

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۱۰، صفحات ۸۳۰ تا ۸۳۴ (۱۳۸۳)

مقایسه اثر هیپارین معمولی با هیپارین با وزن مولکولی کم روی زمان نسبی پروترومبین و کفایت همودیالیز در بیماران همودیالیزی

دکتر آذر برادران (استادیار)*، دکتر حمید نصری (استادیار)**

* گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات آزمایشگاه‌های رفرنس ایران، بیمارستان بوعلی، تهران

** گروه داخلی و فوق تخصص کلیه، بخش همودیالیز، بیمارستان هاجر شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی استان چهارمحال بختیاری

چکیده

مقدمه: هیپارین‌های با وزن مولکولی پایین گروه مهم و جدیدی از عوامل آنتی‌ترومبوتیک می‌باشند که با هیپارین‌های معمولی (Unfractionated) در داشتن فعالیت بیشتر AntiX-a و فراهم زیستی بیشتر در روزهای کمتر متفاوت هستند. نیمه عمر طولانی‌تر، مصرف دارو را به صورت تک‌دوز امکان‌پذیر می‌سازد. در این بررسی ما میزان اختلال، زمان نسبی پروترومبین هنگام مصرف هیپارین با وزن مولکولی کم را با هیپارین استاندارد (معمولی) مورد استفاده روزمره در بخش همودیالیز را اندازه‌گیری نموده و با هم مقایسه نمودیم. درعین حال میزان کفایت همودیالیز را طی استفاده از هر دو دارو محاسبه کرده و با هم مقایسه نمودیم تا اثربخشی دارو در ایجاد آنتی‌کوآگولاسیون کافی با هم مقایسه شود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه در هر دو مرحله، ابتدا با هیپارین استاندارد انجام شده و در آغاز PTT زمان صفر سپس تزریق ۳۰۰۰ واحد هیپارین بصورت یکجا، انجام PTT نیم ساعت پس از آغاز و سپس ۱/۵ ساعت بعد تزریق ۲۰۰۰ واحد دیگر هیپارین به صورت یکجا و در نهایت PTT در پایان جلسه ۴ ساعت اندازه‌گیری شد. این مطالعه روی ۳۰ بیمار انجام پذیرفت. در مرحله دوم با هیپارین با وزن مولکولی کم بر روی ۲۵ بیمار انجام شده انجام PTT در آغاز، سپس تزریق بولوس ۵۰۰۰U فراگمین (هیپارین با وزن مولکولی کم) سپس اندازه‌گیری PTT در زمانهای نیم ساعت پس از آغاز و در پایان جلسه همودیالیز انجام شد. همچنین در آغاز و پایان همودیالیز خون برای BUN برای اندازه‌گیری کفایت همودیالیز، گرفته شد.

یافته‌ها: بررسی آماری نشان داد که در نیم ساعت اول آغاز همودیالیز میزان اختلال PTT با هیپارین با وزن مولکولی کم بهتر از هیپارین معمولی بوده است. در پایان همودیالیز تفاوتی محسوس در میزان اختلال PTT بدست آمد. هنگام کشیدن سوزنها در مورد هیپارین با وزن مولکولی کم افزایش نیاز به کمپرسیون بیشتر روی وریدها و یا خونریزی وجود نداشت. مقایسه کفایت همودیالیز از طریق فرمول **Urea Reduction Rate** تفاوت محسوسی را نشان نداد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: اختلاف زمان نسبی پروترومبین مختل شده در پایان همودیالیز مربوط به طولانی اثر بودن و فراهم زیستی بیشتر دارو است و همراه با خونریزی نمی‌باشد. مقایسه کفایت همودیالیز نشان داد که هیپارین با وزن مولکولی پایین به خوبی هیپارین معمولی قادر به ایجاد آنتی‌کوآگولاسیون مناسب و کفایت یکسان همودیالیز می‌باشد. بطور کلی هیپارین با وزن مولکولی پایین با توجه به مکان استفاده به صورت تک‌دوز (Bolus) و همچنین آنتی‌کوآگولاسیون مناسب جایگزینی خوبی برای هیپارین معمولی است. پیشنهاد می‌شود در بخشهای همودیالیز از این دارو بیشتر استفاده شود.

مقدمه

هپارین‌های با وزن مولکولی کم (LMWH) Low-molecular-weight heparin گروه جدیدی از داروهای آنتی‌ترومبوتیک می‌باشند که با هپارین‌های معمولی (Unfractionated heparin) از جهت فعالیت بیشتر Anti-Xa و فراهم زیستی بیشتر در میزانهای کم تفاوت دارد. طول عمر طولانی‌تر، مصرف آن را به صورت تک‌دوز (single dose) امکان‌پذیر می‌سازد (۱،۲،۳). همچنین اثر مفید آن روی اختلال لیپیدی ناشی از همودیالیز نیز گزارش شده است (۴،۵،۶).

در این بررسی میزان اختلال زمان نسبی پروترومبین در هنگام مصرف هپارین با وزن مولکولی پائین (Fragmin=dalteparin-sodium) را در بیماران همودیالیز سنجدیده و با هپارین معمولی مقایسه نمودیم. همبستگی کفایت همودیالیز در هنگام مصرف دو دارو با هم مقایسه گردید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۲ بروی بیماران همودیالیزی بیمارستان هاجر شهرکرد در دو مرحله انجام شد. بررسی ابتدا روی ۳۰ بیمار انجام گردید (چهار بیمار از ۳۴ نفر بعلت مثبت بودن سرولوژی ویروس‌های هپاتیت B و C و بعلت اختلال احتمالی کبد و مخدوش بودن نتایج حاصل از زمان نسبی پروترومبین (PTT) از مطالعه خارج شدند. در این مطالعه نمونه‌گیری صورت نگرفته و کلیه بیماران بخش همودیالیز بجز ۴ نفر یاد شده وارد مطالعه شدند. پیش از آغاز همودیالیز نمونه خون برای PTT گرفته شده پس طبق روش روزمره ۳۰۰۰ واحد هپارین معمولی به صورت یکجا (Bolus) تزریق شده و دیالیز آغاز گردید و ۱/۵ ساعت بعد ۲۰۰۰ واحد دیگر هپارین در لاین شریانی تزریق شد (میزان کلی ۵۰۰۰ واحد). نیم ساعت پس از

آغاز همودیالیز نمونه دوم برای PTT و در پایان جلسه ۴ ساعته دیالیز نمونه دیالیز نمونه سوم PTT گرفته شد. مرحله دوم با هپارین وزن مولکولی پایین انجام شد ولی با توجه به امکان تهیه دارو ۳ ماه بعد و افزایش تعداد بیماران بخش همودیالیز، بررسی روی ۳۵ بیمار انجام شد، (کل بیماران ۴۰ نفر، ۴ نفر به علت سرولوژی مثبت ویروس هپاتیت و یک نفر به علت افت فشار خون قادر به انجام دیالیز نشده و در نتیجه ۵ نفر از مطالعه حذف شدند) یادآوری می‌شود که در این مرحله نیز نمونه‌گیری صورت نگرفته و کلیه بیماران همودیالیزی بیمارستان (بجز چند بیمار یاد شده) در زمان انجام مطالعه، وارد آزمون شدند. (dalteparin sodium) Fragmin بصورت سرنگهای ۵۰۰۰ واحدی آماده از سوی کارخانه بود و تأیید به مصرف از سوی FDA را دارد.

مانند مرحله اول در آغاز PTT انجام شد پس از تزریق یکجای ۵۰۰۰U فراگمین و در زمانهای نیم ساعت پس از آغاز و پایان جلسه ۴ ساعته همودیالیز، PTT اندازه‌گیری شد. به علاوه در این مرحله آغاز و پایان جلسه همودیالیز علاوه بر PTT نمونه خون برای BUN اندازه‌گیری شد تا کفایت همودیالیز اندازه‌گیری شود. در پایان جلسه پس از کشیدن سوزن‌ها خونریزی یا افزایش نیاز به کمپرسور بیشتر روی وریدها وجود نداشت.

کفایت همودیالیز در این بررسی از طریق فرمول Urea Reduction Rate انجام شده و با داده‌های کفایت همودیالیز ماه پیش که طبیعتاً با هپارین معمولی انجام شد مقایسه گردید. یادآوری می‌شود که چون آنتی‌کواگولاسیون در انجام یک همودیالیز مناسب و درست و کافی (adequate) نقش حیاتی دارد و مختل نشدن PTT به میزان مناسب باعث لخته شدن خون در کویل دستگاه شده و باعث کاهش کفایت همودیالیز می‌شود، پس PTT از بلافاصله پس از آغاز باید تقریباً ۱/۸ برابر PTT پایه مختل شده و در پایان باید اختلال PTT به ۱/۴ پایه برسد تا هنگام کشیدن سوزن‌ها خونریزی ایجاد نشود بهمین خاطر در این مطالعه ما PTT را در زمانهای ۳۰ دقیقه پس از آغاز و در پایان جلسه ۴ ساعته اندازه‌گیری کردیم. در نتیجه اختلال PTT در

در جدول شماره ۳ توزیع فراوانی میزان اختلال PTT ایجاد شده به میزان ۱/۴ پایه و کمتر و همچنین بیشتر از ۱/۴ پایه در پایان همودیالیز نشان داده شده است. میزان اختلال PTT در هر مرحله نیم‌ساعت آغاز و پایان همودیالیز با هم مقایسه شدند.

جدول ۴ در نیم‌ساعت اول همودیالیز مقایسه میان $1/8PTT$ پایه و بیشتر را در مورد هپارین معمولی و LMW را نشان می‌دهد ($P=0/0001$).

جدول ۵ مقایسه اختلال PTT ایجاد شده به میزان ۱/۴ پایه و کمتر و همینطور بیشتر از ۱/۴ پایه در پایان جلسه ۴ ساعته همودیالیز در مورد دو نوع هپارین نشان داده شده است ($P=0/06$). در پایان کفایت همودیالیز با استفاده از فرمول URR در مورد هپارین با وزن مولکولی پایین با هپارین معمولی در بیمارستان مقایسه شد، URR مطلوب ۶۵٪ و بالاتر است. به همین علت دو دسته زیر ۶۵٪ و بالاتر تقسیم شدند.

جدول ۵ مقایسه توزیع فراوانی URR طی همودیالیز با هپارین معمولی و با هپارین دارای وزن مولکولی کم را نشان می‌دهد ($P=0/125$).

زمان ۳۰ دقیقه پس از آغاز باید به ۱/۸ میزان PTT پایه و در پایان باید به ۱/۴ میزان PTT پایه رسیده باشد تا هم آنتی‌کواگولاسیون مناسب ایجاد شود و هم در پایان خونریزی ایجاد نشود (۷).

مطالعه در هر مرحله سه روز بطول انجامید و کیت مورد استفاده Hemoliance Brain Thromboplastin ساخت آمریکا بود. میزان نرمال PTT ۳۰ تا ۴۵ ثانیه در این کیت بود. داده‌ها پس از نرم‌افزار SPSS بررسی آماری شد. در این مطالعه از آزمونهای آماری χ^2 و مک‌نمار Mc Nemar استفاده گردید.

یافته‌ها

جدول ۱ توزیع فراوانی سن و ماه‌های دیالیز انجام شده در مورد هپارین معمولی و LMW را نشان می‌دهد که نشان‌دهنده شباهت دو گروه مرد مطالعه می‌باشد.

جدول ۲ اختلال PTT ایجاد شده طی مصرف هپارین معمولی و LMW در طی نیم ساعت اول همودیالیز را نشان می‌دهد.

جدول ۱- توزیع فراوانی سن و ماه‌های همودیالیز انجام شده در مورد هپارین معمولی و LMW

فراوانی/تغییر	تعداد	ماکزیمم	مینیمم	متوسط \pm انحراف معیار
سن	۳۰	۸۰	۱۶	$42/16 \pm 16/8$
ماه‌های همودیالیز انجام شده	۳۰	۱۴۴	۲	287 ± 287
سن	۳۵	۷۸	۱۵	$42/28 \pm 17/2$
ماه‌های همودیالیز انجام شده	۳۵	۱۰۰	۱	$26/68 \pm 24/74$

جدول ۲- اختلال PTT ایجاد شده طی مصرف هپارین معمولی و LMW در طی نیم ساعت نخست همودیالیز

هپارین معمولی	PTT	
	میزان PTT	درصد
هپارین معمولی	اختلال PTT، به میزان ۱/۸ پایه و بیشتر	۱۵
	اختلال PTT، به میزان کمتر از ۱/۸ پایه	۵۰
هپارین LMW	اختلال PTT، به میزان ۱/۸ پایه و بیشتر	۳۳
	اختلال PTT، به میزان کمتر از ۱/۸ پایه	۵/۸

جدول ۳- توزیع فراوانی میزان اختلال PTT ایجاد شده به میزان ۱/۴ پایه و کمتر و همچنین بیشتر از ۱/۴ پایه در پایان همودیالیز را نشان می‌دهد

میزان PTT در پایان جلسه ۴ ساعته همودیالیز		PTT	
درصد اختلاف	میزان PTT		
۷۳/۳	۲۲	اختلال PTT به میزان ۱/۴ پایه و کمتر	هیپارین معمولی
۲۶/۷	۸	اختلال PTT بیشتر از ۱/۴ پایه	
۵۱	۱۸	اختلال PTT به میزان ۱/۴ پایه و کمتر	هیپارین LMW
۴۹	۱۷	اختلال PTT بیشتر از ۱/۴ پایه	

جدول ۴- در نیم ساعت اول همودیالیز مقایسه میان PTT ۱/۸ پایه و بیشتر را در مورد هیپارین معمولی و LMW نشان می‌دهد ($P=0/0001$)

جمع	نتایج		PTT
	پایه	پایه	
	$PTT \leq 1/8$	$PTT \geq 1/8$	
۳۰	۱۵	۱۵	هیپارین معمولی
۳۵	۲	۳۳	هیپارین LMW
۶۵	۱۷	۴۸	جمع

جدول ۵- مقایسه اختلال PTT ایجاد شده به میزان ۱/۴ پایه و کمتر و هیپاتور بیشتر از ۱/۴ پایه در پایان جلسه ۴ ساعته همودیالیز در مورد دو نوع هیپارین نشان داده است ($P=0/06$)

جمع	نتایج		PTT
	پایه	پایه	
	$PTT \leq 1/4$	$PTT \geq 1/4$	
۳۰	۸	۲۲	هیپارین معمولی
۳۵	۱۷	۱۸	هیپارین LMW
۶۵	۲۵	۴۰	جمع

جدول ۶- مقایسه توزیع فراوانی URR طی همودیالیز با هیپارین معمولی و با هیپارین دارای وزن مولکولی کم ($P=0/125$)

هیپارین معمولی	هیپارین LMW	
۷	۸	URR ۶۵ و بالاتر
۲۸	۲۷	URR زیر ۶۵

بحث

در این مطالعه نشان داده شده که در نیم ساعت اول همودیالیز طی مصرف هیپارین LMW بهتر از هیپارین معمولی قادر به ایجاد اختلال نسبی پروترومبین به حد مورد قبول برای همودیالیز بوده است در حالیکه در پایان همودیالیز نتایج حاصل از مقایسه تفاوت چشمگیری در میزان اختلال PTT ایجاد شده با دو نوع هیپارین را نشان داده. (اختلال PTT ایجاد شده به میزان بیشتر از ۱/۴ پایه در ۴۹٪ بیماران LMWH در مقایسه با اختلال ایجاد شده با هیپارین معمولی (۲۶/۷٪))، با توجه به طولانی اثر بودن هیپارین LMW و فراهم زیستی بیشتر این دارو قابل توجهیه است. البته همانطوریکه گفته شد در پایان همودیالیز هیچگونه خونریزی و یا افزایش نیاز به کمپرسیون بیشتر وریدها نبود. دیگر مطالعات انجام شده در مورد فراگمین به یافته‌های فوق در هنگام مصرف در بیماران دیالیزی نیز اشاره نموده‌اند (۱۳و۱۲و۱۱و۱۰و۹و۸). مقایسه کفایت همودیالیز با استفاده از URR طی مصرف هیپارین LMW و هیپارین معمولی نشان می‌دهد که Fragmin بخوبی هیپارین تجاری می‌تواند کفایت همودیالیز ایجاد کند. البته در مقایسه این دارو می‌باشد.

منابع

1. Lane DA, Irland H, Flynn A, Anastassiades E, Curtis JR: Haemodialysis with low MW Heparin: dosage requirements for the elimination of extracoreal fibrin formation; *Nephrol Dial Transplant* 1986(3):179-187.
2. Henny cpi, Ten Cate H, Surachnos: The effectiveness of a low molecular weight heparinoid in chronic intermittent haemodialysis; *Thromb Haemost* 1985 Aug; 54(2): 490-2.
- 3-Nurmohamad MT, Ten Cate J, Stevens P, Hoek JA, Lins RL, Ten Cate JW: Long term efficacy and safety of a low molecular weight heparin in chronic hemodialysis patients, A Comparison with standard heparin; *ASAIO Trans*. 1991/37: M 461.
4. Elisaf Ms, Germanos NP, Bairaktari HT, Pappas MB, Koulouri El, Siamopoulos KC: Effects of Conventional Vs. Low-molecular-weight-heparin on lipid profile in hemodialysis patients; *Am J Nephrol* 1997; 17:153.
5. Dueber HJ, Schrltz W; Reduced lipid concentration during four years of dialysis with Low molecular weight heparin; *Kidney int* 1991; 40:496-500.
6. Simpson HK, Baird J, Allison M, Briggs JD, Rowe PA, Welsh Macdougall AI, Grant AC, Lowe GD, Rumley A, Wallace M, Menday AP; Long term use of the Low molecular weight heparin tinzaparin in Homeostasis 1996; 26:90-97.
7. Ward RA: Heparinization for routine hemodialysis; *Adv Ren Replacement Ther* 1995; 2:362-370.
8. Saltissi D, Morgen C, Weslhuyzen J, Healy H: Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaprin) and Standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation; *Nephrol Dial Transplant* 2698-703. 1999;14.
9. Polkinghorne KR, McMahon, Beker GJ: pharmacokinetic Studies of dalteparin (Fragmin) enoxaparen (clexan) and danaproid Sodium in stable chronic haemodialysis patients; *Am J Kidney Dis* 2002 Nov 40 (5):990-5.
10. Lai KN, Wang AY, Ho K, Szeto C, C Li M, Wong KI, Yu A W: Use of low-dose low molecular weight heparin in hemodialysis; *Am J Kidney Dis* 1996; 28; Dis 1996.
- 11- Suzuki T, Ota K, Naganuma S, Hirasawa Y, Nakagawa S, Otsubo O, Akizawa T. Clinical application of Fragmin (FR-860) in hemodialysis: Multicentric cooperative study in Japan; *Semin Thromb Hemost* 1990; 16(Suppl): 46-54.
12. Sagedal s, Hartmann A, Sundstrom K, Bjornsen S, Fauchald P, Brosstand F: A single dose of dalteparin prevents clotting during hemodialysis; *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1943-1947.
13. Schrader J, Stibbe W, Kandt M, Warneke G, Armstrong V, Mul HJ, Scheler F; Low molecular weight heparin Versus standard heparin, A long term study in hemodialysis and hemofiltration patients; *ASAIO Trans* 1990 Jan-Mar 36(1):28-32.