

Heparyny jako antykoagulanty w czasie hemodializy

Błony dializacyjne i linie krwi aktywują krzepnięcie krwi i w związku z tym warunkiem bezpiecznej i efektywnej hemodializy jest odpowiednia antykoagulacja. Mimo pojawienia się dużej ilości nowych leków hamujących krzepnięcie nadal powszechnie stosowane są heparyny. Mimo teoretycznych przesłanek w chwili obecnej nie ma przekonujących dowodów o wyższości heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) nad heparyną niefrakcjonowaną (UFH) stosowanych jako antykoagulanty w czasie hemodializy, natomiast UFH jest tańsza. Artykuł omawia zastosowanie heparyn w hemodializoterapii.

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 128-132)

Heparins as anticoagulants for hemodialysis

Dialysis membranes and lines activate coagulation cascade and therefore to provide safe and effective dialysis, appropriate anticoagulation must be applied. In spite of availability of new anticoagulants heparins still remain main agents used for anticoagulation during hemodialysis. Although low-molecular-weight heparins (LMWHs) have a number of potential advantages over unfractionated heparin (UF heparin), there is no compelling evidence for significant difference in terms of bleeding or thrombosis in HD. This paper reviews use of heparins in hemodialysis.

(NEPROL. DIAL. POL. 2014, 18, 128-132)

W trakcie hemodializy (HD) skład jednego roztworu (osocza) ulega zmianie na skutek kontaktu z innym roztworem (płyn dializacyjny), do którego dochodzi za pośrednictwem błony półprzepuszczalnej. Kontakt krwi z błoną półprzepuszczalną i układem drenów doprowadzających i odprowadzających krew do dializatora powoduje aktywację krzepnięcia krwi. W związku z tym warunkiem umożliwiającym wykonywanie hemodializy jest efektywne zapobieganie krzepnięciu krwi. Mimo wprowadzenia w ostatnim czasie szeregu nowych antykoagulantów w hemodializoterapii nadal zasadniczą rolę stosowane są heparyny.

Aktywacja układu krzepnięcia w czasie hemodializy

Głównym mechanizmem aktywacji krzepnięcia w czasie HD jest szlak zewnątrzpodrodny. Przepływ krwi w czasie HD jest turbulentny i występują duże siły ścinające. Oba te czynniki mogą bezpośrednio aktywować płytki krwi [1,2]. Za pośrednictwem receptorów GPIIb/IIIa wiążą się one z fibrynogenem, który uległ adherencji do powierzchni tworzyw sztucznych z których zbudowany jest dializator i linie krwi. Następnie może dochodzić do sekrecji ich zawartości, agregacji, uwalniania fragmentów błon komórkowych (mikrocząsteczek) i aktywacji kaskady krzepnięcia. Aktywacja krzepnięcia odbywa się najbardziej efektywnie na powierzchni aktywowanych płytek w obecności obecnych tam fosfolipidów [3].

Podczas kontaktu krwi z błoną dializacyjną pobudzane są także neutrofile i monocyty. Fragmenty ich błon komórkowych (*blebs*) są źródłem czynnika tkankowego (TF - *tissue factor*) i inicjują zewnątrzpodrodnią drogę krzepnięcia [4]. W czasie hemodializy powstają również agregaty płytek z leukocytami [5,6]. Jest to efekt, przynajmniej częściowo, zależny od błony

dializacyjnej [7]. Ta koagregacja również powoduje aktywację obu rodzajów komórek i następującą ekspresją TF przez granulocyty i monocyty [8].

Wewnątrzpodrodna droga krzepnięcia, która aktywowana jest przez kontakt czynnika XII z powierzchniami obcymi, odgrywa mniejszą rolę niż powszechnie uważano. Jej udział wykazano tylko w przypadku błony dializacyjnej AN69 [9].

Czynnikami usposabiającymi do wykrzepiania w trakcie HD są:

- wolny, turbulentny przepływ krwi (szczególnie w odpowietrzaczu, gdzie dodatkowo dochodzi do jej kontaktu z powietrzem)
- wysoki hematokryt i czynniki do tego wiodące (np. wysoka ultrafiltracja)
- recyrkulacja w przetoce tętniczo-żylnej lub cewniku
- podawanie w trakcie hemodializy krwi, produktów krwiopochodnych lub emulsji lipidowych

Budowa i działanie heparyn

Heparyna niefrakcjonowana

W zależności od masy cząsteczkowej heparyny dzielone są na niefrakcjonowane (*unfractionated heparin* - UHF) i drobnocząsteczkowe (*low molecular weight heparin* - LMWH). UHF jest mieszaniną polimerów ujemnie naładowanych glikozaminoglikanów, złożonych z powtarzających się podjednostek dwucukrowych. Najczęstsza (75-85% w zależności od tkanki i zwierzęcia z których izolowana jest heparyna) z nich jest zbudowana z N-siarczanu-6-O-siarczanu-D-glukoaminy i kwasu L-iduronowego. Masa cząsteczkowa UHF waha się zwykle w granicach 3 - 30 kDa, a preparatów komercyjnych od 12 do 15 kDa [10]. Około 30% cząsteczek heparyny posiada sekwencję pentasacharydową odpowiedzialną za wiązanie z antytrombiną (AT), dawniej

Andrzej RYDZEWSKI^{1,2}
Alicja RYDZEWSKA-ROSOŁOWSKA³

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Transplantologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW, Warszawa
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. Andrzej Rydzewski

²Instytut Fizjoterapii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

³I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. Beata Naumnik

Słowa kluczowe:

- hemodializa
- antykoagulacja
- heparyna niefrakcjonowana
- heparyny niskocząsteczkowe
- praca pogładowa

Key words:

- hemodialysis
- anticoagulation
- unfractionated heparin
- low-molecular weight heparin
- review

Adres do korespondencji:

Andrzej Rydzewski
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Transplantologii,
Centralny Szpital Kliniczny MSW,
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
Telefon: 22 5081200
Fax: 22 5081218
e-mail: arydzew@ujk.edu.pl

nazywaną antytrombiną III. Kompleks heparyna/AT bardzo przyspiesza (1000-4000 razy) działanie tej ostatniej polegające na inaktywacji trombiny i czynnika Xa, a także w mniejszym stopniu czynników IXa, XIa i XIIa [10]. Do inaktywacji trombiny wymagane jest wiązanie heparynu jednocześnie z cząsteczką AT i trombiny. Zdolność taką mają tylko cząsteczki zawierające >18 reszt cukrowych. Do inaktywacji czynnika Xa wymagane jest tylko wiązanie heparynu z AT i w związku z tym równieź cząsteczki krótsze (o mniejszej masie cząsteczkowej) mają zdolność do przyspieszania tej reakcji [10]. Cząsteczki heparynu nie posiadające specyficznego pentasacharydu mają minimalne działanie antykoagulacyjne gdy podawana jest ona w dawkach terapeutycznych. W dawkach wyższych heparyna może wiązać się (niezależnie od pentasacharydu) z kofaktorem heparynu II (HCII) przyspieszając inaktywację trombiny przez HCII [11].

UFH otrzymywane są z jelit świnii i płuc i jelit bydłych. O ile dwie pierwsze są podobne do siebie to ta ostatnia charakteryzuje się mniejszą aktywnością antykoagulacyjną (w przeliczeniu na masę), działa głównie na drodze czynnika Xa i ma węższe "okno terapeutyczne" (antykoagulacja i wywoływanie krwawień), a także różni się pod względem neutralizacji przez protaminę [12].

Heparyny drobnocząsteczkowe

LMWH są otrzymywane na drodze depolimeryzacji chemicznej lub enzymatycznej UHF i mają masę cząsteczkową od 2000 do 9000 D, najczęściej 4000-5000 D co odpowiada około 15 resztom sacharydowym [10].

Inne działania heparyn

Oprócz działania antykoagulacyjnego heparyny hamują proliferację komórek mięśniówki naczyń [13] i tworzenie osteoblastów i aktywują osteoklasty [14].

Farmakokinetyka

Różne preparaty UFH wykazują dużą zmienność składu i w związku z tym zmienność farmakokinetykę. Działanie UFH występuje szybko (około 3 do 5 min po podaniu dożylnym), a jej okres półtrwania u osób hemodializowanych wynosi od 0,5 do 2 godzin [15]. Według Brunet i wsp. końcowy okres półtrwania (po zaprzestaniu infuzji w czasie hemodializy) wynosi 54 minuty, a aktywność anty-Xa o wartości 0,1 IU/ml po 15, 60, 105, lub 120 minutach od końca 4 godzinowego zabiegu HD w trakcie którego stosowano 1, 2, 3, lub 4 godzinny wlew UHF w sumarycznej dawce 50 IU/kg m.c. [16]. Jednak niektóre badania sugerują, że u części pacjentów przewlekle hemodializowanych we krwi mogą utrzymywać się wykrywalne poziomy UHF przez znacznie dłuższy czas, co sugeruje weryfikację laboratoryjną w przypadku krwawienia [17].

UHF jest metabolizowana przez heparynazy wątrobową i śródłonkową [10]. W związku z silnym ładunkiem elektrycznym UHF wiąże się niespecyficznie ze śródłonkiem, leukocytami, białkami krwi, a także może wiązać się z błoną dializacyjną i drenami [15].

LMWH mają znacznie bardziej przewidywalny efekt antykoagulacyjny, głównie

w związku ze zmniejszonym wiązaniem z białkami. Zestawienie właściwości LMWH dostępnych w Polsce jest podane w tabeli I [18-20].

Dawkowanie

W praktyce nie ma jednego standardu dawkowania UFH, a większość ośrodków stosuje własne empirycznie ustalone sposoby, zwykle dobrane dla danego pacjenta. Najczęściej na początku HD podawany jest bolus 25–30 IU/kg UFH po którym powinno się przepłukać igłę roztworem 0,9% NaCl (w celu zapewnienia, że cała dawka heparynu znajdzie się w krwioobiegu), odczekać 3-5 minut, a następnie wlew ciągiły z szybkością 1500–2000 IU/h lub bolus/powtarzane bolusy [21].

W przypadku tej drugiej metody po 1 godz. kontroluje się ACT i jeżeli jest on krótszy niż 150% wartości wyjściowej dodaje się 1000-2000 j.m. UFH i powtarza oznaczenie ACT. Ta metoda dawkowania prowadzi do naprzemiennych okresów nadmiernej i niedostatecznej antykoagulacji.

Podawania UFH zaprzestaje się zwykle 30-60 min przed końcem dializy tak aby ACT z końcem HD wynosiło 140% wartości wyjściowej w przypadku stosowania przetoki, lub z końcem dializy w przypadku stosowania cewnika do dializ. [15,21].

Na podstawie metod modelowania farmakodynamicznego opracowano wzory pozwalające na wyliczenie dawek heparynu w czasie dializy:

$$Dawka\ początkowa\ (IU) = 1600 + 10 \times$$

$$(masa\ ciała - 76) - 300 \times Fd - 100 \times Fs$$

$$Szybkość\ wlewu = 1750\ (IU/godz)$$

gdzie Fd = 1 jeżeli pacjent ma cukrzycę, a jeżeli nie Fd = 0

i Fs = 1 jeżeli pacjent jest palaczem, a jeżeli nie Fs = 0.

Dawki wyliczane w ten sposób były następnie dostosowywane indywidualnie na podstawie aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT *activated clotting time*). Zwykle po 3 hemodializach uzyskiwano optymalizację dawkowania co zmniejszało wykrzepianie w dializatorze i pozwalało na dłuższą jego reutilizację [22].

European Best-Practice Guidelines for Hemodialysis z 2002 r. zaleca podanie 50 j.m. UHF/kg m.c. w bolusie przez linię tętniczą, a następnie dawki podtrzymujące 800–1500 j.m./godz. w ciągłej infuzji [23].

Typowe dawki LMWH stosowanych w Polsce przedstawione są w tabeli I.

Rzadko występującym stanem jest oporność na heparynę, definiowana jako konieczność stosowania niezwykle dużych (>35000 j.m. na dobę, nie licząc wstępnego bolusa) w celu uzyskania odpowiedzi antykoagulacyjnej (APTT, ACT). Możliwe przyczyny to: zwiększone stężenie białek wiążących heparynę we krwi, niedobór an-

tytrombiny, bardzo podwyższone stężenia fibrynogenu i czynnika VIII i niektóre leki (np. aprotynina).

Monitorowanie

Większość ośrodków nie monitoruje rutynowo, za pomocą parametrów laboratoryjnych, antykoagulacji w czasie HD, a ogranicza się jedynie do obserwacji wzrokowej występowania skrzepów w dializatorze i odpowietrzacza.

Jeżeli zachodzi potrzeba monitorowania laboratoryjnego w przypadku stosowania UFH stosować można aktywowany czas krzepnięcia (ACT - *activated clotting time*) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji krwi pełnej (WBPTT - *whole blood partial thromboplastin time*).

Oba mogą być wykonywane przy łóżku chorego. Zasada ACT polega na dodaniu do kuwety z krwią, aktywatora wewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia (ziemia okrzemkowa, kaolin, kulki szklane, kwas elagowy) i pomiarze czasu krzepnięcia w dedykowanym do tego urządzeniu. Czas ten powinien być dłuższy o 50%-80% (200-250 sek) od wartości wyjściowej (zwykle 120-150 sek., zależnie od stosowanego urządzenia), lecz nie być dłuższy niż 180% wartości średniej dla danej stacji dializ [21-23]. ACT i WBPTT wydłużają się proporcjonalnie do stężenia heparynu we krwi i mimo, że WBPTT jest krótszy (norma 60-85 sek), to wydłużenie ACT i WBPTT wyrażone w procentach pod wpływem heparynu jest takie samo.

Czasy kaolinowo-kefalinowy (APTT - *activated partial thromboplastin time*) i czas krzepnięcia krwi pełnej wg Lee-Whita nie są zazwyczaj stosowane w praktyce do monitorowania leczenia UFH, ze względu na długi czas oczekiwania na rezultat, konieczność wykonywania w laboratorium i słabą standaryzację.

Do monitorowania antykoagulacji LMWH stosuje się pomiar aktywności anty-Xa. Należy pamiętać, że testy różnych producentów mogą dawać rozbieżne wyniki. Oznaczenia za pomocą testów zawierających antytrombinę mogą dawać wyniki słabo korelujące z efektem biologicznym [24]. Po wprowadzeniu LMWH do użycia zalecano wartości docelowe anty-Xa w zakresie 0,4-0,6 IU/ml, chociaż obecnie uznaje się, że zakres 0,2-0,4 IU/ml jest wystarczający [25]. Większość ośrodków stosujących LMWH nie monitoruje jednak aktywności anty-Xa ze względu na długi czas oczekiwania na wynik, niewielką dostępność i problemy ze standaryzacją.

Neutralizacja działania/Leczenie krwawień

Działanie UFH jest szybko neutralizowane przez dożylne podanie siarczanu protaminy, zasadowego białka które tworzy

Tabela I

Porównanie właściwości heparyn drobnocząsteczkowych używanych w Polsce.

Comparison of low-molecular-weight heparins (LMWH) used in Poland.

LMWH	Średnia masa cząsteczkowa (kD)	anty-Xa/IIa	t _{1/2} (h) po podaniu i.v. u osób leczonych HD	Typowa dawka w czasie HD
Dalteparyna	6,0	2,7:1	1,76 ± 0,61	≈60 IU/kg m.c.
Enoksaparyna	4,2	2,7-4,0:1	≈13,9	≈60 IU/kg m.c.
Nadroparyna	4,5	3,5:1	3,6±0,9	60-80 IU/kg m.c.

stabilny związek z UHF. 1 mg siarczanu protaminy neutralizuje około 100 j UHF. Przy wyliczaniu dawki siarczanu protaminy należy brać pod uwagę ilość heparyny podaną w czasie poprzedzających 2-3 godzin [10]. Osoby przyjmujące insuliny zawierające protaminę (n.p. Humalog Mix, NovoMix), uczulone na ryby i po przebytej wazektomii narażone są na większe ryzyko reakcji uczuleniowych po siarczanie protaminy [26].

W przypadku LMWH nie ma sprawdzonego sposobu odwracania działania antykoagulacyjnego. Siarczan protaminy neutralizuje działanie anty-IIa, lecz tylko częściowo anty-Xa. Jedną z sugerowanych metod jest podanie 1 mg siarczanu protaminy (maksymalnie 50 mg) na 100 j anty-Xa i powtórzenie dawki 0,5 mg na 100 j anty-Xa LMWH jeżeli krwawienie utrzymuje się [10].

W sytuacjach zagrożenia życia można rozważyć podawanie rekombinowanego czynnika VIIa [27].

Porównanie UFH i LMWH i ich działań ubocznych

Do zalet UFH należą bezpieczeństwo stosowania, niski koszt i szybkie ustępowanie efektu antykoagulacyjnego po zaprzestaniu podawania. Jednocześnie ta ostatnia cecha może być traktowana jako wada ponieważ wymaga ona stałej infuzji lub podawania powtarzanych dawek. Niekiedy stosowanie UHF wymaga monitorowania laboratoryjnego (patrz niżej) co wymaga dużego nakładu pracy personelu.

LMWH nie wymagają monitorowania i podawane są wygodnie w jednej iniekcji, lecz w związku z długim okresem półtrwania mogą powodować odległe ryzyko krwawienia (do 10-15 godzin po dializie) i nie ma łatwego sposobu neutralizacji ich działania. Donoszono, że po ich zastosowaniu rzadziej występuje wykrzepianie w dializatorze, poprawia się dializans mocznika i krótszy jest czas wymagany do ucisku igieł dializacyjnych [25], ale prace te wymagają potwierdzenia.

Zarówno UHF jak i LMWH mogą wywoływać małopłytkowość typu II (HIT type 2- *heparin induced thrombocytopenia*), jednak częstość występowania po LMWH jest mniejsza [28, 29], obie również mogą wywoływać reakcje alergiczne [30].

Heparyny drobnocząsteczkowe wykazują znacznie mniejsze niespecyficzne wiązanie ze białkami osocza, makrofagami i płytkami krwi i co tłumaczy ich przewidywalny efekt antykoagulacyjny, dłuższy okres półtrwania i rzadsze występowanie HIT [29]. Ponadto LMWH słabiej wiążą się z osteoblastami niż UFH i w związku z tym mniej aktywują osteoklasty przez co wydają się słabiej wpływać na zmniejszenie gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD) u osób niedializowanych [14,31].

Najczęstszym działaniem ubocznym heparyn są krwawienia. Przy zastosowaniu rutynowej heparynizacji częstość krwawień w grupie wysokiego ryzyka wynosi 25-50%. Czynniki ryzyka to świeżo przebyte zabieg operacyjny, choroby przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i dwunastnicy, angiodysplazje, zapalenie błony śluzowej żołądka), zapalenie osierdzia i retinopatia cukrzycowa [10].

Trombocytopenia po heparynie (HIT - heparin induced thrombocytopenia) typu 1

występuje z częstością 10-20%, pojawia się najczęściej w 2-3 dniu od wdrożenia terapii heparyną, ma niewielkie nasilenie (liczba płytek najczęściej wynosi około $100 \times 10^9/L$) ustępuje po około 4 dniach (mimo stosowania heparyny) i jest spowodowana bezpośrednim oddziaływaniem między heparyną a płytkami, a nie mechanizmem immunologicznym. Mija samoistnie (również wtedy gdy kontynuowane jest podawanie heparyny), nie ma praktycznego znaczenia klinicznego i wymaga tylko obserwacji.

HIT typu II (reakcja nadwrażliwości typu II) występuje z częstością 2-3%, zwykle w 4-10 dobie leczenia i spowodowana jest powstawaniem przeciwciał (Ab) skierowanych przeciwko kompleksom czynnik płytkowy 4 (PF4) heparyna [32]. Kompleksy PF4-heparyna-Ab wiążą się z płytkami krwi powodując ich aktywację i agregację. Kompleksy te aktywować mogą również monocytu i komórki śródbłonna, co wiedzie do stanu nadkrzepliwości, w związku z czym w obrazie klinicznym pojawiają się powikłania zakrzepowe jak n.p. martwica skóry, martwica dystalnych części ciała, zawały narządów wewnętrznych. Ponadto czasami występują reakcje anafilaksji [29, 33]. Liczba płytek krwi obniża się najczęściej poniżej $100 \times 10^9/L$ i normalizuje tylko po odstawieniu heparyny.

W diagnostyce przydatny jest system punktacji 4Ts [34]. Potwierdzenie rozpoznania wymaga oznaczenia przeciwciał przeciwko kompleksom PF4/heparyna, lub wykonania testu uwalniania serotoniny czy też agregacji płytek krwi indukowanej heparyną. Należy też pamiętać o bardzo rzadkich przypadkach zespołu identycznego do HIT typu II ale bez poprzedzającego wywiadu podawania heparyny.

U 2,8-12% chorych przewlekłe hemodializowanych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko kompleksom PF4-heparyna, częściej u osób otrzymujących bydlęcą UFH w porównaniu do LMWH oraz u po przebytych zabiegach kardiochirurgicznych, naczyniowych i ortopedycznych [33, 35]. Częstość HIT II u chorych hemodializowanych jest jednak mniejsza niż częstość występowania przeciwciał przeciwko PF4 i wynosi 0,27-3,9% [36, 37]. U pacjenta hemodializowanego u którego wystąpiła HIT II, można podjąć próbę ponownego podawania heparyny w momencie gdy z krwi znikną przeciwciała przeciwko PF4/heparynie, w międzyczasie stosując bezpośredni inhibitor czynników krzepnięcia (jak np. argatroban) [38].

Do innych działań ubocznych heparyny należą:

- Dyslipidemia. Heparyna aktywuje lipazę lipoproteinową i zwiększa stężenie triacylogliceroli. Ponadto może obniżyć stężenie cholesterolu HDL. Działania te są szczególnie widoczne u osób leczonych HD z hipertriglicerydemią. Zastosowanie LMWH powoduje poprawę zaburzeń lipidowych [20].

- Martwica skóry jest powikłaniem rzadkim, lecz obciążonym złym rokowaniem [39]. Występuje zwykle po podaniu podskórnym, ale również po dożylnym, także w miejscach odległych od wkłucia, od 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i jej mechanizm nie

jest do końca wyjaśniony [30].

- W latach 2007-2008 zaobserwowano wzrost częstości reakcji nadwrażliwości na heparynę w USA i Niemczech, objawiających się spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, nudnościami i dusznością występującymi w ciągu 30 min. od podania UHF. Okazało się, że przyczyną było zanieczyszczenie preparatów UHF siarczanem chondroityny, a zjawisko to związane jest ze zwiększoną produkcją bradykininy i C5a [40]

- Osteoporoz (patrz wyżej)

- Łysienie

- Świąd

- Hiperkaliemia [10] której mechanizm polega na hamowaniu syntezy aldosteronu. Hiperkaliemia jest niewielka i nie ma większego znaczenia praktycznego. Jej nasilenie wydaje się być mniejsze po LMWH.

Mimo teoretycznych przesłanek wskazujących na przewagę LMWH nie wykazano definitywnie, aby wywoływały mniej krwawień lub zmniejszyły częstość wykrzepiania w dializatorze czy też drenach [41]. Znajduje to odzwierciedlenie w zaleceniach *Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI)* z 2005 r. i *UK Renal Association* z 2009 r., które traktują UFH i LMWH równorzędnie [42,43]. Natomiast zalecenia *European Best Practice Guidelines for Hemodialysis* uznają wyższość LMWH [23]. LMWH nie są formalnie zaaprobowane przez FDA do stosowania w czasie hemodializy.

Antykoagulacja podczas HD u chorych z podwyższonym ryzykiem krwawienia

Typowymi sytuacjami klinicznymi w których występuje duże ryzyko krwawienia są: wczesny okres po zabiegu operacyjnym (szczególnie transplantacja nerki i/lub nerki i trzustki, zabiegi neurochirurgiczne, okulistyczne, kardiochirurgiczne i naczyniowe) aktywne krwawienia (szczególnie ośrodkowy układ nerwowy i przewód pokarmowy), skazy krwotoczne. W sytuacji podwyższonego ryzyka krwawienia do dyspozycji są następujące techniki:

1. Zmniejszenie dawki heparyny (minimalna heparynizacja).

2. HD bez heparynizacji z częstym płukaniem dializatora.

3. HD z zastosowaniem dializatora z błoną dializacyjną opłaszczoną heparyną

4. Regionalna antykoagulacja cytrynianowa.

5. HD z zastosowaniem dializatora z błoną dializacyjną opłaszczoną heparyną i regionalną antykoagulacją cytrynianową.

6. Zastosowanie alternatywnych antykoagulantów.

Zmniejszenie dawki heparyny - można zastosować u chorych z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem krwawienia. Sposób ten wymaga monitorowania laboratoryjnego. Wartością docelową jest wydłużenie ACT o 40% w stosunku do wartości wyjściowej (lecz nie więcej niż 140% średniej wartości dla pacjentów danej stacji dializ). Podaje się bolus wstępny 750 j.m., a następnie wlew ciągły z szybkością 600 j.m/godz. monitorując ACT co 30 min. i dostosowując odpowiednio dawkę UFH. Alternatywnie podaje się wstępnie 1000 j.m. UFH a na-

stępnie bolusy po 500 j.m. tak aby utrzymać pożądane wartości ACT [44].

Dializę bez heparyny - wykonuje się przepłukując układ co 15-30 minut 100-300 ml 0,9% NaCl. Wstępnie można przepłukać dializator i linię krwi solą fizjologiczną z dodatkiem 1000 j. UFH. Należy zwrócić uwagę na staranne odpowietrzenie układu krwi przed zabiegiem. Mimo tego objawy wykrzepiania mogą wystąpić w około 11% zabiegów HD [21]. Natomiast około 50% zabiegów udaje się ukończyć bez potrzeby ich skracania, czy wymiany drenów, dializatora lub dodatkowego płukania układu krwi [45].

Antykoagulacja regionalna z zastosowaniem cytrynianu polega na podawaniu roztworu zawierającego cytrynianu do linii tętniczej co powoduje chelatowanie jonów wapnia i magnezu i usuwanie ich do płynu dializacyjnego. Obniżenie stężenia wapnia powoduje zahamowanie reakcji w kaskadzie krzepnięcia, zależnych od obecności wapnia zjonizowanego, a także aktywacji płytek krwi. Zahamowanie krzepnięcia występuje tylko lokalnie w dializatorze, gdyż stężenie Ca^{2+} przywracane jest do normy przed powrotem krwi do pacjenta, poprzez przetoczenie roztworu zawierającego jony wapnia do linii żyłnej.

Cytryniany metabolizowane są w wątrobie do wodorowęglanów co może prowadzić do zasadowicy metabolicznej, która jednak jest zwykle łagodna. Infuzja cytrynianu sodu może wywoływać hipernatremię i wymagać stosowania płynów dializacyjnych ze zmniejszoną zawartością sodu lub profilowania zawartości sodu w dializacie. Płyny dializacyjne stosowane w czasie tej techniki HD nie zawierają wapnia, magnezu (lub niskie stężenie) i mają zmniejszoną zawartość wodorowęglanów. Należy monitorować stężenia wapnia zjonizowanego zarówno w linii żyłnej (przed miejscem substytucji wapnia) jak i w linii tętniczej (przed miejscem infuzji cytrynianów) celem zapewnienia adekwatnej antykoagulacji i uniknięcia hipokalcemii układowej. W związku z powyższym ta technika antykoagulacji jest bardzo pracochłonna. Wykazano, że powoduje mniej powikłań krwotocznych w porównaniu do zastosowania heparyny w niskiej dawce [46].

Dokładny opis procedury podany jest w pracy Apsnera i wsp. [47].

Dializatory z błoną opłaszczoną heparyną (Evodial) w badaniu HepZero wykazały się wyższą skutecznością od HD bez antykoagulantu z częstym płukaniem dializatora. W przypadku ich użycia w 68% przypadków udało się zakończyć dializę bez wykrzepiania w dializatorze bądź drenach, podczas gdy przy częstym płukaniu tylko w 50% zabiegów [45].

HD z zastosowaniem dializatora z błoną dializacyjną opłaszczoną heparyną i regionalną antykoagulacją cytrynianową - jest to niedawno opisana metoda łącząca dwie opisane powyżej techniki w nadziei na zmniejszenie częstości "wykrzepiania" i jednocześnie minimalizacji powikłań krwotocznych [48].

Zarzucono stosowanie antykoagulacji regionalnej z zastosowaniem UFH i siarczanu protaminy, ze względu na duże trudności w miareczkowaniu protaminy co wymagało

Tabela II

Metody antykoagulacji w czasie HD u osób z HIT II.

Anticoagulation options for hemodialysis in subjects with HIT II.

Substancja	Mechanizm działania	Dawkowanie	Monitorowanie	Działania niepożądane
Argatroban	Bezpośredni inhibitor trombiny	250 µg/kg a następnie 2 µg/kg/min	Wydluzenie APTT 2-3 x	Wydluzenie INR, redukcja dawki w uszkodzeniu wątroby
Danaparoid	Heparynoid (poprzez AT i HC II)	u osób z m.c. > 55 kg - 3750IU	anty-Xa w czasie HD < 0,8 U/I	Wydluzony T _{1/2} , może się kumulować
Fondaparinux (Arixtra)	Anty-Xa	2,5 mg	Rutynowo nie wymaga (antyXa ≈0,5-0,8 U/I)	Wydluzony T _{1/2} , może się kumulować
Lepirudyna (Refludan)	Bezpośredni inhibitor trombiny	0,2-0,5 mg/kg	Wydluzenie APTT 1,5-2,5 x	Nieodwracalne działanie, przeciwciała, wydłużony T _{1/2}
Sulodeksyd	80% siarczan heparanu + 20% siarczan dermatanu (poprzez AT i HC II)	30 mg bolus	Nie wymaga rutynowo	Wydluzony T _{1/2} , może się kumulować przy powtarzanych dawkach
Nafamostat	Inhibitor proteaz	5 mg/kg a następnie 0,2-0,8 mg/kg/h	Wydluzenie APTT 1,5-2,0 x	Duża ilość działań ubocznych (reakcje alergiczne)
Prostacyklina	Hamowanie agregacji płytek krwi	4-10 ng/kg/min	Nie wymaga	Hipotensja

dużej ilości oznaczeń APTT i występowanie krwawień 2-4 godziny po zakończeniu HD spowodowanych uwolnieniem przez układ siateczkowo-śródbłonkowy wolnej heparyny z kompleksów heparyna-protamina [49].

Alternatywne metody antykoagulacji w czasie hemodializy

Substancje, których użycie opisano jako alternatywne do heparyny w przypadku HIT II, nadwrażliwości na heparynę lub oporności na jej działanie wymienione są w tabeli II. [10,50]

Podsumowanie

Antykoagulacja jest bardzo ważnym elementem bezpiecznej i efektywnej hemodializoterapii, a heparyny nadal są podstawowymi antykoagulantami stosowanymi w HD. Znajomość różnic pomiędzy UFH i LMWH jest niezbędna dla praktykującego nefrologa. W chwili obecnej nie ma przekonujących dowodów o wyższości UFH lub LMWH stosowanych jako antykoagulanty w czasie hemodializy, natomiast UFH jest tańsza. Stały rozwój nowych sposobów antykoagulacji pozwala żywić nadzieję na znaczną poprawę bezpieczeństwa zabiegów HD, ale również nakazuje okresową aktualizację wiedzy w tym zakresie.

Piśmiennictwo

- Spijker HT, Graaff R, Boonstra PW, Busscher HJ, van Oeveren W: On the influence of flow conditions and wettability on blood material interactions. *Biomaterials* 2003; 24: 4717-4727.
- O'Brien JR, Salmon GP: Shear stress activation of platelet glycoprotein IIb/IIIa plus von Willebrand factor causes aggregation: filter blockage and the long bleeding time in von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 70: 1354-1361.
- Verbeelen D, Jochmans K, Herman AG, Van der Niepen P, Sennesael J, De Waele M: Evaluation of platelets and hemostasis during hemodialysis with six different membranes. *Nephron* 1991; 59: 567-572.
- Swars H, Hafner G, Weilemann LS, Ehrental W, Schinzel H. et al: Acute dialysis: PMN-elastase as

a new parameter for controlling individual anticoagulation with low molecular weight heparin (Fragmin). *Intensive Care Med.* 1991; 17: 52-56.

- Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Gurland HJ: Platelet-leukocyte aggregation during hemodialysis. *Kidney Int.* 1994; 46: 489-495.
- Bonomini M, Siroli V, Stuard S, Settefrati N: Interactions between platelets and leukocytes during hemodialysis. *Artif Org.* 1999; 23: 23-28.
- Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ: Platelet-leukocyte aggregates during hemodialysis: effect of membrane type. *Artif Org.* 1999; 23: 29-36.
- Gorbet MB, Sefton MV: Leukocyte activation and leukocyte procoagulant activities after blood contact with polystyrene and polyethylene glycol-immobilized polystyrene beads. *J Lab Clin Med.* 2001; 137: 345-355.
- Frank RD, Weber J, Dresbach H, Thelen H, Weiss C, Floege J: Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney Int.* 2001; 60: 1972-1981.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM: Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST J.* 2012; 141: e24S-e43S.
- Kumar A, Bhandari A, Sarde SJ, Goswami C: Genetic variants and evolutionary analyses of heparin cofactor II. *Immunobiology* 2014; 219: 713-728.
- Aquino RS, Pereira MS, Vairo BC, Cinelli LP, Santos GR. et al: Heparins from porcine and bovine intestinal mucosa: Are they similar drugs? *Thromb Haemost.* 2010; 103: 1005-1015.
- Clowes AW, Karnovsky MJ: Suppression by heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries. *Nature* 1977; 265: 625-626.
- Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J: The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. *Blood* 1995; 86: 1368-1373.
- Wilhelmsson S, Lins LE: Heparin elimination and hemostasis in hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1984; 22: 303-306.
- Brunet P, Simon N, Opris A, Faure V, Lorec-Penet AM. et al: Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a hemodialysis session. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 789-795.
- Kaneva K, Bansal V, Hoppensteadt D, Cunanan J, Fareed J: Variations in the circulating heparin levels

- during maintenance hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013; 19: 449-452.
18. **Guillet B, Simon N, Sampol JJ, Lorec-Penet AM, Portugal H. et al:** Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 2348-2353.
 19. **Schmid P, Fischer AG, Willemin WA:** Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139: 438-452.
 20. **Zhang W, Chen X, Chen Y, Chen N:** Clinical experience with nadroparin in patients undergoing dialysis for renal impairment. *Hemodial Int*. 2011; 15: 379-394.
 21. **Ouseph R, Ward RA:** Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial*. 2000; 13: 181-187.
 22. **Ouseph R, Brier ME, Ward RA:** Improved dialyzer reuse after use of a population pharmacodynamic model to determine heparin doses. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 89-94.
 23. **Kessler M, Canaud B, Pedrini LC:** European Best Practice Guidelines for Hemodialysis (Part 1). Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (Suppl. 7): 63-71.
 24. **Brophy DF, Wazny LD, Gehr TW, Comstock TJ, Venitz J:** The pharmacokinetics of subcutaneous enoxaparin in end-stage renal disease. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 169-174.
 25. **Davenport A:** The rationale for the use of low molecular weight heparin for hemodialysis treatments. *Hemodial Int*. 2013; 17 (Suppl. 1): S28-S32.
 26. **Tsai YT, Chang LC, Lin YF, Tsai CS, Lai CH, Chen JS:** Protamine-associated hypotension in patients on hemodialysis: retrospective study and prevalence of anti-protamine antibodies. *Clin Nephrol*. 2009; 72: 122-128.
 27. **Ng HJ, Koh LP, Lee LH:** Successful control of post-surgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol*. 2003; 82: 257-258.
 28. **Greinacher A:** Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006; 35: 37-45.
 29. **Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS. et al:** Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1330-1335.
 30. **Jappe U:** Allergy to heparins and anticoagulants with a similar pharmacological profile: an update. *Blood Coagul Fibrinol*. 2006; 17: 605-613.
 31. **Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt BJ:** Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010; 19: 3-12.
 32. **Chong BH:** Heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1995; 89: 431-439.
 33. **Davenport A:** Antibodies to heparin-platelet factor 4 complex: pathogenesis, epidemiology, and management of heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 361-374.
 34. **Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE:** Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4160-4167.
 35. **Davenport A:** Heparin-induced thrombocytopenia during renal replacement therapy. *Hemodial Int*. 2004; 8: 295-303.
 36. **Hutchison CA, Dasgupta I:** National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1680-1684.
 37. **Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, Suzuki S, Ohtaka M. et al:** Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28: 82-85.
 38. **Wanaka K, Matsuo T, Matsuo M, Kaneko C, Miyashita K. et al:** Re-exposure to heparin in uremic patients requiring hemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 616-618.
 39. **Carrozza P, Gabutti L, Gilliet F, Marone C:** Heparin-induced systemic inflammatory response syndrome with progressive skin necrosis in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 2424-2427.
 40. **Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S. et al:** Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2457-2467.
 41. **Lim W, Cook DJ, Crowther MA:** Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 3192-3206.
 42. **CARI guidelines.** Haemodialysis anticoagulation and adequacy 2005. Dostęp http://www.cari.org.au/Dialysis/dialysis%20adequacy/hemodialysis_anticoagulation-jul_2005.pdf (przejrzone 1 sierpnia 2014)
 43. **Mactier R, Hoenich N, Breen C. RA** Guidelines. Clinical practice guidelines module 2: Haemodialysis 2009. Dostęp http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/Haemodialysis_Current_version_01_December_2009_FINAL.pdf?sfvrsn=0 (przejrzone 1 sierpnia 2014)
 44. **Swartz RD, Port FK:** Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. *Kidney Int*. 1979; 16: 513-518.
 45. **Laville M, Dorval M, Fort Ros J, Fay R, Cridlig J. et al:** Results of the HepZero study comparing heparin-grafted membrane and standard care show that heparin-grafted dialyzer is safe and easy to use for heparin-free dialysis. *Kidney Int*. 2014; Jul 9. doi: 10.1038/ki.2014.225. [Epub ahead of print]
 46. **Flanigan MJ, Von Brecht J, Freeman RM, Lim VS:** Reducing the hemorrhagic complications of hemodialysis: a controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis*. 1987; 9: 147-153.
 47. **Apsner R, Buchmayer H, Lang T, Unver B, Speiser W. et al:** Simplified citrate anticoagulation for high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38: 979-987.
 48. **Francois K, Wissing KM, Jacobs R, Boone D, Jacobs K, Tielmans C:** Avoidance of systemic anticoagulation during intermittent haemodialysis with heparin-grafted polyacrylonitrile membrane and citrate-enriched dialysate: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 104.
 49. **Blaufox MD, Hampers CL, Merrill JP:** Rebound anticoagulation occurring after regional heparinization for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Org*. 1966; 12: 207-209.
 50. **Borawski J, Zbroch E, Ryzewska-Rosolowska A, Pawlak K, Myśliwiec M:** Sulodexide for hemodialysis anticoagulation in heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Nephrol*. 2007; 20: 370-372.