

Porovnání nefrakcionovaného heparinu a dalteparinu během perkutánních koronárních intervencí – výsledky laboratorní části multicentrické randomizované studie

Miroslav Brtko¹, Ivo Varvařovský², Pavel Polanský¹, Jaroslav Malý³,
Viera Dytrychová⁴

¹Kardiocentrum, Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

²Kardio-troll s.r.o., Krajská nemocnice, Pardubice

³I. a II. interní klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁴Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Účel studie: Porovnat účinnost nefrakcionovaného heparinu (UFH) a nízkomolekulárního heparinu (LMWH) – dalteparinu – během perkutánní koronární intervence (PCI), porovnat jejich vliv na krevní destičky a „rebound“ fenomén po jejich vysazení.

Použité metody: V randomizované studii byl 340 pacientům podán UFH 100 j/kg tělesné hmotnosti nebo dalteparin 80 j/kg i. v. U všech pacientů byl sledován klinický průběh, u sta pacientů byla sledována účinnost antikoagulace, agregační odpověď trombocytů, hladiny betatromboglobulinu (beta-TG), tromboxanu B2 (TxB2), trombin-antitrombinového komplexu (TAT), protrombin degradačních produktů (F1, F2) a počty trombocytů před a po PCI.

Výsledky: Hladina anti-Xa byla pět minut po podání dalteparinu 1,9; jednu hodinu po podání 1,2 a pět hodin po podání 0,4 IU/ml. APTT (poměr) byl pět minut po podání UFH 5,3; jednu hodinu po podání 5,0 a pět hodin po podání 1,1. Agregace trombocytů byla po pěti minutách po podání UFH významně vyšší, než po podání dalteparinu po indukci adrenalinem ($p < 0,01$), trombinem a kyselinou arachidonovou (obojí $p < 0,05$). Hladina beta-TG pět minut po podání dalteparinu klesla z 78,3 na 63,1 IU/ml ($p < 0,01$), po podání UFH z 75,9 na 71,2 IU/ml (NS). Hladina TxB2 se v obou skupinách významně neměnila. Hladina TAT pět hodin po podání dalteparinu klesla z 14 na 8,6 $\mu\text{g/l}$ ($p < 0,05$), hladina F1, F2 po podání UFH stoupla z 1,1 na 1,6 nmol/l ($p < 0,05$). Počty krevních destiček se po PCI v obou skupinách významně snížily (obojí $p < 0,001$).

Závěr: Podání výše zmíněných dávek UFH nebo dalteparinu je pro provedení PCI bezpečné. Dalteparin během PCI méně aktivuje trombocyty. Pět hodin po podání UFH je na rozdíl od dalteparinu detekovatelná reaktivace koagulační kaskády. Jak podání UFH, tak podání dalteparinu vede k významnému snížení počtu trombocytů. Potenciální výhody dalteparinu se neprojeví klinicky.

Klíčová slova: perkutánní koronární intervence, nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin, dalteparin, krevní destičky.

THE COMPARISON OF UNFRACTIONATED HEPARIN AND DALTEPARIN DURING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS - THE RESULTS OF A MULTICENTRIC RANDOMIZED STUDY

Aim of the study: To compare the efficiency of unfractionated heparin (UFH) with low-molecular weight heparin (LMWH) – dalteparin – during percutaneous coronary interventions (PCI), to compare their effect on platelets and the „rebound“ phenomenon after their cessation.

Methods: UFH in the dose of 100 units/kg of body weight or dalteparin in the dose of 80 units/kg were given intravenously to 340 patients in a randomized study. The clinical course was studied in all patients. The efficiency of anticoagulation, aggregation response of platelets, levels of betathromboglobulin (beta-TG), thromboxan B2 (TxB2), trombin-antithrombin complex (TAT), prothrombin degradation products (F1, F2) and the platelet count before and after PCI were studied in 100 patients.

Results: The level of anti-Xa was 1,9 five minutes after the administration of dalteparin, 1,2 one hour after the administration and 0,4 IU/ml 5 hours after the administration. APTT was 5.3 five minutes after the administration of UFH, 5.0 one hour after the administration and 1.1 five hours after the administration. We have found higher platelet aggregation five minutes after the administration of UFH compared to dalteparin after the induction by epinephrine ($p < 0,01$), thrombin and arachidonic acid (both $p < 0,05$). The level of beta-TG decreased five minutes after dalteparin bolus from 78.3 to 63.1 ($p < 0,01$), after UFH bolus from 75.9 to 71.2 IU/ml (NS). There was no change in the level of TxB2 in both groups. The level of TAT decreased five hours after the administration of dalteparin from 14 to 8.6 $\mu\text{g/l}$ ($p < 0,05$), the level of F1, F2 increased after the administration of UFH from 1.1 to 1.6 nmol/l ($p < 0,05$). Platelet count decreased after the PCI in both groups (both $p < 0,001$).

Conclusions: The administration of the above mentioned doses of UFH or dalteparin during PCI is safe. The activation of platelets is less pronounced after dalteparin administration. Five hours after the UFH administration but not after the dalteparin administration the reactivation of coagulation cascade was detectable. Both UFH and dalteparin caused significant decrease of platelet count. The potencial advantages of dalteparin have not influenced the clinical course.

Key words: percutaneous coronary interventions, unfractionated heparin, low-molecular weight heparin, dalteparin, platelets.

Interv Akut Kardiolog 2003;2:178-183

Úvod

K zajištění účinné antikoagulační aktivity se dnes standardně během PCI používá UFH, přestože dodnes není definována jeho „optimální“ dávka^(1,2). UFH má řadu nevýhod: je směsí heterogenních polysacharidových řetězců, v různé míře se váže na endotel a plazmatické bílkoviny, je neutralizován destičkovým faktorem 4 (PF-4), má antiagregační i proagregační účinek na trombocyty⁽³⁾. Proto je jeho účinek variabilní a je nutno ho monitorovat (APTT, ACT). Nevýhody UFH překonávají LMWH, a proto se jejich použití během PCI jeví jako velmi atraktivní. Na základě pilotní práce⁽⁴⁾, ve které byla zjištěna rozdílná agregační odpověď trombocytů po podání UFH vs. dalteparinu, byla realizována tato grantová studie.

Soubor nemocných

Třistačtyřiceti pacientům podstupujících plánovanou PCI pro stabilní AP byl v randomizované studii podán UFH 100 j/kg tělesné hmotnosti i. v. nebo dalteparin (Fragmin, Pharmacia Upjohn) 80 j/kg tělesné hmotnosti i. v. Studie byla multicentrická a byla prováděna na Kardiologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové, na pracovišti invazivní kardiologie Kardio-troll s.r.o., v Nemocnici Pardubice a v Kardiocentru Nemocnice Podlesí v Třinci. Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Pacienti podepsali před zařazením do studie informovaný souhlas. U všech pacientů byla sledována účinnost antikoagulace 5 minut, 1 hodinu a 5 hodin po podání heparinu, průběh PCI a případné komplikace. U 100 pacientů (kteří jsou předmětem tohoto sdělení) byly sledovány také následující parametry:

1. agregační odpověď trombocytů po podání adenosindifosfátu (ADP), adrenalinu (EPI), trombinu (TR), kolagenu (COL) a kyseliny arachidonové (ACA) před a 5 minut po podání UFH a dalteparinu
2. markery aktivace trombocytů – beta-TG, TxB2 před a 5 minut po podání UFH a dalteparinu
3. reaktivace koagulační kaskády po vysazení heparinu – hodnoty TAT a F1, F2 5 minut a 5 hodin po podání UFH a dalteparinu
4. počty trombocytů před PCI a za 24 hodin po PCI v obou skupinách.

Metodika

PCI

Všichni pacienti byli dlouhodobě léčeni kyselinou acetylosalicylovou v dávce alespoň 100 mg denně, před výkonem užívali ticlopidin (2×250 mg denně) alespoň 72 hodin nebo clopidogrel (nasycovací dávka 300 mg 1. den, poté 75 mg denně) alespoň 24 hodin. PCI byla prováděna z femorálního přístupu, 6F instrumentáři, standardně byla kanylována i femorální žíla k provádění krevních odběrů. Po zavedení zavaděčů byly provedeny krevní odběry, poté byl i. v. podán heparin a další krevní odběry byly prováděny dle výše uvedeného schématu. PCI byla provedena standardním způsobem (prostá balonková angioplastika s nebo bez implantace stentu). Zavaděče z trísly byly odstraněny 5 hodin po podání heparinu po obdržení výsledku APTT nebo anti-Xa, tríslo bylo manuálně komprimováno a poté bandážováno v průměru 20 hodin.

Laboratorní zpracování

Agregace trombocytů po ADP, EPI, COL, ACA, TR

Žilní krev byla odebrána do zkumavky z umělé hmoty s roztokem citrátu sodného a v laboratoři stočena na centrifuge 10 minut při 700–800 otáčkách za minutu; plazma byla odsáta. Na optickém agregometru byla poté sledována změna optické hustoty a byla zaznamenána křivka agregace po podání induktorů agregace. Zpracování vzorků bylo provedeno do 3 hodin od krevního odběru. Normální hodnoty agregace jsou udávány do 60 %.

Beta-TG

Žilní krev byla odebrána do zkumavky z umělé hmoty s roztokem citrátu sodného a v nádobě s ledem transportována do laboratoře, kde byla stočena na centrifuge při 4000 otáčkách 15 minut. Plazma byla odsáta a zamražena; zpracování bylo provedeno metodou ELISA (enzymem řízená imunisorbentanalýza) po naplnění setu. Vzorek byl zpracován do 1 hodiny od odběru. Referenční rozmezí pro beta-TG je 10–40 IU/ml.

TxB2

Žilní krev byla odebrána do zkumavky z umělé hmoty s roztokem citrátu sodného, v laboratoři stočena při 4000 otáčkách 15 minut, plazma byla odsáta a zamražena; po naplnění setu byla hladina TxB2 stanovena metodou EIA (kompetitivní enzymová imunoanalýza). Referenční rozmezí pro TxB2 je 5,15–14,35 ng/ml.

TAT, F1, F2

Žilní krev byla odebrána do zkumavky z umělé hmoty s roztokem citrátu sodného a v laboratoři stočena při 3000 otáčkách 10 minut. Plazma byla odsáta a zamražena; hodnoty TAT a F1, F2 byly stanoveny metodou ELISA po naplnění setu (referenční hodnoty pro TAT = 1,0–4,1 µg/l, referenční hodnoty pro F1, F2 = 0,4–1,1 nmol/l).

Počty trombocytů

Žilní krev byla standardním způsobem odebrána na stanovení hodnot krevního obrazu před PCI a 24 hodin po PCI.

Tabulka 1. Základní demografická data v obou skupinách

	fragmin (n = 41)	heparin (n = 44)
věk (roky)	60 ± 10	62 ± 9
váha (kg)	82 ± 7	83 ± 9
výška (cm)	170 ± 6	170 ± 8
dávka heparinu (j)	6560 ± 838	8465 ± 1042

Tabulka 2. Rizikové faktory v jednotlivých skupinách

(n / %)	fragmin (n = 41)	heparin (n = 44)
diabetes mellitus	13 (31,7)	15 (34,1)
hypertenzní nemoc	25 (61,0)	32 (72,7)
kouření	6 (14,6)	7 (15,9)
ischem. nemoc DK	5 (12,2)	4 (9,1)
stenózy karotického povodí	3 (7,3)	2 (4,5)
dyslipidémie	34 (82,9)	39 (88,6)

Statistické zpracování

Pro porovnání mezi skupinami byl použit dvouvýběrový t-test, případně neparametrické testy Mann-Whitney U test nebo Kolmogorov-Smirnov test. Pro porovnání vývoje v čase v jednotlivých skupinách byl použit párový t-test, případně neparametrický Wilcoxonův test. Zpracování bylo provedeno pomocí programu NCSS 2001 Statistica.

Výsledky

Do analýzy bylo vzato celkem 85 pacientů s kompletními odběry (41 ve skupině s dalteparinem, 44 ve skupině s UFH). Základní demografická data pacientů z obou skupin a dávky UFH a dalteparinu jsou uvedeny v tabulce 1. V tabulce 2 je pak uveden výčet přidružených rizikových faktorů v jednotlivých skupinách. Obě skupiny jsou v základních parametrech srovnatelné.

Obě skupiny jsou srovnatelné v počtu postižených srdečních tepen, v počtu intervenovaných lézí u jednoho pacienta, v typu intervenované léze a v průtoku intervenovanou tepnou dle TIMI klasifikace před a po výkonu – tabulka 3. Ve skupině s podaným UFH bylo více lézí stentováno, častěji byly použity IIb/IIIa blokátory, hladina TnT po výkonu byla vyšší, ve skupině s podaným dalteparinem byl častější výskyt hematomu v třísle; rozdíly mezi skupinami nedosahují statistické významnosti – tabulka 3.

Hodnoty anti-Xa a APTT byly 5 minut a 1 hodinu po podání UFH a dalteparinu nad terapeutickým rozmezím, 5 hodin po jejich podání pod terapeutickým rozmezím – tabulka 4. Rozdíly mezi hodnotami v jednotlivých časových intervalech jsou v obou skupinách statisticky významné.

Tabulka 3. Technické aspekty PCI

	fragmin (n = 41)	heparin (n = 44)
počet postižených tepen	2,2 ± 0,8	2,0 ± 0,9
počet interv. lézí / pacienta	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5
typ léze*	2,67 ± 1,0	2,9 ± 1,0
TIMI flow před	2,7 ± 0,7	2,6 ± 1,0
TIMI flow po	3,0 ± 0,0	2,9 ± 0,3
stent (%)	65,9	79,5
IIb/IIIa blokátory (%)	0	2,3
TnT (mikrog/l)	0,03 ± 0,03	0,09 ± 0,3
hematom nad 5 cm (%)	7,3	2,3
pseudoaneuryzma (%)	0	0

*léze A = 1, léze B1 = 2, léze B2 = 3, léze C = 4

Tabulka 4. Hodnoty anti-Xa a APTT v jednotlivých časových úsecích

	anti-Xa (IU/ml)	APTT (poměr)
5 minut	1,9 ± 0,6*	5,3 ± 0,1**
1 hodina	1,2 ± 0,4*	5,0 ± 0,8*
5 hodin	0,4 ± 0,2*	1,1 ± 0,2*

*p < 0,001; **p < 0,05

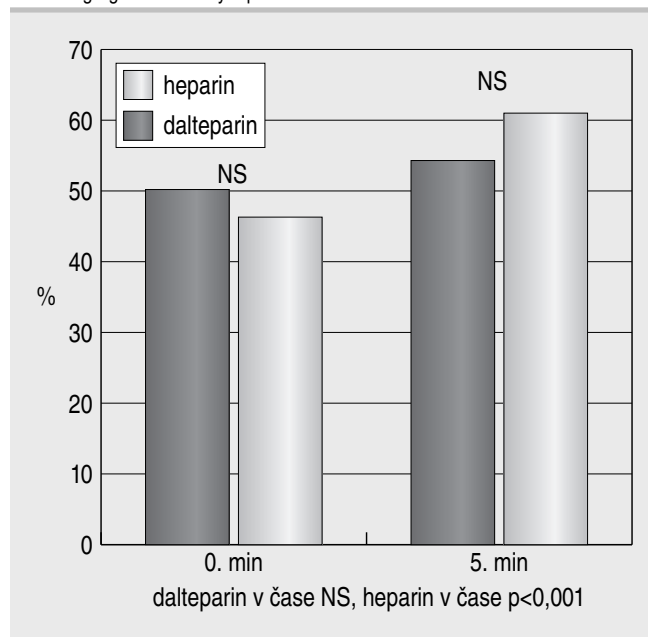
Tabulka 5. Počty trombocytů před a po PCI v jednotlivých skupinách

× 1 000/ml	fragmin (n = 41)	heparin (n = 44)	p
před PCI	215 ± 51	221 ± 52	NS
po PCI	188 ± 43	196 ± 38	NS
p	< 0,001	< 0,001	

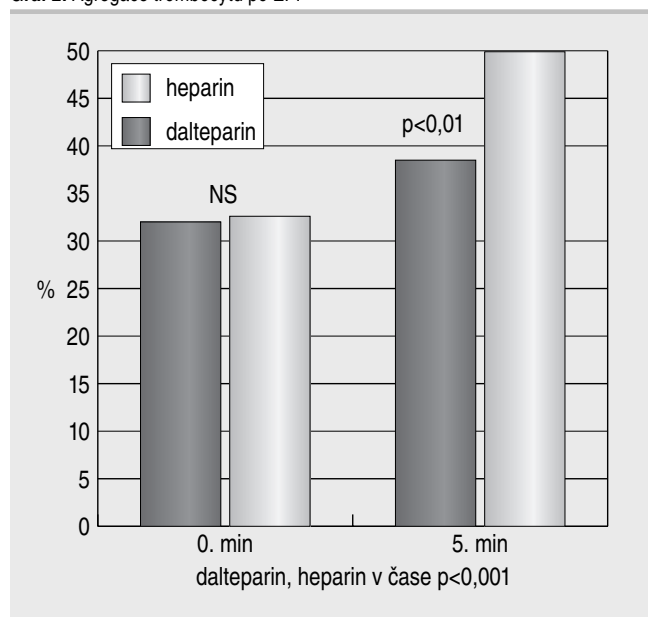
Hodnoty agregace trombocytů po různých induktorech před a 5 minut po podání UFH a dalteparinu jsou uvedeny v grafech 1, 2, 3, 4, 5. Po podání UFH se zvyšuje agregační odpověď trombocytů po indukci ADP, EPI a ACA, po podání dalteparinu je vyšší agregační odpověď pouze po indukci EPI; po indukci TR se agregace trombocytů dokonce snižuje (všechny zmíněné rozdíly jsou statisticky významné). V páté minutě po podání UFH je v porovnání s dalteparinem statisticky významně vyšší agregační odpověď trombocytů po indukci EPI, TR a ACA.

Hladiny beta-TG a TxB2 před a 5 minut po podání UFH a dalteparinu jsou uvedeny v grafu 6 a 7. Po podání dalteparinu dochází k statisticky významnému poklesu hladiny beta-TG, po podání UFH se hladina nemění; rozdíly mezi skupinami nedosahují statistické významnosti. V obou skupinách jsou

Graf 1. Agregace trombocytů po ADP



Graf 2. Agregace trombocytů po EPI



v obou časových úsecích hodnoty nad referenčním rozmezím. Hladina TxB2 se nemění po podání dalteparinu ani UFH; rozdíly mezi skupinami v jednotlivých časových úsecích nejsou statisticky významné. V obou skupinách jsou před i po podání heparinu hodnoty pod referenčním rozmezím.

Hladiny TAT a F1, F2 5 minut a 5 hodin po podání UFH a dalteparinu jsou uvedeny v grafu 8 a 9. V páté hodině po podání dalteparinu dochází k statisticky významnému poklesu hodnoty TAT; rovněž tak rozdíl mezi skupinami je v páté hodině statisticky významný. Po celé sledované období je hodnota TAT v obou skupinách nad referenčním rozmezím. Hladina F1, F2 je v páté hodině po podání UFH statisticky významně vyšší než v páté minutě a než v páté hodině po podání dalteparinu. Po podání dalteparinu se hodnota F1, F2

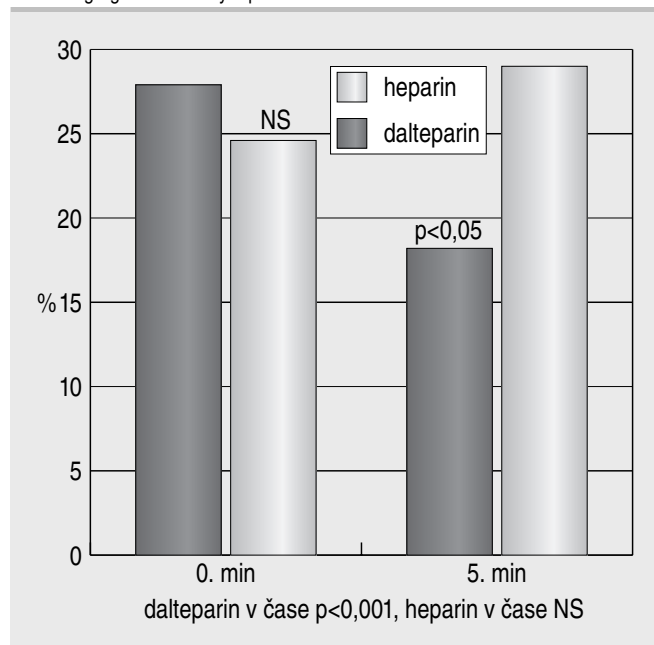
nemění. Po celé sledované období je hodnota F1, F2 na horní hranici referenčního rozmezí, referenční rozmezí překračuje v páté hodině po podání UFH.

Počty trombocytů před a 24 hodin po podání UFH a dalteparinu jsou uvedeny v tabulce 8. Z tabulky je zřejmé, že jak po dalteparinu, tak po UFH klesá počet krevních destiček, a to statisticky významně. Rozdíly mezi skupinami před a po podání nejsou statisticky významné.

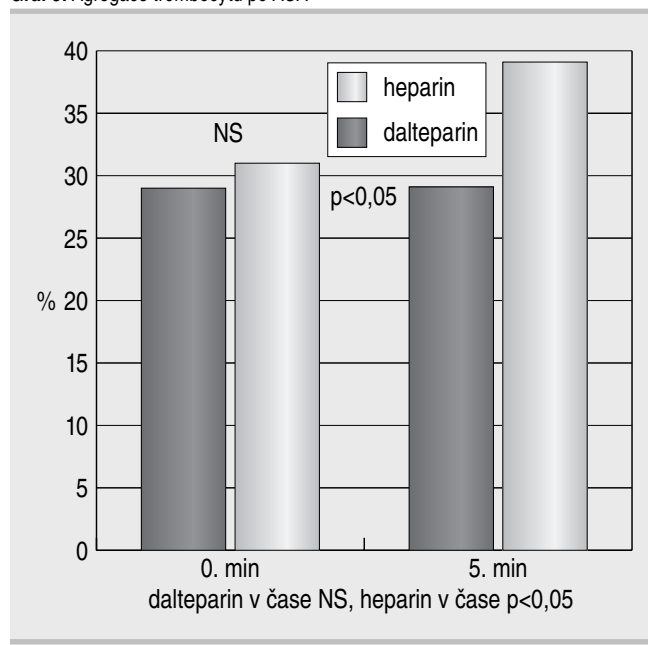
Diskuze

Aktivované trombocyty hrají klíčovou roli v rozvoji ischemických komplikací při PCI. Je známo, že UFH působí na trombocyty jak antiagregačně (omezením vlivu trombinu), tak proagregačně (zvýšením syntézy tromboxanu). Xiao⁽³⁾

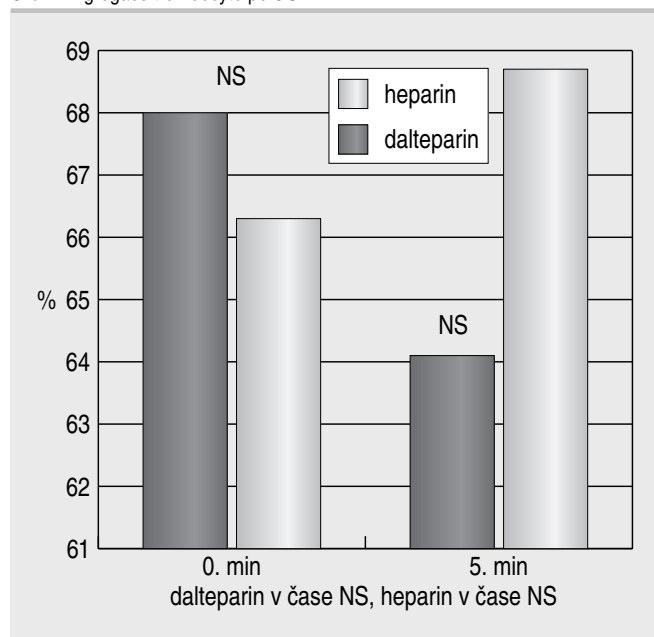
Graf 3. Agregace trombocytů po TR



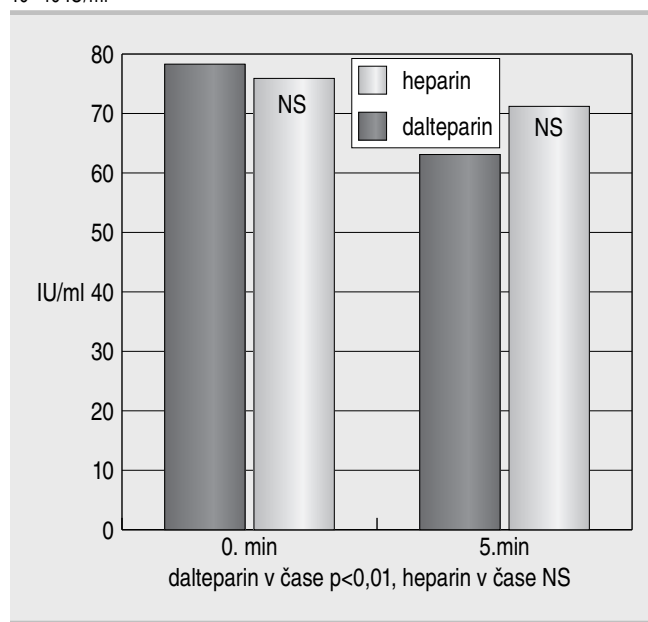
Graf 5. Agregace trombocytů po ACA



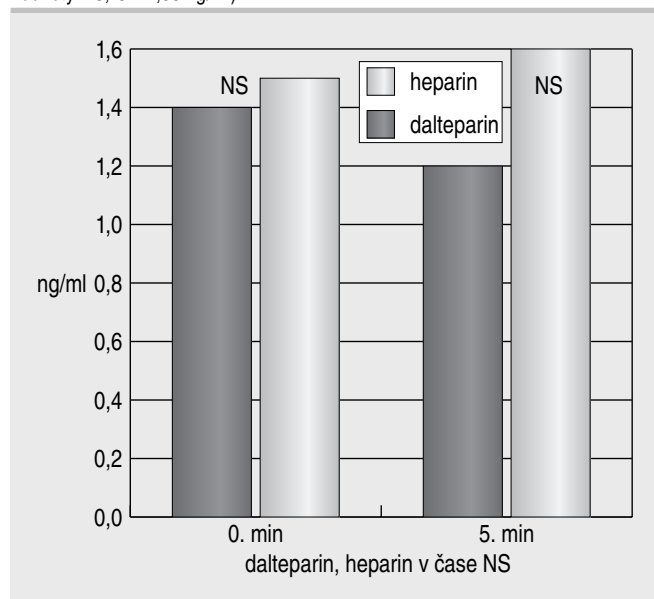
Graf 4. Agregace trombocytů po COL



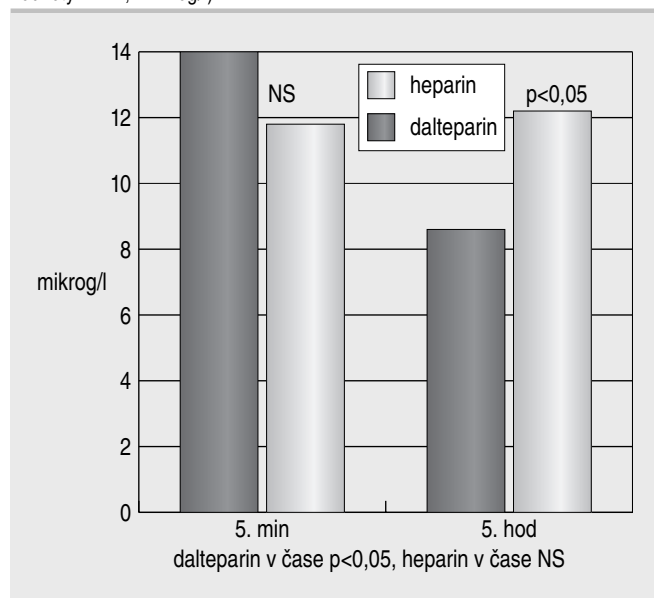
Graf 6. Hodnoty beta-TG před a po podání UFH a dalteparinu (normální hodnoty = 10–40 IU/ml)



Graf 7. Hodnoty TxB2 před a 5 minut po podání UFH a dalteparinu (normální hodnoty = 5,15–14,35 ng/ml)



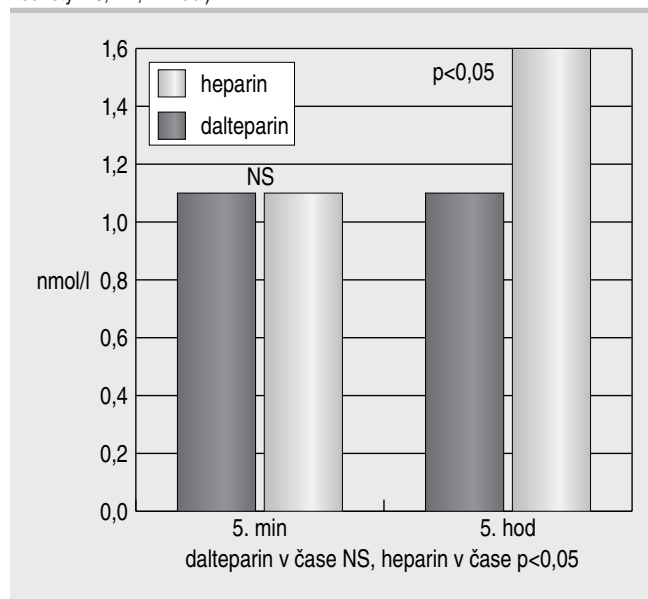
Graf 8. Hladiny TAT 5 minut a 5 hodin po podání UFH a dalteparinu (normální hodnoty = 1–4,1 mikrog/l)



zjistil, že podání UFH vede k aktivaci IIb/IIIa receptorů (PAC-1) a expresi P-selektinu (CD62) na povrchu trombocytů a ke zvýšené agregaci trombocytů po indukci ADP a TR. V naší studii vedlo podání UFH ke zvýšené agregační odpovědi trombocytů po indukci ADP, EPI a ACA, a to u pacientů předlěčených kyselinou acetylosalicylovou a thienopyridiny, které blokují aktivaci trombocytů indukovanou ADP. Je tedy zřejmé, že ani po nasazení výše zmíněné dvojkombinace není „blokád“ trombocytů úplná, a že typ použitého heparinu může být z hlediska možné aktivace trombocytů důležitý^(5, 6). Po podání dalteparinu jsme pozorovali zvýšenou agregační odpověď pouze po EPI; po indukci TR agregační odpověď trombocytů dokonce klesla.

Podání UFH v dávce 100 j/kg tělesné hmotnosti nebo dalteparinu v dávce 80 j/kg tělesné hmotnosti během PCI je bezpeč-

Graf 9. Hladiny F1, F2 5 minut a 5 hodin po podání UFH a dalteparinu (normální hodnoty = 0,4–1,1 nmol/l)



né. U žádného pacienta nedošlo ke klinicky závažné koronární nebo krvácivé příhodě. Jednu hodinu po podání heparinu jsou hodnoty anti-Xa nebo APTT nad, nebo v terapeutickém rozmezí; to nám umožňuje pokračovat ve výkonu i bez přidání další dávky heparinu. Pět hodin po výkonu je u 100 % pacientů hodnota APTT pod terapeutickým rozmezím, hodnota anti-Xa je pod terapeutickým rozmezím v této době u 83 % pacientů. Výše uvedený fakt může vysvětlit vyšší výskyt tříselných hematomů ve skupině s dalteparinem. Hledání optimální dávky UFH nebo LMWH při PCI pokračuje⁽¹⁾. Byly publikovány studie, ve kterých je popsáno bezpečné provedení PCI po podání 2 500 j UFH nebo 0,5 mg enoxaparinu/kg tělesné hmotnosti i. v.^(2, 7).

Zkušenosti s LMWH během PCI nejsou doposud příliš rozsáhlé. Během PCI byl studován enoxaparin, dalteparin a reviparin; největší zkušenosti jsou zatím s enoxaparinem^(7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Ze studií vyplývá, že podání LMWH během PCI je bezpečné, a že úspěšnost výkonu a výskyt ischemických a krvácivých komplikací je srovnatelný s UFH.

Beta-TG je specifický destičkový protein obsažený v jejich alfa granulích; je uvolňován po stimulaci a aktivaci trombocytů a může potencovat jejich agregaci⁽¹⁸⁾. Tromboxan A2 (TxA2) je produkt metabolismu kyseliny arachidonové; je silným induktorem agregace trombocytů. TxA2 je velmi rychle hydrolyzován na TxB2, který je dále metabolizován ledvinami. TxB2 vzniká převážně ex vivo aktivací trombocytů; jeho stanovení dává přesnější výsledky než stanovení in vivo vzniklého TxA2⁽¹⁹⁾. Beta-TG a TxB2 jsou pokládány za markery aktivace trombocytů. Po podání UFH nebyla v naší studii zaznamenána změna v hladině beta-TG ani TxB2. Po podání dalteparinu klesá hladina beta-TG, nemění se hladina TxB2. Po celé sledované období je hladina beta-TG v obou skupinách nad referenčním rozmezím, hladina TxB2 pod referenčním rozmezím. Přestože metabolismus kyseliny arachidonové by měl být u sledovaných pacientů účinně zablokován předlěčením kyselinou acetylosalicylovou⁽²⁰⁾, jsou trombocyty aktivovány ještě alternativními cestami (viz hladiny beta-TG). Jakým mechanismem dojde po podání dalteparinu ke snížení produkce beta-TG, není doposud známo.

Reaktivace koagulační kaskády po vysazení heparinu může být podle některých prací příčinou časné ischemické příhody po provedené PCI⁽²¹⁾. Jako markery reaktivace koagulace po vysazení heparinu můžeme použít hladiny TAT a F1, F2. V naší studii se ve skupině s UFH za 5 hodin po jeho podání neměnila hladina TAT a stoupala hladina F1, F2 v porovnání s obdobím bezprostředně po jeho podání. Ve skupině s dalteparinem se neměnila hladina F1, F2 a klesala hladina TAT. Vysvětlením pro tento fakt může být hladina anti-Xa v 5. hodině po podání dalteparinu (0,4 IU/ml). Pět hodin po poslední dávce dalteparinu tedy nedochází na rozdíl od UFH k reaktivaci koagulační kaskády; zda k tomuto jevu dojde za delší časový úsek od poslední dávky, nelze ze zjištěných dat zodpovědět.

Dvacet čtyři hodin po podání UFH i dalteparinu dochází ke statisticky významnému snížení počtu trombocytů; počty trombocytů však stále zůstávají v normálním rozmezí. Nezažnamenali jsme rozdíly v počtu trombocytů mezi skupinami.

Je potřeba dalších studií, které by objasnily, proč se výše zmíněné potenciální výhody dalteparinu zatím nepromítly do klinického benefitu pro pacienta⁽²²⁾.

Literatura

1. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from six randomized, controlled trials. *Circulation* 2001; 103: 961–6.
2. Kaluski E, Krakover R, Cotter G, et al. Minimal heparinization in coronary angioplasty – how much heparin is really warranted? *Am J Cardiol* 2000; 85: 953–956.
3. Xiao Z, Thérout P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97: 251–6.
4. Varvařovský I, Rozsival V, Brtko M, Černohorský D, Herman A, Štásek J. Platelet aggregation is different after treatment with low molecular weight heparin and unfractionated heparin during PTCA. *Cor Vasa* 2000; 7: Kardio, 157 (Abstrakt).
5. Brtko M, Varvařovský I, Polanský P, Pecka M, Dytrychová V. Dalteparin vs. nefrakcionovaný heparin při PTCA – ovlivnění funkce trombocytů (průběžné výsledky randomizované studie). *Supplementum Cor Vasa* 2003; 4: 8 (Abstrakt).
6. Brtko M, Varvařovský I, Polanský P, Dytrychová V. The comparison of dalteparin and unfractionated heparin during PTCA – clinical and laboratory data. *ACTA MEDICA (Hradec Králové)* 2003; 2: 41 (Abstrakt).
7. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, et al. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 943–50.
8. Diez JG, Lievano MJ, Croitoru M, Olaya CA, Ferguson JJ. Enoxaparin anticoagulation for percutaneous coronary interventions: A pilot safety study. *Circulation* 1999; 18: I-188 (Abstrakt).
9. Dudek D, Zymek P, Bartus S, Dubiel JS. The assessment of safety of enoxaparin administration during percutaneous transluminal coronary angioplasty after ticlopidin pretreatment. Application of low molecular weight heparins in prevention of coronary micro-embolization. *Przegl Lek* 2001; 6: 484–6.
10. Rabah MM, Premmereur J, Graham M, et al. Comparison of an intravenous bolus of enoxaparin versus unfractionated heparin in elective coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 14A (Abstrakt).
11. Rabah MM, Premmereur J, Graham M, et al. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1391–5.
12. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, et al. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol* 2001; 13: 272–8.
13. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Fry E, et al. Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2001; 141: 348–52.

Závěr

Podání 100 j/kg tělesné hmotnosti UFH nebo 80 j/kg tělesné hmotnosti dalteparinu i. v. umožní bezpečné provedení PCI a bezpečné odstranění zavaděčů z třísla 5 hodin po podání heparinu. Dalteparin během PCI méně aktivuje trombocyty, což se projeví menší agregační odpovědí trombocytů po indukci EPI, TR a ACA a snížením hladiny beta-TG. Pět hodin po bolusovém podání UFH, ale nikoliv dalteparinu, dochází k reaktivaci koagulační kaskády. Jak podání UFH, tak podání dalteparinu vede k významnému snížení počtu trombocytů 24 hodin po výkonu. Nepodařilo se zatím prokázat, že by výše zmíněné potenciální výhody dalteparinu měly i klinický dopad.

Autoři děkují RNDr. Evě Čermákové z Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové za statistické zpracování všech výsledků.

Studie byla podporována grantem IGA MZD ČR č. NA 6579–3

14. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, et al. Low molecular weight heparin (Reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1437–43.
15. Brtko M, Varvařovský I, Polanský P. Low-molecular weight heparin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary interventions. *ACTA MEDICA (Hradec Králové)* 2002; 2: 49 (Abstrakt).
16. Brtko M, Varvařovský I, Polanský P, Štásek J, Černohorský D. Nefrakcionovaný vs. nízkomolekulární heparin u perkutánních koronárních intervencí. *Cor Vasa* 2002; 3: Kardio, K 48 (Abstrakt).
17. Brtko M, Varvařovský I, Polanský P, Štásek J, Černohorský D. Užití nízkomolekulárního heparinu během perkutánních koronárních intervencí. *Supplementum Cor Vasa* 2002; 4, p. 7 (Abstrakt).
18. Zahavi J, Kakkar VV. Betathromboglobulin – a specific marker of in vivo platelet release reaction. *Thromb Haemostasis* 1980; 44: 23–29.
19. Patrono C, Ciabattoni G, Pugliese F, Pierucci A, Blair IA, FitzGerald GA. Estimated rate of thromboxane secretion into the circulation of normal humans. *J Clin Invest* 1986; 2: 590–4.
20. McAdam BF. Aspirin. In: Cohen M, ed. *Handbook of antiplatelet therapy*. 1st ed. London, UK: Martin Dunitz, 2003: 71–95.
21. Buděšínský T, Widimský P, Krupička J. Hyperkoagulace po přerušení infuze heparinu u nestabilní anginy pectoris: příčina smrti při koronarografii? *Cor Vasa* 1999; 41: 403–407.
22. Varvařovský I, Brtko M, Branný M. Srovnání dalteparinu a heparinu během PTCA. Závěrečné výsledky randomizované studie. – *Supplementum Cor Vasa* 2003; 4: 106 (Abstrakt).

*MUDr. Miroslav Brtko
Kardiochirurgická klinika, Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové
e-mail: brtkom@seznam.cz*

*Článek přijat redakcí: 21. 8. 2003
Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2003*