

Wpływ heparyny na wczesną zakrzepicę dostępu naczyniowego do hemodializ

Jerzy GŁOWIŃSKI¹

Irena GŁOWIŃSKA²

Jolanta MAŁYSZKO²

Michał MYŚLIWIEC²

¹Klinika Chirurgii Naczyń i Transplantacji,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Klinika Nefrologii i Transplantologii,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Słowa kluczowe:

- dostęp naczyniowy
- zakrzepica
- heparyna

Key words:

- vascular access
- thrombosis
- heparin

Optymalnym dostępem naczyniowym do hemodializ pozostaje przetoka a-v z naczyń własnych. Niestety obarczona jest dużym odsetkiem wczesnych niepowodzeń, sięgającym nawet 50%. Ważną rolę odgrywa zakrzepica dostępu naczyniowego. Celem pracy była ocena przydatności stosowania heparyny drobnocząsteczkowej w profilaktyce wczesnej zakrzepicy przetoki tętniczo - żyłnej do hemodializy. Analizie poddano 132 operacje wytworzenia dostępu naczyniowego do hemodializ u kolejnych 120 pacjentów. Grupę badaną stanowiło 60 pacjentów z zaleconym stosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej jako profilaktyką zakrzepicy, grupę kontrolną - 60 pacjentów bez leków przeciwkrzepliwych. W grupie badanej doszło do jednej zakrzepicy przetoki z naczyń własnych, w grupie kontrolnej wystąpiła jedna zakrzepica przetoki i jedna protezy. Drożność w trzydziestodniowym okresie obserwacji wyniosła odpowiednio 98,4% i 96,7%. W grupie badanej obserwowano 3 krwawienia pooperacyjne, w grupie kontrolnej jedno. Żadne nie wymagało reoperacji. Stosowanie profilaktyki niedrożności dostępu naczyniowego do hemodializ, z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej, we wczesnym okresie pooperacyjnym, nie ma uzasadnienia.

(NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 213-215)

Heparin and early thrombosis of vascular access for hemodialysis

Native arteriovenous fistula remains the optimal vascular access for hemodialysis. Unfortunately, early failure occurs in nearly 50% of cases. The important role is played by thrombotic complications. The aim of the study was to assess the usefulness of low molecular weight heparin in the prophylaxis of early thrombosis of vascular access. The number of 132 operations of vascular access for hemodialysis were performed on 120 consecutive patients. The study group was composed of 60 patients with LMWH prescribed postoperatively as thrombosis prophylaxis, the control group was composed of 60 patients with no anticoagulative drugs. One thrombosis of av fistula was noted in the study group, one av fistula and one graft were thrombosed in control group. Thirty days patency was 98.4% and 96.7% respectively. There were 3 postoperative bleedings in study group, and only one in control group. Reoperations were not required. Heparin use in prophylaxis of thrombotic complications of vascular access in early postoperative period should not be recommended.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 213-215)

Wstęp

Jednym z najważniejszych czynników warunkujących przeżywalność pacjentów leczonych hemodializami jest odpowiedni dostęp naczyniowy uzyskiwany zwykle poprzez wytworzenie przetoki tętniczo-żyłnej z naczyń własnych, implantację protezy naczyniowej bądź cewnika permanentnego. Pomimo wielu lat doświadczeń w leczeniu za pomocą dializ, problem szybkiego uzyskiwania dobrze funkcjonującego, stabilnego dostępu naczyniowego nadal pozostaje nie do końca rozwiązany, zwłaszcza że populacja obecnie hemodializowanych pacjentów znacznie uległa zmianie. Jest coraz więcej chorych w podeszłym wieku, z cukrzycą powiklaną mikro- i makroangiopatią oraz z zaawansowaną niewydolnością serca [15].

Optymalnym dostępem naczyniowym do hemodializ pozostaje przetoka a-v z naczyń własnych. Niestety obarczona jest dużym odsetkiem niepowodzeń, sięgającym od 10 do 20% [17]. W ostatnich latach liczba ta

ma niestety tendencję wzrostową, sięgającą 50%, co związane jest z wykonywaniem operacji u coraz starszych osób, z zaawansowaną cukrzycą [1].

Przyczynami tych niepowodzeń są nieodpowiednia jakość naczyń oraz zakrzepica. Wpływ pierwszego czynnika można ograniczać odpowiednią kwalifikacją pacjentów do poszczególnych procedur [2]. Zakrzepica we wczesnym trzydziestodniowym okresie po wytworzeniu, wiązana jest z błędem technicznym lub nadkrzepliwością. Od wielu lat ocenie poddawana jest przydatność leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatek. Analizę obu czynników wykonano w jednym badaniu, stwierdzając wadę anatomiczną w 15%, nadkrzepliwść w 42%, obecność obu przyczyn w 19% [12].

Stosowanie heparyny niefrakcjonowanej, a także heparyn drobnocząsteczkowych, jako okołoperacyjnej profilaktyki zakrzepicy ma długą tradycję w chirurgii naczyniowej [13, 25], brakuje jednak randomi-

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Jolanta Małyszko
Klinika Nefrologii i Transplantologii UMB
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl

zowanych badań, które jednoznacznie potwierdziłyby celowość takiego postępowania w przypadku wytwarzania dostępu naczyniowego do hemodializ.

Celem pracy była ocena przydatności stosowania heparyny drobnocząsteczkowej w profilaktyce wczesnej zakrzepicy przetoki tętniczo - żyłnej do hemodializy.

Materiał

Do badania włączono 120 pacjentów leczonych hemodializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Pacjenci, w 4 i 5 stadium ESRD, pozostawali pod opieką 10 stacji dializ i współpracujących poradni nefrologicznych.

Charakterystyka pacjentów w tabeli I.

U większości pacjentów wykonano przedoperacyjną ocenę naczyń badaniem usg doppler. Do zespolenia na przedramieniu kwalifikowano naczynia o średnicy > 2 mm, na ramieniu > 3.5 mm. Operacje wykonywano w znieczuleniu miejscowym, z sedoanalgezą dożylną. W wybranych przypadkach używano lupy operacyjnej, z powiększeniem 2.5x. Naczynia przed zespoleniem przepłukiwano roztworem heparyny. Długość zespolenia na przedramieniu wynosiła 6-8 mm, na ramieniu 4-6 mm. Zespolenia wykonywano nicią monofilamentową 6/0, w przypadku implantacji protezy (GoreTex Stretch Vascular Graft lub Bard Vena-Flo) używano nici PTFE. Podwiązanie widocznych w polu operacyjnym żył dodatkowych dokonywano jednocześnie. W przypadku pojawienia się istotnych żył w okresie pooperacyjnym ich zamknięcie wykonywano po 6-8 tygodniach od pierwszej operacji. Przetoki ramienne - odłokciowe u większości pacjentów wykonywano dwuetapowo, drugi etap - elewację żyły wykonywano po uprzedniej ocenie usg po minimum 4 tygodniach od pierwotnej operacji.

Sześćdziesięciu kolejnych pacjentów miało zalecaną profilaktykę heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyna w dawce 40 mg lub dalteparyna w dawce 5000 j.), niezależnie od przyjmowanych leków przeciwplatekcyjnych z przyczyn kardiologicznych. Następnymi sześćdziesięciu pacjentów, poza jednorazowym przepłukaniem zespolonych naczyń roztworem heparyny nie otrzymywało leczenia przeciwkrzepliwego.

Drożność przetok oceniano badaniem fizykalnym, a w przypadkach wątpliwych badaniami usg doppler w 1. dobie pooperacyjnej (przed wypisaniem do domu), w 8-10. dobie podczas zdejmowania szwów oraz po 30 dniach.

Wszystkie zabiegi wytworzenia przetoki a-v były wykonane przez tego samego chirurga naczyniowego, wykonującego ok. 150 przetok a-v rocznie.

Wyniki

Wykonano łącznie 132 operacje, przetok a-v z naczyń własnych było 110, wszczepiono 10 protez. Ponadto wykonano 12 dodatkowych procedur: 9 elewacji/transpozycji żyły odłokciowej jako 2 etap operacji i 3 podwiązania dużych żył dodatkowych. Dokładne wyszczególnienie zakresów pierwotnych operacji przedstawiono w tabeli II.

Okres obserwacji ukończyło 108 pacjentów, 56 z grupy badanej i 52 z grupy kontrolnej. Pozostali pacjenci, wszyscy w okresie przeddializacyjnym, nie zgłosili się na wizy-

Tabela I
Charakterystyka pacjentów.
Patients characteristics.

	Grupa z heparyną	Grupa bez heparyny
Wiek	61,04 ± 11.4	59,82 ± 13.7
Płeć męska	34 (57%)	33 (55%)
BMI > 30	7 (12%)	8 (14%)
Cukrzyca	16 (27%)	15 (25%)
Nadciśnienie	60 (100%)	60 (100%)
Niewydolność krążenia (NYHA III i IV)	3 (5%)	4 (7%)
Predializa	24 (40%)	22 (37%)
Przyjmowane leki		
Przeciwplatekowe	12 (20%)	13 (22%)
ACEI	17 (29%)	19 (32%)

Tabela II
Rodzaje wykonywanych operacji.
Types of procedures.

	Heparyna	Bez heparyny
Przetoka av na przedramieniu	34 (57%)	37 (62%)
W tym pierwszorazowa	34 (64%)	35(70%)
Przetoka av na ramieniu	20 (34%)	19 (32%)
W tym pierwszorazowa	17(32%)	14 (28%)
Proteza	6 (10%)	4 (7%)
W tym pierwszorazowa	2 (4%)	1 (2%)
Razem przetok /	60 /	60 /
W tym pierwszorazowe/	53/	50/

tę kontrolną.

Krwawienie z rany pooperacyjnej wystąpiło u 3 pacjentów z grupy leczonej heparyną, w tym 1 było związane z zabiegiem hemodializy. Odnotowano 1 krwawienie w grupie kontrolnej. Żaden pacjent nie wymagał reoperacji. Wykonano jedną punkcję zbiornika chłonki w okolicy rany.

Jedna przetoka w grupie otrzymującej heparynę zakrzepła w ciągu 8 dni od operacji, jedna w grupie kontrolnej, jedna proteza w grupie kontrolnej zakrzepła w ciągu 30 dni. Dwa przypadki dotyczyły pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadzie. Drożność w trzydziestodniowym okresie obserwacji wyniosła odpowiednio 98,4% i 96,7%.

Dyskusja

W ostatnich latach pojawiły się prace oceniające wpływ różnych schematów farmakoterapii na odległą drożność dostępu naczyniowego [19]. Natomiast dane dotyczące wczesnej drożności są nieliczne i kontrowersyjne [20].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania heparyny niefrakcjonowanej i drobnocząsteczkowej w zmniejszeniu ilości zakrzepicy przetok a-v zwłaszcza wczesnych badano od wielu lat. Wykazano korzystny wpływ heparyny w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym na poprawienie drożności przetok [8].

Ujawniono szereg czynników powodujących tak poważny, bo sięgający 28-53% odsetek wczesnych niepowodzeń operacji dostępu naczyniowego [2]. Wśród nich ważne miejsce zajmuje nadkrzepliwłość. Dokładne badania układu krzepnięcia u pacjentów

z zakrzepicą przetok ujawniają istotne zaburzenia, szczególnie wyraźne w grupie chorych z niewydolnością nerek. Stwierdzano obecność przeciwciał antykaroliolipinowych u 58%, antykoagulantu toczniowego u 14%-50%, zwiększone stężenie homocysteiny u 80%, niedobór antytrombiny, białek C i S u kilkunastu procent, podobnie zwiększone stężenie czynnika VIII [12]. W przypadku stwierdzenia nadkrzepliwości włączano warfarynę z docelowym poziomem INR 2.7-3.0, enoksaparynę lub heparynę niefrakcjonowaną. Uzyskano poprawę drożności dostępu, odnotowano jednak zwiększone występowanie powikłań krwotocznych [16].

Rutynowe wykonywanie dokładnych badań układu krzepnięcia jest niewątpliwie trudne z uwagi na wysoki koszt. Natomiast zwiększony poziom fibrynogenu w osoczu, jako niezależnego czynnika ryzyka był związany z niższą przeżywalnością dostępu naczyniowego tylko w jednym badaniu, w innym nie potwierdzono jego niekorzystnego wpływu [4, 23].

Wątpliwości budzi bezpieczeństwo stosowania heparyn drobnocząsteczkowych, wydalanych przez nerki. W wielu badaniach wykazano zwiększone ryzyko krwawień, w związku z tym zalecana jest niska dawka leku, np. 40 mg enoksaparyny dziennie [9, 22]. W niedawno przeprowadzonych badaniach obserwowano jedynie nieznacznie zwiększoną częstość krwawień, podkreślając korzyści ze stosowania empirycznie dobranych dawek na zmniejszenie zakrzepicy dostępu naczyniowego [21].

Role doustnych antykoagulantów jest

dyskusyjna, w niektórych badaniach warfaryna zwiększała odsetek zakrzepic przetok, co ma wynikać z hamowania syntezy inhibitorów krzepnięcia - białek C i S [18].

Wśród leków przeciwkrzepliwych mogących wpłynąć na drożność przetok badaniom poddano również żel heparynowy, stosowany na skórę wzdłuż przebiegu żyły, wykazując jego skuteczność i bezpieczeństwo. Grupa w której stosowano to leczenie miała zmniejszone ryzyko utraty drożności przetoki o 16.7% w przeciągu 3 miesięcy oraz 22.2% w okresie 6 miesięcy [24]. Podobne korzystne wyniki uzyskano stosując maść z hirudyną [14].

W ostatnich latach intensywnie badano różne strategie leczenia przeciwkrzepliwego. W randomizowanych wieloośrodkowych badaniach wykazano zmniejszenie wczesnych zakrzepic przetok w okresie 30 dni, u pacjentów otrzymujących kłopidogrel [5].

Podnoszony jest też element potencjalnego wpływu leków przeciwkrzepliwych na hiperplazję i późną zakrzepicę przetok. W badaniach eksperymentalnych ASA nasila tworzenie zwężenia w zespoleniu żyły z protezą [10], podczas gdy dipyridamol ma je hamować [11]. Ten niekorzystny wpływ ASA nie został potwierdzony w innych badaniach, jego używanie jest szeroko rekomendowane w profilaktyce zakrzepicy po wszczęciu protez [3].

Leczenie dipyridamolem i ASA wykazało istotną poprawę drożności protez wszczepionych do celów hemodializy [7]. Pomimo dużej liczby wczesnych zakrzepic w ciągu pierwszego roku, sięgającej w grupie badanej i grupie placebo aż 80%, skumulowana drożność dostępu naczyniowego była zwiększona dzięki rutynowemu wykonywaniu angiografii i stosowaniu angioplastyki przy zwężeniu przekraczającym 50%. Korzystny efekt włączonej farmakoterapii został ponownie przypisany nie tylko bezpośredniemu działaniu przeciwkrzepliwemu, ale również antyproliferacyjnej aktywności dipyridamolu. Zalety stosowania samego kwasu acetylosalicylowego, w nietypowych dawkach od 12 do 800 mg/d potwierdzono ponownie w kolejnej analizie wyników wspomnianego badania [6].

Antyproliferacyjny wpływ heparyny niefrakcjonowanej i drobnocząsteczkowej na późną drożność przetok a-v i protez, sugerowany w kilku pracach [21], jest niejednoznaczny, gdyż praktycznie wszyscy pacjenci otrzymują heparynę (UFH lub LMWH) podczas hemodializy.

Ograniczeniem naszego badania wydaje się może nieduża liczba badanych. Z drugiej strony, podobne badania wykonywano na zbliżonych lub mniejszych grupach pacjentów. Istnieje jedynie kilka wieloośro-

kowych randomizowanych badań, sprawdzających wpływ leków przeciwkrzepliwych i przeciwkrzepliwych na drożność przetok. Wyniki uzyskane w pracy jednoznacznie negują celowość zwiększania grupy pacjentów otrzymującej heparynę. Z pewnością wartość odnotowania będzie sprawdzenie wpływu ASA w dawce typowej 75 mg/d, przyjmowanego ze wskazań kardiologicznych, na późną drożność dostępu naczyniowego, po dokonaniu analizy na większej grupie naszych pacjentów.

Bezspornie znaczenie dla wyników ma fakt, że ocena przedoperacyjna, kwalifikacja do operacji oraz sama operacja wykonywane były w każdym przypadku przez tego samego chirurga. Pozwoliło to porównać wpływ pozostałych zmiennych w sposób jednoznaczny.

Wnioski

Stosowanie profilaktyki niedrożności dostępu naczyniowego do hemodializ, z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej, we wczesnym okresie pooperacyjnym, nie wykazuje uzasadnienia. Również leki przeciwkrzepliwkowe nie wykazują przewagi we wczesnym okresie po wytworzeniu przetoki. Należy sądzić, że ich efekt w długotrwałej obserwacji wynika raczej z dodatkowego działania antyproliferacyjnego.

Piśmiennictwo

1. **Allon M., Robbin M.L.:** Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int.* 2002, 62, 1109.
2. **Asif A., Roy-Chaudhury P., Beathard G.A.:** Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 332.
3. **Collaboration Antiplatelet Trialists:** Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Brit. Med. J.* 1994, 308, 159.
4. **De Marchi S., Falletti E., Giacomello R. et al.:** Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, 7, 1169.
5. **Dember L.M., Beck G.J., Allon M. et al.:** Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 299, 2164.
6. **Dixon B.S., Beck G.J., Dember L.M. et al.:** Use of aspirin associates with longer primary patency of hemodialysis grafts. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 22, 773.
7. **Dixon B.S., Beck G.J., Vazquez M.A. et al.:** Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, 2191.
8. **Flye M.W., Mundinger G.H., Jr., Schulz S.C. et al.:** Successful creation of arteriovenous fistulas in nonuremic patients with heparin and aspirin therapy. *Am. J. Surg.* 1981, 142, 759.
9. **Gerlach A.T., Pickworth K.K., Seth S.K. et al.:** Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Phar-*

macotherapy 2000, 20, 771.

10. **Harvey R., Bredenberg C.E., Couper L., Himmelfarb J.:** Aspirin enhances platelet-derived growth factor-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *J. Vasc. Surg.* 1997, 25, 689.
11. **Himmelfarb J., Couper L.:** Dipyridamole inhibits PDGF- and bFGF-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *Kidney Int.* 1997, 52, 1671.
12. **LeSar C.J., Merrick H.W., Smith M.R.:** Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic hemodialysis vascular access. *J. Am. Coll. Surg.* 1999, 189, 73.
13. **Lindblad B., Wakefield T.W., Stanley T.J. et al.:** Pharmacological prophylaxis against postoperative graft occlusion after peripheral vascular surgery: a world-wide survey. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1995, 9, 267.
14. **Minar E., Zazgornik J.:** Local hirudin application--an aid in preventing occlusion of an arteriovenous fistula in dialysis patients? *Klin. Wochenschr.* 1985, 63, 190.
15. **Monroy-Cuadros M., Yilmaz S., Salazar-Banuelos A., Doig C.:** Risk factors associated with patency loss of hemodialysis vascular access within 6 months. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 1787.
16. **O'Shea S., I., Lawson J.H., Reddan D. et al.:** Hypercoagulable states and antithrombotic strategies in recurrent vascular access site thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2003, 38, 541.
17. **Rooijens P.P., Tordoir J.H., Stijnen T. et al.:** Radiocephalic wrist arteriovenous fistula for hemodialysis: meta-analysis indicates a high primary failure rate. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004, 28, 583.
18. **Saran R., Dykstra D.M., Wolfe R.A. et al.:** Association between vascular access failure and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 1255.
19. **Schild A.F.:** Maintaining vascular access: the management of hemodialysis arteriovenous grafts. *J. Vasc. Access.* 2010, 11, 92.
20. **Sharathkumar A., Hirschi R., Pipe S. et al.:** Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *J. Vasc. Access.* 2007, 8, 235.
21. **Shavit L., Lifschitz M., Lee S., Slotki I.:** Use of enoxaparin to diminish the incidence of vascular access stenosis/thrombosis in chronic hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2011, 43, 499.
22. **Shullo M.A., Rose M.L., Vivas C. et al.:** Hemorrhagic complications of enoxaparin and aspirin in patients with kidney transplants. *Pharmacotherapy* 2002, 22, 184.
23. **Song I.S., Yang W.S., Kim S.B. et al.:** Association of plasma fibrinogen concentration with vascular access failure in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 137.
24. **Stuard S., Belcaro G., Dugall M. et al.:** Patency of arteriovenous fistula for dialysis improve with topical spraygel heparin. *Panminerva Med.* 2010, 52, 33.
25. **Wakefield T.W., Lindblad B., Stanley T.J. et al.:** Heparin and protamine use in peripheral vascular surgery: a comparison between surgeons of the Society for Vascular Surgery and the European Society for Vascular Surgery. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1994, 8, 193.