

TREI ANI DE EXPERIENȚĂ ÎN UTILIZAREA HEPARINELOR CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ

S. Simion*, F. Ticmeanu*, Al. Marcov**, R. Macovei***,
Ioana Simion**, B. Mastalier*, C. Popa*

REZUMAT

Preocupați de utilizarea celor mai noi produse farmaceutice, am efectuat un studiu la pacienții cu risc tromboembolic operați în clinică, prin administrare de heparine cu greutate moleculară mică (Clexane-enoxaparin, Fraxiparine, Clivarin și Fragmin).

Cuvinte cheie: heparine cu greutate moleculară mică, tromboembolie, intervenții chirurgicale.

ABSTRACT

A three years experience with low molecular weight heparin

In our concerns for using the newest pharmaceutical products, we performed this study in patients with thromboembolic risk that have undergone a surgical intervention in our clinic, by administering low - molecular weight heparin (Clexane-enoxaparin, Fraxiparine, Clivarin and Fragmin).

Key words: low molecular-weight heparin, thromboembolism, surgical intervention.

Scopul lucrării

Scopul lucrării este de a prezenta necesitatea utilizării heparinelor cu greutate moleculară mică (Hggmm LMWH) în menținerea echilibrului fluido-coagulant al masei sanguine la bolnavii operați și prevenirea bolii tromboembolice în postoperator.

Istoric

Primele încercări de utilizare curentă în practica medicală, în scop preventiv și curativ, a heparinei și a anticoagulantelor orale în tromboembolismul pulmonar, datează din anul 1960.

În mai puțin de 25 de ani s-au sintetizat mai mult de 50 de Hggmm dar cele care s-au impus în principal pe piața americană și europeană sunt: Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin și Dalteparina sodică, substanțe înregistrate de altfel și în România.

Adevărata explozie a produselor Hggmm este impulsionată în primul rând de dezvoltarea anesteziei, ce a permis efectuarea unor intervenții chirurgicale ce nu păreau de imaginat înaintea anilor '60.

Toate heparinele cu greutate moleculară mică, indiferent de denumire și aria de răspândire, se administrează până în prezent predominant în scop profilactic.

Apariția pe piață a heparinelor cu greutate moleculară mică s-a datorat frecvenței crescute a reacțiilor adverse apărute în terapia cu heparină nefracționată. Aceste heparine cu greutate moleculară mică se prepară din heparina ordinară prin modificări chimice sau degradare enzimatică, procese care fracționează produsul "mamă".

Aceste heparine au greutatea moleculară medie cuprinsă între 3200 - 6500 daltoni.

Toate heparinele cu greutate moleculară mică au o puternică activitate antifactor X și o activitate scăzută antifactor II a, caracteristici esențiale care le deosebesc de heparină

ordinară.

O altă deosebire între heparinele nefracționate și cele fracționate o reprezintă biodisponibilitatea și rata de absorbție în administrarea subcutanată în profilaxia trombozelor venoase (primele se administrează în două prize pe zi, iar Hggmm în priză unică, cu efect antitrombotic identic).

Hggmm produc sângerări mai puține datorită efectelor scăzute anti factor IIa și anti agregant plachetar. Totodată au și efect trombocitopenic scăzut.

În **tabelul I** sunt redate principalele Hggmm.

Material și metodă

În perioada ianuarie 1997 - ianuarie 2000 din totalul bolnavilor operați în clinică am reținut în studiu un lot de 2103 de cazuri.

Inițial (perioada ianuarie - august 1997) am efectuat un studiu comparativ pe un lot de 300 de cazuri cu Hggmm existentă în farmacie în acel moment. La 100 dintre aceștia s-a administrat Clexane (enoxaparin), la 50 de pacienți s-a folosit Fraxiparine, la 50 de pacienți s-a utilizat Clivarin, iar la 100 de pacienți i-am folosit ca lot martor. Anticoagulantele folosite le-am administrat pacienților care prezentau risc moderat (incidența TVP < 40%) ori crescut (TVP = 40 - 70%, EP letală 1 - 5%).

Bolnavii au fost 180 de femei și 120 de bărbați cu o vârstă medie de 55 de ani. Am considerat ca factori de risc prezența unuia dintre următorii parametri: vârstă > 40 de ani; obezitatea; antecedente de TVP ori EP; hipercoagulabilitatea; neoplasmale; paraplegia; varicele, infecțiile perioperatorii, imobilizarea > 4 zile; cardiopatii emboligene.

Pacienții care au beneficiat de această terapie au fost cei care prezentau cel puțin unul din factorii de risc mai sus menționați și care au fost supuși unei intervenții chirurgicale deschise, de mare anvergură (pe tubul digestiv, urologice, ginecologice sau oncologice) și operații laparoscopice la care

* S. Simion, F. Ticmeanu, B. Mastalier, C. Popa - Clinica de chirurgie "N. Gh. Lupu", București

** Al. Marcov, Ioana Simion - Secția A.T.I. Spitalul "N. Gh. Lupu" București

*** R. Macovei - Secția Toxicologie Spitalul de Urgență Floreasca, București

Tabel I

Principalele preparate Hgmm disponibile

DCI	DINN	Producător	Gr. mol. medie (daltoni)
Boxol	-	Rovi (Spania)	
Clexane	Enoxaparin	Rhone-Poulenc (Franța)	4170
Clivarine	Reviparin	Knoll AG (Germania)	3500 - 4500
Fluxum	Parnaparin	Opocrin (Italia)	6610
Fragmin	Dalteparin	Pharmacia & Upjohn (Suedia)	6100
Fraxiparine	Nadroparin	Sanofi (Franța)	4470
Innchep	Tinzaparin	Leo (Danemarca)	6100
Logiparin	Tinzaparin	Novo (Danemarca)	6100
Merckle LMWH	-	Merckle GmbH (Germania)	
Miniparin	-	Syntex (Argentina)	
Normiflo	Ardeparin	Wyeth - Ayerst (SUA)	6460
Sandoparin	Certoparin	Sandoz (Germania)	

riscul tromboembolic este mai mare și la care am folosit constant aceste anticoagulante.

După această perioadă de 6 luni am folosit Clexane (în 99% din cazuri) și Clivarin (1%). Din noiembrie 1999 am început să folosim și Fragminul pe scară largă.

Tipurile de afecțiuni pentru care s-a intervenit chirurgical: hernia hiatală, acalazie (pe cale toracică), ulcere gastrice și/sau duodenale complicate, tumori gastrice, P.A. de etiologie biliară, splenectomii, colecistectomii laparoscopice, tumori hepatice (-> rezecții hepatice), tumori pancreatice (-> DPC), neo esofag, neo colon drept, neo colon stâng, neo rect, fibrom uterin (-> histerectomii totale), neo renal, adenom de prostată, ictere mecanice de diverse etiologii, eventrații, hernii inghinale complicate (tabelul II).

Rezultate și discuții

Heparinele cu greutate moleculară mică au fost introduse în practica medicală pentru prima dată în Franța. Efectele benefice, riscurile reduse și maleabilitatea acceptabilă au făcut ca utilizarea lor să se răspândească rapid în Europa occidentală și în ultimii ani în toată Europa.

Am considerat util, în perioada inițială (ianuarie - august 1997), a urmări două loturi de bolnavi: unul la care am aplicat profilaxia tromboembolismului prin administrarea acestor heparine și altul (martor) la care nu am recurs la această terapie.

Studiul efectuat a luat în seamă și o serie de factori meteorologici cu rol în producerea accidentelor tromboembolice.

Alegerea bolnavilor a fost aleatorie, ținând însă seama de accepțiunea lor. Am utilizat Clexane, Fraxiparine, Clivarin și Fragmin, medicamente din aceeași grupă. În lotul la care am folosit aceste medicamente am înregistrat din 200 de cazuri 12 accidente (6%) tromboembolice (TVP ori EP) minore, aceste cazuri rezolvându-se prin terapie adecvată. Suntem convinși că în aceste situații tratamentul a fost subdozat. La un bolnav, de profesie medic stomatolog, care a refuzat această terapie s-a înregistrat o EP masivă, letală în a doua zi postoperator.

În lotul martor din 100 de cazuri am înregistrat 20 de accidente (20%) tromboembolice de cele mai multe ori majore pe care le-am rezolvat prin terapie adecvată. Am înregistrat și 3 decese în acest lot.

Tabel II

Tipurile de afecțiuni pentru care s-a intervenit chirurgical

Tipul afecțiunii chirurgicale	Nr. cazuri
Hernie hiatală	31
Acalazie (pe cale toracică)	19
Ulcere gastrice și/sau duodenale complicate	47
Tumori gastrice	32
P.A. de etiologie biliară	101
Splenectomii	49
Colecistectomii laparoscopice	309
Colecistectomii pe cale clasică	583
Tumori hepatice (-> rezecții hepatice)	47
Tumori pancreatice (->DPC)	36
Neo esofag	21
Neo colon drept	94
Neo colon stâng	99
Neo rect	62
Fibrom uterin (-> histerectomii totale)	95
Neo renal	26
Adenom de prostată	42
Ictere mecanice	179
Hernii inghinale complicate	94
Eventrații	142

Apoi cu evoluția utilizării acestor produse pe scară largă ne-am axat pe utilizarea predominant a Clexanului cu rezultate foarte bune. În ultima perioadă am introdus în terapia profilactică și Fragminul cu rezultate bune.

Menționăm ca Hgmm a fost administrată funcție de aprovizionarea farmaciei spitalului și opțiunii terapeutice a fiecărui medic din clinică.

Referitor la produsul cel mai larg administrat (Clexane-Enoxaparin) prezentăm următoarele caracteristici:

● Proprietăți farmacologice:

- Nu afectează funcția plachetară și timpul de sângerare
-> risc hemoragic scăzut.
- Relativ rezistent la neutralizarea FP4.
- Nivelul de TFPI (factor inhibitor al tromboplastinei
tisulare) crește de 2 - 3 ori după administrarea a
40 mg de enoxaparin (Blood Coag. Fibrinolysis -
1995).
- Acțiune fibrinolică prin eliberare de t-PA (activator
al plasminogenului tisular) și prin creșterea
sensibilității fibrinei la liza indusă de t-PA.
- Efect hipolipemiant prin eliberare de lipoproteinlipaza.
- Biodisponibilitate = 91%.
- T 1/2 (activitate antiXa) = 4,4 ore.
- Farmacocinetica predictibilă (relație liniară între doza
administrată și peak-ul plasmatic și AUC).
- Absorbție constantă (fără variații interindividuale).
- V.D. 61 -> nu traversează bariera vasculară.
- Nu afectează proteina C reactivă.
- Post-administrare, raportul antiXa/anti II-a crește.
- Depleție de Ca⁺⁺.
- Se administrează în plica abdominală cu o seringă
preumplută Clexane - 20 mg/0,2 ml/24 de ore
(40 mg/0,4 ml/24 de ore), începând cu 12 ore
preoperator și apoi până la mobilizarea completă
a pacienților. Perioada de tratament este de 7 - 10
zile postoperator.
- Monitorizarea biologică nu este necesară!

Concluzii

Tratamentul cu aceste medicamente anticoagulante este mai costisitor, însă numai aparent, dat fiind faptul că tratarea complicațiilor tromboembolice și prelungirea spitalizării, socotite împreună, realizează prețuri de cost mai mari.

Bazându-ne pe numărul de cazuri la care s-a administrat, data pătrunderii în farmacia spitalului și disponibilitatea în achiziționarea lui cât și eficienței lui terapeutice considerăm că, Clexanul este un produs de referință.

Nu negăm nici eficiența Clivarinului cât și rezultatele foarte bune obținute în terapia cu Fragmin.

BIBLIOGRAFIE

1. **Andronescu P.D., Simion S., Ioana Simion, Laura Zarafin:** Valoarea utilizării heparinelor cu greutate moleculară mică în profilaxia bolii tromboembolice în postoperator. *Infomedica nr. 5*, 1998, pag. 48 - 50
2. **Berquist D., Lowe G.D.O., Bertad A., Haas S.:** Prevention of venous thromboembolism after surgery: a review of enoxaparin. *Br. J. Surg.*, 1992; 79: 495 - 498
3. **Clivarine** - product monograph - *published by Excerpta Medica*, 1997 Elsevier Science Ltd.
4. **Delia MutPopescu:** Hematologie Clinică, *Editura Medicală, București*, 1994
5. **Elliot M. Antamn:** TIMI 11B. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: A double-blind, placebocontrolled, parallel-group, multicenter trial. *Rationale, study design, and methods, American Heart Journal, June 1998, vol. 135, nr. 6, part. 3, supplement*
6. **Frisic study group** (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease): Low molecular weigh heparin during instability in coronary artery disease, *The Lancet, vol. 347, march 2, 1996: 561 - 568*
7. **Gherasim L.** (sub redacția): Medicină internă (Bolile cardiovasculare, *Ed. Medicală, București*, 1996
8. **Gordon I.C., Le Quesne L.P., Grundy D.J.:** Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in the prevention of postoperative deep vein thrombosis, *Lancet*: 1972 i: 1133 - 1135
9. **Kakkar W., Spindler J., Flute P.T.:** Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery: a double-blind randomized trial, *Lancet 1972 ii: 100 - 106*
10. **Kakkar W., Cohen A.T., Edmonson R.A., Phillips M.J., Cooper D.J., Das S.K., Maher K.T., Sanderson R.M., Ward V.P., Kakkar S.:** Low molecular weigh versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery, *The Lancet, January, 1993, pag. 259 - 265*
11. **Mircea N., Jianu E., Boaca R., Burcos Tr., Jitea N., Greere M., Leoveanu A., Angelescu N.:** Rolul Clivarinului în terapia preventivă a bolii tromboembolice, *Chirurgia*, 1996: 45, 6
12. **Stroescu V.:** Bazele farmacologice ale practicii medicale, *Editura medicală, București*, 1986.