

# Ewolucja leczenia przeciwzakrzepowego – od kleszcza i pijawki do tabletki

## *Evolution of the anticoagulant treatment. "From tick and leech to pill"*

Wiesława Bednarek<sup>1</sup>, Paweł Radziejewicz<sup>2</sup>, Małgorzata Sobstyl<sup>3</sup>, Andrzej Bednarek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

<sup>2</sup>Oddział Urazowo-Ortopedyczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie;  
ordynator Oddziału: dr n. med. Andrzej Bednarek

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechośław Putowski

Przeгляд Menopauzalny 2010; 4: 217–221

### Streszczenie

W pracy krótko scharakteryzowano leki przeciwzakrzepowe. Opisano historię ich odkrywania oraz stopniowe doskonalenie i dostosowywanie do potrzeb praktyki klinicznej, przedstawiono podział i mechanizmy działania. Leki omawiano chronologicznie, w kolejności ich wprowadzania.

**Słowa kluczowe:** heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa, pentasacharydy, antykoagulanty

### Summary

This study shows short heparin characteristics used in venous thromboembolism. The research history and the way of selected heparin synthesis are shortly described. The sequence of drugs showed in the study is based on their chronological introduction into medical practice.

**Key words:** unfractionated heparin, low molecular weight heparin, pentasaccharide, anticoagulants

### Wstęp

Pojęcie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (*venous thromboembolism* – VTE) obejmuje dwie powiązane ze sobą jednostki chorobowe: zakrzepicę żył głębokich (*deep vein thrombosis* – DVT) kończyn dolnych oraz zator tętnicy płucnej (*pulmonary embolism* – PE). Coraz częstsze postrzeganie problemu VTE poprzez pryzmat wielu chorób w istotny sposób zwiększa wiedzę o tym groźnym dla życia schorzeniu.

Rudolf Virchow, urodzony na ziemiach polskich pod zaborem pruskim niemiecki lekarz wojskowy, jako pierwszy podał trzy czynniki wpływające na rozwój zakrzepicy, nazwane później triadą Virchowa:

- zwolnienie przepływu krwi,
- uszkodzenie ściany naczyniowej,
- zmiany w składzie krwi.

Główne badania nad krzepnięciem krwi Virchow prowadził w Berlinie, w Klinice Charité. Stwierdził, że zakrzep w naczyniach płucnych ma pochodzenie obwo-

dowe. Użył terminu *embolism* do opisanego tego procesu i udowodnił, że większość zakrzepów rozpoczyna się w żyłach głębokich [1]. Triada Virchowa jest podstawowym pojęciem dotyczącym etiopatogenezy zakrzepicy żylny od przeszło 150 lat [2]. Kluczowa praca Virchowa *Thrombosis and Embolie* ukazała się w 1856 r.

Przepływ krwi w żyłach kończyn dolnych odbywa się głównie dzięki skurczom mięśni goleni, dlatego unieruchomienie kończyny dolnej powoduje, że powstaje skrzepina – najczęściej w zatokach żylnych mięśnia piaszczkowatego oraz w kieszonkach zastawek żyły podkolanowej i udowej [3]. Uszkodzenie ściany naczyniowej prowadzi do aktywacji kaskady układu krzepnięcia. Zmiany w składzie krwi powodują zaburzenia hemostazy i tym samym zakłócają naturalną równowagę pomiędzy czynnikami prozakrzepowymi i przeciwzakrzepowymi [3]. Wiele chorób prowadzi do zaburzeń tej równowagi, predysponując do wystąpienia VTE.

Heit i wsp. wykazali czterokrotne zwiększenie ryzyka VTE u pacjentów, u których toczy się proces no-

Adres do korespondencji:

dr n. med. **Wiesława Bednarek**, I Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, tel. +48 81 532 78 47

wotworowy [4]. Szczególne zagrożenie VTE obserwuje się u chorych na nowotwory jelita grubego, u mężczyzn z rakiem płuc i prostaty oraz u kobiet z rakiem piersi, płuc i jajnika [5]. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa może być pierwszym objawem istniejącego lub rozwijającego się procesu nowotworowego, co pomaga w diagnostyce onkologicznej.

Doustne leki antykoncepcyjne zwiększają zarówno koagulację, jak i fibrylizację, a przeciwstawne efekty powodują aktywację procesu koagulacji i zwiększenie ryzyka wystąpienia VTE [6]. Również hormonalna terapia zastępcza zwiększa ryzyko wystąpienia VTE od 2 do 5 razy [7]. Żyłaki kończyn dolnych stanowią ryzyko wystąpienia VTE, a częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych zależy od wieku [4].

Leki przeciwzakrzepowe można podzielić na trzy grupy:

- 1) antykoagulanty zależne od antytrombiny III:
  - heparyna niefrakcjonowana (*unfractionated heparin* – UFH),
  - heparyny drobnocząsteczkowe (*low molecular weight heparin* – LMWH),
  - pentasacharydy;
- 2) doustne antykoagulanty:
  - pochodne kumaryny,
  - warfaryna;
- 3) bezpośrednie inhibitory enzymów krzepnięcia:
  - swoiste inhibitory trombiny,
  - swoiste inhibitory czynnika Xa.

### Heparyny w leczeniu i profilaktyce przeciwzakrzepowej

Rozwój badań, które doprowadziły do uzyskania leków stosowanych w leczeniu i profilaktyce przeciwzakrzepowej, rozpoczął się od odkrycia w 1916 r. UFH. Student medycyny Jay McLean wyizolował tę substancję z wątroby psa podczas badań nad substancjami przyspieszającymi krzepnięcie krwi [8]. W 1918 r. Howell i Holt nazwali ją heparyną.

Zastosowanie heparyn umożliwiło prowadzenie w 1924 r. przez Haasa pionierskich zabiegów dializ (Giessen, Niemcy). Wprawdzie pierwsze dializy odbyły się z użyciem hirudyny, ale podczas kolejnych zastosowano heparynę [9]. W 1937 r. w Szwecji po raz pierwszy podano heparynę podskórnie, aby zapobiec wystąpieniu zakrzepicy pooperacyjnej. W kolejnych latach (1938 r. Ka-

nada i 1942 r. Szwecja) heparynę podawano w ciągłych wlewach dożylnych w celach profilaktycznych po zabiegach operacyjnych i w leczeniu zakrzepicy żył głębokich.

Mechanizm działania UFH polega na hamowaniu wielu czynników krzepnięcia – trombiny (czynnik IIa), Xa, XIIa, XIa, IXa.

Obecnie podstawowym wskazaniem do stosowania UFH jest VTE oraz zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC), nie jest ona natomiast wykorzystywana w profilaktyce.

Odkrycie LMWH było przełomem w profilaktyce VTE. Heparyny drobnocząsteczkowe otrzymuje się przez depolimeryzację chemiczną lub enzymatyczną UFH. Średnia masa cząsteczkowa LMWH wynosi 4000–6000 Da i jest ok. 3 razy mniejsza od średniej masy cząsteczkowej UFH. Wpływa to na większą biodostępność LMWH. Aktywną cząsteczką w LMWH jest pentasacharyd, który wiąże się z antytrombiną III i ma działanie antykoagulacyjne. Tylko ok. 1/4 cząsteczek zawiera sekwencje pentasacharydu i działa przeciwzakrzepowo.

Pierwszą LMWH wyizolowano w 1978 r. w Instytucie Choay w Paryżu. Duże zasługi w określeniu wskazań do ich stosowania w profilaktyce okołoperacyjnej w ortopedii miał Planès [10]. W Polsce LMWH zaczęto szeroko stosować w profilaktyce VTE w ortopedii i traumatologii w połowie lat 90. XX w.

Stosowane w profilaktyce LMWH różnią się między sobą masą cząsteczkową oraz stosunkiem aktywności antytrombinowej (anty-IIa) do anty-Xa, czyli profilem antykoagulacyjnym. Preparaty LMWH stosowane w profilaktyce przeciwzakrzepowej przedstawiono w tab. I.

Heparyny drobnocząsteczkowe w porównaniu z UFH cechują się lepszą dostępnością biologiczną. Można je podawać w dawkach standardowych, bez konieczności monitorowania parametrów laboratoryjnych krzepnięcia krwi.

Skuteczniejsze działanie i możliwość bezpiecznego i precyzyjnego dawkowania przyczyniły się do rozwoju badań nad doskonaleniem LMWH.

Obecnie najchętniej stosowaną heparyną jest LMWH zawierająca w cząsteczce pentasacharyd, odpowiadający za wiązanie z antytrombiną. Wyizolowano go i opisano jako selektywny inhibitor czynnika Xa już w latach 80. XX w. [11, 12]. Synteza chemiczna pentasacharydu, której dokonano w 1986 r., otworzyła drogę do uzyskania „idealnego” leku przeciwzakrzepowego [13]. Jest on bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, ale wymagającym do swojego działania kofaktora – antytrombiny III. Antytrombina III jest naturalnym inhibitorem krzepnięcia, a w połączeniu z pentasacharydem ok. 300 razy zwiększa swoje powinowactwo do czynnika Xa [14]. Pentasacharydy nie wiążą się z innymi białkami osocza i charakteryzują się 100-procentową biodostępnością.

W profilaktyce przeciwzakrzepowej od 2002 r. stosowany jest syntetyczny pentasacharyd – fondaparinux [15, 16]. Prowadzono badania nad wykorzystaniem

Tab. I. Preparaty heparyn drobnocząsteczkowych stosowane w profilaktyce przeciwzakrzepowej

Nazwa międzynarodowa	Średnia masa cząsteczkowa [Da]	Aktywność anty-Xa/anty-IIa
dalteparyna	6000	2,0–1
enoksaparyna	4200	2,7–1
nadroparyna	4500	3,2–1

w profilaktyce przeciwzakrzepowej innego pentasacharydu – idraparinuksu – o długim okresie półtrwania (8–130 godz.), jednak z uwagi na brak neutralizatora nie znalazł on zastosowania. W 2010 r. ukazały się artykuły na temat biotynowanego idraparinuksu, który jest neutralizowany przez awidynę i ma długi okres półtrwania, dlatego też może być podawany tylko raz w tygodniu [17, 18].

### Doustne antykoagulanty

Doustne antykoagulanty strukturalnie są podobne do witaminy K. Siedemdziesiąt lat temu poznano ich właściwości hamujące krzepnięcie krwi i nieco później, jeszcze w latach 40. XX w., wprowadzono do praktyki klinicznej. Miało to miejsce w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych, po epidemii krwotocznej choroby bydła karmionego butwiejącym sianem i koniczyną (*Melilotus officinalis*) [19]. Dikumarol początkowo wykorzystywano jako truciznę na szczury, dopiero po udoskonaleniu otrzymano jego pochodne, które do chwili obecnej stosowane są jako warfaryna i acekumarol.

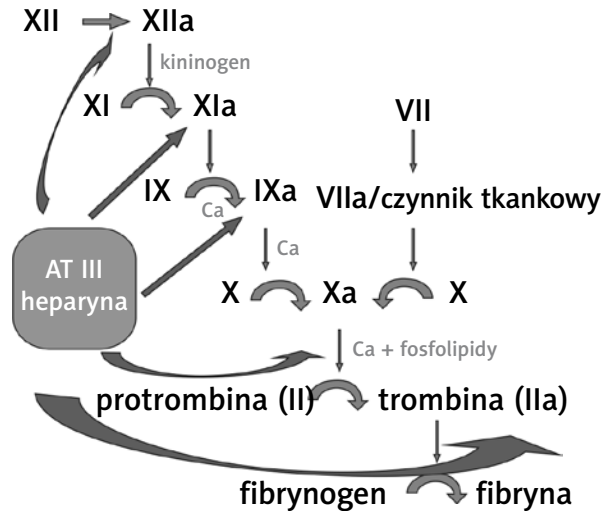
Równoczesne wprowadzenie do diagnostyki laboratoryjnej oznaczenia czasu protrombinowego umożliwiło kontrolę leczenia doustnymi antykoagulantami, które są podstawowymi lekami w terapii VTE i w profilaktyce zatorów tętniczych u pacjentów z protezami zastawkowymi i migotaniem przedsionków oraz w każdej innej sytuacji, w której istnieje zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepów.

Doustne antykoagulanty nie wpływają bezpośrednio na krzepnięcie krwi, w przeciwieństwie do heparyn. Ich podstawowe działanie przeciwzakrzepowe polega na hamowaniu regeneracji witaminy K, niezbędnej w procesie karboksylacji grupy białek zależnych od tej witaminy: czynników krzepnięcia II, VII, IX, X, białek o działaniu przeciwzakrzepowym (białko C, S i Z) oraz białek uczestniczących w metabolizmie kości, m.in. osteokalcyny. Doustne antykoagulanty, które są antagonistami witaminy K, powodują powstanie nieaktywnych czynników krzepnięcia. Zwiększenie ilości witaminy K w pokarmie znacznie osłabia ich działanie.

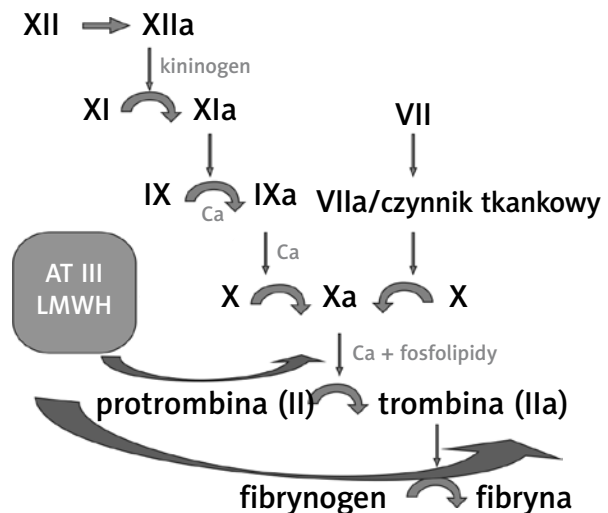
Okres półtrwania pochodnych kumaryny i warfaryny wynosi kilkadziesiąt godzin, dlatego pełne działanie tych leków oraz uzyskanie terapeutycznych wartości wskaźnika INR (*international normalized ratio*) uzyskuje się po 3–5 dniach podawania. Podczas stosowania doustnych antykoagulantów niezbędna jest ciągła kontrola laboratoryjna parametrów układu krzepnięcia ze względu na stosunkowo duże ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych.

### Bezpośrednie inhibitory enzymów krzepnięcia

Rozwój badań nad lekami przeciwzakrzepowymi umożliwił wprowadzenie do profilaktyki leków doust-



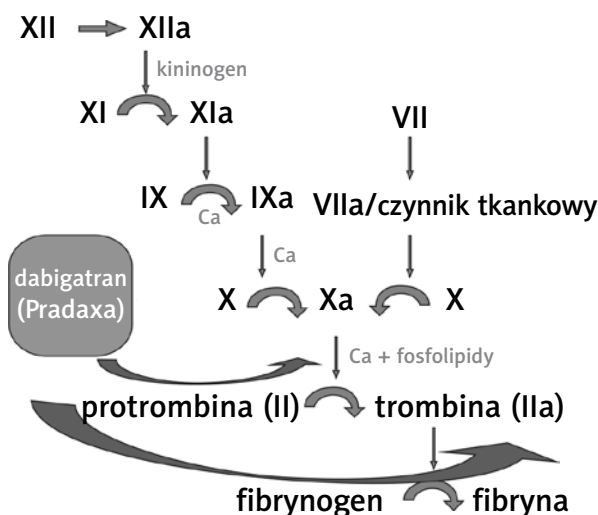
Ryc. 1. Mechanizm działania heparyny niefrakcjonowanej



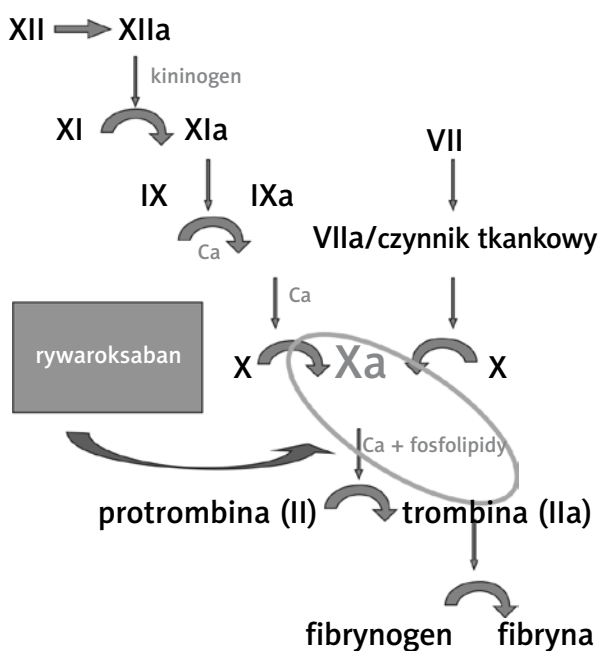
Ryc. 2. Mechanizm działania heparyn drobnocząsteczkowych

nych. Są one bezpośrednimi inhibitorami czynników krzepnięcia i nie wymagają do działania kofaktora.

Poszukiwanie nowych, skutecznych leków przeciwzakrzepowych rozpoczęło się od badań i ekstrakcji antykoagulantów z organizmów „pijących krew”. W 1884 r. w laboratorium farmakologicznym w Strasburgu John Haycraft odkrył antykoagulacyjne działanie śliny pijawki lekarskiej (*Hirudo medicinalis*). W 1904 r. Jacoby nazwał tę substancję hirudyną. Wyizolowanie i oczyszczenie hirudyny nastąpiło dopiero w połowie XX w. Duży wkład w badania wniósł Markwardt, który w 1963 r. wyizolował z pijawki hirudynę w stanie chemicznie czystym jako inhibitor trombiny (czynnika IIa) oraz inhibitor trombokinazy (czynnika Xa) z kleszcza [20].



Ryc. 3. Mechanizm działania dabigatranu – doustnego inhibitora czynnika IIa



Ryc. 4. Mechanizm działania rywaroksabanu (Xarelto) – doustnego inhibitora czynnika Xa

Rekombinowaną hirudynę otrzymano w 1986 r. Do zalet tego białka należy niewielki hamujący wpływ na funkcję płytek, brak wpływu na czynnik płytkowy 4 (*platelet factor* – PF4) oraz duże okno terapeutyczne. Dzięki inżynierii genetycznej możliwe jest uzyskanie hirudyny rekombinowanej, podawanej dożylnie lub podskórnie. Wstępne badania pokazują mniejszą liczbę powikłań krwotocznych w porównaniu z heparyną.

### Inhibitory trombiny

Inhibitory trombiny, tworząc kompleks z trombiną, hamują jej wiązanie z fibrynogenem oraz innymi substratami i blokują końcowy etap krzepnięcia krwi. Bezpośrednie inhibitory trombiny są pochodnymi hirudyny obecnej w ślinie pijawki lekarskiej. Hirudyna jest silnym inhibitorem trombiny, zbudowanym z 65 aminokwasów.

Do swoistych inhibitorów trombiny, oprócz hirudyny, zalicza się obecnie:

- biwalirudynę,
- argatroban,
- hirugen,
- dabigatran,
- efegatran,
- inogatran.

Wszystkie pochodne hirudyny, łącznie z trombiną, nie wymagają obecności antytrombiny i blokują w ten sposób powstawanie fibryny. Do innych działań pochodnych hirudyny należy hamowanie wstecznej aktywacji protrombiny, czynników V, VIII, XI, XIII przez trombinę, hamowanie aktywacji trombocytów. Bezpośrednie inhibitory trombiny nie wiążą się z innymi białkami. Obecnie stosuje się dabigatran – bezpośredni inhibitor czynnika IIa. Dabigatran (eteksylan dabigatranu) jest doustnym bezpośrednim inhibitorem trombiny. Badania kliniczne wykazały jego skuteczność w VTE nie mniejszą niż enoksaparyny [21].

### Inhibitory czynnika Xa

Swoiste inhibitory czynnika Xa odkryto pod koniec lat 80. ubiegłego wieku w ślinie pijawki *Haementeria officinalis* oraz w wyciągu kleszczy *Ornithodoros moabata*. W ślinie pijawki znaleziono białko o silnym działaniu hamującym wobec czynnika Xa (*antistasin* – ATS), natomiast z kleszczy wyizolowano *tick anticoagulant peptide* (TAP). Oba te inhibitory wiążą się z czynnikiem Xa, nie wchodzą natomiast w reakcje z trombiną. Zarówno ATS, jak i TAP otrzymano już metodami inżynierii genetycznej. Ich zastosowanie praktyczne wymaga jednak wielu badań klinicznych. Obecnie stosuje się doustnie rywaroksaban, bezpośredni inhibitor czynnika Xa. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wpływa na płytki krwi [22].

Doustne leki przeciwzakrzepowe – inhibitory czynnika IIa i Xa – są bliskie „idealnego” leku przeciwzakrzepowego. Niestety, obecnie nie można ich jeszcze zastosować w wielu specjalnościach i różnych jednostkach chorobowych ze względu na brak przekonujących badań klinicznych.

## Piśmiennictwo

1. Ackerknecht EH. Rudolf Virchow. Arno Press: A New York Times Company, New York 1981.
2. Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *UTM* 2004; 81: 166-71.
3. Szczepański M. Patogeneza zakrzepicy. W: Zakrzepy i zatory. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 53-64.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
5. Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2003; 110: 167-72.
6. Bounameaux H, de Moerloose P, Campana A. Oral contraception and menopausal hormone replacement: effects on hemostasis and risk of venous thromboembolism. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1756-63.
7. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 Suppl A: S18-27.
8. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation* 1959; 19: 75-8.
9. Paskalev DN. Georg Haas (1886–1971): The Forgotten Hemodialysis Pioneer. *Dial Transplant* 2001; 30: 828-32.
10. Planès A, Vochelle N, Fagola M, et al. Once-daily dosing of enoxaparin (a low molecular weight heparin) in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Acta Chir Scand Suppl* 1990; 556: 108-15.
11. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833-40.
12. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al.; Steering Committees of the Pentasaccharide Orthopedic Prophylaxis Studies. Efficacy and safety of fondaparinux in major orthopedic surgery according to the timing of its first administration. *Thromb Haemost* 2003; 90: 364-6.
13. Kwong LM, Colwell CW, Turpie AG, et al. Self-injections of fondaparinux (Arixtra) in the prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery is well accepted, effective, and safe: data from the FLEXTRA trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (suppl 1): P1716 (abstr.).
14. Zawilska K. Pentasacharydy. W: Leczenie przeciwzakrzepowe. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2007; 263-76.
15. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al.; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715-20.
16. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004; 126: 501-8.
17. Paty I, Trellu M, Destors JM, et al. Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparin) by intravenous avidin infusion. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 722-9.
18. Benmira S, Banda ZK, Bhattacharya V. Old versus new anticoagulants: focus on pharmacology. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2010; 5: 120-37.
19. Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1941; 138: 21-33.
20. Markwardt F. The development of hirudin as an antithrombotic drug. *Thromb Res* 1994; 74: 1-23.
21. Eriksson BI, Dahl OE, Rosenher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after Total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
22. Rivaroksaban. Charakterystyka produktu leczniczego. Bayer HealthCare, Bayer Schering Pharma 2008.