

Katarzyna Hen¹,
Paweł Bogdański¹,
Anna Jabłeczka²,
Danuta Pupek-Musialik¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

²Zakład Farmakologii Klinicznej Instytutu
Kardiologii Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

Zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w leczeniu ciężkiej hipertriglicydemii — opis przypadku

Applying of the low-molecular heparin in the treatment of severe hypertriglyceridemia — case report

STRESZCZENIE

Hipertriglicydemia to powszechnie występujące zaburzenie metaboliczne. U większości pacjentów intensywne postępowanie niefarmakologiczne i farmakologiczne pozwala osiągnąć docelowe wartości triglicerydów. W przypadku niepowodzenia standardowego postępowania i utrzymywania się wysokiego ryzyka ciężkich powikłań w doświadczeniach klinicznych wykazano skuteczność dla: infuzji heparyny, infuzji insuliny, plazmaferezy i LDL-aferezy. Przedstawiono przypadek pacjenta z ciężką hipertriglicydemią, u którego ze względu na niepowodzenie standardowego postępowania i utrzymywanie się bardzo wysokich stężeń triglicerydów wdrożono leczenie heparyną drobnocząsteczkową. Mimo sukcesu terapeutycznego, optymalny czas stosowania terapii oraz dawki heparyn wymagają dalszych badań.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 3, 210–215

słowa kluczowe: hipertriglicydemia, heparyna

ABSTRACT

Hypertriglyceridemia is a common metabolic disorder. Usually intensive nonpharmacological and pharmacological treatment allow to achieve target values of triglycerides. In case of the failure of standard treatment and the persistence of the high-risk of serious complications in clinical experience an effectiveness was demonstrated for: infusion of heparin, infusion of insulin, plasmapheresis and LDL-apheresis. Presented case report shows successful treatment of severe hypertriglyceridemia with low-mo-

Adres do korespondencji:
dr n. med. Paweł Bogdański
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 854–93–78, faks: (61) 847–85–29
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl

lecular heparin. The optimum time of applying therapy and doses of heparin require further research.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 3, 210–215

key words: hypertriglyceridemia, heparin

WSTĘP

Hipertriglicydemia to powszechnie występujące zaburzenie metaboliczne, niejednokrotnie stwarzające trudności terapeutyczne w codziennej praktyce [1]. Diagnostykę, klasyfikację i leczenie hipertriglicydemii usystematyzowano w zaleceniach Amerykańskiego Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej [2]. U części pacjentów, mimo intensywnego postępowania nefarmakologicznego i farmakologicznego, nie udaje się uzyskać docelowych wartości triglicerydów. W przypadku ciężkiej hipertriglicydemii opisywaną skuteczność udowodniono dla: infuzji heparyny, infuzji insuliny [3, 4], plazmaferezy [5, 6] i LDL-aferezy [7–9].

Celem opisu prezentowanego przypadku jest przedstawienie trudności terapeutycznych ciężkiej hipertriglicydemii oraz wykazania potencjalnego miejsca heparyny drobnocząsteczkowej jako łatwo dostępnej i skutecznej opcji leczniczej.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent w wieku 51 lat został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego w Poznaniu celem leczenia ciężkiej hiperlipidemii mieszanej. U chorego zaburzenia lipidowe rozpoznano 2 lata wcześniej, oznaczone wówczas stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 29,71 mmol/l, a triglicerydów 180,88 mmol/l. Wdrożono wówczas leczenie dietetyczne oraz farmakoterapię (fenofibrat w dawce 267 mg oraz simwastatinę w dawce 20 mg/d.), uzyskując po 6 miesiącach obniżenie stężeń lipidów: cholesterolu całko-

witego do 5,69 mmol/l, a triglicerydów do 2,75 mmol/l. Mimo kontynuacji leczenia, nie udało się utrzymać uzyskanego spadku stężeń lipidów. Po kilku miesiącach chorego hospitalizowano z rozpoznaniem ostrego zapalenia trzustki na tle ciężkiej hipertriglicydemii. Oznaczone wówczas stężenia lipidów wynosiły: cholesterol całkowity — 30,41 mmol/l, triglicerydy — 182,57 mmol/l. Po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki pacjenta skierowano do kliniki autorów niniejszej pracy celem leczenia zaburzeń lipidowych.

Przy przyjęciu pacjent zgłaszał osłabienie, bóle charakterystyczne dla stabilnej dławicy piersiowej oraz nieznaczne bóle śródbrzusza od tygodnia.

W wywiadzie stwierdzono nadciśnienie tętnicze od 10 lat, dobrze kontrolowane, okresowo podwyższone stężenia glukozy po obciążeniu 75 g glukozy oraz od kilku miesięcy objawy stabilnej dławicy piersiowej.

W wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono istotnych obciążeń (jedynie u córki nieznacznie podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego).

W badaniu przedmiotowym: wzrost 182 cm, masa ciała 58,8 kg, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 17,8 kg/m², ciśnienie tętnicze 130/60 mm Hg, czynność serca miarowa 78/minutę, szmer płucny prawidłowy, oddechu prawidłowy, nieznaczna bolesność palpacyjna śródbrzusza.

Wykonane badania laboratoryjne potwierdziły ciężką hiperlipidemię mieszaną (stężenie cholesterolu całkowitego 18,54 mmol/l, triglicerydów 65,6 mmol/l). Ponadto stwierdzono zwiększone aktywności aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej, nie-

znacznie podwyższone stężenie kwasu moczowego oraz jednokrotnie podwyższone stężenie glukozy poposiłkowej. Na podstawie elektroforezy lipoprotein rozpoznano typ IV hiperlipoproteinemii (tab. 1).

Wśród odchyleń w wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono: prawostronną skoliozę odcinka piersiowego kręgosłupa oraz dodatnią elektrokardiograficznie i klinicznie próbę wysiłkową.

Ze względu na nieskuteczność dotychczasowego intensywnego leczenia i rozpoznaną ciężką hipertriglicydemie połączoną z dużym ryzykiem ponownego ostrego zapalenia trzustki i innych powikłań związanych ze zwiększoną lepkością krwi rozpoczęto leczenie podskórnymi wstrzyknięciami heparyny drobnocząsteczkowej. Zastosowano enoksaparynę w dawce 1 mg/kg mc. przez dwa tygodnie, uzyskując znaczące obniżenie stężeń lipidów: cholesterolu całkowitego do 9,83 mmol/l, a triglicerydów do 10,12 mmol/l (tab. 2). Uzyskanym efektem biochemicznym towarzyszyła znacząca poprawa samopoczucia, ustąpienie osłabienia i bólu śródbrzusza.

Pacjenta wypisano z kliniki w stanie ogólnym dobrym z zaleceniami przestrzegania diety z ograniczeniem spożycia tłuszczów poniżej 15% spożywanych kalorii i regularnego stosowania leków: metoprololu, indapamidu, fenofibratu oraz kwasu acetylosalicylowego. Zaplanowano badanie koronarograficzne w trybie planowym oraz regularną kontrolę stężenia lipidów.

OMÓWIENIE

Według klasyfikacji przedstawionej w III Raporcie Zespołu Ekspertów ds. Wykrywania, Oceny i Leczenia Hipercholesterolemii u Dorosłych (ATP III) [2] prawidłowe stężenie triglicerydów w surowicy wynosi poniżej 150 mg/dl (tj. 1,69 mmol/l). Wykrycie granicznie dużych stężeń triglicerydów (150–199 mg/dl; tj. 1,69–2,25 mmol/l) zobowiązuje do poszukiwania wtórnych przyczyn hipertriglicydemii. Do najważniejszych należą: cukrzyca, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, lipodystrofia, stosowanie niektórych leków. W omawianym przypadku nie stwierdzono żadnych z powyższych chorób. Szczegółowej analizie poddano również styl życia

Tabela 1

Elektroforeza lipoprotein

	Wynik (%)	Wartości referencyjne
Chylomikrony	Brak	0,0–0,0
Beta-lipoproteiny	15,2	33,8–64,8
Pre-beta-lipoproteiny	58,2	0,0–30,1
Lp(a)	Brak	0,0–12,6
Alfa-lipoproteiny	26,6	23,1–52,3
Wnioski	Typ IV hiperlipoproteinemii	

Tabela 2

Lipidogram

	Przy przyjęciu [mmol/l]	Po zakończeniu terapii [mmol/l]
Cholesterol całkowity	18,54	9,83
Cholesterol frakcji LDL	5,39	4,86
Cholesterol frakcji HDL	0,42	0,81
Triglicerydy	65,6	10,12

pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem ilości spożywanego alkoholu (pacjent spożywał średnio jedno piwo w ciągu miesiąca).

Hiperlipidemii rodzinnej złożonej, hipertriglicydemii rodzinnej, dysbetalipoproteinemii rodzinnej — chorobom o podłożu genetycznym — towarzyszą zwykle duże stężenia triglicerydów (200–499 mg/dl; tj. 2,26–5,63 mmol/l). Natomiast bardzo duże stężenia triglicerydów (≥ 500 mg/dl; tj. $\geq 5,64$ mmol/l) uwarunkowane są zwykle rodzinnym niedoborem lipazy lipoproteinowej, rodzinnym niedoborem apolipoproteiny C-II lub nadmiernym wytwarzaniem apo C-III (inhibitora lipazy lipoproteinowej), kiedy to występują równocześnie: nadmierne wytwarzanie lipoprotein i ich upośledzony katabolizm.

Niezależnie od etiologii, przy stężeniu triglicerydów powyżej 1000 mg/dl (tj. 11,29 mmol/l) proporcjonalnie do stężenia zwiększa się ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki [10]. Wysokie wartości triglicerydów przekraczające 179,78 mmol/l były bez wątpienia przyczyną ostrego zapalenia trzustki u omawianego pacjenta.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, przy wartościach triglicerydów nieprzekraczających 500 mg/dl (tj. 5,64 mmol/l) pierwszoplanowym celem terapii jest obniżenie wartości cholesterolu frakcji LDL. Po osiągnięciu wartości docelowych, zależnych od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, kolejnym, drugorzędowym celem stają się wartości tak zwanego cholesterolu nie-LDL [2]. Praktycznie przekłada się to na obniżenie wartości triglicerydów. W przypadku gdy wartości triglicerydów przekraczają 500 mg/dl (tj. 5,64 mmol/l), pierwszoplanowym celem staje się obniżenie tej właśnie frakcji lipidów. Wynika to z ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Dlatego też ciężką hipertriglicydemie powinno się leczyć w trybie pilnym.

U chorych ze znacznie podwyższonymi wartościami frakcji lipidowych istotne zna-

czenie praktyczne posiada wykonanie elektroforezy lipoprotein osocza na żelu agarozowym. Uzyskany elektroforegram jest podstawą klasyfikacji fenotypowej hiperlipoproteinemii. Podział ten został wprowadzony przez Fredricksona w 1967 roku, a w 3 lata później Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) zmodyfikowała go, dokonując wyodrębnienia podtypu IIa i IIb. Wykonana w przedstawianym przypadku elektroforeza lipoprotein osocza wykazała znaczne zwiększenie stężenia pre-beta-lipoproteiny, co pozwala rozpoznać typ IV hiperlipoproteinemii.

Do najistotniejszych działań terapeutycznych zmniejszających w większości przypadków stężenie triglicerydów należą:

- zastosowanie diety o zawartości tłuszczów poniżej 15% całkowitej liczby kalorii, wzbogaconej o oleje rybne (kwasy tłuszczowe ω -3 zmniejszają stężenie triglicerydów) oraz o triglicerydy zawierające łańcuchy kwasów tłuszczowych o średniej długości (po wchłonięciu nie tworzą chylomikronów),
- zaprzestanie spożywania alkoholu,
- zaprzestanie stosowania leków zwiększających stężenie triglicerydów (glikokortykosteroidy, beta-adrenolityki, retinoidy, estrogeny doustne, tamoksifen, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu AIDS),
- intensywne leczenie hiperglikemii,
- farmakoterapia (gemfibrozyl, fenofibrat) [2].

Jednak w przypadku ciężkiej hipertriglicydemii leczenie takie może się okazać nieskuteczne. W praktyce klinicznej znajdują wtedy zastosowanie: infuzje dożylnie heparyny niefrakcjonowanej, infuzje insuliny, plazmafereza (terapeutyczna wymiana osocza) oraz LDL-afereza. Bezpieczeństwo i skuteczność wymienionych metod niejednokrotnie opisywane są w literaturze, jednak długość leczenia i częstość stosowania wymagają dalszych ustaleń.



Przy wartościach triglicerydów nieprzekraczających 500 mg/dl pierwszoplanowym celem terapii jest obniżenie wartości cholesterolu frakcji LDL



W przypadku gdy wartości triglicerydów przekraczają 500 mg/dl pierwszoplanowym celem staje się obniżenie tej właśnie frakcji lipidów

”
**Poszukiwanie
powszechnie dostępnych
metod obniżenia
wysokich stężeń
triglicerydów wykazało
także dużą skuteczność
heparyny**

Efektywność oczyszczania osocza z triglicerydów za pomocą powtarzanych zabiegów plazmaferezy u pacjentki z ciężką hipertriglicydemią autorzy opisali uprzednio w „Polskim Merkuryszu Lekarskim” [6]. Zabiegi terapeutycznej wymiany osocza u chorej z 3 epizodami ostrego zapalenia trzustki w wywiadzie przeprowadzono systemem PRISMA. Wykonane 4 zabiegi plazmaferezy spowodowały zmniejszenie stężenia triglicerydów o 88,2% (ze 164,0 do 22,77 mmol/l), cholesterolu całkowitego o 81,2% (z 29,48 do 5,32 mmol/l) oraz znaczną poprawę stanu klinicznego chorej. Zastosowane leczenie zapobiegło rozwinięciu się u pacjentki poważnych powikłań.

W piśmiennictwie opisano również liczne przypadki skutecznego leczenia ciężkiej hipertriglicydemii, powikłanej ostrym zapaleniem trzustki, dożylnymi wlewami insuliny i glukozy [11, 12].

Poszukiwanie powszechnie dostępnych metod obniżenia wysokich stężeń triglicerydów wykazało także dużą skuteczność heparyny, której mechanizm działania w tym zakresie jest dobrze poznany [13]. Lipaza lipoproteinowa (LPL) i lipaza wątrobowa (HL) są to dwa enzymy, które biorą udział w metabolizmie lipoprotein osoczowych. Enzymy te ulokowane są na powierzchni naczyń krwionośnych i uwalniane ze swoich miejsc wiązania po podaniu heparyny. Metabolizm lipoprotein bogatych w triglicerydy ulega nasileniu, prawdopodobnie jako efekt wysokich stężeń krążącej LPL. Potem następuje faza zwolnionego metabolizmu lipoprotein, najprawdopodobniej na skutek wątrobowego usuwania uwolnionej wcześniej do krążenia

LPL. Opisany powyżej efekt uzyskuje się, stosując zarówno heparynę niefrakcjonowaną, jak i drobnocząsteczkową, chociaż w przypadku drobnocząsteczkowej uzyskiwane stężenia LPL w osoczu są prawdopodobnie nieco niższe [14]. W opisywanym przypadku zastosowanie enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. 2 razy dziennie przez 2 tygodnie spowodowało spadek stężenia triglicerydów o 84,6%, a cholesterolu całkowitego o 47,0%.

Należy zaznaczyć, iż długotrwałe stosowanie heparyny może spowodować głębokie zaburzenia metabolizmu lipoprotein: ciągłe, długotrwałe uwalnianie LPL z następującą jej degradacją w wątrobie, której tempo przewyższa zdolność syntezy, może doprowadzić w efekcie do paradoksalnego zwiększenia stężenia triglicerydów. Mechanizm ten tłumaczy częstą hipertriglicydemię u dializowanych pacjentów długotrwałe heparynizowanych [15].

WNIOSKI

1. Rozpoznanie ciężkiej hipertriglicydemii ze względu na zagrożenie związane z wystąpieniem ostrego zapalenia trzustki jest wskazaniem do pilnej terapii.
2. W przypadku nieskuteczności standardowego postępowania terapeutycznego skuteczną i powszechnie dostępną metodą leczniczą okazało się zastosowanie podskórnych wstrzyknięć enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. 2 razy dziennie przez 2 tygodnie.
3. Optymalny czas stosowania terapii, dawki heparyn oraz utrzymywanie się efektu terapeutycznego w czasie wymagają dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Pejic R.N., Lee D.T. Hypertriglyceridemia. J. Am. Board. Fam. Med. 2006; 19: 310–316.
2. Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych — cz. IV, III. Raport Zespołu Eks-

- pertów National Cholesterol Education Program (USA) skrót. *Medycyna Praktyczna* 2003; 6 (148): 65–81.
3. Henzen C., Rock M., Schnieper C., Heer K. Heparin and insulin the treatment of acute hypertriglyceridemia — induced pancreatitis. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1999; 129: 1242–1248.
 4. Sleth J.C., Lafforgue E., Servais R. i wsp. A case of hypertriglyceridemia — induced pancreatitis in pregnancy: value of heparin. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2004; 23 (8): 835–837.
 5. Piolot A., Nadler F., Cavallero E., Coquard J.L., Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996; 13 (1): 96–99.
 6. Hen K., Bogdański P., Pupek-Musialik D. Successful treatment of severe hypertriglyceridemia with plasmapheresis — case report. *Pol. Merk. Lek.* 2009; 151: 62.
 7. Ito H., Naito C., Hayashi H., Kawamura M., Miyazaki S. Selective removal of triglyceride — rich lipoproteins by plasmapheresis in diabetic patients with severe hypertriglyceridemia. *Artif. Organs.* 1989; 13 (3): 190–196.
 8. Sattler A.M., Bock K., Schmidt S., Maisch B., Schaefer J.R. LDL-apheresis for the treatment of hypercholesterolemia — induced pancreatitis. *Z. Kardiol.* 2003; 92 (3): 64–67.
 9. Parhofer K.G., Geiss H.C., Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods. *Ther. Apher.* 2000; 4 (5): 382–385.
 10. Gan S.I., Edwards A.L., Symonds C.J., Beck P.L. Hypertriglyceridemia — induced pancreatitis: a case based review. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (44): 7197–7202.
 11. Berger Z., Quera R., Poniachlik J., Oksenberg D., Guerrero J. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Rev. Med. Chil.* 2001; 129 (12): 1373–1378.
 12. Gursoy A., Kulaksizoglu M., Sahin M. i wsp. Severe hypertriglyceridemia — induced pancreatitis during pregnancy. *J. Natl. Med. Assoc.* 2006; 98 (4): 655–657.
 13. Olivecrona T., Bengtsson-Olivecrona G., Ostergaard P. i wsp. New aspects on heparin and lipoprotein metabolism. *Haemostasis* 1993; 23 (supl. 1): 150–160.
 14. Persson E., Nilson-Ehle P. Release of lipoprotein lipase and hepatic lipase activities. Effects of heparin and a low molecular weight heparin fragment. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1990; 50 (1): 43–49.
 15. Watts G.F., Cameron J., Henderson A., Richmond W. Lipoprotein lipase deficiency due to long-term heparinization presenting as severe hypertriglyceridaemia in pregnancy. *Postgrad. Med. J.* 1991; 67: 1062–1064.