

مقایسه اثر فراگمین با هپارین بر روی لیپیدهای سرم در طی ۹ ماه در بیماران همودیالیزی بیمارستان پانزده خرداد تهران

چکیده

زمینه و هدف: لخته شدن خون در طی همودیالیز، عامل از دست رفتن خون و تداخل با کلیرنس محلول دیالیز است. از این رو معمولاً در طول همودیالیز، برای جلوگیری از لخته شدن خون، از هپارین استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات هپارین و مقایسه آن با نوعی هپارین با وزن مولکولی پایین به نام فراگمین بر روی لیپیدهای سرم است. روش بررسی: مطالعه حاضر یک مطالعه تحقیقی - تجربی است که بر روی ۲ گروه از بیماران همودیالیزی انجام گرفته است. گروه اول شامل ۱۱ بیمار (۵ مرد و ۶ زن) با میانگین سنی ۶۲/۵ سال بود که به طور متوسط ۷۶/۸ ماه در مرکز دیالیز بیمارستان پانزده خرداد دیالیز شدند. همه بیماران مورد مطالعه، هپارین را با دوز یکسان دریافت کردند. گروه دوم نیز شامل ۱۱ بیمار (۵ مرد و ۶ زن) با میانگین سنی ۵۵/۶ سال بود که به طور متوسط ۸۰/۸ ماه در همان مرکز تحت همودیالیز قرار داشتند و حدود ۹ ماه، به طور مستمر فراگمین را با دوز یکسان دریافت کردند. هیچ یک از بیماران دو گروه، هرگز داروی کاهش دهنده چربی خون مصرف نکرده بودند. در زمان‌های صفر، ۶، ۳ و ۹ ماه، برای تمام بیماران آزمایشات کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL (High density lipoprotein) و LDL (Low density lipoprotein) درخواست شد. با فرض بر اینکه فراگمین عوارض هیپرلیپیدمی ناشی از هپارین را ندارد، بیماران مصرف کننده هپارین، به عنوان گروه شاهد و بیماران مصرف کننده فراگمین، به عنوان گروه آزمایشی مورد بررسی قرار گرفتند. در آنالیز نهایی از آزمون T Test استفاده شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان دادند که تفاوت معنی‌داری در میزان کلسترول سرم بین دو گروه دریافت کننده هپارین و فراگمین وجود ندارد ($p=0/09$)، در خصوص تری‌گلیسرید نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مذکور دیده نشد ($p=0/18$)، یافته‌های اخیر در مورد سطوح LDL و HDL نیز صادق بوده است (به ترتیب $p=0/74$ و $p=0/09$). نتیجه‌گیری: نتایج بدست آمده حاکی از یکسان بودن اثر داروهای هپارین و فراگمین بر روی لیپیدهای سرم می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱- هیپرلیپیدمی ۲- هپارین ۳- فراگمین ۴- کلسترول ۵- تری‌گلیسرید

*دکتر فرناز دواچی I

دکتر کریم روغنی II

تاریخ دریافت: ۸۵/۴/۲۶، تاریخ پذیرش: ۸۵/۹/۵

مقدمه

یکی از مشکلات عمده در طی همودیالیز، لخته شدن خون است که خود سبب کاهش سطح دیالیزر می‌شود. بروز این حالت سبب از دست رفتن خون و تداخل با کلیرنس محلول دیالیز می‌گردد.^(۱) در اکثر بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه، علی‌رغم اختلال عملکرد پلاکت‌ها جهت تجمع پلاکتی، برخورد پلازما با مامیران‌های دیالیزی، سبب فعال شدن مسیر ایجاد ترومبوز خارج عروقی می‌شود^(۲)، که این به واسطه افزایش غلظت سرمی فیبرینوژن، افزایش فعالیت

یکی از مشکلات عمده در طی همودیالیز، لخته شدن خون است که خود سبب کاهش سطح دیالیزر می‌شود. بروز این حالت سبب از دست رفتن خون و تداخل با کلیرنس محلول دیالیز می‌گردد.^(۱) در اکثر بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه، علی‌رغم اختلال عملکرد پلاکت‌ها جهت تجمع پلاکتی، برخورد پلازما با مامیران‌های دیالیزی، سبب فعال شدن مسیر ایجاد ترومبوز خارج عروقی می‌شود^(۲)، که این به واسطه افزایش غلظت سرمی فیبرینوژن، افزایش فعالیت

I) فوق تخصص بیماری‌های کلیه بالغین، بیمارستان ۱۵ خرداد، خیابان کریم‌خان زند، آبان جنوبی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

II) نفرولوژیست، بیمارستان ۱۵ خرداد، خیابان کریم‌خان زند، آبان جنوبی، تهران، ایران.

کالکترین شده اما اثر مهارتی آن بر روی ترومبین، فاکتور IX و XI کمتر است، در نتیجه ریسک خونریزی در مصرف این ترکیبات پایین‌تر است. استفاده از LMWH به عنوان آنتی‌کوآگولان در دیالیز بی‌خطر و موثر است و نیمه عمر طولانی آن اجازه می‌دهد که دارو به صورت دوز منفرد تنها در زمان شروع دیالیز استفاده شود.^(۴)

از طرفی LMWH سبب بهبودی عوارض هیپرلیپیدمی ناشی از هپارین می‌شود. در واقع هپارین با فعال کردن لیپوپروتئین لیپاز سبب افزایش غلظت تری‌گلیسرید سرم می‌شود. ضمناً هپارین سطح HDL کلسترول سرم را نیز کاهش می‌دهد.^(۴)

مطالعات نشان داده‌اند که با توجه به ریسک بالای بروز بیماری‌های ایسکمیک قلبی در بیماران دیالیزی نسبت به جمعیت معمول، استفاده از عوامل کاهش دهنده کلسترول قادر به کاهش حوادث قلبی - عروقی در این گروه از بیماران است. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که سطح لیپوپروتئین‌های سرم در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، بالاتر از جمعیت معمول است و وجود دیس‌لیپیدمی در این بیماران، بویژه در افراد مبتلا به نفروپاتی دیابتی، سبب بروز بیماری‌های کاردیوواسکولار و بروز مرگ در اثر حوادث قلبی - عروقی می‌شود.^(۵)

طولانی‌تر بودن نیمه عمر LMWH، مطلوب‌تر بودن سطح چربی‌های سرم و کاهش تمایل به خونریزی در بیماران مصرف کننده این دارو، مزیتی بر استفاده از LMWH به جای هپارین در بیماران همودیالیزی است، اگر چه درباره تأثیر مفید آن روی سطح سرمی چربی‌ها، نظریات متفاوت است.^(۳)

Wiemer و همکاران در سال ۲۰۰۲ روی ۱۰ بیمار همودیالیزی که دارای تری‌گلیسرید ناشتای بیش از ۲۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بودند، مطالعه‌ای انجام دادند. این بیماران از هپارین به عنوان آنتی‌کوآگولان در همودیالیز استفاده می‌کردند. Wiemer، دلتا پارین (نوعی LMWH) را جایگزین هپارین کرد، بعد از ۱۲ ماه میزان لیپوپروتئین‌های حاوی تری‌گلیسرید و LDL آتروژنیک کاهش یافت.^(۱)

فاکتور VII و کاهش فاکتورهای مهار کننده انعقادی نظیر پروتئین S و آنتی‌ترومبین III بوده که همگی عواملی جهت استعداد بروز ترومبوز عروقی در بیماران همودیالیزی هستند.^(۳)

از طرفی خون بیمار در برابر لوله‌ها، سوزن‌های داخل عروقی، مامبران‌های دیالیزی و سایر قسمت‌های دستگاه دیالیز قرار می‌گیرد، که تمام این سطوح می‌توانند سبب ایجاد درجات متفاوتی از ترومبوز نیسیته، لخته شدن خون، انسداد و اشکال در سیستم خارج عروقی گردند.^(۴) جهت جلوگیری از بروز لخته خون، از یک نوع آنتی‌کوآگولان در طی همودیالیز استفاده می‌شود که شایع‌ترین آنتی‌کوآگولان مصرفی هپارین است.^(۱) هپارین به آنتی‌ترومبین III در گردش متصل شده و سپس با کمپلکسی که با سرین پروتئاز می‌سازد سبب غیرفعال شدن فاکتورهای انعقادی I, IX, XI و XIII شده و از این طریق از لخته شدن خون جلوگیری می‌کند.^(۴) قیمت پایین، تجویز و مانیتورینگ راحت دارو و نیمه عمر بیولوژیکی کوتاه آن باعث استفاده وسیعی از آن در طی همودیالیز شده است.^(۲) البته مصرف هپارین می‌تواند همراه با بروز یک سری عوارض جانبی نیز باشد. این عوارض عبارتند از: خارش، آلرژی، استئوپورزیس، هیپرلیپیدمی، ترومبوسیتوپنی، کاهش سنتز آلدسترون همراه با تشدید هیپرکالمی و خونریزی شدید. جهت جلوگیری از این عوارض می‌توان از متدهای دیگر آنتی‌کوآگولاسیون استفاده کرد.^(۴) آنتی‌کوآگولان‌های جایگزین به جای هپارین عبارتند از: آنتی‌کوآگولان حاوی سیترات، هیرودین، پروستاسیکلین، درماتان سولفات، مهار کننده سرین پروتئاز و هپارین با وزن مولکولی پایین (Low molecular weight heparin=LMWH). هیچ یک از این عوامل، استفاده وسیعی ندارند که علت آن پرهزینه بودن و فقدان تجربه کلینیکی کافی است. اما در مواردی که عوارض هپارین ایجاد شود، استفاده از هپارین با وزن مولکولی پایین، هیرودین و آنتی‌کوآگولان حاوی سیترات با موفقیت‌های زیادی همراه خواهد بود.^(۱)

ترکیبات LMWH، سبب مهار فاکتورهای XIIa, Xa و

سنی ۵۵/۶ سال بود که به طور مزمن (متوسط ۸۰/۸ ماه) هفته‌ای سه بار در همان مرکز دیالیز شده و حدود ۹ ماه به طور مداوم فراگمین (نوعی پارین با وزن مولکولی پایین) را با دوز یکسان به جای هپارین دریافت می‌کردند. هیچ یک از بیماران دو گروه، هرگز داروهای کاهش دهنده چربی خون، داروهای ضد تجمع پلاکتی و یا داروهای ضد انعقادی خوراکی مصرف نکرده بودند.

کلیه بیمارانی که در طی مطالعه جهت تهیه فراگمین و نیز استفاده مداوم از آن، همکاری نکرده و یا جهت همودیالیز به طور مرتب مراجعه نکرده بودند و یا شروع به مصرف داروهای کاهش دهنده چربی خون و یا داروهای ضدانعقادی خوراکی کرده بودند و نیز بیمارانی که از داروهای موثر روی پلاکتهای خون استفاده کرده بودند، همچنین بیمارانی که آزمایشات را به طور مداوم انجام نداده بودند و یا جهت انجام پیوند کلیه مراجعه کرده بودند، از مطالعه خارج شدند و در مجموع ۲۲ بیمار باقی ماندند که به دو گروه ۱۱ نفری تقسیم شدند. بیماران مصرف کننده هپارین به عنوان گروه شاهد و بیماران مصرف کننده فراگمین به عنوان گروه آزمایشی مورد بررسی قرار گرفتند. پس از کسب شرح حال از بیماران، آزمایشات کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL و LDL سرم درخواست شد.

کلیه آزمایشات در آزمایشگاه بیمارستان پانزده خرداد انجام گرفت. آزمایشات در فاصله‌های سه ماهه تا پایان ماه نهم انجام گرفت. در نهایت اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون آماری T Test در سطح ۵٪ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

یافته‌ها نشان دادند که تفاوت معنی‌داری در میزان کلسترول سرم بین دو گروه دریافت کننده هپارین و فراگمین وجود ندارد ($p=0/09$). در خصوص تری‌گلیسرید نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مذکور دیده نشد ($p=0/18$). یافته‌های اخیر در مورد سطوح LDL و HDL نیز

در سال ۲۰۰۳، Nasstrom B و همکاران نشان دادند که استفاده از LMWH در مقایسه با هپارین، سبب کاهش بیش‌تر لیپوپروتئین لیپاز شده که خود سبب اختلال در افزایش تری‌گلیسرید سرم می‌شود.^(۷)

Kroneber و همکاران در سال ۱۹۹۵ مطالعه‌ای را روی ۲۴ بیمار همودیالیزی انجام دادند. در این بیماران به مدت ۶ ماه هنگام دیالیز، LMWH و سپس ۶ ماه بعدی هپارین استفاده شد. نتایج نشان دادند که در زمان مصرف LMWH نسبت به زمان مصرف هپارین، میزان تری‌گلیسرید، کلسترول و LDL سرم افزایش یافت، آنها نتیجه گرفتند که LMWH لزوماً سبب کاهش لیپیدهای سرم نمی‌شود.^(۸) در مطالعه servicio در سال ۱۹۹۵، نشان داده شد که سطح HDL در بیمارانی که هپارین دریافت می‌کنند، بیش‌تر از میزان آن در افرادی است که فراگمین دریافت می‌کنند، در حالی که سطح LDL در بیمارانی که فراگمین دریافت می‌کنند، واضحاً بیش‌تر است.^(۹)

با توجه به اختلاف نظرهای موجود در رابطه با اثر آنتی‌کواگولان‌ها بر روی لیپیدهای سرم در بیماران دیالیزی، در این مطالعه سعی شد که تأثیر داروی فراگمین (نوعی LMWH) و هپارین، بر روی میزان لیپیدهای سرم تعدادی از بیماران همودیالیزی که به طور مزمن در مرکز دیالیز بیمارستان پانزده خرداد تهران دیالیز می‌شدند، در طی ۹ ماه، بررسی شود.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع تحقیقی - تجربی است که به صورت آینده‌نگر بر روی دو گروه از بیماران که به طور مزمن همودیالیز می‌شدند انجام گرفت. گروه اول شامل ۱۱ بیمار (۵ مرد و ۶ زن) با میانگین سنی ۶۲/۵ سال بود که به طور مزمن (متوسط ۷۶/۸ ماه) هفته‌ای سه بار در مرکز دیالیز بیمارستان پانزده خرداد دیالیز می‌شدند. همه بیماران هپارین را با دوز یکسان و با روش سیستمیک به صورت دوز بولوس دریافت می‌کردند.

گروه دوم نیز شامل ۱۱ بیمار (۵ مرد و ۶ زن) با میانگین

لیپوپروتئین لیپاز شده که خود سبب اختلال در بروز بالاتر تری‌گلیسرید در سطح سرم می‌گردد.^(۷) این مطالعه نیز با مطالعه حاضر مغایرت دارد.

Shneider و همکاران نیز در سال ۱۹۹۱، از فراگمین به مدت ۶ ماه به جای هپارین در ۲۲ بیمار همودیالیزی استفاده کردند و پس از این مدت، مجدداً برای بیماران هپارین شروع شد. نتایج بررسی‌ها بر روی لیپیدهای سرم نشان داد که در طی درمان با فراگمین، میزان کلسترول سرم بویژه LDL کاهش واضحی داشته، اما سطح HDL تغییری نکرده است و میزان تری‌گلیسرید در طی ۲ ماه اول افزایش داشته ولی مجدداً به مقادیر قبل از شروع درمان با فراگمین رسیده است. بعد از تبدیل هپارین، مقادیر لیپیدها مجدداً به مقادیر اولیه قبل از شروع درمان با فراگمین رسیدند.^(۸) این مطالعه نیز تا حدودی مشابه مطالعه حاضر است، اگر چه تغییر در سطح LDL با مطالعه حاضر مغایرت دارد.

به نظر می‌رسد یکی از دلایل مهم وجود اختلافات مطالعه حاضر با بعضی مطالعات مطرح شده، تعداد کم بیماران مورد مطالعه باشد. اگر چه در ابتدای این مطالعه تعداد بیش‌تری از بیماران جهت طرح استفاده از هپارین با وزن مولکولی پایین در نظر گرفته شدند، اما به واسطه بعضی از محدودیت‌های مطالعه، نظیر عدم همکاری بعضی بیماران جهت ادامه مصرف مداوم فراگمین، عدم همکاری جهت انجام آزمایشات مداوم، فوت تعدادی از بیماران، انجام پیوند کلیه در تعداد دیگری از بیماران، یکسان نبودن مدت استفاده از فراگمین در همه بیماران و نیز مصرف داروهای کاهش دهنده چربی و یا داروهای ضد انعقادی، تعدادی از بیماران از مطالعه حذف شدند.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که تأثیر دو داروی فراگمین و هپارین بر روی لیپیدهای سرم در بیماران همودیالیزی تفاوتی ندارد و تنها به واسطه تأثیر بر روی لیپیدهای سرم، نیازی به تغییر هپارین به LMWH نیست.

صادق بوده است (به ترتیب $p=0/74$ و $p=0/09$). با توجه به نتایج بدست آمده و عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار بر روی سطح لیپیدهای سرم ناشی از مصرف هر یک از دو داروی هپارین و فراگمین در هنگام همودیالیز، نیاز به جایگزینی LMWH به جای هپارین تنها به واسطه اثر روی لیپیدهای سرم وجود ندارد و با توجه به مانیتورینگ راحت و نیمه عمر کوتاه هپارین، استفاده از آن منطقی‌تر است مگر به واسطه ایجاد یک سری عوارض هپارین که نیاز به جایگزینی با LMWH است.

بحث

در مطالعه انجام شده، فرض بر این بود که با توجه به احتمال ایجاد هیپرلیپیدمی در مصرف هپارین، استفاده از فراگمین در بیماران همودیالیزی سبب کاهش لیپیدهای سرم می‌شود و می‌توان آن را جایگزین هپارین کرد، اما بر خلاف انتظار، تفاوتی بین اثرات دو دارو دیده نشد که مشابه مطالعه‌ای است که Kronenber در سال ۱۹۹۵ بر روی ۲۴ بیمار همودیالیزی انجام داد و نتیجه گرفت که LMWH لزوماً نمی‌تواند سبب کاهش لیپیدهای سرم گردد.^(۸)

در مطالعه sermicio در سال ۱۹۹۵، میزان HDL سرم بیماران دریافت کننده فراگمین در مقایسه با هپارین، کاهش و برعکس سطح LDL سرم، افزایش داشته است.^(۹) این مطالعه نیز رد کننده تأثیر مثبت فراگمین در مقایسه با هپارین بر روی لیپیدهای سرم است و تأیید کننده مطالعه حاضر است. در سال ۲۰۰۲، Wiemre و همکاران بر روی ۱۰ بیمار همودیالیزی به مدت ۱۲ ماه مطالعه‌ای انجام دادند، آنها نشان دادند که استفاده از نوعی LMWH به نام دلتاپارین سبب بهبودی لیپوپروتئین‌های حاوی تری‌گلیسرید شده و نیز سطح LDL آتروژنیک سرم کاهش یافته است.^(۱) که این نتیجه‌گیری برخلاف نتیجه مطالعه حاضر است.

همچنین در سال ۲۰۰۳، Nasstrom B و همکاران نشان دادند که استفاده از هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) در مقایسه با هپارین معمولی، باعث کاهش بیش‌تر

فهرست منابع

- 1- Brian J.G. Pereira, Mohamed H. Sayegh, Peter Biake. Chronic kidney disease, dialysis and transplantation. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p. 330.
- 2- Barry M. Brenner. The kidney. 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders company; 2000. p. 2386-7.
- 3- Wiliam L Henrich. Principles and practice of dialysis. 2nd ed. Philadelphia: wolters kluwer company; 1999. p. 75-6.
- 4- John.T.Daugridas, Peter G. Blake, Todd S. Ing. Hand book of dialysis. 3th ed. Philadelphia: wolters kluwer company; 2000. p. 182-96.
- 5- Edwina Brown, Patrick parfrey. Complications of long-term dialysis. 1st ed. Newyork: Oxford university press; 1999. p. 36-7.
- 6- Wiemer J, Winkler K, Baumstrar KM, Marz W, Scherberich JE. Influence of low molecular weight heparin compared to conventional heparin for anticoagulation during hemodialysis on low density lipoprotein sub classes. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(12): 2231-8.
- 7- Nasstrom B, Stegmayr BG, Olivecrona G, Olivecrona T. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. *J lab clinic-Med* 2003; 142(2): 90-9.
- 8- Kronenberg F, Konig P, Lhotta K, Steinmetz A, Dieplinger H. Low molecular weight heparin does not necessarily reduce lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 43(6): 399-404.
- 9- Monreal M, Lofoz E, Urrutia A, Roncales J, Galimany R, Bisca C, et al. Effects of long-term therapy with either heparin or low-molecular-weight heparin on serum lipid levels: A prospective study. *Hemeostasis*, 1995; 25(6): 283-7.
- 10- Schneider H, Schmitt Y. Low molecular weight heparin: how does it modify lipid metabolism in chronic hemodialysis patients? *Klin wohnschr* 1991; 69(16): 749-56.

Comparision between the effect of Heparin and Fragmin on Serum Lipid Levels of Hemodialysis Patients in the 15th Khordad Hospital During 9 Months

^I
*F. Davachi, MD

^{II}
K. Roghani, MD

Abstract

Background & Aim: Blood clot during hemodielysis is a reason for blood loss and interference in hemodialysis solution clearance. Therefore during hemodialysis heparin is used for anticoagulation. The aim of this study is to compare the effect of heparin versus fragmin(a type of low molecular weight heparin) on serum lipid levels.

Patients and Methods: This is an experimental research performed on two groups of patients on hemodialysis. In group I, there were 11 patients(5 men and 6 women) with average age of 62.5 years old and average of 76.8 months duration of hemodialysis therapy in 15 th Khordad Hospital Hemodialysis Center; all received the same dose of heparin. In group II, there were 11 patients(5 men and 6 women) with average age 55.6 years old and average duration of hemodialysis was 80.8 months performed in the same center. They all received the same dose of fragmin, for 9 months continously. None of the patients in either group received lipid lowering drugs. At times 0,3, 6 and 9 months, serum levels of cholesterol, triglyceride, HLD and LDL of all patients were checked. With the hypothesis that fragmin does not have the hyperlipidemic effect of heparin, the heparin used group was selected as "control group" and the fragmin used group was selected as "experimental group". T-test was used for data analysis.

Results: The results of study show that there was no significant difference between serum cholesterol levels of these two groups($p=0.59$). There was no significant difference between serum triglyceride levels of two groups($p=0.18$). Similar results were seen with LDL($p=0.74$) and HDL($p=0.09$).

Conclusion: This study showed that fragmin and heparin have similar effects on serum levels of lipids.

Key Words: 1) Hyperlipidemia 2) Heparin 3) Fragmin 4) Cholesterol
5) Triglyceride

I) Nephrologist, Aban Jonoubi St., Karim Khan Zand Ave., 15 th Khordad Hospital, Shaheed Beheshti University of Meidcal Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Nephrologist, Aban Jonoubi St., Karim Khan Zand Ave., 15 th Khordad Hospital, Shaheed Beheshti University of Meidcal Sciences and Health Services, Tehran, Iran.