

Dr. Walter Judit, Dr. Pálinkás András orvos alezredes

A teljes vér parciális tromboplastin idő mérésének bevezetése a heparin hatásának követésére hemodialízis alatt

(Előzetes közlemény)

Érkezett: 1985. 06. 14.

Kulcsszavak: hemodialízis, heparin, tromboplastin idő

A szerzők ismertetik a WBPTT meghatározás módját. A módszer krónikusan hemodializált betegeken a heparinózis monitorozására alkalmazzák. Kezdeti vizsgálataik alapján a WBPTT-t előnyösebbnek tartják a LW idővel szemben: gyors, egyszerű, lehetővé teszi a heparin egyéni dozíróját, illetve az optimális szintre történő csökkentését.

Az extrakorporális keringést igénylő beavatkozások esetén antikoaguláns használata szükséges. A leggyakrabban alkalmazott antikoaguláns a heparin. Hemodialízis kezelés során nemcsak a keringés fenntartását biztosítja, de megakadályozza az alvadék képződését a dializáló membránon. A krónikusan hemodializált betegek számára azonban nem közömbös, hogy mennyi heparint kapnak. Célunk, hogy minden alkalommal csak a biztonságos kezeléshez feltétlen szükséges minimális mennyiséget adjuk.

A heparin számos alvadási tényező hatását befolyásolva eredményezi az alvadási idő megnyúlását. Hatásának követésére a leginkább specifikus módszer a LW idő mérése. A koaguláció fokának mérésére alkalmazzák még a trombin idő (7) és az APTT meghatározást is (12, 13). A LW idő mérése egyszerűen kivitelezhető, azonban időben elhúzódó vizsgálat. Rövidebb időt igényel az APTT meghatározás (15). Az újabb irodalmi adatok a hemodialízis alatti antikoaguláció követésére a WBPTT mérését javasolják (1, 6, 16, 17).

Blakely és munkatársai bizonyították, hogy a WBPTT jó korrelációt mutat az LW idővel, az APTT-vel és a keringő heparin koncentrációjával (4, 5). Gyorsan és egyszerűen elvégezhető, jól reprodukálható módszer. Kivitelezése legfeljebb 3 percet igényel. Tekintettel a heparin felezési idejére (6), a 2–3 perc alatt elvégezhető WBPTT lehetővé teszi, hogy bármikor meg tudjuk határozni az adott alvadási viszonyokat, és ennek megfelelően adagoljuk a heparint.

Osztályunkon korábban krónikus hemodializált betegek heparinozását a LW idő mérése alapján végeztük. A későbbiekben módunkban állt bevezetni a WBPTT mérését a heparin hatás monitorozására. Közleményünk célja részint a módszer, részint kezdeti eredményeink ismertetése.

Betegek és módszer

Vizsgálatainkhoz az Ortho-Diagnostic Systems aktivált Thrombifax reagensét használtuk. A WBPTT meghatározás bevezetése előtt módszerünk technikai kivitelezésének ellenőrzésére APTT meghatározásokat végeztünk.

Az APTT meghatározáshoz 3,8%-os citráttal 1:10 arányban hígított vért használtunk. A savót 5 perc centrifugálással nyertük. A Thrombifax reagenst, valamint a 0,02 mólos kalcium klorid oldatot 15 percig 37 C fokos vízfürdőben előinkubáltuk. A mérést 10×1 cm-es üvegcsövekben végeztük. A csövekbe a vizsgálandó plazmából 0,1 ml-t mértünk, és hozzáadtunk 0,1 ml Thrombifax reagenst. 5 perc 37 C fokos inkubáció után az alvadást 0,1 ml kalcium klorid oldattal indítottuk. Ezzel egyidőben indítottuk a stoppert. Összerázás után a csövet 20 másodpercre visszahelyeztük a vízfürdőbe, majd 5 másodpercenként döntögetéssel határoztuk meg az alvadás végpontját.

A WBPTT meghatározást az alábbiak szerint végeztük: 0,2 ml Thrombifax reagenst 10×1 cm-es üvegcsöbe mértünk, és 10 perc 37 C fokos vízfürdőbe helyeztük. A betegtől — dialízis alatt az artériás vért tartalmazó műanyag csőből — 2 ml-es műanyag fecskendővel kb. 0,6 ml vért vettünk bubarékmentesen, és ebből a vérvértől szármított 10 másodpercen belül 0,4 ml-t hozzáadtunk a reagenshez. Összerázásával egyidőben indítottuk a stoppert. 30 másodpercre az elegyet visszahelyeztük a vízfürdőbe, majd 5 másodpercenként döntögetéssel módszerrel határoztuk meg az alvadás idejét.

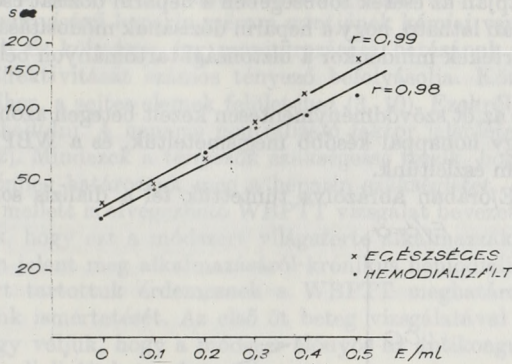
Vizsgálatainkat krónikus veseelégtelenségben szenvedő hemodializált betegeken és a véraladási viszonyok tekintetében egészséges egyéneken végeztük. Meghatároztuk 10 egészséges és 10 vesebeteg plazma APTT-jét. Ezt követően kevert savóból in vitro heparin adással hígítási sort készítettünk 0,1—0,5 E/ml tartományban. Az APTT meghatározást elvégeztük külön az egészségesek és külön a vesebetegek kevert savójából. Ezután meghatároztuk 5 egészséges WBPTT értékét, valamint 5 hemodializált betegünk WBPTT értékét a dialízis előtt. A dialízis alatt a betegek frakcionáltnan, óránként kaptak heparint. A kezelés alatti WBPTT vizsgálat minden órában a heparin beadását megelőzően történt. Elvégeztük a vizsgálatot a kezelés végén is. Korábbi módszerünkhez (15) hasonlóan minden hemodializált beteg esetében az első, dialízis alatti méréseket a LW idő alapján beállított heparinozás mellett végeztük. A következő kezelések alkalmával a heparint már a WBPTT eredmények alapján adagoltuk, igyekeztünk elérni azt a legkisebb heparin mennyiséget, amellyel a WBPTT még a biztonsági tartományban tartható. A beállítás után kb. egy hónappal ellenőrző mérést végeztünk.

Öt dializált betegünk (4 férfi, 1 nő) közül kettő policisztikus vesebetegségben, kettő krónikus glomerulonephritisben, egy hipertóniás vesekárosodásban szenvedett. Négy betegünket hetenként 3×5, egy betegünket heti 3×4 órában kezeltük. A kezeléseket Bellco 404, illetve Bellco 400 orsó dializátorral végeztük.

Eredmények

A 10 egészséges kontroll vizsgált APTT-je $37,0 \pm 2,62$ s volt. 10 hemodializált betegünk kezelés előtti APTT-je $36,7 \pm 3,30$ s. A két érték egymástól nem különbözik szignifikánsan. Ugyancsak nem észleltünk szignifikáns eltérést a WBPTT összehasonlítása során. Az 5 egészséges átlag WBPTT-je $63,8 \pm 6,34$ s, az 5 hemodializált beteg WBPTT-je $65,2 \pm 5,81$ s volt.

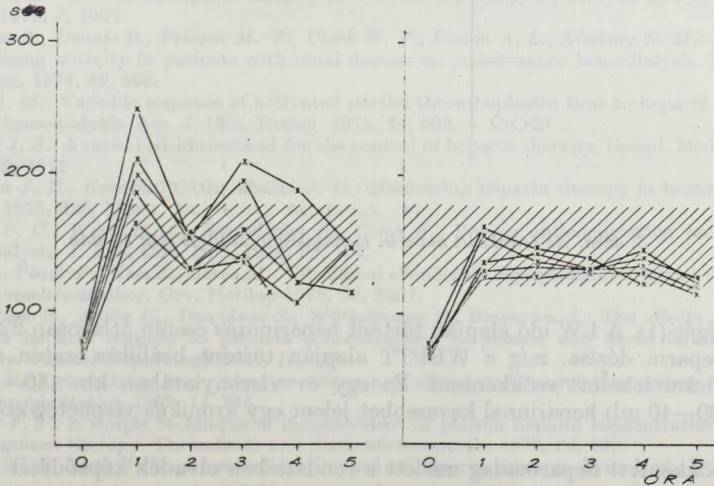
Az 1. ábra a kevert plazmából készült heparin hígítási sor és az APTT össze-



1. ábra: Az *in vitro* heparinizált plazma dózis-hatás görbéje

függését mutatja. A csillaggal jelölt értékeket öt egészséges egyén kevert plazmájából, míg a ponttal jelölt értékeket öt vesebeteg kevert plazmájából nyertük. A korrelációs koefficienseket a görbék mellett feltüntettük. Jól látható az összefüggés a heparin dózisa és az APTT között mind az egészséges, mind a vesebetegek esetében.

Ezt követően került sor a dialízis alatti WBPTT meghatározására. A 2. ábrán



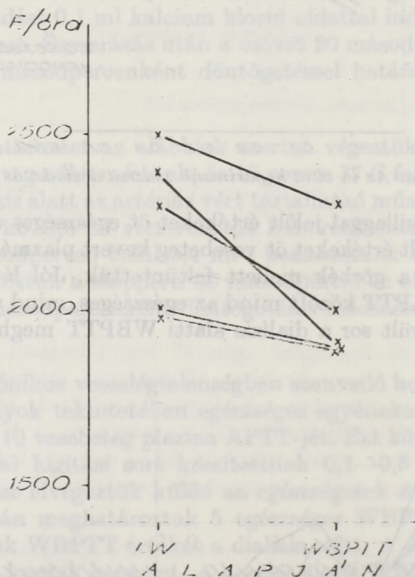
2. ábra: Öt hemodialízis alatti WBPTT görbe a heparin optimális dózisének beállítása előtt és után

tüntettük fel az öt beteg WBPTT értékeit a dialízis idő függvényében. Irodalmi adatok bizonyítják, hogy a heparint úgy célszerű adagolni, hogy a WBPTT 120 és 180 s között legyen a kezelés alatt és 120 s körül a kezelés végén (1, 16).

Ezt az ún. biztonsági tartományt ábránkon satírozással jelöltük. Az ábra baloldalan látható betegeink WBPTT görbéje egy olyan dialízis alatt, amikor a korábbi LW idő alapján beállított heparin mennyiséget adtuk. Az értékek egy része a biztonsági tartományon kívül esik, illetve az egyes értékek között nagy ingadozás észlelhető. Ennek alapján az esetek többségében a heparin dózísát csökkenteni lehetett. Az ábra jobboldalan látható, hogy a heparin dózísának módosításával sikerült elérni, hogy a WBPTT értékek mindenkor a biztonsági tartományon belül essenek.

A vizsgálatot az öt szövődménymentesen kezelt betegen azonos dializátor alkalmazása mellett egy hónappal később megismételtük, és a WBPTT értékekben lényeges eltérést nem észleltünk.

A 3. ábrán E/órában ábrázolva tüntettük fel a dialízis során adott heparin



3. ábra: Az óránkénti heparin mennyiség a beállítás előtt és után

mennyiségét (1). A LW idő alapján történt heparinózás esetén átlagosan 2240 E/óra volt a heparin dózisa, míg a WBPTT alapján történt beállítás esetén ezt átlag 2000 E/órára lehetett csökkenteni. Ez egy év viszonylatában kb. 150—200 ezer egység (30—40 ml) heparinnal kevesebbet jelent egy krónikus vesebeteg számára.

A csökkentett heparinadag mellett a rendszerben olvadék képződését nem észleltük. Bár a megfigyelési idő rövid volt, megemlítjük, hogy vérzéses szövődmény nem fordult elő.

A hemodialízis kezeléshez elengedhetetlenül szükséges antikoaguláns használata a beteg szempontjából nem veszélytelen. Ismeretesek a heparin mellékhatásai — vérzés, osteoporosis, lipidanyagcsere zavar —, amelyek különösen hosszán tartó alkalmazás mellett okoznak szövődményeket (8, 14). Másrészt az extrakorporális keringést 4—5 órán át biztosítani kell, úgy, hogy sem a rendszerben, sem a dializáló membránon olvadék ne képződjék. A membránra rakódott fibrin, illetve sejtes elemek nagymértékben csökkentenék a dialízis hatékonyságát (8).

Az optimális mennyiségű heparin szérum szintjének kémiai vagy izotópos meghatározása bonyolult és költséges, így monitorozására hatásának követése látszik célszerűnek (11). Effektivitását számos tényező befolyásolja. Kötődik a plazmafehérjékhez, az érfalhoz, a sejtes elemek felületéhez (3, 10). Ezekről a kötőhelyekről később képes felszabadulni. A heparin neutralizáló faktor jelenléte csökkenti antikoaguláló hatását (2). Mindezek a tényezők szükségessé teszik, hogy minden egyes beteg esetében egyénileg határozzuk meg a heparin szükségletet. Ezért célszerű a gyors és a betegágy mellett is elvégezhető WBPTT vizsgálat bevezetése. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy ezt a módszert világszerte alkalmazzák, azonban hazai közlemény még nem jelent meg alkalmazásáról krónikus hemodializált betegek vonatkozásában. Ezért tartottuk érdemesnek a WBPTT meghatározás leírását, és kezdeti eredményeink ismertetését. Az első öt beteg vizsgálatával szerzett tapasztalataink alapján úgy véljük, hogy a módszer előnyös az antikoaguláció monitorozására krónikus hemodializált betegek esetében.

APTT — plazma aktivált parciális tromboplasztin idő

WBPTT — teljes vér parciális tromboplasztin idő

LW — Lee-White idő

IRODALOM

1. *Anderson R.*: Individual heparin therapy for routine hemodialysis. *Dialysis and Transplantation* 1978, 7, 1007
2. *Arostam A., Dennis B., Friesen M. V., Clark W. F., Linton A. L., Lindsay R. M.*: Heparin neutralizing activity in patients with renal disease on maintenance hemodialysis. *Thromb. Haemost.* 1978, 89, 695.
3. *Bern M. M.*: Variable response of activated partial thromboplastin time to heparin therapy during hemodialysis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1975, 64, 602.
4. *Blakely J. A.*: A rapid bedside method for the control of heparin therapy. *Canad. Med. Ass. J.* 1968, 99, 1072
5. *Congdon J. E., Kardinal C. G., Wallin J. D.*: Monitoring heparin therapy in hemodialysis. *JAMA* 1973, 226, 1529.
6. *Farrel P. C., Ward R. A., Schindhelm K., Gotch F.*: Precise anticoagulation for routine hemodialysis. *J. Lab. Clin. Med.* 1978, 92, 164.
7. *Gál Gy., Pintér P., Kiss É., Boros M.*: Titrálással ellenőrzött heparinadás chronicus uraemiások művesekezelésekor. *Orv. Hetilap* 1978, 33, 2007.
8. *Gunnarson B., Asaba H., Dawidson S., Wilhelmsson S., Bergström J.*: The effects of three different heparin regimes on heparin concentrations in plasma and fibrin formation in dialyzers. *Clinical Nephrology* 1981, 15, 135.
9. *Larson N.*: Determining heparinization with a new automated coagulation system. *Dialysis and Transplantation* 1982, 11, 215.
10. *Marder V. J.*: A simple technique of measurement of plasma heparin concentration during anticoagulant therapy. *Thrombosis and diathesis haemorrh.* 1970, 24, 230.
11. *Pitney W. R., Peit J. E., Armstrong L.*: Control of heparin therapy. *Brit. Med. J.* 1970, 4, 139.
12. *Shapiro R. S., Woodton R. D., Bartolomay A. F.*: Use of APTT to monitor anticoagulation. *Dialysis and Transplantation* 1975, 4, 56.

13. *Spector J., Corn M.*: Control of heparin therapy with activated partial thromboplastin time. *JAMA* 1967, 201, 157.
14. *Teraoka J., Matsui N., Nakagawa S., Takeuchi J.*: The role of heparin in the changes of lipid patterns during a single hemodialysis. *Clinical Nephrology* 1982, 17, 96.
15. *Walter J., Taraba I.*: A dialysis alatti véralvadásgátlás beállítása az APTT alapján. *Urológiai és Nephrológiai Szemle közlés alatt.*
16. *Ward R.*: Precise anticoagulation for hemodialysis. *Dialysis and Transplantation* 1979, 8, 606.
17. *Wilhelmsson S., Lins L. E.*: Whole blood activated coagulation time for evaluation of heparin activity during hemodialysis: a comparison of administration by single dose and by infusion. *Clinical Nephrology* 1983, 19, 82.

Ю. Валтер, подполковник м/с А. Палинкаш:

**ВЕДЕНИЕ ИЗМЕРЕНИЯ ПАРЦИАЛЬНОГО ТРОМБОПЛАСТИНОВОГО
ВРЕМЕНИ ПОЛНОЙ КРОВИ (ПТВПК) В МОНИТОРИРОВАНИЕ
ДЕЙСТВИЯ ГЕПАРИНА ВО ВРЕМЯ ГЕМОДИАЛИЗА
(ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)**

Авторы описывают метод определения ПТВПК. Метод применяется при наблюдении гепариновой терапии больных, н ждающих в повторных гемодиализах. Первые исследования показывают, что по сравнению с LWТ, метод имеет ряд преимуществ: быстро и просто проводим и позволяет индивидуальную дозировку гепарина и уменьшение его до оптимального уровня.

J. Walter M.D., lt. col. A. Pálincás M.D.M.C.

**THE WHOLE BLOOD ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME
(WBPTT) IN MONITORING HEPARIN'S EFFECT DURING HEMODIALYSIS
(PRELIMINARY REPORT)**

The authors describe the method of WBPTT estimation. The method is applied in monitoring patients with heparin therapy during hemodialysis. Initial findings suggest that as compared to LWCT, the WBPTT is more suitable: it is quick, simple and allows to prescribe individual doses, i.e. to decrease the dose to the optimal level.