

## Articole originale

# ANTICOAGULANTE ȘI ANTIDOTURI

Doru Iliescu<sup>1\*</sup>

1 - Secția de Cardiologie, Spitalul Municipal Sf. Doctori Cosma și Damian, Rădăuți

**I**ntroducerea medicamentelor anticoagulante a reprezentat o achiziție terapeutică majoră și în acest domeniu s-au făcut permanent progrese importante. Prețul plătit pentru beneficiile majore pe care le aduc este, însă, modificarea homeostaziei coagularii și creșterea riscurilor de sângerare. Călcâiul lui Achile al anticoagulantelor mai vechi, heparina nefracționată (HNF) și antivitaminile K (AVK) este lipsa unei relații liniare între doză și efect. Aceasta face ca manipularea lor practică să fie dificilă, necesitând o monitorizare a efectului prin analize de laborator și modificări uneori frecvente ale dozelor. În consecință și riscul hemoragiilor este semnificativ. Anticoagulantele mai noi, reprezentate de heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) și fondaparinux, Xabanii și Gatrării au un efect anticoagulant mult mai previzibil și nu necesită monitorizarea eficacității sau ajustarea dozelor, riscul hemoragiilor fiind mult mai mic, dar persistent. În principiu, un pacient supus tratamentului anticoagulant s-ar putea confrunta cu următoarele situații:

- o sângerare determinată de supra-dozarea anticoagulantului, mai frecventă în cazul AVK. O doză excesivă este incriminată mai rar, fie prin administrare greșită sau în scop suicidal. Cel mai des este vorba despre doze uzuale față de care efectul anticoagulant este excesiv.
- o sângerare având o cauză independentă de anticoagulante (oricare ar fi acestea), cu localizare variabilă (digestivă, intracraniană, traumatică), în care starea de hipocoagulabilitate adaugă un risc major. În oricare din

situații o atitudine terapeutică este obligatorie. Dacă sângerarea este minoră sau moderată, neamenințătoare de viață și controlabilă prin manopere facile (tamponament nazal în epistaxis), oprirea medicației poate fi suficientă.

În fața unei sângerări semnificative, cu afectare hematologică sau hemodinamică și cu prognostic incert sau grav este necesară rapid contracararea efectului anticoagulantelor, ca și atunci când se impune o intervenție chirurgicală urgentă. Principal există doar două modalități:

- administrarea unui antidot eficient, atunci când există;
- substituirea exogenă a factorilor de coagulare inhibați prin administrare de plasmă proaspătă, sau preparate conținând concentrat de factori coagulanți (Figura 1).



### PARTICULARITĂȚILE ANTICOAGULANTULUI IDEAL

- Eficacitate dovedită în studii
- Risc redus de sângerare. Interacțiune cu un singur factor al coagularii
- Doza fixă
- Biodisponibilitate orală bună
- Lipsa necesității monitorizării efectului
- Clireanță extrarenală
- Debut rapid al acțiunii
- Reversibilitate rapidă
- Antidot disponibil
- Lipsa interacțiunilor medicamentoase sau alimentare
- Lipsa altor efecte secundare
- Pret de cost accesibil

*Anticoagulantul ideal nu există !*

Figura 1. Particularitățile anticoagulantului ideal

\* Adresă corespondență autor: Doru Iliescu, MD, Spitalul Municipal „Sf. Doctori Cosma și Damian” Rădăuți, Calea Bucovinei nr. 34 A, E-mail: diana\_g\_iliescu@yahoo.com

## Heparina și Heparinele cu greutate moleculară mică

Heparina a fost introdusă în 1937 de Crafoord, Murray și Best în profilaxia trombozelor venoase profunde. Este un compus heterogen de glucozaminoglicani cu greutate moleculară variabilă, între 3000-30000 daltoni. Efectul anticoagulant principal este determinat de o secvență de cinci zaharide (pentazaharidul esențial). Prin acesta, heparina se leagă de o proteină plasmatică-antitrombina III, care are un efect minimal și lent de inactivare a factorului Xa al coagulării. În urma conexiunii, activitatea anti Xa a antitrombinei este potențată de 300 de ori. În afara pentaza-

haridului esențial, molecula de heparină conține o „coadă” variabilă de alte zaharide. Dacă aceasta este mai lungă de 18 zaharide, heparina se leagă și de alți factori ai coagulării (a IX-a, a XI-a, a XII-a și a II-a) pe care îi inhibă în mod variabil. Drept urmare, efectul anticoagulant al heparinei este variabil, fără o relație doză/efect liniară. Consecința acestei situații este necesitatea evaluării eficienței prin determinarea timpului de tromboplastină parțial activată (a PTT-ului). Dacă valoarea normală a acestuia este 20-40 sec., valoarea optimă în timpul heparinizării este de 1,5-2,5 ori mai mare, valori >70 sec fiind considerate cu risc de hemoragii spontane (Figura 2).

Un alt inconvenient al heparinei (pe lângă reacțiile adverse ce nu fac obiectul articolului de

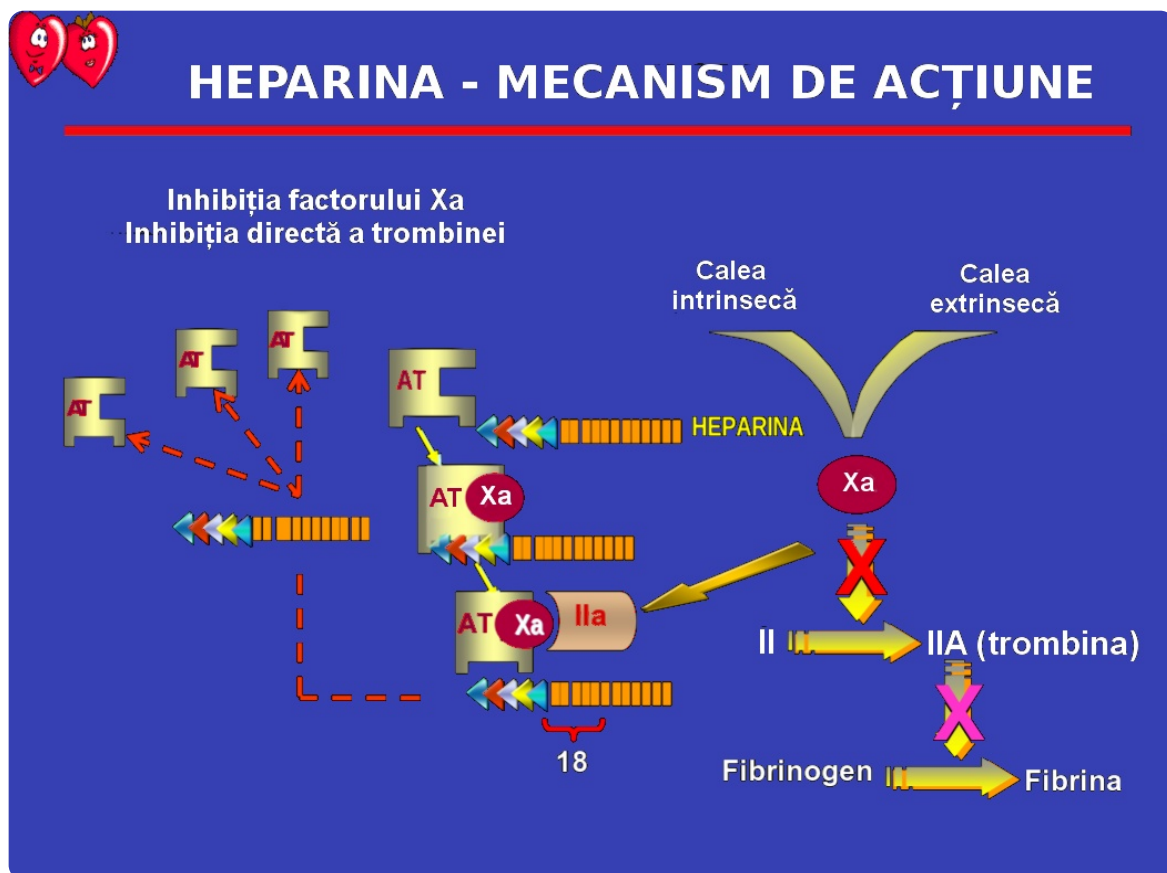


Figura 2. Mecanismul de acțiune al Heparinei.

față) este timpul de înjumătățire scurt, cca 3 ore, ceea ce impune administrarea frecventă a dozelor (la 4-6 ore) sau mai corect prin injectomat.

De reținut este faptul că heparina are cea mai mare încărcătură electronegativă dintre toate moleculele biologice, iar aceasta este conferită de secvențele zaharidice, altele decât pentazaharidul esențial.

Heparinele cu greutate moleculară mică au fost realizate în intenția de a scurta „coada” inutilă de glucozaminoglicani dincolo de pentazaharidul esențial, urmând o păstrare cât mai strictă a efectului anti Xa, cu diminuarea influențării altor fac-

tori ai coagulării.

Ele au greutate moleculară între 1000 și 10000 daltoni, și, cu cât molecula lor este mai scurtă, efectul anti Xa este mai specific. Totuși între 25-50%, din moleculele lor păstrează „coada” de minim 18 glicani, care influențează și ceilalți factori ai coagulării. S-a ajuns până la urmă la sinteza exclusivă a pentazaharidului esențial, utilizat terapeutic sub numele de Fondaparinux.

Sulfatul de protamină este antidotul specific al HNF și, parțial, și al HGMM. Protamina a fost inițial izolată din sperma somonilor și a altor pești, dar astăzi este obținută sintetic.

Protamina singură are un efect moderat anticoagulant prin interacțiune cu trombocitele și fibrinogenul.

Are însă o puternică încărcătură electropozitivă. Datorită acestui fapt se leagă puternic de heparină (care este intens electronegativă), realizând o pereche stabilă de ioni inactivi, ce este preluată și distrusă de sistemul reticuloendotelial.

Medicamentul are inconveniente serioase.

Poate produce hipotensiune arterială, până la colaps, vasoconstricție pulmonară severă sau șoc cardiogen, mai ales la injecție rapidă. Predisune la reacții anafilactice la cei alergici la pește, la barbații infertili sau cu vasectomie (care probabil au anticorpi antispermatozoidali) și la diabeticii tratați cu insulină conținând protamină. De aceea este obligatorie o pretestare cu 5mg protamină i.v. Doza de antidot depinde de cantitatea de anticoagulant și de momentul în care a fost administrat acesta. 1 miligram protamină inactivează 100 u heparină administrate în ultimele 4 ore. Injecția se face lent, intravenos, în peste 10 minute, sub monitorizare hemodinamică. Dacă administrarea se face la < 30 min de la ultima administrare a heparinei, doza se înjumătățește. Supradozarea poate da sângerări. Clasic, se cere monitorizarea a PTT la 15 min, apoi la 2-8 ore, dar valoarea parametrului poate rămâne crescută, pentru că inhibarea activității factorului Xa este doar 60% (Tabelul 1).

Din fericire, necesitatea administrării protami-

nei este rară, bolnavii supuși tratamentului cu HNF fiind spitalizați și strâns monitorizați, iar heparina are un T 1/2 scurt.

Utilizarea preponderentă este în chirurgia cardiopulmonară, unde circulația extracorporeală necesită heparinizare; deseori, la 2-24 ore postoperator pot apărea hemoragii semnificative, necesitând antidot. Urmatoarea schemă poate fi utilizată pentru evitarea efectelor supradozării protaminei.

Pentru cei tratați cu HCMM datele sunt puține, poate și pentru că sângerările importante sunt rare.

Enoxaparina este neutralizată de protamină în raport mg/mg în primele 8 ore, apoi doza protaminei trebuie înjumătățită.

Fondaparinux nu este neutralizat de protamină, pentazaharidul esențial neavând o încărcătură electronegativă semnificativă.

Tabelul 1

Timp de la ultima administrare a heparinei	Doza protamina/100 UIHN
< 30 min	1 mg
30 - 60 min	0.5 - 0.75 mg
60 - 120 min	0.35 - 0.5 mg
>120 min	0.25 - 0.35 mg

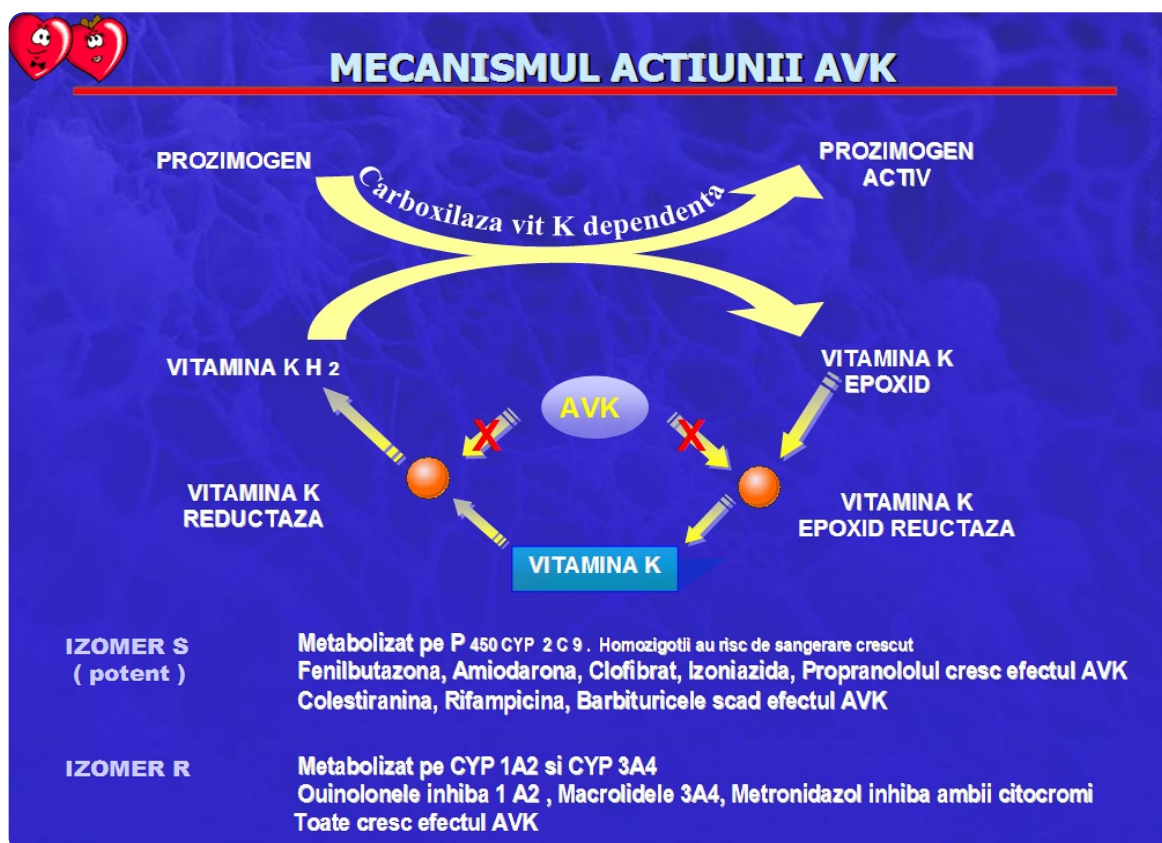


Figura 3. Mecanismul acțiunii AVK.

## Antivitaminele K

Vitaminele K sunt un grup de vitamine liposolubile naturale din categoria quinonelor (K1 și K2), aflate din abundență în plantele cu frunze verzi, fiind implicate în fotosinteză. Au o absorbție orală bună și rapidă. Joacă rolul de cofactori în sinteza și activarea unor factori ai coagulării, în principal F IIa (protrombina).

Vitamina K este transformată enzimatic de quinon-reductază în vitamina KH<sub>2</sub> (hidroquinonă). Aceasta este cofactor în gamma-carboxilarea reziduurilor de acid glutamic (prozimogen) aflați în componența factorilor de coagulare II, VII, IX și X, proces inevitabil pentru rolul acestora în cascada coagulării. Vitamina KH<sub>2</sub> se transformă după carboxilare în vitamina K epoxid. La rândul ei, aceasta este transformată de o epoxid-reductază în vitamina K (quinonă) intrând într-un ciclu de reutilizare. Fără legătură cu această buclă de reciclare, vitamina K intervine și în sinteza altor proteine: C, S, Z, cu efect anticoagulant (Figura 3).

Antivitaminele K sunt capabile să inhibe ambele reductaze (quinon și epoxid) întrerupând circuitul de reciclare și reducând disponibilul de vitamină K necesară activării factorilor coagulării.

Au o absorbție digestivă bună, dar efectul lor se realizează mai lent (> 24 ore) și persistă câteva zile după întrerupere. Din păcate, relația doză-efect este departe de a fi liniară din mai multe cauze:

- aportul de vitamină K este variabil, dependent mai ales de cantitatea vegetalelor cu frunze verzi din alimentație.
- se metabolizează pe același citocrom (P450) împreună și competitiv cu multe alte medicamente.
- influențează în mod variabil sinteza mai multor factori pro și anticoagulanți.

În consecință, maleabilitatea acestor medicamente este dificilă, necesitând evaluarea periodică a efectului anticoagulant prin determinarea INR și modificări relativ frecvente ale dozelor, fapt inconfortabil pentru medici și motiv de confuzie pentru pacienți. De altfel se apreciază că și în clinici de specialitate, pe întreaga perioadă a tratamentului, nivelul optim al INR (2-3,5) nu poate fi menținut decât în 60% din durata administrării medicației. În aceste condiții riscul supradozării și/sau al hemoragiilor este relativ frecvent, iar sângerările majore apar în proporție de 5-7%/an.

Atitudinea terapeutică în cazul supradozării sau hemoragiei depinde de magnitudinea sân-

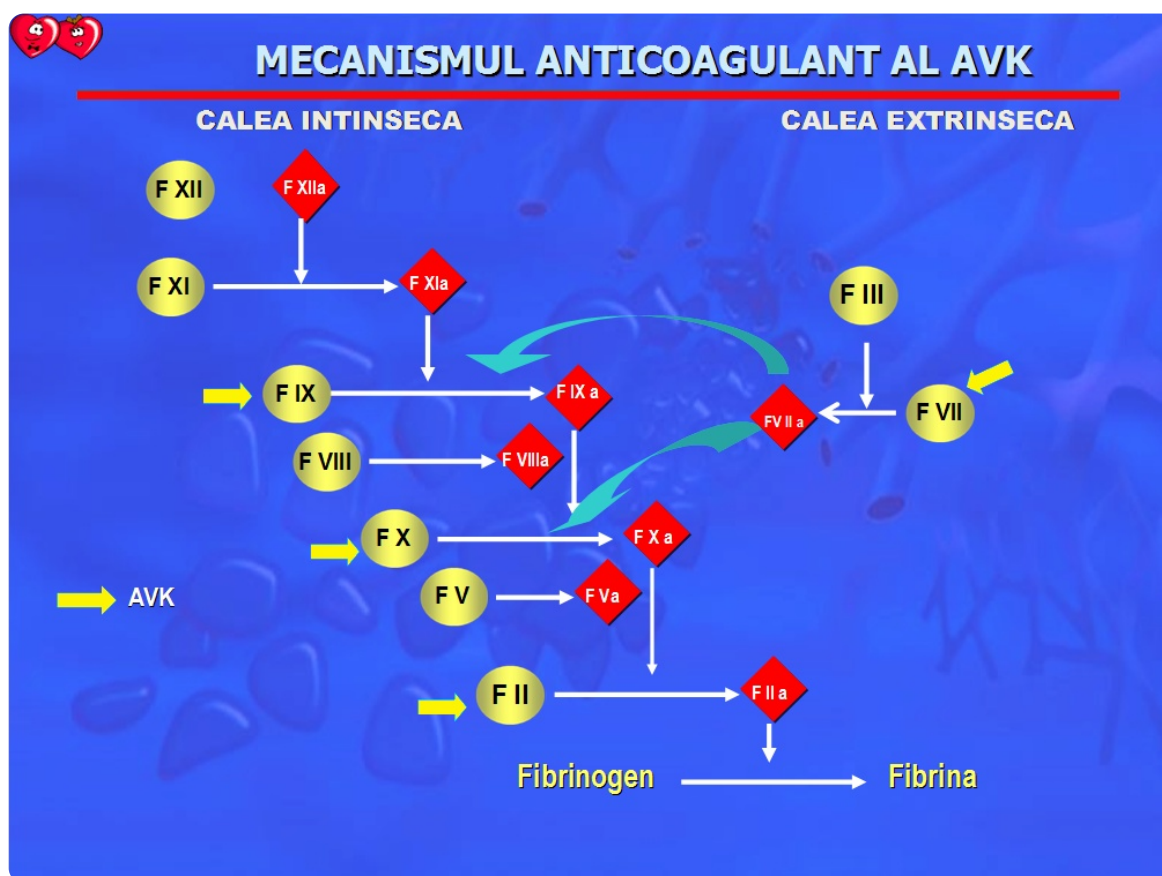


Figura 4. Mecanismul anticoagulant al AVK.

gerării și de nivelul INR (Figura 4).

Antidotul AVK este fitomenadiona (vitamina K1) condiționată în fiole de 1 ml = 10 mg.

Creșterile INR îngrijorătoare (>9), dar fără sângerare necesită doar omiterea dozelor 2-3 zile, eventual și administrarea a 2,5 mg vitamina K oral.

În sângerările minore, cu INR în valori optime, oprirea 1-2 zile a AVK este suficientă.

Dacă apare sângerare majoră și/sau necesitatea unei intervenții chirurgicale urgente, antagonizarea AVK se face administrând 10-30 mg fitomenadionă i.v., cu revenirea nivelului factorilor anticoagulării la cca. 8 ore. După injectarea i.v., însă, apare o perioadă refractară la reluarea efectului AVK de cca. 2-3 săptămâni.

Dificultatea utilizării AVK și apariția noilor anticoagulante orale [NACO] va face ca odată cu reducerea prețului de cost al ultimilor, primele să fie probabil abandonate.

## Xabanii

Sunt anticoagulante orale noi, acționând strict specific prin inhibarea FXa. Mecanismul este similar cu al fondaparinux. Relația doză/efect este liniară, administrarea comodă și relativ sigură. Nu necesită monitorizarea efectului.

Reprezentanții clasei sunt: Apixaban (Eliquis), Rivaroxaban(Xarelto) și Endoxaban.

Nu există încă un antidot, iar în cazul necesității contracarării efectului anticoagulant se poate administra plasmă proaspătă sau, mai bine, concentrat de factori ai coagularii. Este preferat Complexul Protrombinic Combinat, conținând factorii II, VII, IX și X, în doză de 25-50 mg /kg/corp

Sunt totuși în derulare studii relativ avansate cu Andexanet-alfa. Acesta este o moleculă de FXa modificată în situl ei catalitic, ceea ce anulează efectul de activare al protrombinei. În schimb, structura nativă a FXa rămâne intactă și leagă direct inhibitorii factorului Xa (Xabanii, probabil și Fondaparinux), neutralizându-i.

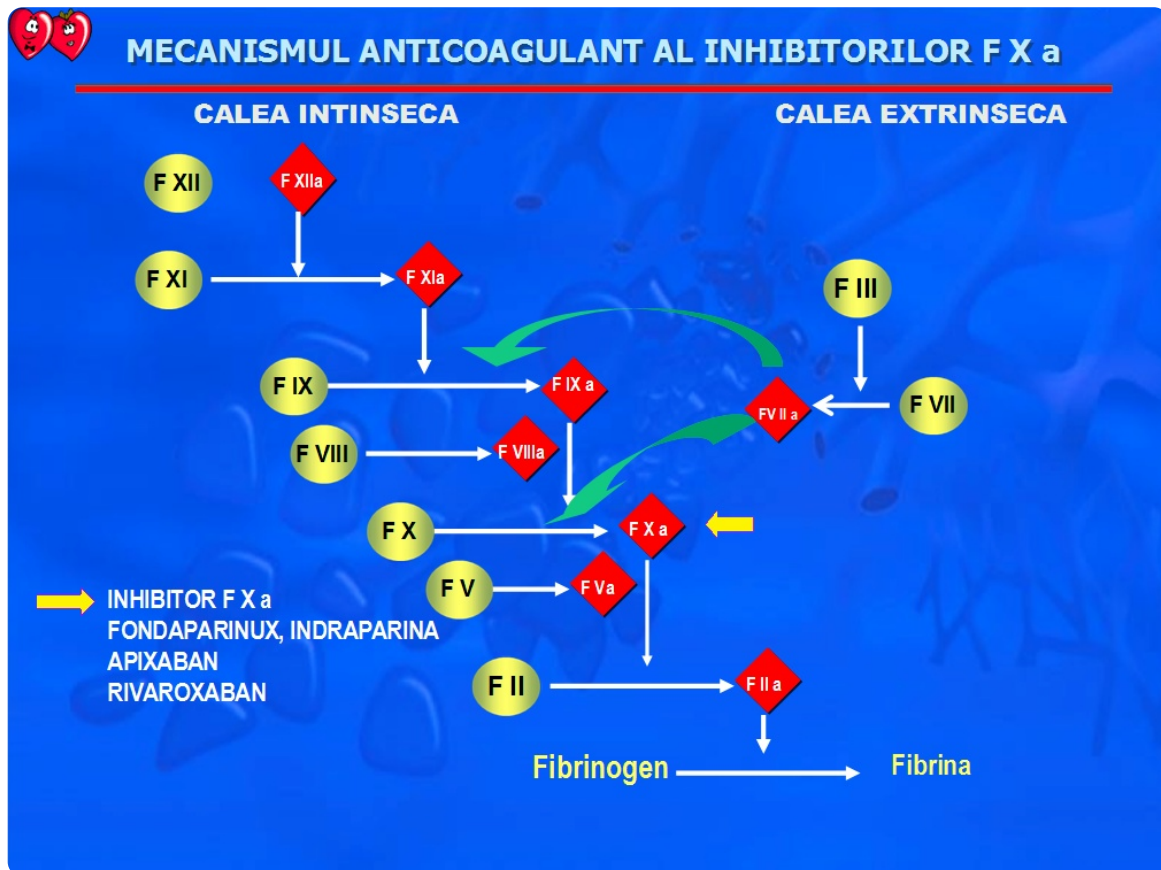


Figura 5. Mecanismul anticoagulant al inhibitorilor FXa.

## Gatranii

Acționează selectiv prin inhibarea specifică a FIIa (trombina). Dabigatran (Pradaxa) este singurul reprezentant al clasei, comod, eficient și sigur

în administrare. Nu necesită monitorizarea efectului.

Până de curând antidotul preferat a fost complexul protrombinic concentrat și activat (a PCC) conținând factorii IIa, VII a, Xa, în doza de 50 UI/kg/corp (FEIVA, NOVO-SEVEN, NORDISK)

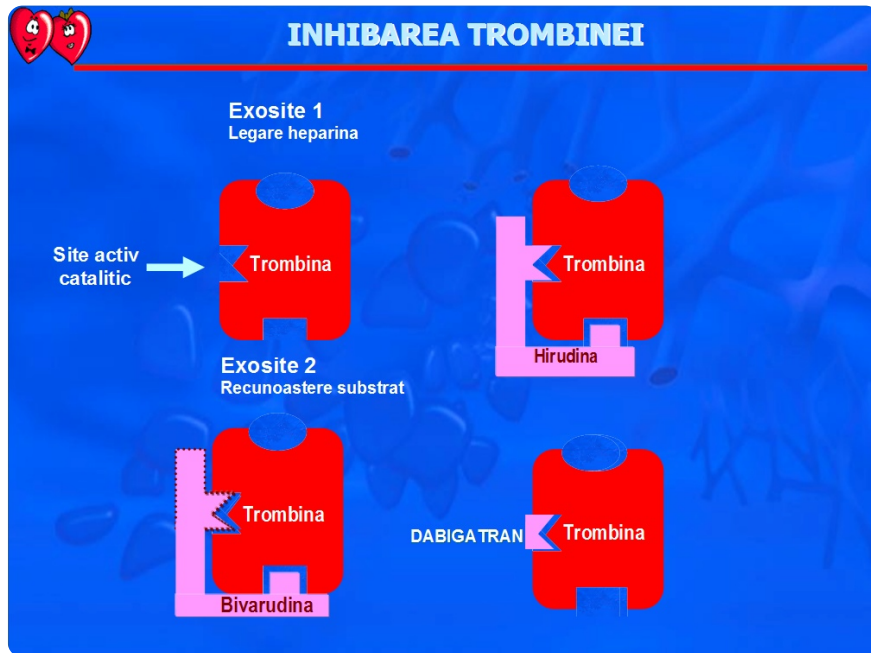


Figura 6. Inhibarea trombinei.

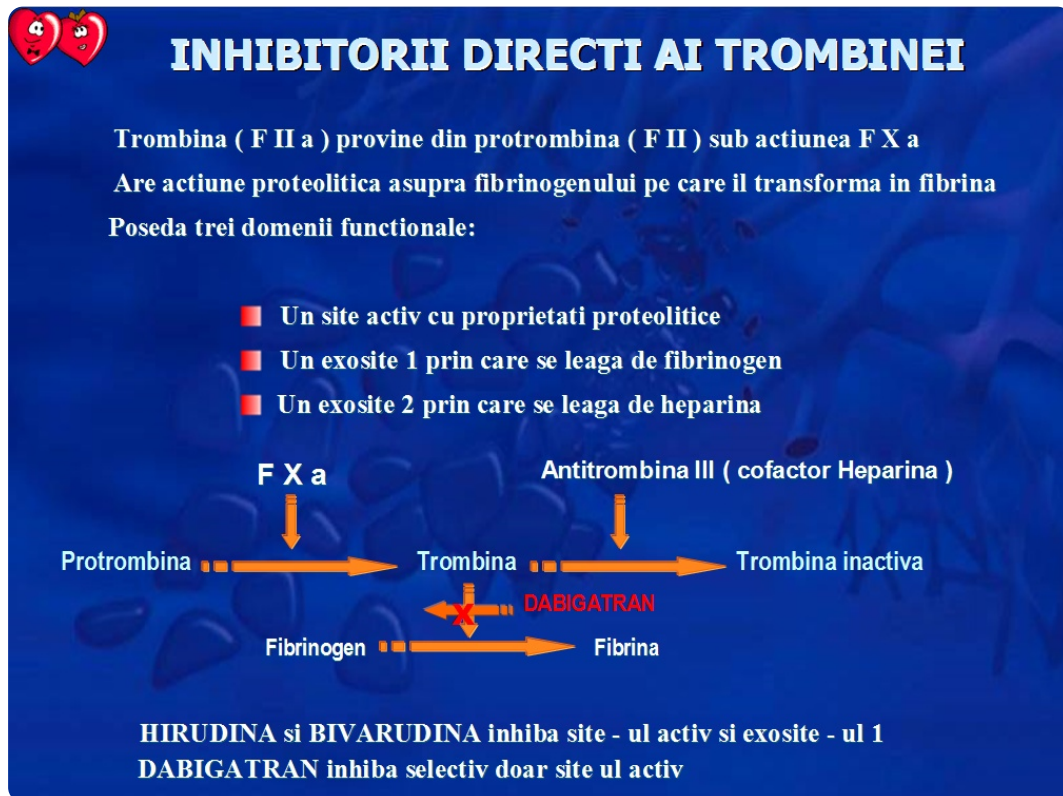


Figura 7. Inhibitorii direcți ai trombinei.

În octombrie 2015 FDA a aprobat utilizarea primului antidot specific: - IDARUCIZUMAB (PRAXBIND), preluat imediat și în Europa, inclusiv în țara noastră. Este vorba de un anticorp monoclonal sintetic, Fab ce se leagă specific de molecula de Dabigatran, atât liberă cât și legată de trombină, pe care o inactivează. Afinitatea antidotului este de 350 de ori mai mare pentru Dabigatran decât a acestuia față de trombină. Unul din

motivele FDA de acceptare a medicamentului a fost studiul RE-VERS AD, în care au fost incluși 90 de subiecți aflați sub tratamentul anticoagulant. Ei au fost împărțiți în două grupuri:

A=51 subiecți cu sângerari majore;

B=39 subiecți fără sângerare, dar necesitând intervenție chirurgicală de urgență.

Toți au primit două doze de IDARUCIZUMAB i.v. a câte 5mg, la interval de 15min.

Au fost cuantificați următorii parametri bio-

logici: nivelul Dabigatranului plasmatic liber, timpul de trombină și timpul de coagulare cu Ecarină, ce măsoară activitatea direct anticoagulantă a inhibitorilor direcți de trombina (ex: Hirudina). În timp foarte scurt (<15 min) cei trei parametri au fost reduși semnificativ și nu s-au înregistrat reacții adverse.

Astfel, indicația Praxbind este în sângerările

amenințătoare de viață sau în intervenții chirurgicale urgente, în două bolusuri a câte 5mg la interval de 15 min.

Toate aceste date fac din Dabigatran, până în prezent, anticoagulantul oral preferabil, atât cu eficiență dovedită, cât și cu posibilitatea reversibilității efectului în caz de necesitate.

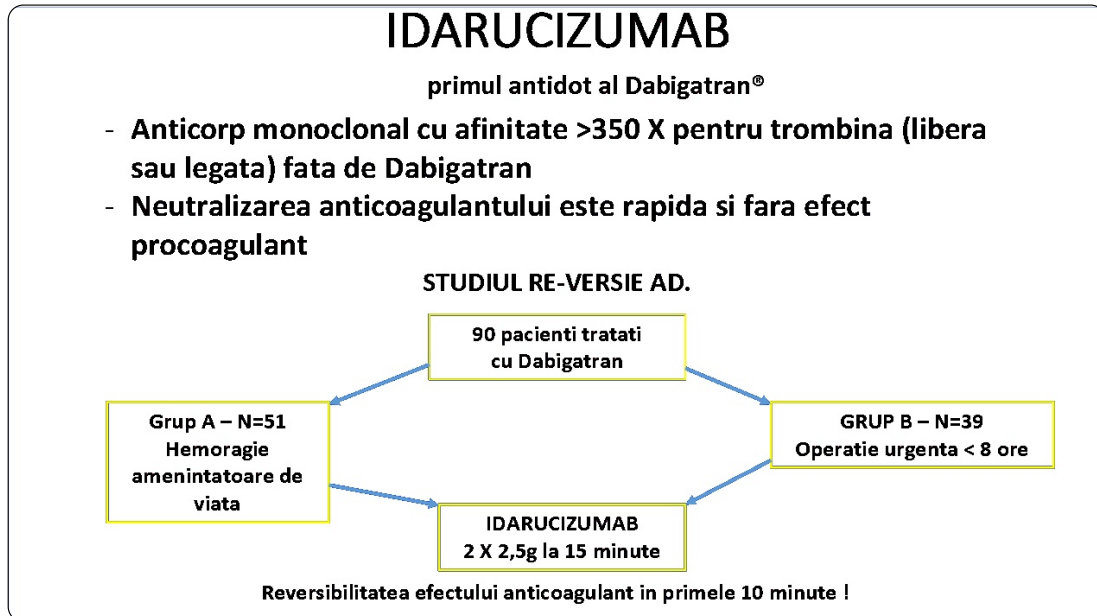


Figura 8. Reversibilitatea efectului anticoagulant în primele 10 minute.

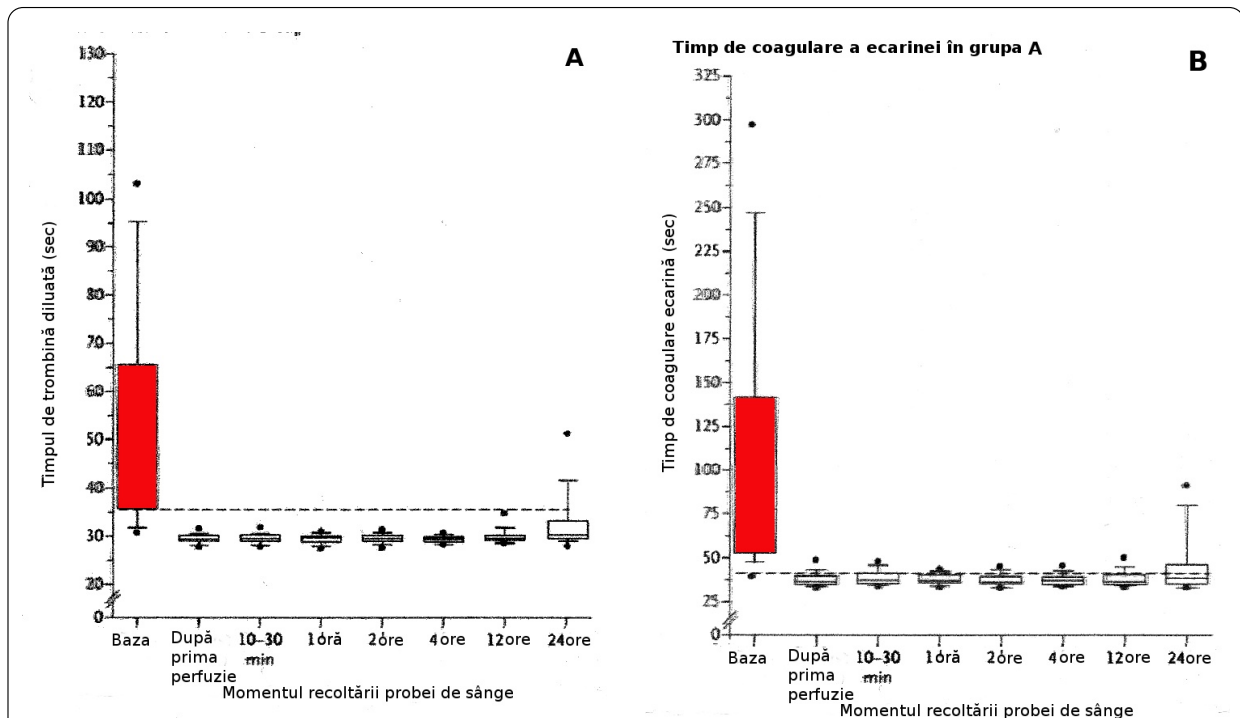
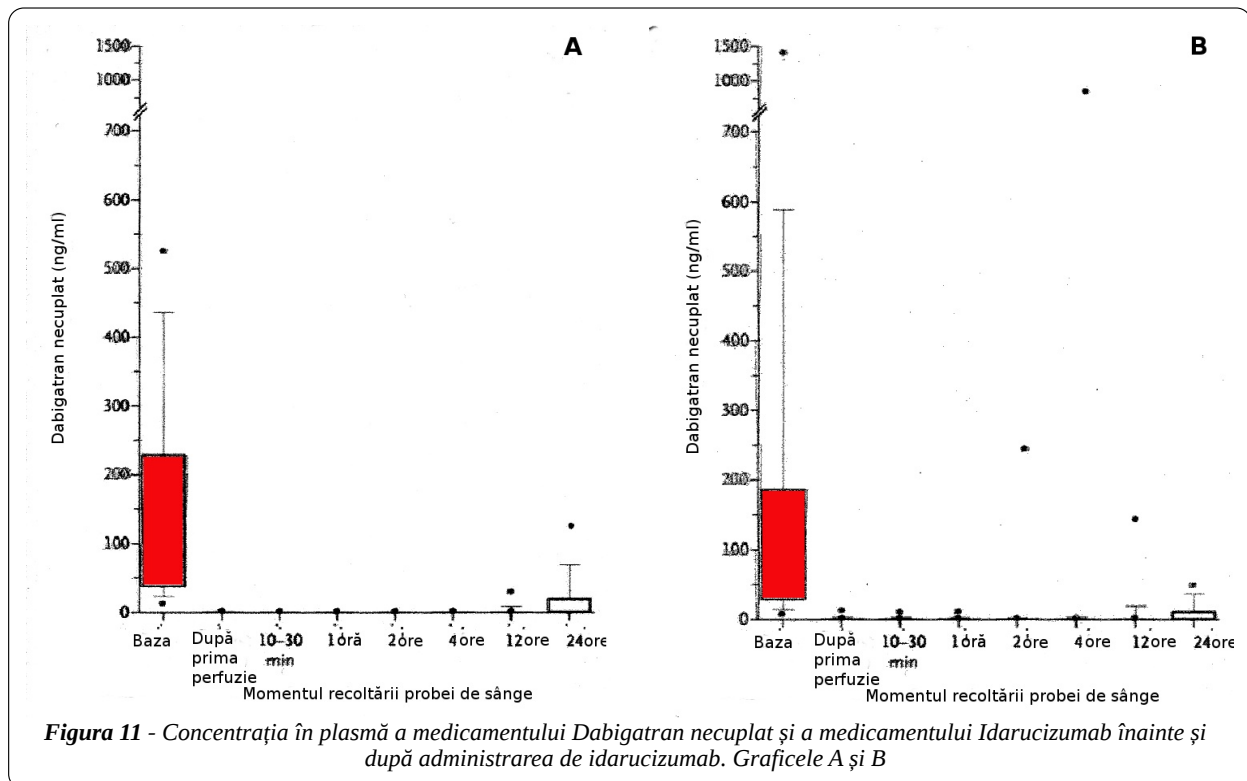
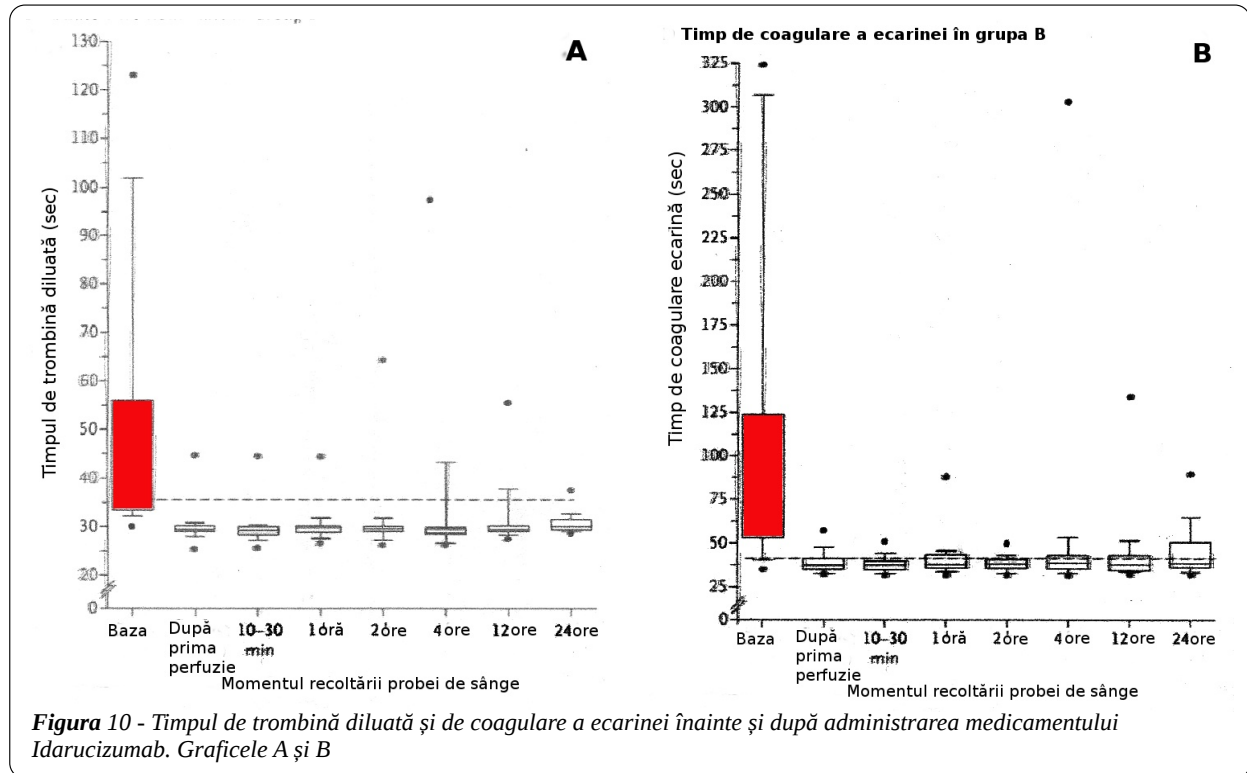


Figura 9 - Timpul de trombină diluată și de coagulare a ecarinei înainte și după administrarea medicamentului Idarucizumab. Graficele A și B.



**Speranțe pentru viitor:** Un antidot aproape ideal pentru anticoagulante, aflat în stadiul investigațiilor, ar putea deveni ARIPAZINA sau CIRAPARATAX. Acesta se poate lega direct, prin punți

de hidrogen, de anumite molecule din mai multe medicamente anticoagulante, neutralizându-le.



**Tabelul 2.** Legarea Aripazinei de anticoagulante.

Punți hidrogen	Rivaroxaban	Apixaban	Endoxaban	Dabigatran	Heparine
Guaidinice	x	-	x	x	x
Grup $\alpha$ -amine	x	x	-	x	x
Amide nitrogen	x	-	-	x	x
Amide oxigen	-	x	x	-	-

### BIBLIOGRAFIE:

1. CONNORS J.M et al: Antidote for factor Xa anticoagulants. *N. Eng J. Med* 2015; 373; 2471-72
2. CROWTHER, M. A. et al: Low dose of vit.k versus short- term withholding of acenocumarol in the tratament of excesiv anticoagulation episodes induced by acenocumarol. *Haemostasis* 1998;28; 57-61.
3. HAVERKAMP D et al: The use of specific antidots as a respons to bleeding complication during anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1:69-73
4. POLLACK C.V. et al: Indarucizumab for Dabigatran Reversal. *N. Eng. J. Med.* 2015; 373: 511-520
5. WAKEFIELD , T.W et al: Effects of differing rates of protamine reversal heparin anticoagulation. *Surgery* 1996; 119: 123-128.
6. WOLZT M et al: Studies on the neutralizing effects of protamine on unfractioned and low molecular heparin at the site of activation of the coagulation system in man. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 73: 430-443