de HMMM.

Determinarea in vitro a parametrilor funcționali ai leucocitelor periferice: limfocitele și granulocitele polimorfonucleare au fost izolate prin centrifugare în gradient de densitate, și eritrocitele lizate cu 0,83% NH₄CL, 0,084% NaHCO₃. Viabilitatea celulară a fost estimată prin testul de excludere cu eozină (>96%). *Evaluarea activității fagocitare in vitro a neutrofilelor*: neutrofile izolate din sânge periferic au fost incubate la 37 grade C, 1h cu particule de zimozan obținute după procedeul Lachman, investigate la microscopie optică și rezultatele exprimate în procente de fagocitoză.

Testul de măsurare al eliberării de superoxid anion a fost efectuat după metoda Jonhston: probele de testat, conținând 0,98 mg/ml citocrom C și apoximativ 1x10⁶ celule/ml, ajustate la 1ml cu HBSS, în prezența unor combinații diferite de agenți stimulatori/modulatori au fost incubate 30 min. la 37 grade. Densitățile optice ale supernatanților din probe au fost măsurate prin spectrofotometrie diferențială la 535 nm și 550nm, având o probă de referință.

Capacitatea proliferativă a limfocitelor periferice: probele de testat conținând 2x10⁵ celule/ml în mediu complet RPMI 1640 au fost incubate 3 zile la 37 grade C în aer umed cu concentrație de 5%CO₂ în prezența mitogenilor.

Celulele din cultură au fost legate cu micro Ci[3 H]-Td/ml. Radioactivitatea a fost măsurată în betacounter și rezultatul exprimat în pulsuri/min (pp/m).

La pacienții în studiu au fost urmăriți parametrii:

- Agravarea sau ameliorarea IC
- Frecvența și severitatea episoadelor anginoase (angina silențioasă, angor de efort, angor instabil, IM)
- Prezența sindromului inflamator
- Starea de hipercoagulabilitate
- Accidente hemoragipare

Rezultate

Vârsta medie a grupului de studiu a fost 51 de ani, cu o predominanță a pacienților de sex masculin. Prezența factorilor de risc: fumat, dislipidemie, diabet zaharat s-a încadrat în limitele moderate (variind între 19% și 39%).

Boala ischemică coronariană a predominat ca etiologie (90% din cazuri) și ca factor de agravare a IC. Angina instabilă (AI) fiind mai ales asociată cu IC clasa III-IV NYHA.

Tabelul I Caracteristicile clinice ale pacienților cu IC

Variabile	Nr. Pacienți	%
Sex F/M	31/49	49%/77%
Vârsta medie	51+/-10 ani	
Fumat	25	39%
Alcool	27	42%
Diabet zaharat	12	19%
HTA	25	39%
Boala ischemică coronariană	57	90%
IM*	22	34%
AS*	34	54%
AI*	29	46%
Colesterol>240mg/dl	15	23%
Fibrinogen>400mg/dl	51	80%
Leucocite>10000/mm ³	32	50%
PCR+	9	14%
Proteina C	1	1,5%
Lupus anticoagulant	2	3,2%
FE<40	52	81%
TRIV>100	12	19%
TRIV<70	2	3%

*infarct miocardic, angină stabilă, angină instabilă

În paralel se constată o corelație pozitivă între frecvența acceselor anginoase și prezența nivelului crescut al fibrinogenului seric.

Tabelul II Cauze de agravare a IC:

Ischemie miocardică	56 pacienți
HTA	15 pacienți
FA	6 pacienți
ESV*	8 pacienți
Bradicardie	4 pacienți
Embolie pulmonară	3 pacienți
Non complianță	24 pacienți

*extrasistole ventriculare

În urma asocierii tratamentului cu HMMM la tratamentul convențional al IC, se remarcă evoluția favorabilă a parametrilor clinici, diminuarea fibrinogenului seric și al sindromului inflamator. La pacienții urmăriți timp de un an, cu administrări repetate de fraxiparină și clivarin, este evidentă ameliorarea acceselor anginoase, normalizarea stării de hipercoagulabilitate și absența sindromului inflamator. Unii pacienți au continuat ambulator tratamentul cu anticoagulante orale (pacienți cu trombofilie, embolie pulmonară, trombo intracavitar, tromboze venoase profunde), cu obiectiv INR 2-3, sau coagulare în "doza joasă" cu INR 1,5-2,5 în cazul pacienților cu insuficiențe venoase cronice post tromboze venoase profunde și parametri de coagulare crescuți.

Tabelul II

Evoluția pacienților cu IC în tratamentul cu HMMM
(reviparina sodică și nadropamina calcică)

	IC clasa NYHA inițial			IC clasa NYHA >14 zile		
	II	III	IV	II	III	IV
Pacienți	9	28	26	27	24	12
Dispnee de repaus	-	-	+++	-	-	++
Dispnee de effort	++	+++	++++	+	++	+++
Cianoza	+	++	+++	+	+	++
Accese angina/săpt.	5-7	2-3				
Fibrinogen >400mg/dl		45 pacienți		6 pacienți		
Leucocitoza >10.000/mm ³		32 pacienți		2 pacienți		
Accidente hemoragice				0		

La studiul în vitro al leucocitelor periferice efectuat la 15 pacienți cu IC, polimorfonuclearele neutrofile au prezentat o creștere importantă a activității oxidative în condiții bazale, asociată cu o capacitate fagocitară crescută.

Adiționarea de nadroparină și reviparină în diferite concentrații diminuează semnificativ puseul respirator al neutrofilelor, acest efect fiind accentuat la concentrațiile următoare: nadropamina 0,615 UI Axa și reviparina 1.4 UI Axa, ambele HMMM având o acțiune mai puțin concludentă asupra capacității fagocitante.

Limfocitele din sângele periferic al pacienților cu IC prezintă un potențial proliferativ bazal foarte diminuat, în special pacienții cu IC severe și de lungă durată. Pacienții cu atacuri recurente de angină și IC recent instalată (2 pacienți) au prezentat intermitent o stare crescută de activare limfocitară în condiții bazale și la stimulare cu lectine.

Adiționarea nadroparinei în mediul de cultură în concentrație de 0,61 UI Axa are o acțiune nesemnificativă sau de diminuare a potențialului proliferativ al limfocitelor în diferite grade, cu atât mai mult cu cât acesta este mai crescut inițial. Reviparina – în concentrație 1,4 UI Axa se comportă diferit în mediul de cultură determinând o creștere evidentă a capacității proliferative a limfocitelor la pacienții studiați.

Discuții

Ischemia miocardică – în diferite grade – este una din cauzele majore ale instalării insuficienței cardiace și unul din factorii importanți de agravare a acesteia.

Este cunoscut faptul că IC determină un risc crescut de complicații trombotice.

Fiziopatologia trombogenezelor în IC este complexă, pacienții prezentând pe lângă debitul cardiac redus, dilatație de cavități, contractilitate redusă și o stare de hipercoagulabilitate asociată cu o disfuncție endotelială complexă, cu modificarea homeostaziei tromboza/tromboliza, și expresare crescută de factori de adeziune. Activarea endotelială și starea de hipercoagulabilitate din IC determină și/sau este întreținută de fenomenele inflamatorii locale și sistemele care însoțesc accesele anginoase, în special episoadele de angină instabilă. Tratamentul antiagregant- aspirina la pacienții studiați- este insuficient în condițiile unei stări de hipercoagulabilitate. Leziunile aterosclerotice instabile (ruptura plăcii) determină activare plachetară prin intermediul trombinei. Ineficiența inactivării trombinei localizate în trombi

prin heparina nefracționară și aspirină se datorește prezenței acesteia într-o configurație capabilă de activare proteolitică a plachetelor și de clivare a fibrinogenului, inaccesibilă heparinei sau aspirinei, dar accesibilă HMMM.

HMMM determină la nivelul celulelor endoteliale eliberare crescută de TPA (activator tisular de plasminogen) prezintă activitate crescută anti factor Xa și antitrombina, interferă cu plachetele, reduc agregabilitatea plachetară trombin indusă, au activitate anti-factor tisular (FT) de la nivelul macrofagelor și celulelor endoteliale, reduc nivelul de fibrinogen. Asociat acestor efecte antitrombotice, HMMM- fraxiparina și reviparina (studiate în vitro) prezintă efecte inhibitorii importante (evidențiate în studiul prezent) asupra activității oxidative a neutrofilelor, cu diminuarea eliberării speciilor de oxigen reactive, a proteazelor, leucotrienelor, care constituie mecanisme de amplificare a leziunii endoteliale coronariene și implicit a ischemiei miocardice. Comportamentul diferit al diferitelor heparine cu moleculă mică față de potențialul proliferativ al limfocitelor în condițiile bazale și la stimulare cu lectine, HMMM având efecte inhibitorii sau stimulative este necesar de corelat cu nivelul local sau sistemic al diferitelor citokine în procesele de inhibiție sau amplificare a inflamației. Creșterea semnificativă a capacității proliferante a limfocitelor periferice în prezența reviparinei în mediul de cultură la pacienții cu IC și cu episoade recurente de angină, poate avea efecte benefice, date din literatură corelând starea de activare crescută a limfocitelor cu revascularizație mai rapidă și eficientă.

Limitele studiului: studiul în vitro necesită număr mai mare de pacienți cu IC și angină, studiați în dinamică, comparativ cu diferitele heparine cu masa moleculară mică, corelați cu dozarea citokinelor solubile cu importanță în activitatea endotelială, trombocitară și leucocitară.

Concluzii: Insuficiența cardiacă este asociată cu o stare de hipercoagulabilitate. Boala ischemică coronariană este o cauză majoră a instalării insuficienței cardiace, ambele afecțiuni fiind însoțite de o reacție inflamatorie sistemică. Polimorfonuclearele neutrofile periferice la pacienții cu IC prezintă o importantă creștere a activității oxidative și a capacității fagocitante, în timp ce limfocitele periferice prezintă un potențial proliferativ mult diminuat.

Administrarea HMMM- reviparina și nadroparina- este asociată cu o evoluție pozitivă a pacienților, aceste heparine cu masa moleculară mică având pe lângă efectele anticoagulante și efecte imunomodulatorii.

BIBLIOGRAFIE:

1. **Gensini Gf, Rostango C** Anticoagulant therapy in patients with dilated cardiomyopathy *Ann Ital Med Int* 1998 Oct-Dec; 13(4):227-32
2. **Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejal RI, Cerda MA, Duroto EA, Garcia CN, Daroca A, Mautner B** Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:313-8
3. **Garg RK, Gheorghide M, Jafri SM** Antiplatelet and anticoagulant therapy in the prevention of thromboemboli in chronic heart failure *Prog Cardiovasc Dis* 1998 Nov-Dec; 41(3):225-36
4. **Hansen PR** inflammatory alterations in the myocardial microcirculation *J Moll Cell Cardiol* 1998 Dec; 30 (12):2555-9
5. **Hasdai D, Varda-Bloom N, Blumberg N, Ohad D, Kornowsky R, Battler A** The effect of low molecular heparin (fragmin) on myocardial neutrophil accumulation and infarct size in a rat model of myocardial infarction *Angiology* 1996 May; 47(5):491-9
6. **Lip GY, Gibbs CR** Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited *J Am Coll Cardiol* 1999 Apr; 33(5):1424-6
7. **Niebauer J, Volk HD, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD** Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study *Lancet* 1999 May 29; 353(9167):1838-42
8. **Takeshita S, Isshiki T, Ochiai M, Ishikawa T, Nshiyama Y, Fusano T** Systemic inflammatory responses in acute coronary syndrome: increased activity observed in polymorphonuclear leucocytes but not T lymphocytes *Atherosclerosis* 135(2):187-92, 1997 Dec
9. **Van Veldhuisen Dj, Charlesworth A, Crijns HJ, Lie KI, Hampton JR** Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries *Eur Heart J* 1999 May ; 20(9):666-72.