

Wat zijn anticoagulantia?

Summary

Anticoagulants are used as rodenticides to control rats and mice. They act by inhibiting the bloodclotting abilities in mammals. The anticoagulants differ strongly in their poisonous actions. Some anti-coagulants are used as a medicine. Vitamin K₁ is known to be an "antidote".

Inleiding

Bij de bestrijding van knaagdieren wordt gebruik gemaakt van anticoagulantia (zogenaamde "bloedverdunnende" middelen). Dergelijke middelen beïnvloeden het stollingsvermogen van het bloed. Bij de te bestrijden knaagdieren, die zeer gevoelig zijn voor dergelijke middelen, leidt de toediening ervan gewoonlijk binnen niet al te lange tijd tot de dood. De gekozen anti-coagulant wordt door een aantrekkelijk voer gemengd en men probeert op die manier een lokaas te maken dat goed door de knaagdieren wordt opgenomen en dat effectief is bij de bestrijding.

De ontdekking van het bestaan van anticoagulantia

In Amerika kende men een ziekte onder het vee waardoor de dieren stierven aan verbloedingen. In 1922 stelde de veearts J.W. Schoffield vast dat deze ziekte werd veroorzaakt door het eten van zoete klaver die een tijdje had liggen broeien, waardoor een gistingsproces op gang was gekomen. Later, in 1941, werd vastgesteld dat dicumarol de stof was die voor de verbloedingen zorgde. De chemische naam voor die stof is bishydroxycumarine. In 1947 werd vervolgens de hieraan verwante verbinding **warfarin** gevonden. Daarvan

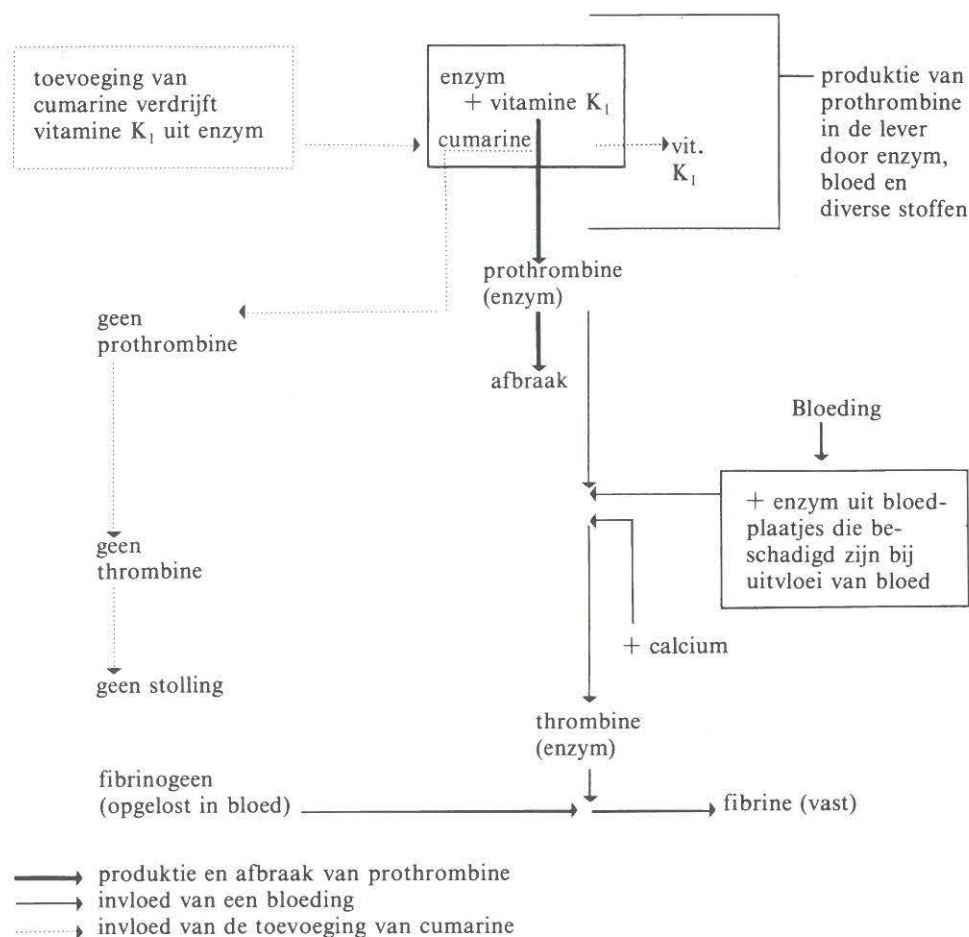
is de chemische naam 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)cumarine.

Proces in het bloed

Bij verwonding. Als er bij de mens of bij warmbloedige dieren, waartoe ook de knaagdieren behoren, een verwonding ontstaat waardoor een bloeding optreedt, dan dient men deze bloeding zo snel mogelijk tot staan te brengen. Onder normale omstandigheden komt het enzym thrombine vrij. Dit enzym wordt onder invloed van een bepaalde stof in het bloed (een ander enzym) en de aanwezigheid van calcium gevormd uit het altijd in het bloed aanwezige enzym prothrombine. Het zo gevormde thrombine draagt er toe bij, dat het in het bloed opgeloste fibrinogeen wordt omgezet in het vaste fibrine ("bloedvezels"), dat de wond afsluit in de vorm van een korst.

Normaal proces. Het bloed speelt een rol bij de stofwisseling als transporteur van diverse stoffen. De uitwisseling daarvan vindt plaats in de haarvaten. Uittreding van het bloed uit de haarvaten wordt echter door de stollingsprocessen verhinderd onder invloed van thrombine. De basisstof van dit proces, het prothrombine, wordt in de lever gevormd met behulp van weer een ander enzym, dat als werkzame stof vitamine K₁ bevat. Ons enzym prothrombine wordt echter, zoals zoveel andere eiwitachtige stoffen, normaal in ons lichaam afgebroken en moet daarom steeds opnieuw worden aangemaakt. Zo is er in een gezond lichaam steeds een zekere hoeveelheid prothrombine aanwezig. Als iemand gebrek heeft aan vitamine K₁, dan zal er steeds minder van deze zo belangrijke basisstof aanwezig zijn en zal

De werking van anti-coagulanten op zoogdieren



bij verwonding de bloedstolling traag of helemaal niet plaatsvinden.

Werking coumarine

Het werkingsmechanisme van coumarine-verbindingen bestaat uit het verhinderen van de werking van **vitamine K₁** bij de vorming van prothrombine. Deze vitamine wordt onwerkzaam gemaakt, omdat zij **door coumarine wordt verdrongen** uit het enzym, dat in de lever bijdraagt aan de vorming van prothrombine. Het

betreffende enzym wordt daardoor inactief en er wordt geen prothrombine meer gevormd. Omdat de bloedstolling zo wordt verhinderd zal uiteindelijk tengevolge van overmatig bloedverlies de dood intreden. Bloedverlies treedt vooral op door inwendige verbloedingen. Het proces van de bloedstollingsremming is echter omkeerbaar. Dat betekent dat indien vitamine K₁ in overmaat wordt toegediend, de coumarine-verbindingen weer uit het onwerkzame enzym worden verdreven en het vitamine K₁ daarvoor in

de plaats komt. Daardoor wordt het bewuste enzym weer actief.

In het voornoemde schema is aangegeven welke rol de verschillende enzymen en het vitamine K₁ spelen bij de bloedstolling. Bij zoogdieren vinden dus meerdere processen plaats, voordat uiteindelijk de bloeding wordt gestopt.

De giftigheid van anticoagulantia

Er is in de laboratoria een groot aantal anticoagulantia gemaakt. Niet elke stof verstoort de bloedstolling even grondig. Over het algemeen zijn de wat oudere anticoagulantia het minst giftig, terwijl werkzame stoffen zoals difethialon en brodifacum al in zeer geringe hoeveelheden hun giftige werking kunnen uitoefenen. Toch is de giftigheid niet alleen afhankelijk van de anticoagulant, maar ook van de betrokken diersoort. Wat voor het ene zoogdier een zeer giftige stof is, kan voor het andere zoogdier slechts matig giftig zijn. Denkt u alleen maar eens aan het grote verschil in giftigheid van anticoagulantia ten opzichte van de bruine rat en van de zwarte rat. Voorts moet dan nog worden bedacht dat de gevoeligheid ook afhankelijk is van het lichaamsgewicht van een dier dat vergiftigd is. De maat voor de giftigheid (de LD 50) wordt niet voor niets uitgedrukt in milligrammen per kg lichaamsgewicht.

Sintrom

Wellicht bent u het geneesmiddel Sintrom wel eens tegengekomen. Het wordt voorgeschreven aan patiënten die aan een of andere vorm van een hartaanval of trombose hebben geleden. Er is dan ergens in de aderen een bloedstolsel vast

blijven zitten. Als de patiënt iets dergelijks overleeft, worden uit voorzorg meestal bloedverdünnende middelen voorgeschreven. Niet te veel natuurlijk want dat zou ook slecht zijn voor de patiënt. Nee net zoveel dat de kans op bloedstolsels in de aderen wordt verkleind zonder dat verdere problemen zouden kunnen ontstaan. Een andere naam voor Sintrom is acenocoumarin. Duidelijk dus een coumarine-preparaat dat thuishoort in de toxicologische groep van de anticoagulantia. Sintrom is voor zover bekend nooit toegepast ter bestrijding van knaagdieren. Welke reden dit heeft is niet duidelijk maar het zou natuurlijk zo kunnen zijn dat het voor knaagdieren, in vergelijking met de gebruikte anticoagulantia niet giftig genoeg is.

Het tegengif voor anticoagulantia

Bij de bloedstolling van zoogdieren speelt het vitamine K₁ een belangrijke rol. Simpelweg kan worden gesteld dat er zonder dit vitamine geen bloedstolling mogelijk is. Wanneer nu een anticoagulant in het zoogdierlichaam terecht komt dan gaat deze stof een directe concurrentiestrijd aan met de vitamine K₁. Hoe meer anticoagulant er wordt opgenomen hoe slechter de bloedstolling verloopt. Aan de andere kant houdt het echter ook in dat wanneer er een vergiftiging met anticoagulantia is opgetreden men als **tegengif vitamine K₁** kan gebruiken. Door een overmaat aan vitamine K₁ wordt het anti-bloedstollingsmiddel buiten werking gesteld. Een arts maakt hiervan dankbaar gebruik en zal dus ook zeker een injectie verstrekken met het tegengif vitamine K₁ als dat noodzakelijk is.

J.T. de Jonge