

## DIE EFFEK VAN TAVAN (SP54) OP DIE STOLLINGSMEGANISME EN FIBRINOLISE BY PASIËNTE OP ANTISTOLTERAPIE\*

P. KLEYNHANS, M.B., CH.B., F. P. RETIEF, M.D., D.PHIL., M.R.C.P. EN A. R. BOSMAN, D.PHIL., M.R.C.P., *Departement van Interne Geneeskunde, Universiteit van Stellenbosch en Karl Bremer-hospitaal, Bellville, K.P.*

Tavan (SP54) is 'n heparinoïed of sulfeerde poli-anioon wat, volgens die vervaardigers, terapeutiese fibrinolitiese en lipolitiese eienskappe besit sonder dat dit die stollingsmeganisme noemenswaardig aantast.<sup>1</sup> Die middel is aan 'n pasiënt met miokardiale infarksie, wat ook terselfdertyd heparien en warfarien antistolterapie ontvang het, toegedien, waarna 'n uitgesproke stollingsdefek ontstaan het. Hierdie bevinding was onverwags en daar is besluit om by 'n groep pasiënte wat met SP54 behandel is die stollingsmeganisme intensief te ondersoek.

### ONDERSOEKMETODES

Vier groepe pasiënte is ondersoek:

#### Groep 1

'n Kontrole groep van 3 pasiënte met miokardiale infarksie is met heparien en warfarien in konvensionele dosering behandel. Heparien is met konstante binnearse indruppeling oor 24 uur gegee: 'n ladingsdosis van 5,000 eenhede, gevolg deur 25,000 eenhede/24 uur. Warfarien is *per os* gegee as 'n ladingsdosis van ongeveer 30 mg. op dag 1, 10 mg. op dag 3 en daaropvolgende dosering soos deur protrombienbepalings (Owren se 'thrombotest') aangedui.

#### Groep 2

'n Groep van 4 pasiënte met miokardiale infarksie het heparien, Tavan en warfarien vanaf dag 1 ontvang. Heparien en warfarien is soos in groep 1 toegedien. Tavan is soos volg binnespiers toegedien: dag een, 100 mg. 4-uurliks; dag twee, 100 mg. 6-uurliks; dag drie en vier, 100 mg. 8-uurliks; dag vyf en ses, 100 mg. *b.d.*; dae sewe tot twaalf, 100 mg./dag.

\*Ontvang op 10 April 1969.

#### Groep 3

'n Groep van 6 pasiënte met miokardiale infarksie het heparien en warfarien in konvensionele dosering ontvang. Tavan is eers toegedien nadat die heparien gestaak is. In een pasiënt is die Tavan direk na voltooiing van heparientherapie toegedien, maar in die res is dit eers vanaf dag 3 gegee toe warfarien-terapie reeds redelik effektief was.

#### Groep 4

'n Groep van 4 pasiënte, 1 met miokardiale infarksie met kontraindikasie vir antistolterapie ('n peptiese ulkus wat kort tevore gebloe het), 1 met basillêre arterie sindroom en 2 met hipercholesterolemie, is gebruik om die uitwerking van Tavan alleen na te gaan.

#### Metodiek

Die stollingsmeganisme is met die volgende siftingsproewe nagegaan:

(a) Parsiële tromboplastientyd (PTT). Die tegniek is soos die metode van Langdell<sup>2</sup> beskryf deur Hardisty en Ingram, met die gebruik van 'platelin plus activator' (Warner en Chilcott) as tromboplastien. Ons normale waarde is 28 - 40 sek.

(b) Quick een-stadium protrombien-indeks (PI) is volgens standaardtegnieke uitgevoer met simplastien.<sup>4</sup> Ons normale stollingstyd is 12 - 14 sek., PI 75% en antistolterapie-vlakke 40 - 55%.

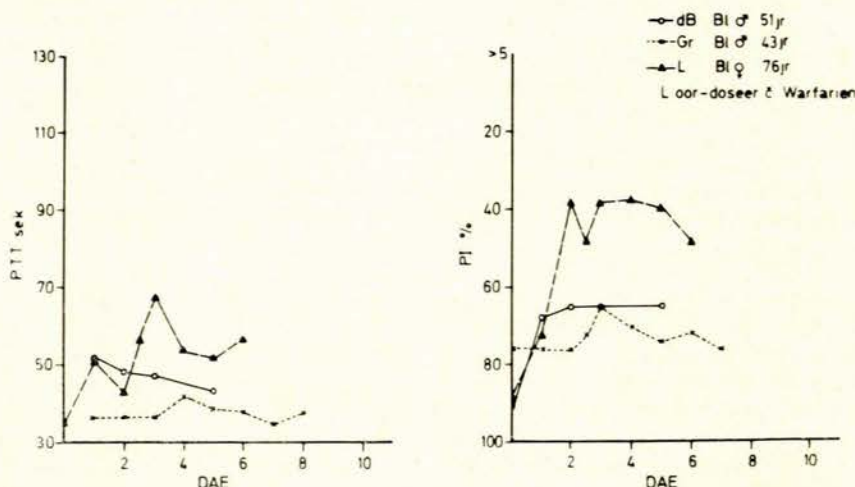
(c) Owren se 'thrombotest' is uitgevoer met reagens van Duncan, Flockhart en Evans Bpk. Normale protrombien-aktiwiteit is 30%, met antistolterapie-vlakke van 5 - 15%.

Fibrinolise is soos volg nagegaan:

(a) Fibrinogeen is bepaal deur presipitasie met 12.5% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, volgens die tegniek beskryf deur Cohn,<sup>5</sup> gevolg

### GROEP I

Heparien 24 uur  
Warfarien " "  
Geen Tavan



Afb. 1. Sien teks.

deur proteïen-bepaling van die presipitaat m.b.v. die biuret-metode van Weichselbaum.<sup>6</sup>

(b) Euglobulienlise-tyd is vas-gestel volgens die tegnieke van Von Kaulla.<sup>7</sup> Meer as 2 uur word as normale waardes beskou.

(c) Afbraakprodukte van fibrino-geen is in die serum gesoek ten tye van die stollingsdefek d.m.v. 'n immuno-elektroforese tegniek beskryf deur Merskey,<sup>8</sup> met gebruik-making van konyn antimenslike fibrinoeenserum (Hyland Lab.). Serum is gestoor na toevoeging van E-aminokapronsuur (Epsikapron 40% oplossing, Kabi).

(d) Cholesterol-bepalings is ge-doen m.b.v. die metode van Liebermann-Burchard. Normale waardes is 150-250 mg./100 ml. serum.

BEVINDINGS

Die PTT en PI waardes voor en na behandeling word grafies voor-gestel.

Groep 1 (Afb. 1)

Die PI bly in terapeutiese vlakke aangesien die antistoldosering vol-gens protrombrien-aktiwiteit gereël is. Opvallend is dat die PTT nie betekenisvol verleng is nie, behalwe by pasiënt Gr. wat tydelik oor-doseer was met warfariën (pro-trombrien-aktiwiteit 5%—nie aan-getoon nie).

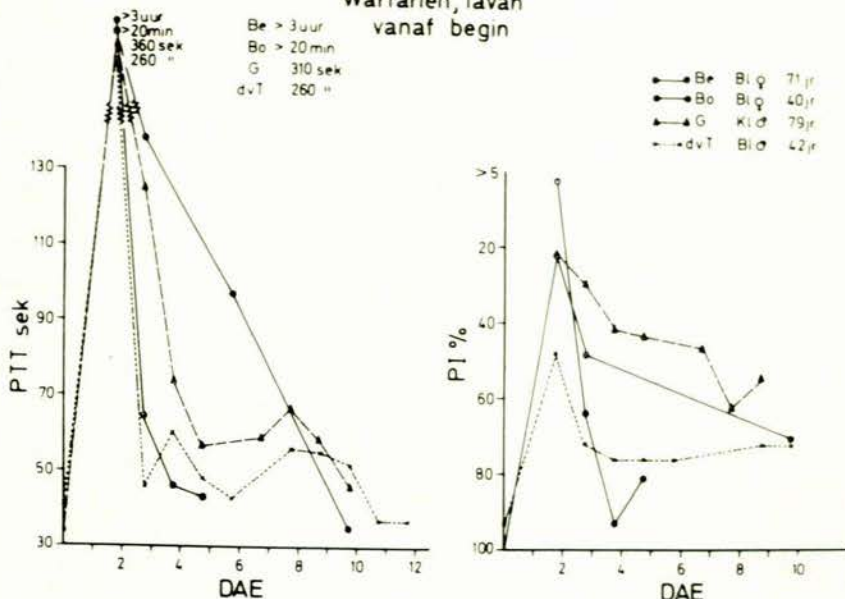
Groep 2 (Afb. 2)

'n Konsekwente en ernstige ver-steuring van die stollingsmeganisme is teenwoordig. Pasiënt Bo. se bloed het eers na 6 uur gestol en die PTT was langer as 20 min.; sy het egter die volle behandeling ont-vang. Pasiënt Be. se bloed het heeltemal onstolbaar geword na 38 uur van terapie (PTT 3 uur). Protamiensulfaat 5 mg. is binne-aars toegedien; dit het die PTT na 7½ min. verkort. Na 10 mg. vit. K<sub>1</sub> binne-aars en staking van alle verdere antistolterapie het die PTT na 12 uur verander na 64 sek. en die PI na 76%. Die ander twee pasiënte toon ook op dieselfde tydstop, nl. 38 uur na aanvang van die terapie en meer as 12 uur na die hepariën gestaak is, 'n ernstige ver-lenging van die PTT. Te alle tye was die plasma fibrino-geen binne normale perke.

Groep 3 (Afb. 3)

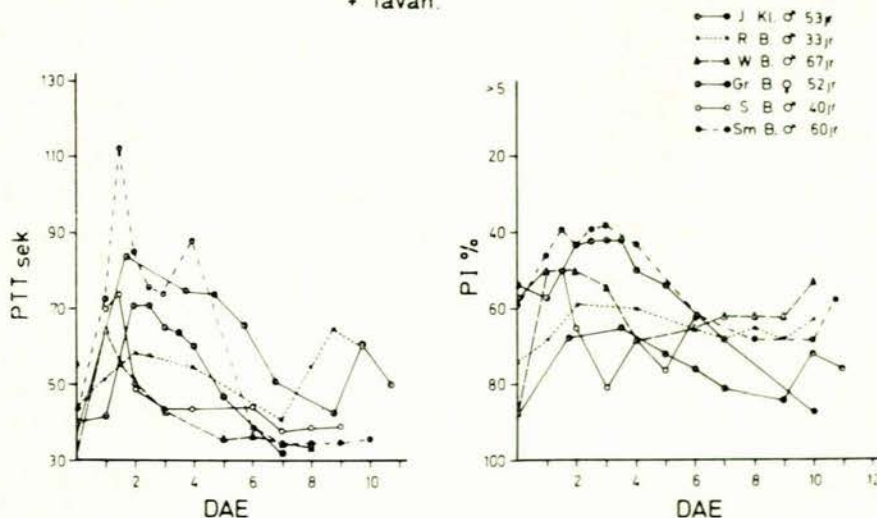
Hierdie groep, waar die Tavan toegedien is nadat die hepariën gestaak is, verskil opvallend van die vorige

GROEP II  
Heparien 24 uur  
Warfariën, Tavan  
vanaf begin



Afb. 2. Sien teks.

GROEP III  
Reeds op Warfariën  
Nie meer op Heparien  
+ Tavan.



Afb. 3. Sien teks.

groep in sover dat die PTT slegs matig verleng is ten tye van hoë dosering.

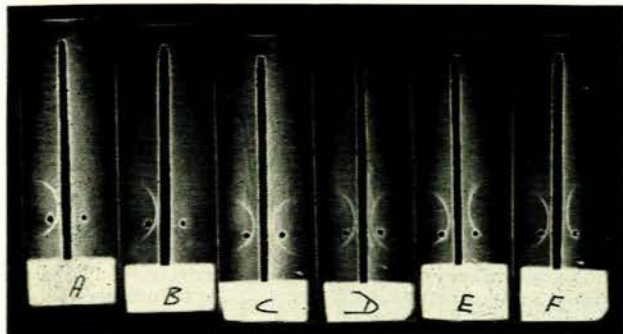
Groep 4 (Afb. 4)

'n Geringe dosis-afhanklike stollingsdefek is gedemon-streer wat verdwyn het sodra die dosis Tavan minder as 300 mg./dag was. In die twee pasiënte met hipercholeste-rolemie is die induksie herhaal nadat die PTT na normaal teruggekeer het en 'n tweede afwyking waf meer uit-



TABEL II. FIBRINOGEENWAARDES

Groep	Pasiënt	Dag												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
II	Bo.	—	—	480	480									
	G	—	360	—	—	224	330	240	—	370	349	323	286	
	dT	—	—	451	—	477	394	448	—	—	310			
	Be.	379	—	451	—	386	328	(Alle antistol gestaak na 38 uur)						
III	W	—	465	546	—	—	514	367	—	361				
	Gr.	289	292	252	336	—	—	404	—	—	303			
	Sm.	604	712	693	739	—	—	861	761	—	693			
	S	429	383	386	—	—	430	376	—	352				
	R	290	253	361	—	113	—	—	380	232	162			
	J	—	—	570	—	449	224	467	360	—	450	286	345	322
IV	M													
	E	442	369	476	693	563	—	—	490					
	vJ	—	—	—	770	795								
	N	—	—	—	224	384								



Afb. 5. Immuno-elektroforese. A = toets serum met konyntienslike fibrin. B = toets serum met konyntienslike fibrinogeen. C = normale plasma met konyntienslike fibrin. D = normale plasma met konyntienslike fibrinogeen. E = verteerde fibrin (streptokinase) met konyntienslike fibrin. F = verteerde fibrin (streptokinase) met konyntienslike fibrinogeen.

ensiemstelsel kan die stelsel teoreties versadig word en lei tot verlengde halflewe by albei middels. Ons wil voorstel dat hierdie verskynsel verantwoordelik mag wees vir die heparientipe stollingsdefek wat in groep 2 opgelet is. In hierdie geval sou dit dan nie Tavan nie, maar wel heparien wees wat die defek veroorsaak.

## SUMMARY

Tavan (SP54) was administered parenterally to patients with myocardial infarction, together with oral warfarin. When Tavan was administered simultaneously with intravenous heparin infusion, a serious coagulation defect occurred 18 hours after the heparin was discontinued. It is evident that the simultaneous use of heparin and Tavan is potentially dangerous. Tavan and warfarin administered together did not lead to the same defect.

It is suggested that heparin and Tavan, a heparinoid, share the heparinase enzyme system, leading to saturation and overdose if administered together.

No evidence of fibrinolysis was found and serum cholesterol decreased during the short trial of 12 days.

Ons spreek graag ons dank uit teenoor mev. H. Cloete en mr. W. Holm vir die uitvoer van stollingsproewe, dr. V. Woolf vir immuno-elektroforese en die Departement Chemiese Patologie vir chemiese bepalings.

## VERWYSINGS

- Noristan Laboratoria (1968): SP54, Experimental and Clinical Reports, inleiding, bl. 1-7.
- Langdell, R., Wagner, R., Brinkhaus, K. en Hill, C. (1953): *J. Lab. Clin. Med.*, **41**, 637.
- Hardisty, R. en Ingram, G. (1965): *Bleeding Disorders: Investigation and Management*, bl. 277. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Dacie, J. V. en Lewis, S. M. (1963): *Practical Haematology*, bl. 218. London: J. & A. Churchill.
- Cohn, C. en Wolfson, W. (1948): *J. Lab. Clin. Med.*, **33**, 367.
- Weichselbaum, T. E. (1946): *Amer. J. Clin. Path. Tech.*, **10**, 40.
- Von Kaulla, K. (1958): *Amer. J. Clin. Path.*, **29**, 104.
- Merskey, C. (1964): *Blood*, **24**, 701.
- Olsson, P., Lagergren, H. en Ek, S. (1963): *Acta med. scand.*, **173**, 619.