

Ocena zaburzeń krzepnięcia oraz aktywności anty-Xa enoksaparyny stosowanej w profilaktyce przeciwzakrzepowej w ciężkim zespole nerczycowym

STRESZCZENIE

Wstęp

Zespół nerczycowy jest stanem klinicznym charakteryzującym się zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby, przy hipalbuminemii $\leq 2,5$ g/dl, szczególnie gdy występują dodatkowe czynniki ryzyka, zaleca się włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Lekiem pierwszego wyboru jest heparyna drobnocząsteczkowa. Istotną kwestią jest szybkie wdrożenie skutecznej antykoagulacji z uwagi na tendencję do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej we wczesnym okresie od rozpoznania bądź nawrotu choroby oraz wysoki odsetek tych powikłań (8,5-44%).

W przeprowadzonym badaniu podjęto problematykę zaburzeń krzepnięcia oraz skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej (enoksaparyny) u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym, który zdefiniowano jako białkomocz przekraczający 3,5 g/dobę z towarzyszącą hipalbuminemią $\leq 2,5$ g/dl.

Celem pracy była realizacja następujących zagadnień:

1. Porównanie aktywności anty-Xa standardowej dawki profilaktycznej enoksaparyny (40 mg/dobę) u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym i osób bez kłębuszkowego zapalenia nerek.
2. Porównanie aktywności anty-Xa enoksaparyny stosowanej w dwóch alternatywnych schematach dawkowania (40 mg/dobę lub 1 mg/kg idealnej masy ciała/dobę) u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym.
3. Identyfikacja czynników istotnie związanych z aktywnością anty-Xa enoksaparyny w ciężkim zespole nerczycowym.
4. Ocena zaburzeń w zakresie osocznego układu krzepnięcia i fibrynolizy w ciężkim zespole nerczycowym.

Material i metody

Przeprowadzono prospektywne, jednośrodkowe badanie wśród 40 pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym stanowiących grupę badaną oraz 40 pacjentów bez kłębuszkowego zapalenia nerek zbliżonych pod względem płci, wieku, parametrów antropometrycznych (wzrostu, masy ciała) oraz parametrów funkcji nerek – tworzących grupę kontrolną. Z badania wykluczono osoby z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73m², BMI >40 kg/m², niedoborem masy ciała (<45 kg u kobiet, 57 kg u mężczyzn), żylną chorobą zakrzepowozatorową, kobiety w ciąży.

Pacjentów z grupy badanej przydzielono odpowiednio do dwóch grup różniących się schematem dawkowania enoksaparyny: grupa A (dawka standardowa: 40 mg, 1x dziennie), grupa B (dawka skorygowana: 1 mg/kg wyliczonej idealnej masy ciała, 1x dziennie). U 20 pacjentów z grupy kontrolnej stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem enoksaparyny ze wskazań medycznych innych niż zespół nerczycowy: grupa C (dawka standardowa: 40 mg, 1x dziennie).

We wszystkich grupach przeprowadzono badanie spektroskopii bioimpedancyjnej (BIS), oceniono wybrane parametry układu krzepnięcia. W grupach A-C, w 3. lub kolejnej dobie stosowania enoksaparyny, po 4 godzinach od iniekcji leku, wykonano badanie aktywności anty-Xa enoksaparyny. Jako poziom terapeutyczny przyjęto aktywność anty-Xa badanego leku w zakresie 0,3-0,6 IU/ml.

Wyniki i wnioski

Do badania włączono 28 mężczyzn (70%) i 12 kobiet (30%) z ciężkim zespołem nerczycowym, w przeciętnym wieku 55 lat (IQR: 30-64). Średni białkomocz w grupie badanej wynosił 10,5±5,0 g, a stężenie albumin w surowicy 2,0±0,4 g/dl.

Na podstawie analizy wyników, uzyskanych w przeprowadzonym badaniu, sformułowano następujące wnioski:

1. Efekt przeciwzakrzepowy standardowej dawki profilaktycznej enoksaparyny (40 mg/dobę), mierzony aktywnością anty-Xa leku, u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym jest istotnie niższy niż u osób bez kłębuszkowego zapalenia nerek.
2. Aktywność anty-Xa enoksaparyny uzyskiwana u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym jest istotnie niższa podczas stosowania standardowej dawki profilaktycznej

- (40 mg/dobę) w porównaniu z dawką skorygowaną – wyliczoną na podstawie idealnej masy ciała (1 mg/kg IBW/dobę).
3. W ciężkim zespole nerczycowym zastosowanie standardowej profilaktyki przeciwzakrzepowej enoksaparyną (40 mg/dobę) wiąże się z 35,3-krotnie częstszym nieterapeutycznym poziomem antykoagulacji w porównaniu do podawania dawki skorygowanej – oszacowanej w oparciu o wyliczoną idealną masę ciała (1 mg/kg IBW/dobę).
 4. Niezależnymi czynnikami związanymi z aktywnością anty-Xa enoksaparyny w ciężkim zespole nerczycowym są: zastosowana dawka leku w przeliczeniu na aktualną bądź idealną masę ciała, wskaźnik białko/kreatynina w moczu, aktywność antytrombiny, objętość przestrzeni wodnych ustroju (obrzęków, całkowitej wody ustroju, płynu zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego), wskaźnik filtracji kłębuszkowej oraz grupa wiekowa.
 5. Model wieloczynnikowej regresji liniowej najlepiej opisujący aktywność anty-Xa enoksaparyny w ciężkim zespole nerczycowym uwzględnia podawaną dawkę leku w przeliczeniu na kilogram aktualnej masy ciała, aktywność antytrombiny oraz wskaźnik filtracji kłębuszkowej oszacowany na podstawie skróconego wzoru MDRD.
 6. W ciężkim zespole nerczycowym obserwowane są istotnie niższe wartości czasu kaolinowo-kefalinowego, czasu protrombinowego oraz niższa aktywność endogenego antykoagulanty (antytrombiny) w porównaniu do osób bez kłębuszkowego zapalenia nerek. Stwierdza się natomiast wyższy poziom czynników krzepnięcia (czynnik I – fibrynogeny, II – protrombiny), inhibitorów fibrynolizy (α_2 -antypłazminy i α_2 -makroglobuliny) i D-dimerów.

Assessment of coagulation disorders and of enoxaparin's anti-Xa activity, when used for thromboprophylaxis, in severe nephrotic syndrome

SUMMARY

Background

Nephrotic syndrome is a clinical condition characterized by the increased risk of thromboembolism. Pharmacological prevention of thromboembolism is recommended in nephrotic syndrome with severe hypoalbuminemia (albumin level ≤ 2.5 g/dl), particularly when additional risk factors are present. Low-molecular-weight heparin (LMWH) is considered the first-line drug. Immediate implementation of effective anticoagulation is essential due to high prevalence of thromboembolic complications in the early period from diagnosis or relapse of the disease (8.5-44%).

The purpose of the study was to investigate the issue of coagulation abnormalities and the effectiveness of thromboprophylaxis with LMWH, enoxaparin, in severe nephrotic syndrome, defined as proteinuria exceeding 3.5 g/day with hypoalbuminemia ≤ 2.5 g/dl.

The objectives of the study were, as follows:

1. Comparison of anti-Xa activity of the standard prophylactic enoxaparin dose (40 mg/day) in severe nephrotic syndrome and control group without glomerulonephritis.
2. Comparison of anti-Xa activity of two alternative dosing regimens of enoxaparin (40 mg/day or 1 mg/kg ideal body weight/day) in patients with severe nephrotic syndrome.
3. Identification of factors with significant influence on the anti-Xa activity of enoxaparin in severe nephrotic syndrome.
4. Evaluation of coagulation and fibrinolytic system abnormalities in severe nephrotic syndrome.

Material and methods

A prospective, single-center study was performed in 40 patients with severe nephrotic syndrome (the study group) and 40 patients without glomerulonephritis sex-, age-, height-, weight- and renal function-matched (control group). The exclusion criteria were: eGFR <30 ml/min/1.73m², BMI >40 kg/m², low body mass (<45 kg in women, <57 kg in men), venous thromboembolism, pregnancy.

Patients with severe nephrotic syndrome were assigned to two groups with different enoxaparin dosing regimens: group A (standard dose: 40 mg, once daily), group B (adjusted dose: 1 mg/kg of ideal body weight, once daily). In the control group, 20 patients received enoxaparin thromboprophylaxis due to medical indication other than nephrotic syndrome: group C (standard dose: 40 mg, once daily).

A bioimpedance spectroscopy (BIS) examination and an assessment of coagulation parameters were performed in the patients. The anti-Xa activity was measured 4 hours after injection of the third or subsequent dose of enoxaparin. The anti-Xa activity range between 0.3 and 0.6 IU/ml was indicated as therapeutic anticoagulation.

Results and conclusions

The study included 28 men (70%) and 12 women (30%) with severe nephrotic syndrome, at the average age of 55 years (IQR: 30-64). The mean proteinuria in the study group was 10.5 ± 5.0 g, and the serum albumin concentration: 2.0 ± 0.4 g/dl.

The conclusions based on the results of the study are, as follows:

1. The effect of the standard prophylactic dose of enoxaparin (40 mg/day), measured by the anti-Xa activity, is significantly lower in patients with severe nephrotic syndrome than in the control group.
2. In nephrotic patients, the anti-Xa activity is significantly lower for standard prophylactic enoxaparin dosing (40 mg/day) than for dosing adjusted to ideal body weight (1 mg/kg IBW/day).
3. The use of standard prophylactic enoxaparin dosing (40 mg/day) in severe nephrotic syndrome is associated with a 35.3-fold higher frequency of non-therapeutic anticoagulation level in comparison to ideal body weight-adjusted dosing (1 mg/kg IBW/day).
4. In severe nephrotic syndrome, the independent factors associated with the anti-Xa activity of enoxaparin are: dose adjusted to current or ideal body weight, urine protein-to-creatinine ratio, antithrombin activity, volume of water compartments (edema, total body water, extracellular and intracellular fluid), estimated glomerular filtration rate and age group.
5. The estimation of the anti-Xa activity of enoxaparin in severe nephrotic syndrome in the multivariate linear regression model is based on dosing per kilogram of current body weight, antithrombin activity and glomerular filtration rate estimated using the MDRD formula.

6. Severe nephrotic syndrome is associated with significantly lower values of activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT), lower activity of endogenous anticoagulant (antithrombin) in comparison to patients without glomerulonephritis, and finally higher levels of coagulation factor I (fibrinogen) and II (prothrombin), as well as inhibitors of fibrinolysis (α_2 -antiplasmin and α_2 -macroglobulin) and D-dimers.