

داروهای ضد انعقاد و کاربرد آن در همودیالیز

دکتر آریا جنابی^۱

مقدمه

درهمودیالیز و کلیه روشهای جایگزینی کلیه که نیاز به گردش خون در خارج بدن دارند استفاده از داروهای ضد انعقاد جهت جلوگیری از انعقاد لازم میباشد. هپارین یکی از داروهای معمول در بکارگیری جهت ممانعت از انعقاد است. از طرفی به جهت تمایل به افزایش خونریزی ناشی اختلال در عملکرد پلاکتها در بیماران مبتلا به نارسائی پیشرفته کلیه بکارگیری مناسب روشهای ضد انعقادی جهت به حداقل رسانیدن خطر خونریزی حائز اهمیت بسیار است. روشهای متعددی جهت به حداقل رساندن خطر خونریزی وجود دارد مانند روش بکارگیری حداقل هپارین و روش بدون هپارین با فلوی بالا که بطور رایج بکار گرفته میشوند و در ضمن ضد انعقاد موضعی با سیترات پروستاگلندین و همچنین استفاده از هپارین- پروتامین نیز مورد استفاده قرار میگیرند. تمایل به خونریزی ایجاد شده در این روشها به اختلال عملکرد پلاکتی ناشی از نارسائی پیشرفته کلیه اضافه میشود.

استفاده از شاخصهای اندازه گیری روند انعقاد در طی همودیالیز

ضد انعقاد در همودیالیز میتواند با استفاده از روش زمان انعقاد فعال شده Activated Clotting Time (ACT) اندازه گیری شود اگرچه این روش مزایای متعددی نسبت به روش زمان انعقاد کل خون (whole blood clotting times) دارد ولی به علت مسائل اقتصادی، خطر کم عوارض خونریزی دهنده در طی استفاده از هپارین و نیز احتیاج به آزمایشگاه محلی مورد تأیید در مجموع از تستهای مونیتورینگ در شرایط معمول استفاده نمیشود و

۱- فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

در شرایط همراه با خطر بالای خونریزی از روش بدون هپارین استفاده میشود که نیاز به این تستها را مرتفع میسازد.

تستهای مورد استفاده در جریان درمان با هپارین

الف- زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (Activated partial thromboplastin time) (APTT)

این تست تنها در مورد هپارین معمولی بکار میرود و شایعترین روش مورد استفاده در بیمارستان میباشد.

ب- زمان ترومبوپلاستین نسبی خون کامل (whole blood PTT)

شبهه به روش (APTT) می باشد ولی یک روش بالینی است و طولانی شدن آن بطور خطی با میزان غلظت هپارین در ارتباط میباشد و این روش نباید در مورد هپارین با وزن ملکولی کم (LMWH) مورد استفاده قرار گیرد.

ج- زمان انعقاد فعال شده (ACT) (Activated clotting time)

این تست شبهه به روش WBPTT است ولی فرایند انعقاد با خاک سیلیس فعال میشود. حساسیت آن با مقادیر کم هپارین خونی کمتر از روش WBPTT است. این روش تنها در مورد هپارین معمولی قابل استفاده است.

د- زمان انعقاد فعال شده لی-وایت (Lee-white clotting time)

این روش نیاز به زمان طولانی جهت انعقاد دارد و تکنیسین نیاز صرف زمان بیشتری جهت انجام آن دارد و بطور نسبی استاندارد کمی دارد و از این روش به ندرت استفاده میشود.

ر- زمان انعقاد فعال شده با فاکتور ده فعال (Factor Xa-activated ACT)

این روش به عنوان روش با حساسیت بالا بویژه در استفاده از هپارین با وزن ملکولی کم (LMWH) مورد استفاده قرار گیرد. در مجموع اغلب مراکز دیالیز سرپائی بطور معمول از این روشها استفاده نمیکنند مگر در مواردی که صافی لخته شود و یا خونریزی طولانی در طی دیالیز وجود داشته باشد.

ضد انعقاد استاندارد

در این روش در طی همودیالیز معمول از دوز استاندارد هپارین که در ابتدای دیالیز به شکل دوز یکجا و سپس در میان درمان جهت حفظ خاصیت ضد انعقادی با دوز نگهدارنده تجویز میشود که به دو روش میتواند تجویز شود.

الف: روش تجویز هپارین یکجا و سپس انفوزیون ثابت در ادامه همودیالیز

در این روش ابتدا دوز اولیه (۲۰۰۰ واحد بطور یکجا) تجویز میشود. بهتر است هپارین اولیه ابتدا از طریق لاین وریدی تزریق و با سالیین شسته شود و بهتر است در لاین شریانی تزریق نشود زیرا ورود هپارین در لاین شریانی میبایست مسیر خارج بدن را طی نماید تا بتواند اثر ضد انعقادی خود را اعمال نماید. حدود ۳ تا ۵ دقیقه تا تاثیر هپارین میتوان صبر نمود تا به حداکثر تاثیر برسد.

ب: روش تجویز هپارین یکجا و سپس دوزهای یکجا جهت حفظ اثر ضد انعقادی

در این روش ابتدا یک دوز واحد (۴۰۰۰ واحد یکجا) تجویز میشود سپس در صورت نیاز دوزهای بعدی (۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد در صورت ضرورت) در طی دیالیز تزریق میگردد. در امریکا از هر دو روش بسته به پروتکل هر مرکز استفاده میشود مثلا در مراکز که از صافی چندین بار استفاده میشود از دوز بیشتر هپارین استفاده میشود. در این حالت احتمال ایجاد لخته در صافی به حداقل خواهد رسید و امکان استفاده مجدد از صافی فراهم میشود. در مجموع روش استاندارد در بیمارانی که خطر خونریزی کم میباشد با توجه به استفاده از حداقل پرسنل مناسب میباشد ولی در بیماران با خطر بالای خونریزی از روشهای جایگزین استفاده میشود

استفاده از روشهای ضدانعقادی جایگزین در بیماران با خطر خونریزی بالا

در این شرایط از روشهای جایگزین دیگر استفاده میشود که در این قسمت توضیح داده

میشود

همودیالیز بدون هپارین

این روش در بیماران با خطر خونریزی بالا بکار گرفته میشود. در این روش ابتدا قبل از شروع همودیالیز صافی و لاینها با ۲۰۰۰ تا ۵۰۰۰ واحد هپارین در یک لیتر سالین نرمال شستشو داده میشود و هپارین دیگری در طی دیالیز به بیمار تجویز نمیشود. میزان فلوی گردش خون تا حد ۲۵۰-۵۰۰ میلی لیتر در دقیقه به سرعت افزایش میابد و در طی درمان ادامه خواهد داشت و هر ۱۵ تا ۳۰ دقیقه با ۲۵ تا ۳۰ میلی لیتر سالین که وارد لاین شریانی میشود شستشو داده میشود تا غلظت خون به حداقل برسد و انعقاد صورت نگیرد. این میزان حجم وارد شده میبایست در طی دیالیز مجددا گرفته شود تا از اضافه حجم جلوگیری شود. این روش نیاز به مراقبت مداوم پرستار دیالیز از جهت کنترل الارمها برای جلوگیری از لخته شدن لاینهای شریانی و وریدی دارد. این روش در ۹۰ درصد بیماران بخش مراقبت ویژه که دارای کاتتر وریدی موقت هستند قابل استفاده میباشد و احتمال ۲ درصد ایجاد لخته وجود دارد و نسبت به روش معمول تفاوت قابل توجه ندارد. محدودیت این روش نیاز به حضور مداوم پرستار و نیز در مواقعی (۵ درصد) تجویز دوز کم و یا قطع همودیالیز خواهد داشت. تزریق خون در روش بدون هپارین نیاز به مسیر وریدی مجزا دارد تا مانع ایجاد لخته در صافی شود.

همودیالیز با حداقل هپارین

استفاده از این روش جهت به حداقل رساندن خطر خونریزی بکار میرود و در مقایسه با روش هپارینه کردن موضعی و خنثی نمودن آن با پروتامین موثرتر است (۱۰ درصد در مقابل ۱۹ درصد). در این روش از دوزهای ۵۰۰ واحد هر نیم ساعت استفاده میشود تا میزان ACT را بیش از ۱۵۰ ثانیه و کمتر از ۲۰۰ نگهدارد. بطور جایگزین میتوان از انفوزیون مداوم هپارین با کنترل ACT استفاده نمود. محدودیت عمده این روش نیاز به استفاده از هپارین میباشد.

روش هپارینه کردن موضعی و خنثی نمودن آن با پروتامین

اولین روش بکار گرفته شده جهت به حداقل رسانیدن خطر خونریزی استفاده از روش هپارینه کردن موضعی و خنثی نمودن آن با پروتامین بوده است در این روش از ورودی

صافی میزانی هپارین تجویز میشود و همزمان قبل از برگشت خون به بیمار بوسیله تجویز پروتامین خنثی میگردد (هپارین به پروتامین متصل شده و اثر ضد انعقادی آن را خنثی میکند) میزان پمپ انفوزیون به گونه ای تنظیم میشود که میزان ACT خون کامل در مسیر صافی در حدود ۲۵۰ ثانیه باشد و دوز پروتامین با تست تیتراسیون پروتامین قابل محاسبه میباشد. این روش به علت مشکلات تکنیکی و بازگشت خونریزی ۲ تا ۴ ساعت بعد از اتمام دیالیز ناشی از آزاد سازی هپارین توسط سیستم رتیکولاندوتلیال از کمپلکس هپارین-پروتامین به گردش خون محدودیت کاربرد دارد. لذا پس از آن از روشهای ساده تر استفاده میشود.

روش استفاده از سیترات بطور موضعی

این روش در بسیاری از مراکز بکار گرفته میشود و بطور مداوم از انفوزیون محلول سیترات تریسدیم در لاین شریانی استفاده میشود. در این روش با کاهش کلسیم آزاد بعد از اتصال به سیترات اثرات ضد انعقادی اعمال خواهد شد و کمپلکس سیترات-کلسیم در صافی به تله میافتد. اثرات ضد انعقادی را میتوان با استفاده از مایع دیالیز بدون کلسیم افزایش داد. میزان سرعت تجویز سیترات را به گونه ای تنظیم مینمائیم تا ACT بالاتر از ۲۰۰ ثانیه باشد. اثرات ضد انعقادی موضعی با انفوزیون کلرید کلسیم ۵ درصد در خون لاین ورودی با سرعت ۰/۵ میلی لیتر در دقیقه اعمال میشود و میزان انفوزیون با اندازه گیری کلسیم پلاسما برای ممانعت از ایجاد هیپوکلسمی و هیپر کلسمی تنظیم میشود. مطالعات متعدد نشان میدهد با این روش نسبت به روش استاندارد خطر خونریزی کاهش میابد. مشکل عمده این روش مستعد شدن شرایط به ایجاد هیپوکلسمی. هیپرکلسمی. هیپرناترمی (به علت استفاده از سیترات سدیم) و الکالوز متابولیک (بعلت تبدیل سیترات به بیکربنات در کبد) میباشد که در صورت مونیتورینگ دقیق میزان شیوع این عوارض کاسته خواهد شد.

روش استفاده از ضد انعقاد موضعی پروتاسیکلین

پروتاسیکلین متابولیت اراشیدونیک اسید است که اثرات گشادکنندگی عروق و مهار کنندگی اتصال پلاکتی را دارد و در شرایط خارج از بدن به علت متابولیزه شدن سریع آن

توسط عضلات صاف اندوتلیال نیمه عمر ۳ تا ۵ دقیقه دارد. در این روش پروستاسیکلین در مسیر صافی با سرعت ۴ تا ۸ نانوگرم در دقیقه تجویز میشود.

عوارض جانبی این روش شامل سردرد، احساس سبکی سر و برافروختگی صورت میباشد و مصرف آن بعلت ایجاد هیپوتانسیون و گران قیمت بودن محدود میباشد.

یکی از انالوگهای پروستاسیککلین بنام نفاموستات منجر به افت فشار خون نمیشود ولی هنوز در آمریکا در دسترس نمیباشد و احتمال همراهی آن با انسیدانس غیر قابل قبول ایجاد لخته وجود دارد. در یک مطالعه علیرغم طولانی شدن aPTT به حد کفایت ولی تا حد ۳۶ درصد منجر به لخته شدن صافی شده است. نفاموستات بعلت اتصال به سطح مامبران قابل استفاده با صافیهای پلی اکریل نیترا نمیباشد.

سایر روشها

سایر داروها نیز در افراد پر خطر از جهت خونریزی جهت ضد انعقاد بکار گرفته شده است که عبارتند از:

هیپارین با وزن ملکولی کم (LMWH)(Low Molecular Weight Heparin)

نوع هیپارینی که به طور معمول مورد استفاده قرار میگیرد polydispersed unmodified heparin میباشد که وزن ملکولی از ۱۰۰۰۰ تا ۱۶۰۰۰ دالتون دارد. هیپارین با وزن ملکولی کم که مشتق شده از هیپارین میباشد دارای وزن ملکولی ۴۰۰۰ تا ۵۰۰۰ دالتون میباشد و مانند هیپارین معمولی فعالیت فاکتور ده فعال را غیر فعال میکند ولی بر روی ترومبین اثر کمی دارد که علت آن عدم کفایت واحدهای ساکارید جهت اتصال به کمپلکس ترناری میباشد که در آن ترومبین و انتی ترومبین ۳ همزمان به هم متصل میشوند.

LMWH با هدف ایجاد خونریزی و ترومبوسیتوپنی کمتر بکار گرفته شد گرچه این ترکیب بسیار گران قیمت و عموماً در مورد خطر خونریزی ناشی از دیالیز و سایر عوارض بر هیپارین معمولی برتری یافت نشده است. این یافته در یک متا آنالیز نشان داده شد که هیپارین استاندارد و هیپارین LMWH هر دو به یک میزان کارایی و عوارض در جلوگیری از ترومبوز در طی همودیالیز دارند

در یک مطالعه راندوم crossover هپارین LMW برتری نسبت به سیترات در بیماران تحت همودیالیز مزمن ندارند و در عین حال این نوع هپارین اثرات ضد انعقادی سیستمیک نیز اعمال مینماید که میتوان با بکارگیری از دوز منقطع از میزان آن کاست. مشکل دیگر هپارین LMW عدم امکان مونیتورینگ آن با استفاده از زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال وجود دارد و در این مواقع اندازه گیری هپارینوئیدها و فاکتور ضد فاکتور ده فعال برای بررسی مناسب تر میباشد

در مواقعی که ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین Heparin- induced thrombocytopenia (HIT) ایجاد میشود نمیتوان از هپارین LMW بجای آن استفاده نمود. در بیش از ۹۰ درصد موارد بین هپارین استاندارد و هپارین LMW و شناخت انتی بادی تداخل وجود دارد و در نتیجه ترومبوسیتوپنی و شرایط ایجاد کننده ترومبوز ادامه خواهد داشت.

استفاده از هیرودین Recombinant جهت ضد انعقاد

هیرودین از طریق تشکیل یک کمپلکس غیر کوالانی منجر به مهار ترومبین می شود. هیرودین نو ترکیب (لپیرودین) (lepirudin) به صورت دوز یکجا و در شروع همودیالیز و یا به شکل انفوزیون وریدی مداوم بکار میرود. لپیرودین یک داروی ضدانعقاد موثر میباشد و نسبت به هپارین کمتر ACT را طولانی میکند گرچه کاربرد آن در بیماران همودیالیزی بعلت نیمه عمر طولانی محدود میباشد و مصرف پیاپی آن میتواند عوارض خونریزی دهنده به همراه داشته باشد.

نتیجه گیری

استفاده از روش بدون هپارین و نیز روش سیترات موضعی همراه کمترین خطر خونریزی و نیز انعقاد خون در صافی میباشد. لذا در بیماران با ریسک خونریزی بالا مناسب می باشد.