

Ο προσδιορισμός της αντι-Χα δραστικότητας της Tinzaparin στη ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής των αιμοκαθαρομένων ασθενών

Γ. Κυριακόπουλος¹, Β. Λαμπίρη² I. Κυριακοπούλου¹ και Ε. Μαυροπούλου¹

Νεφρολογικό¹ και Αιματολογικό² Τμήμα, Γ.Ν. Λάρισας

Σκοπός: Η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (XMBH) Tinzaparin (T) χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό στην αιμοκάθαρση. Για την επίτευξη ακριβούς αντιπηκτικής αγωγής απαιτείται ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων T και εκφράζεται ως αντι-Χα δραστικότητα. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να ελεγχθεί, προσδιορίζοντας την αντι-Χα δραστικότητα του πλάσματος των ασθενών, η αποτελεσματικότητα της εφ' άπαξ χορήγησης της T.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 54 αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς, εξ αυτών 45 έλαβαν 3500 I.U. T (1^η ομάδα) και 9 ασθενείς 4500 I.U. T (2^η ομάδα), με κριτήριο το σωματικό βάρος των 70 kg. Κατά την έναρξη και στο τέλος της 3^{ης} ώρας ελήφθη αίμα προς προσδιορισμό της αντι-Χα δραστικότητας, του ινωδογόνου, του χρόνου προθρομβίνης και του χρόνου μερικής θρομβπλαστίνης και τα ευρήματα συσχετίστηκαν με τις I.U. T ανά kg βάρους σώματος (β.σ.) των ασθενών και μεταξύ τους.

Αποτελέσματα: Η αντι-Χα δραστικότητα στο πλάσμα προσδιορίστηκε χρωματομετρικώς στα 405 nm (Rotachrom HBPM/LMWH, STAGO). Η αντι-Χα δραστικότητα στο τέλος της 3^{ης} ώρας κυμάνθηκε στην 1^η

ομάδα από 0,12-0,82 I.U./ml με μέση τιμή 0,52±0,17 I.U./ml και στη 2^η ομάδα από 0,30-0,97 I.U./ml με μέση τιμή 0,53±0,21 I.U./ml. Σε δύο από τους ασθενείς της 2^{ης} ομάδας ευρέθησαν χαμηλές τιμές (0,07 I.U./ml και 0,12 I.U./ml). Μετά την χορήγηση 4500 I.U. T η αντι-Χα δραστικότητα ανήλθε σε 0,32 και σε 0,36 I.U./ml αντιστοίχως. Επειδή η χορηγούμενη ποσότητα των XMBH γενικώς είναι ανάλογος του β.σ. των ασθενών οι χορηγούμενες μονάδες I.U. T προσδιορίστηκαν ανά kg β.σ. Η δόσολογία σε I.U./kg β.σ. κυμάνθηκε στην 1^η ομάδα από 36,45-92,10 με μέση τιμή 57,97±14,34 και στη 2^η ομάδα από 52,32-95,74 με μέση τιμή 68,97±14,75. Στους περισσότερους ασθενείς διαπιστώθηκε μια παράταση του aPTT. Η συσχέτιση των τιμών των χορηγούμενων μονάδων I.U. T, στο σύνολο των ασθενών, με τις τιμές της αντι-Χα δραστικότητας, έδειξε μία μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ($r = 0,61$, $p < 0,05$).

Συμπεράσματα: Η εφ' άπαξ δόση T κρίνεται ικανοποιητική και με μέση τιμή 60 I.U. T ανά kg β.σ. επιτυγχάνεται μέση αντι-Χα δραστικότητα 0,52 I.U./ml που είναι επαρκής για την επίτευξη καταλλήλου αντιπηκτικής δράσης χωρίς παρενέργειες.

Ιπποκράτεια 2004, 8 (3): 121-123

Κατά την διαδικασία της πήξης του πλάσματος ενεργοποιούνται οι παράγοντες της πήξης. Η αντιθρομβίνη III (AT III), που είναι ο πλέον σημαντικός φυσιολογικός ανασταλτής της πήξης, αδρανοποιεί τους ενεργοποιημένους παράγοντες, κυρίως την θρομβίνη (f IIa), τον f Xa, τον f IXa και σε μικρότερη έκταση τον f XIa, τον f XIIa και τον fVIIa-TF¹. Η ανασταλτική δράση της AT III οφείλεται στο σχηματισμό ομοιοπολικού δεσμού μεταξύ της AT III και του ενεργού κέντρου των παραγόντων της πήξεως.

Η ηπαρίνη συνδέεται με την AT III μέσω μίας συγκεκριμένης πεντασακχαριτικής αλληλουχίας. Η σύνδεση της ηπαρίνης με την AT III τροποποιεί την διαμόρφωση της AT III και δρα ως καταλύτης επιταχύνοντας σημαντικά την αντίδραση AT III-f IIa. Με τον τρόπο αυτό συνδέονται μόνο μόρια μήκους 16-20 μονοσακχαριτών. Μετά το σχηματισμό ενός μη αντιστρεπτού συμπλέγματος AT III-f IIa που είναι πλέον ένα νέο μόριο, η ηπαρίνη αποσπάται. Η αναστολή του fXa είναι ανεξάρτητη από το μήκος των αλυσίδων της ηπαρίνης.

Οι XMBH, διαφέρουν από την μητρική ουσία στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και στον μηχανισμό δρά-

σης. Έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, διατηρούν όμως συγκρίσιμη αντι-Χα δραστικότητα (αντιθρομβωτική δράση) αλλά με μικρότερη αποτελεσματικότητα ως προς την αναστολή της θρομβίνης^{1,2}. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων των XMBH όπως η T, είναι αναγκαίος για την επίτευξη ακριβούς αντιπηκτικής αγωγής και εκφράζεται ως αντι-Χα δραστικότητα.

Σκοπός της εργασίας είναι ο έλεγχος, μέσω του προσδιορισμού της αντι-Χα δραστικότητας του πλάσματος των ασθενών, της αποτελεσματικότητας της εφ' άπαξ χορήγησης της T.

Υλικό και Μέθοδος έρευνας

Μελετήσαμε 54 αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, εξ αυτών 45 έλαβαν 3500 I.U. T (1^η ομάδα) και 9 ασθενείς 4500 I.U. T (2^η ομάδα). Το σωματικό βάρος των 70 kg είχε τεθεί ως όριο. Όσοι ασθενείς είχαν βάρος μεγαλύτερο λάμβαναν 4500 I.U. Κατά την έναρξη και στο τέλος της 3^{ης} ώρας, ελήφθη αίμα προς προσδιορισμό της αντι-Χα δραστικότητας, του ινωδογόνου, του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του χρόνου μερικής θρομβπλαστίνης (a PTT). Τα ευρήματα συσχετίστηκαν με

τις I.U. ανά kg β.σ. και μεταξύ τους. Η αντι-Χα δραστηριότητα στο πλάσμα προσδιορίστηκε χρωματομετρικώς στα 405 nm (Rotachrom HBPM/LMWH, STAGO).

Αποτελέσματα

Η αντι-Χα δραστηριότητα στο τέλος της 3^{ης} ώρας κυμάνθηκε στην 1^η ομάδα από 0,12-0,82 I.U./ ml με μέση τιμή 0,52± 0,17 I.U./ ml και στην 2^η ομάδα από 0,30-0,97 I.U./ ml με μέση τιμή 0,53± 0,21 I.U./ ml. Σε δύο από τους ασθενείς της 1^{ης} ομάδος ευρέθησαν χαμηλές τιμές (0,07 I.U./ml και 0,12 I.U./ml). Μετά τη χορήγηση 4500 I.U. Τ η αντι-Χα δραστηριότητα ανήλθε σε 0,32 και σε 0,36 I.U./ml αντιστοίχως. Επειδή η χορηγούμενη ποσότητα των ΧΜΒΗ γενικώς είναι ανάλογος του β.σ. των ασθενών^{3,4} οι χορηγούμενες I.U. Τ προσδιορίστηκαν ανά kg β.σ. των ασθενών. Η δοσολογία σε I.U./kg.β.σ. κυμάνθηκε στην 1^η ομάδα από 36,45- 92,10 με μέση τιμή 57,97±14,34 και στην 2^η ομάδα από 52,32-95,74 με μέση τιμή 68,97 ±14,75. Η συσχέτιση των τιμών των χορηγούμενων I.U. Τ ανά kg β.σ., στο σύνολο των ασθενών (1^η και 2^η ομάδα), με τις τιμές της αντι-Χα δραστηριότητας έδειξε μία μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ($r = 0,6$ $p < 0,05$). Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ ινωδογόνου, PT, αPTT και μονάδων ανά kg. β.σ. Στους περισσότερους ασθενείς, κατά την διάρκεια της αγωγής με ΧΜΒΗ ευρέθη μία παράταση του χρόνου της αPTT. Στην 1^η ομάδα η μέση τιμή της αPTT ήταν 52,4±16,2 sec. (39,2-82,7) και στην 2^η ομάδα ήταν 57,6±18,1 sec.(44,3-102,4).

Συζήτηση

Η ευρεθείσα παράταση του αPTT δεν σχετίζεται με τα επίπεδα της Τ αλλά είναι αποτέλεσμα της σχέσης αντι-Χα δραστηριότητα / αντι ΙΙα δραστηριότητα, μετά την χορήγηση της Τ. Συνήθως η σχέση αυτή κυμαίνεται περί το 1,5 κατά την διάρκεια της αγωγής⁵.

Η ανευρεθείσα συσχέτιση των τιμών των χορηγούμενων I.U. Τ ανά kg β.σ., του συνόλου των ασθενών, με τις τιμές της αντι-Χα δραστηριότητας επιβεβαιώνει τη γενικώς αποδεκτή άποψη ότι η χορηγούμενη ποσότητα των ΧΜΒΗ είναι ανάλογος του β.σ. των ασθενών. Η ευρεθείσα μέση τιμή των 57,97 I.U. χορηγούμενης Τ στην 1^η ομάδα με αντίστοιχη μέση τιμή αντι-Χα δραστηριότητας 0,52 I.U./ml και στην 2^η ομάδα η μέση τιμή Τ 68,97 I.U. με μέση τιμή αντι-Χα δραστηριότητας 0,53 I.U./ml είναι ανάλογες της διεθνούς βιβλιογραφίας. Οι Hainer και συν.⁴ θεωρούν ότι δόση 75 I.U. Τ ανά kg β.σ. είναι επαρκής και ασφαλής έναντι υπερδοσολογίας. Η αντι-Χα δραστηριότητα επέστρεψε στα βασικά επίπεδα μετά 12 ώρες. Οι Simpson και συν.⁶ χρησιμοποίησαν δόσεις μικρότερες των 2200 I.U. Τ και πέτυχαν μέση τιμή αντι-Χα δραστηριότητας 0,4/ml πλάσματος. Η εργασία τους αυτή συνηγορεί στην εφ' άπαξ χορήγηση της Τ των 3500 I.U. Οι Frank και συν.⁷ χορήγησαν δαλτεπαρίνη με ανάλογα αποτελέσματα. Χρησιμοποιώντας ενοξαπαρίνη 60 I.U./ kg β.σ. οι Guillet και συν.⁸ διαπίστωσαν ότι η αντι-Χα δραστηριότητα την 3^η και την 4^η ώρα κυμαίνονταν μεταξύ των 0,4-1,2 I.U. /ml

και παρέμενε άνω των 0,4 I.U./ml μέχρι και 10 ώρες μετά. Γενικώς πιστεύεται ότι η αντι-Χα δραστηριότητα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 0,4-0,5 I.U./ml ώστε να αποφεύγεται η πήξη⁹.

Συμπερασματικά η εφ' άπαξ χορήγηση Τ κρίνεται ικανοποιητική. Με μέση τιμή 60 I.U. Τ ανά kg.β.σ. επιτυγχάνεται μέση αντι-Χα δραστηριότητα 0,52 I.U./ ml που είναι επαρκής για την επίτευξη καταλλήλου αντιπηκτικής δράσης χωρίς παρενέργειες.

Abstract

Kyriakopoulos G, Lampiri B, Kyriakopoulou I and Mavropoulou E. The determination of anti-Xa efficacy of Tinzaparin in the anticoagulant regulation of haemodialysis. Hippokratia 2004, 8 (3): 121-123

Background: The low molecular weight heparin (LMWH) Tinzaparin (T) is used as an anticoagulant in haemodialysis. For the achievement of the proper anticoagulant it is required the quantitative determination of T levels and is expressed as anti-Xa efficacy. The aim of this study is to check the effectiveness of T as a bolus dose prior to haemodialysis.

Patients and Methods: A total of 54 patients have been examined and divided into 2 groups according to their weight. The 1st group (45 patients) received 3500 I.U. of T and the 2nd group (9 patients) 4500 I.U. of T. Those patients with body weight (b.w) over 70 kg received 4500 I.U. At the beginning and at the end of the third hour, blood has been taken for the quantitative determination of the anti- Xa efficacy, fibrinogen, prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (αPTT). The results have been correlated with I.U. of T per kg b.w and between them. The anti- Xa efficacy in plasma has been analysed at 405 nm using chromatometry (STAGO, Rotachrom HBPM / LMWH).

Results: The anti- Xa efficacy at the third hour fluctuated for the first group between 0.12- 0.82 I.U. / ml with mean value 0.52±0.17 I.U. / ml and for the second group between 0.30- 0.97 I.U. / ml with mean value 0,53±0,21 I.U./ml. Low values (0.07 and 0.12 I.U./ml) have been found in two patients of the first group. After the increase of the providing dose of T to 4500 I.U., the anti- Xa efficacy has been increased to 0.32 I.U. / ml and to 0.36 I.U. / ml respectively. The dose in I.U. Τ per kg b.w. has been fluctuated in the 1st group between 36.45- 92.10 with mean value 57.97±14.34 and for the 2nd group between 52.32- 95.74 with mean value 68.97±14.75. In most of the patients a prolongation of the αPTT has been found. It has been observed that there was no correlation between fibrinogen, PT, αPTT and I.U. Τ per kg b.w. However, in the total of the patients (1st and 2nd group), a small but statistically significant correlation ($r = 0,61$, $p < 0,05$) was found between I.U. Τ per kg b.w. and the values (I.U. / ml) of anti- Xa efficacy.

Conclusions: The initial bolus dose of T is satisfactory and with a mean value of 60 I.U. of T per kg b.w. achieved a mean anti- Xa efficacy of 0.52 I.U. /ml which is ad-

equate in order to have suitable anticoagulant effects without unnecessary side-effects.

References

1. Bergqvist D. Prolonged prophylaxis in postoperative medicine. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1997; 23: 149-154
2. Weitz I.J. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688- 698
3. Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, et al. A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1943-1947
4. Hainer JW, Sherrard DJ, Swan SK ,et al. Intravenous and subcutaneous weight- based dosing of the low molecular weight heparin tinzaparin (Innohep) in end-stage renal disease patients undergoing chronic haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 531-538
5. Barrett JS, Hainer JW, Kornhauser DM, et al. Anticoagulant pharmacodynamics of tinzaparin following 175 I.U. / kg subcutaneous administration to healthy volunteers. *Thromb Res* 2001; 101: 243-254
6. Simpson HK, Baird J, Allison M, et al. Long term use of the low molecular weight heparin tinzaparin in haemodialysis. *Haemostasis* 1996; 26: 90-97
7. Frank RD, Brandenburg VM, Lanzmich R and Floege J. Factor X α - activated whole blood clotting time (X α - ACT) for bedside monitoring of dalteparin anticoagulation during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1552-1558
8. Guillet B, Simon N, Sampol JJ et al. Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 hrs after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 2348- 2353
9. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63: 385- 390

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γ. Κυριακόπουλος, Βασ. Όλγας 77, Θεσσαλονίκη, 54642

Corresponding author: Kyriakopoulos G - 77, Vas. Olgas street, Thessaloniki, 54642 Greece