

Die kliniese farmakologie van hirudien – 'n nuwe antistolmiddel

B.H. Meyer*, F.O. Müller, H.G. Luus en N. de la Rey

Departement Farmakologie, Universiteit van die Oranje-Vrystaat, Posbus 339, Bloemfontein 9300

H.-J. Röthig

Hoechst AG, Frankfurt, Duitsland

Ontvang 6 September 1991; aanvaar 27 September 1991

UITTREKSEL

rDNA-hirudien, 'n nuwe antistolmiddel, is in toenemende dosisse van 0,05, 0,1, 0,15 en 0,2 mg/kg onderhuids aan 20 gesonde vrywilligers toegedien (5 vrywilligers per dosis) om die verdraagsaamheid en farmakokinetika van die middel asook die invloed op stolling te ondersoek. Die hirudien is baie goed verdra, die eliminasië-halfleefyd na onderhuidse toediening was sowat 2 uur, sowat 40% van 'n gegewe dosis is deur die niere uitgeskei en 'n uitstekende, lineêre verwantskap tussen die oppervlakte onder die plasmakonsentrasietyd-grafiek en die dosis was teenwoordig. Hirudien het die gedeeltelike tromboplastientyd op 'n dosis-verwante wyse verhoog.

ABSTRACT

The clinical pharmacology of hirudin – a new anti-coagulant

Increasing doses of 0,05, 0,1, 0,15 and 0,2 mg/kg of rDNA hirudin, a new anti-coagulant, were given subcutaneously to 20 volunteers (5 per dose) in order to investigate the tolerance and pharmacokinetics of the compound and its effects on coagulation. Hirudin was tolerated very well, the elimination half-life after subcutaneous injections is about 2 hours, about 40% of a given dose is excreted through the kidneys, and an excellent linear relationship was found between the area under the plasma concentration-time curve and the dose. Hirudin increased partial thromboplastin time in a dose-related fashion.

INLEIDING

John B. Haycraft het in 1884 waargeneem dat die varswaterbloedsuier (*Hirudo medicinalis*) 'n stof bevat wat die stolling van bloed verhoed. Dié stof (hirudien) is teen die einde van die vyftigerjare uit die medisinale bloedsuier geïsoleer. Dit is 'n selektiewe trombieninhibitor met 'n polipeptiedstruktuur. Dit bestaan uit 65 aminosure met 'n molekulêre gewig van ongeveer 7000 en word vervaardig in die perifaringeale kliere van die bloedsuier.¹

Deur herkombinant-tegnieke (geentegnologie) is groter hoeveelhede hirudien tans beskikbaar, gevolglik kan meer navorsingswerk daarmee gedoen word met die oog op tera-

peutiese aanwending in die toekoms.

In 'n studie deur Markwardt *et al.*² is hirudien binne-aars, onderhuids en binnespiers in 'n dosis van 0,1 mg/kg aan 9 vrywilligers toegedien. Die middel is deurgaans goed verdra. In verdere studies in ons kliniek is die middel binne-aars sonder nuwe-effekte toegedien. In dieselfde studie is 'n goeie verwantskap tussen die dosis en die oppervlakte onder die plasmakonsentrasietyd-kurwe na binne-aarse toediening aangetoon.³

Die doel van die huidige studie was om die verdraagsaamheid, farmakokinetika en die effekte van onderhuidse toedienende hirudien op stolling te ondersoek.

*Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.

PROEFPERSONE EN METODEDES

Twintig gesonde, manlike vrywilligers het aan hierdie oop studie deelgeneem.

Voor toelating tot die studie is almal volledig fisies ondersoek, en is hematologiese en chemiese patologiesestudies gedoen om geskiktheid vir deelname te bevestig.

Vier dosisse (0,05, 0,1, 0,15 en 0,2 mg/kg) hirudien is onderhuids in die anterior buikwand toegedien. Die laagste dosis is eers aan 5 vrywilligers toegedien, waarna die hoër dosisse in volgorde aan die volgende groepe van 5 toegedien is. Elke proefpersoon het slegs een inspuiting ontvang en 'n hoër dosis is toegedien nadat vasgestel is dat die laer dosis goed verdra is.

Na toediening van die hirudien is veneuse bloed met tussenposes tot op 24 uur na medikasie getrek met die oog op meting van hirudienplasmakonsentrasies. Die trombien-inhibisiemethode van Griesbach⁴ is vir hierdie doel gebruik.

Bloed is ook tot 6 uur na medikasie met tussenposes getrek vir die bepaling van trombientyd (TT) en parsieë tromboplastientyd (PTT).

Voor medikasie en 3 weke later is bloed getrek om die vorming van antiliggame nate gaan. 'n Radioimmuunbepaling is hiervoor gebruik.

Gefraksioneerde urienmonsters is tot 48 uur na die inspuiting versamel om die uitskeiding van hirudien te ondersoek. Hiervoor is die metode van Griesbach⁴ weer eens gebruik.

BEVINDINGE

1. Verdraagsaamheid

Die middel is baie goed verdra. Geen onaangename of nadelige nuwe-effekte is waargeneem of aangemeld nie. Geen antiliggame teen hirudien is gevorm nie.

2. Farmakologie

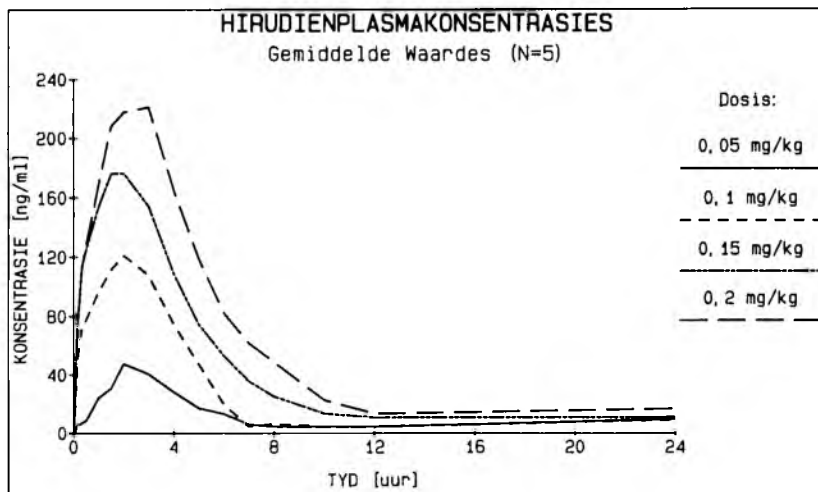
Die kurwes van gemiddelde hirudienplasmakonsentrasies teenoor tyd word in figuur 1 weergegee. Die verwantskap tussen AUC_{0-5} (gekorregeer vir liggaamsgewig) en die dosis word in figuur 2 weergegee.

Die volgende farmakokinetiese veranderlikes is bereken: maksimum konsentrasie van hirudien in plasma (C_{max}); tyd tot maksimum konsentrasie (T_{max}); oppervlakte onder die plasmakonsentrasietyd-datapare tot op 5 en 8 uur (AUC_{0-5} en AUC_{0-8}); terminale halfleeftyd ($t_{1/2}$); heelligaamopruiming (Cl); persentasie van dosis hirudien in urien uitgeskei ($A_e\%$); renale opruiming (Cl_{ren}). Die gemiddelde waardes (SA) en reikwydte word in tabel 1 weergegee.

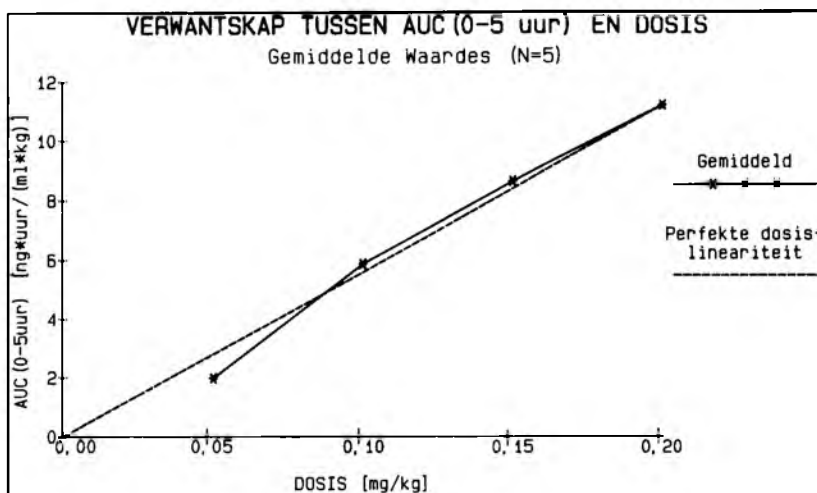
3. Farmakodinamika

Die gemiddelde (SA) waardes van PTT en TT word in tabel 2 weergegee.

Korrelasiekoëffisiënte tussen hirudienplasmakonsentrasies en verandering in PTT vanaf basislyn-waardes is bereken. Dertig minute na medikasie was hierdie korrelasiekoëffisiënt 0,85, op 60 minute 0,79, op 120 minute 0,86 en op 180 minute 0,76.



FIGUUR 1: Hirudienplasmakonsentrasies vir verskillende dosisse.



FIGUUR 2: Verwantskap tussen oppervlakte onder die plasmakonsentrasietyd-kurwe (aan-gepas vir liggaamsmassa) en hirudiendosis.

TABEL 1
Gemiddelde waardes (SA) en reikwydtes

Veranderlike	0,05 mg/kg	0,1 mg/kg	0,15 mg/kg	0,2 mg/kg
Cmax (ng/ml)	48,0 (12,7)	125 (12,5)	183 (15,4)	231 (47,2)
Reikwydte	34,0 - 68,0	108 - 138	166 - 208	176 - 278
Tmax (uur)	2,20 (0,45)	2,10 (0,55)	1,70 (0,27)	2,60 (0,55)
Reikwydte	2,00 - 3,00	1,50 - 3,00	1,50 - 2,00	2,00 - 3,00
AUC (0 - 5 uur)				
(ng. uur/ml)	146 (37,0)	447 (54,7)	671 (43,1)	871 (169)
Reikwydte	117 - 208	392 - 521	607 - 728	705 - 1077
AUC (0 - 8 uur)				
(ng. uur/ml)		498 (65,2)	809 (96,4)	1098 (188)
Reikwydte		430 - 587	692 - 912	868 - 1345
t _{1/2} (uur)	2,96 (2,54)	1,80 (0,77)	1,95 (0,87)	1,92 (0,14)
Reikwydte	1,56 - 7,45	1,15 - 3,04	1,15 - 3,38	1,74 - 2,03
Cl (ml/min.)		257 (28,3)	243 (25,5)	241 (36,7)
Reikwydte		221 - 287	209 - 277	206 - 280
Ae (0 - 48 uur)				
(% van dosis)	37,1 (4,12)	43,7 (5,77)	43,4 (7,84)	35,4 (1,86)
Reikwydte	30,3 - 40,2	34,6 - 50,6	36,0 - 53,7	32,6 - 37,5
Cl-ren (0 - 8 uur)				
(ml/min.)		97,6 (15,4)	96,0 (25,6)	73,5 (10,2)
Reikwydte		84,5 - 115	63,6 - 128	64,9 - 90,9

TABEL 2
Gemiddelde (SA) waardes van PTT en TT

Veranderlike	Tyd van monster (uur)	0,05 mg/kg	0,1 mg/kg	0,15 mg/kg	0,2 mg/kg
PTT (sekondes)	0	38,2 (6,72)	35,8 (1,30)	36,2 (1,79)	33,0 (2,24)
	1	44,6 (3,78)	50,6 (3,58)	57,6 (5,13)	54,4 (5,73)
	2	47,0 (3,32)	51,8 (3,27)	59,4 (4,56)	63,6 (5,37)
	3	47,3 (3,86)	50,4 (4,39)	55,2 (4,55)	59,2 (6,94)
	6	39,8 (3,27)	40,4 (1,67)	46,4 (3,91)	49,2 (5,22)
TT (sekondes)	0	14,4 (1,52)	13,4 (0,55)	13,2 (0,45)	14,6 (1,67)
	1	16,2 (1,48)	31,0 (12,9)	138*	165°
	2	17,8 (1,92)	77,6*	200*	200*
	3	18,0 (1,41)	29,6 (6,23)	169°	200*
	6	14,8 (1,48)	16,0 (0,71)	19,8 (2,78)	23,6 (2,79)

*een proefpersoon

*drie proefpersone

°vier proefpersone

*al die proefpersone het TT-waardes van groter as 200 sekondes gehad.

BESPREKING EN GEVOLGTREKKING

Na subkutane toediening word hirudien in die dosisse van hierdie studie volgens 'n eenkompartement farmakokinetiese model geëlimineer. Sowat 40% van die toegediende dosis word onveranderd in die urien uitgeskei. Die gemiddelde totale opruiming is ongeveer 250 ml/min. Renale opruiming is gemiddeld sowat 90 ml/min. Die gemiddelde halfleeftyd van sowat 2 uur is langer as dié na binne-aarse toediening (± 1 uur)³ – waarskynlik te wyte aan stadiger absorpsie van hirudien na subkutane toediening.

Sowel PTT as TT is verhoog en die waardes van PTT korreleer goed met hirudienplasmavlakke. Hirudien word goed verdra en mag in die kliniese situasie nuttig wees vir voorkoming van intravaskulêre stolling.

LITERATUURVERWYSINGS

1. Markwardt, F. (1985). Pharmacology of hirudin: one hundred years after the first report of the anticoagulant agent in medicinal leeches. *Biomed. Biochim. Acta*, 44, 1007 - 1013.
2. Markwardt, F., Nowak, G., Stürzebecher, J. & Vogel, G. (1988). Clinico-pharmacological studies with recombinant hirudin. *Thromb. Res.*, 52, 393 - 400.
3. Meyer, B.H., Luus, H.G., Müller, F.O., Badenhorst, P.N. & Röthig, H.-J. (1990). The pharmacology of recombinant hirudin, a new anticoagulant. *S.A. Med. J.*, 78, 268 - 270.
4. Griesbach, U., Stürzebecher, J. & Markwardt, F. (1985). Assay of hirudin in plasma using a chromogenic thrombin substrate. *Thromb. Res.*, 37, 347 - 350.