

## Κουμαρινικά Αντιπηκτικά: Μια Κατηγορία Φαρμάκων με Μοναδική Προσφορά στην Ιατρική. Η Περιπέτεια της Ανακάλυψής τους.

ΝΙΚΟΣ Β. ΚΑΡΑΤΖΑΣ

Β' Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Υγεία", Αθήνα

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Αντιπηκτικά, Δικουμαρόλη,  
Αιμορραγική Νόσος Αγελάδων,  
Coumarin, Βιταμίνη Κ,  
Νεότερα Αντιπηκτικά



**Νίκος Β. Καρατζάς**

#### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Δ. Σούτσου 9, 11521 Αθήνα  
Τηλ: 2106464184  
Fax: 2106464678  
E-mail: nbk@otenet.gr

**Η** ιατρική για πάνω από μισό αιώνα βασίζεται στους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, τα γνωστά κουμαρινικά, για την προστασία ασθενών από επικίνδυνη θρόμβωση.

Πρόσφατα έχουν παραχθεί νεότερα αντιπηκτικά που είναι πιθανόν να κυριαρχήσουν τα προσεχή χρόνια.

Ίσως αργήσουμε να αποχαιρετίσουμε τα κουμαρινικά και να τους ευχηθούμε να αναπαυθούν «εν ειρήνη». Ωστόσο είναι κατάλληλη στιγμή να αναλογιστούμε την περιπετειώδη ιστορία εμφάνισής τους στην ιατρική και την σημαντική προσφορά τους. Ο αναγνώστης που θα ενδιαφερθεί να αναζητήσει λεπτομέρειες της ιστορίας αυτής σίγουρα θα αποζημιωθεί για τον κόπο του.<sup>1</sup> Για το σκοπό όμως του άρθρου αυτού θα κάνω μια σύντομη μόνο περίληψη της ιστορίας:

Τους χειμώνας 1920-1922 στους ακανείς λειμώνες του Καναδά και των βόρειων ΗΠΑ είχε παρατηρηθεί επιδημία θανάτων σε αγελάδες που οφείλονταν σε γενικευμένη αιμορραγική διάθεση. Ο παθολογοανατόμος της Κτηνιατρικής Σχολής του Οντάριο του Καναδά, Frank W. Schofield, ανέβαλε να μελετήσει το φαινόμενο και πείστηκε ότι οι αγελάδες που προσβάλλονταν είχαν καταναλώσει αποθηκευμένα ξερά χόρτα, σανό, που περιείχε ένα είδος τριφυλλίου, το είδος *melilatus*. Ωστόσο οι αγελάδες όλα τα χρόνια έτρωγαν το χόρτο αυτό κλωρό στα λιβάδια και δεν πάθαιναν τίποτε. Μετά από πολλά πειράματα σε ποντίκια απέδειξε ότι το δηλητήριο ήταν μία ουσία που βρίσκεται στο σαπισμένο αυτό τριφύλλι. Το κλωρό τριφύλλι περιέχει την ουσία Coumarin που του προσδίδει την χαρακτηριστική μυρωδιά και είναι αθώα. Όταν το τριφύλλι αλλοιωθεί με ζύμωση, όταν αρχίσει δηλαδή να σαπίζει η Coumarin αλλοιώνεται και ο Schofield απέδειξε ότι η αλλοιωμένη coumarin ήταν το ένοχο συστατικό που προκαλεί την αιμορραγική νόσο των αγελάδων (*sweet clover disease*).<sup>2,3</sup> Αποτελεί ερώτημα για τους ιστορικούς γιατί ο Schofield μετά από τα εξαιρετικά προσεκτικά αυτά πειράματα εγκατέλειψε τις σχετικές έρευνες και τελικά κατέληξε στη Κορέα όπου προσπάθησε να οργανώσει εκεί κτηνιατρικές σπουδές.

Η συνέχεια παίζεται στη Βόρεια Ντακότα στο πειραματικό αγροτικό σταθμό της πόλης Fargo με πρωταγωνιστή τον Lee M Roderick. Ο Roderick ασχολήθηκε με την αιμορραγική διάθεση των αγελάδων που είχαν καταναλώσει αλλοιωμένο τριφύλλι μαζί με το συνεργάτη του, Arthur F. Schalk και διαπίστωσε ότι τα άρρωστα ζώα παρουσίαζαν παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης που βελτιωνόταν όταν τα μετάγγιζε από υγιή ζώα αλλά όχι από προσβεβλημένα ζώα. Απέκλεισε με πειράματα άλλους μηχανισμούς αιμορραγικής διάθεσης και κατέληξε ότι η νόσος οφείλεται σε ανεπάρκεια προθρομβίνης.<sup>4,6</sup>

Το επόμενο βήμα έγινε από τον Karl Paul Link ο οποίος στη βιβλιογραφία περιγράφεται ως ταλαντούχος με ζωηρή και ανήσυχη προσωπικότητα που είχε σπουδάσει αγροτι-

κή χημεία στο Πανεπιστήμιο του Wisconsin και είχε κάνει μεταπτυχιακές σπουδές στη Σκωτία, Αυστρία και την Ελβετία κάτω από Νομπελίστες δασκάλους (τους Fritz Pregl και Paul Karrer).<sup>7,8</sup>

Ο Link επέστρεψε στο Wisconsin όπου έγινε καθηγητής της βιοχημείας. Ένα παγωμένο Σάββατο απόγευμα, τον Φεβρουάριο του 1933, όπως με γραφικότητα αφηγήθηκε ο ίδιος,<sup>1</sup> ένας αγρότης φθάνει στο εργαστήριό του με μία νεκρή αγελαδίτσα (δαμαλίδα), ένα δοχείο με άπικτο αίμα και ένα σωρό μισοσαπισμένο τριφύλλι. Τον αγρότη είχε συμβουλευτεί ο τοπικός κτηνίατρος ότι ο στάβλος του είχε προσβληθεί από κλασική περίπτωση νόσου του γλυκού τριφυλλίου. Ο αγρότης απέρριψε τη διάγνωση αφού επί τέσσερα χρόνια τάζει τα ζώα του με το ίδιο τριφύλλι, και ο κτηνίατρος τον συμβούλεψε να πάει

για δεύτερη γνώμη στο Πειραματικό Αγροτικό Σταθμό τον οποίο όμως βρήκε κλειστό και κατέληξε κατά τύχη στο κτίριο της βιοχημείας όπου πέτυχε τον καθηγητή Link. Ο καλός καθηγητής θυμήθηκε προηγούμενες σχετικές δημοσιεύσεις και συνέεστησε στον αγρότη να σταματήσει να τάζει τα γελάδια του με το μισοσαπισμένο χορτάρι. Συγχρόνως όμως του κινήθηκε το ενδιαφέρον μετά από έντονα συναισθηματική παρότρυνση του γερμανόφωνου συνεργάτη μαθητή του Eugen Wilhelm Schoeffel ο οποίος είχε κρατήσει στο εργαστή-

ριο του το δεμάτι το σανό και το μπουγέλο με το άπικτο αίμα που είχε εγκαταλείψει ο αγρότης φεύγοντας απογοητευμένος. Από το 1933 μέχρι το 1939 ο Link και οι μαθητές του προσπαθούσαν να απομονώσουν το αντιπηκτικό που περιεχόταν στο σάπιο τριφύλλι το οποίο όπως έδειξαν οι πρώτες αναλύσεις περιείχε ένα συνονθύλευμα από γνωστές και άγνωστες οργανικές ουσίες.

Τελικά, το 1939 πέτυχαν να απομονώσουν τα πρώτα κρύσταλλα της ουσίας δικουμαρόλη, να κάνουν βιολογικούς ελέγχους με αυτή την ουσία και να την προσδιορίσουν χημικά. Τον ίδιο χρόνο στο εργαστήριο του Link κατάφεραν να δείξουν ότι η βιταμίνη Κ μπορούσε να ανταγωνιστεί την αντιπηκτική δράση της δικουμαρόλης. Πράγματι μόλις

το 1939 η βιταμίνη Κ είχε ανακαλυφθεί ξεχωριστά από δύο ερευνητές που μοιράστηκαν για αυτό το βραβείο Nobel το 1943. Τελικά το Πανεπιστήμιο του Wisconsin διεκδίκησε πατέντα για την δικουμαρόλη στην οποία έδωσε το όνομα Warfarin από τα αρχικά του Wisconsin Alumni Research Foundation και την κατάληξη της Coumarin.

Οι ανακαλύψεις αυτές δεν έπεισαν τους κλινικούς ότι η δικουμαρόλη είναι πράγματι ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ, και η ουσία θεωρήθηκε εξαιρετικά τοξική για να χρησιμοποιηθεί στην ιατρική. Χρησιμοποιήθηκε, ωστόσο, ως ποντικοφάρμακο από το έτος 1948<sup>9</sup> και συνεχίζει μέχρι σήμερα, όχι πάντα χωρίς επιπτώσεις στο οικοσύστημα αφού τα δολώματα καταναλώνονται και από άλλα ζώα.

Τελικά το 1953 η warfarin εισάγεται ως φάρμακο

στη κλινική ιατρική και ένας από τους πρώτους διάσημους ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιείται ήταν ο τότε πρόεδρος των ΗΠΑ, Dwight Eisenhower, όταν το 1955 υπέστη έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ένδειξη της warfarin στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν ευτύχησε παρ' ότι πέρασε διάφορες φάσεις μέχρι και σχετικά πρόσφατα.

Έκτοτε τα κουμαρινικά αντιπηκτικά απέκτησαν τεράστια εφαρμογή και παρήχθησαν πολλά παρόμοια μόρια που δρουν ως ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Επέτρεψαν την χρήση των τεχνικών

καρδιακών βαλβίδων για την διόρθωση βαλβιδοπαθειών, χρησιμοποιούνται στην πρόληψη και θεραπεία φλεβοθρομβώσεων και πνευμονικών εμβολών, στην πρόληψη καρδιοεμβολών, ιδιαίτερα στη μεγάλη ομάδα ασθενών με κολπική μαρμαρυγή στην οποία μειώνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων κατά μέσο όρο 64%.

Ωστόσο τα φάρμακα αυτά έχουν σοβαρά μειονεκτήματα. Έχουν βραδεία έναρξη και παρατεταμένη δράση, και μη προβλέψιμη και ασταθή σχέση δόσης/αποτελεσματικότητας, ώστε να απαιτούν συχνή παρακολούθηση του INR και προσαρμογή της δόσης. Έχουν επίσης στενό θεραπευτικό εύρος, INR κάτω από 2 δεν προφυλάσσει ενώ με INR πάνω από 4 ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει σημαντικά. Για

« Από το 1933 μέχρι το 1939 ο Link και οι μαθητές του προσπαθούσαν να απομονώσουν το αντιπηκτικό που περιεχόταν στο σάπιο τριφύλλι. Το 1939 η βιταμίνη Κ ανακαλύφθηκε ξεχωριστά από δύο ερευνητές που μοιράστηκαν για αυτό το βραβείο Nobel το 1943. »

τους λόγους αυτούς η θεραπεία δεν είναι πάντα επιτυχής και όχι χωρίς κινδύνους.<sup>10</sup> Έχει καταμετρηθεί ότι λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που έχουν ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής λαμβάνουν θεραπεία, ενώ από αυτούς που παίρνουν αντιπηκτική αγωγή μόνο περίπου το 40% βρίσκονται σε θεραπευτικά όρια.<sup>11,12</sup> Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για την Ελλάδα όπως αποδείχθηκε με κλινικές μελέτες. Η επιτυχία της αντιπηκτικής αγωγής κρίνεται από το ποσοστό του χρόνου που ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπευτικά όρια και ο δείκτης αυτός αναφέρεται ως TTR (Time in Therapeutic Range). Στη πρόσφατη μελέτη Active στα διάφορα Ελληνικά κέντρα, η μέση διάρκεια σε θεραπευτικά όρια (INR 2-3) κυμάνθηκε από 15% έως 75% με μέσο όρο περίπου 45% (προσωπική μαρτυρία). Κάτω από την πολύ αυστηρή παρακολούθηση της μελέτης RELY οι Έλληνες συμμετέχοντες επέτυχαν TTR 56%.<sup>13</sup> Στη καθημερινή πράξη η επιτυχία της αντιπηκτικής δεν είναι καθόλου εξασφαλισμένη.

**Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά έχουν σοβαρά μειονεκτήματα. Έχουν βραδεία έναρξη και παρατεταμένη δράση, και μη προβλέψιμη και ασταθή σχέση δόσης/αποτελεσματικότητας και γι' αυτό λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που έχουν ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής λαμβάνουν θεραπεία, ενώ από αυτούς που παίρνουν αντιπηκτική αγωγή μόνο περίπου το 40% βρίσκονται σε θεραπευτικά όρια.**

Η ανάγκη για μια καλύτερη θεραπεία ήταν προφανής από καιρό και γίνονταν προσπάθειες για να βρεθεί. Ο «καταρράκτης της πήξης» έχει πολλά σκαλοπάτια στα οποία συμμετέχουν πληθώρα πρωτεϊνών-παραγόντων πήξης- που φυσιολογικά κυκλοφορούν αν-ενεργείς στο αίμα. Ακολουθεί δύο μονοπάτια, το εξωγενές και το ενδογενές τα οποία τελικά συγκλίνουν σε κοινό δρόμο. Ο τελικός δρόμος ελέγχεται από τον παράγοντα δέκα (X). Όταν ο παράγοντας αυτός ενεργοποιηθεί και γίνει

Χα, μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη και αυτή με τη σειρά της μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες που είναι ο θρόμβος.<sup>14</sup> Εξ αιτίας της κυρίαρχης θέσης που κατέχουν στο φαινόμενο της πήξης ο παράγοντας Χα και η θρομβίνη συγκεντρώθηκαν οι προσπάθειες της φαρμακευτικής έρευνας σε αυτούς. Οι δύο νεώτερες κατηγορίες αντιπηκτικών που έχουν αναπτυχθεί είναι τα απευθείας δράσης αντιθρομβινικά και οι αντι-Χα παράγοντες

Τώρα έχουμε τα πρώτα τρία εναλλακτικά φάρμακα το dabigatran, το rivaroxaban και το apixaban που έχουν εγκριθεί και φαίνεται να αποτελούν ελκυστικές εναλλακτικές θεραπείες με τις εξής επιφυλάξεις: Η εμπειρία από τη χρήση τους περιορίζεται κυρίως στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και όχι από την ελεύθερη, γενική χρήση η οποία μερικές φορές επιφυλάσσει εκπλήξεις. Δεν υπάρχει εργαστηριακή πρακτική μέθοδος ελέγχου της αντιπηκτικής δράσης τους και δεν υπάρχει προς το παρόν ειδικό αντίδοτο αλλά είναι ήδη σε εξέλιξη σχετικές κλινικές μελέτες για την περίπτωση υπερδοσολογίας. Επίσης πολύ σημαντικός περιοριστικός παράγοντας είναι το κόστος της θεραπείας.

Τα κουμαρινικά φάρμακα, οι αντιβιταμίνες Κ, επί 60 συνεχή χρόνια χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην ιατρική. Λίγα φάρμακα έχουν δείξει αυτή την αντοχή στο χρόνο. Έχουν μειονεκτήματα και είναι δυσχερή στη χρήση αλλά διαθέτουν το μεγάλο κεφάλαιο της μακράς εμπειρίας. Με τα νεότερα φάρμακα ο γιατρός έχει τώρα τη δυνατότητα επιλογής.

Προς το παρόν, η σύσταση είναι πως σε ασθενείς με καλή ρύθμιση της αντιπηκτικής θεραπείας με κουμαρινικά, δεν πρέπει η θεραπεία αυτή να αντικαθίσταται. Τα νεότερα φάρμακα έχουν ένδειξη εκεί που η ρύθμιση του INR δεν είναι επιτυχής ή η παρακολούθηση δεν είναι εφικτή. Εξάλλου και οι ασθενείς σε θεραπεία με τα νέα φάρμακα πρέπει να βρίσκονται υπό τακτική παρακολούθηση.

## Βιβλιογραφία

1. Link, K. P. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959; 19: 97-107.
2. Schofield F. W. Damaged sweet clover: the cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg. *Am. Vet. Med. Assoc.* 1923-24; 64: 553-575.
3. Schofield F. W. A brief account of a disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia due to feeding sweet clover. *Can. Vet. Record* 1922; 3: 74-78.
4. Schalk, A. F. Cattle disease resulting from eating

- damaged or spoiled sweet clover hay or silage., *Agrie. Exp. Sta.*, North Dakota Agricultural College, Fargo. 1926; Circular 27 pp 1-13.
5. Roderick L. M. A problem in the coagulation of the blood. Sweet clover disease of cattle. *Am. J. Physiol.* 1931; 96: 413-425.
  6. Roderick L.M. & Schalk A. F. Studies on sweet clover disease. *Agrie. Exp. Sta. Bull.* North Dakota Agricultural College, Fargo. 1931; 250.
  7. Behm, D. Kaul Paul Link. A Biographical Memoir, Wisconsin Alumni Research Foundation, Madison WI. 1979
  8. Ballouc. E. Karl Paul Gerhardt Link. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1981; 39: 1-12.
  9. O'Connor J. A. The use of blood anti-coagulants for rodent control. *Research* 1947; 1: 334-336.
  10. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333 :5-10.
  11. Gottlieb LK, Salem-Schatz S. Anticoagulation in atrial fibrillation. Does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Arch Intern Med* 1994;154:1945-1953.
  12. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B et al. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulant in the community. *Lancet* 1998;352:1167-1171.
  13. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M D et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83
  14. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995; 75: 1-6.
  15. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359: 294-302.
  16. Executive Steering Committee on Behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691.
  17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
  18. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354:1464-1476.
  19. Sabatine MS, Antman EM, Ebrahim IO et al.; Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 IMI 42): a randomized, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 787-795
  20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hack W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
  21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation". *N. Engl. J. Med.* 2010;364: 806-17.
  22. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981 - 992.