



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Michał Holeccki¹, Bartłomiej Orlik², Jan Duława¹, Jerzy Chudek²¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach²Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach³Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Zapobieganie zakrzepicy cewnika dializacyjnego w świetle aktualnych zaleceń i możliwości refundacyjnych

Prevention of catheter thrombosis according to current recommendations and reimbursement policy

ABSTRACT

The main problems associated with the use of dialysis catheters, both uncuffed and cuffed ones, are thrombotic complications, that significantly shorten their use. Venous thrombosis due to catheterization, may lead to further complications, including pulmonary embolism, postthrombotic syndrome, vascular stenosis and infection. Catheter-related complications, shortened use of catheter and the need of its replacement, significantly increase the costs to the health care system and are associated with increased mortality in patients on dialysis, which is about 1.32 times higher than in those with arteriovenous fistula. Prevention of vascular access thrombosis in patients undergoing hemodialysis is based on catheter locking solutions as well as

systemic administrated drugs. Standard clinical practice to prevent catheter clotting between dialysis session, is the use of lock solution with unfractionized heparin, citrate or taurolidine. An interesting alternative to the standard antithrombotic therapy is the use of thrombolytic agents. Systemic therapy with oral anticoagulants is recommended in patients with recurrent thrombotic events in secondary prevention only. Whereas, the use of low molecular weight heparins is not based on the evidence-based medicine data. Therefore, the purpose of this article is to take on the problem of catheter thrombosis in relation to the current recommendations and reimbursement policy.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 4, 215–222

Key words: venous thrombosis, catheterization, antithrombotic therapy

▶▶Zasadniczym problemem związanym z wykorzystaniem cewników dializacyjnych są powikłania zakrzepowe i infekcyjne, które w istotny sposób skracają czas ich użytkowania◀◀

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Michał Holeccki
Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
tel. 32 359 83 00
e-mail: holomed@gmail.com

WPROWADZENIE

Według różnych opracowań na przewlekłą chorobę nerek (CKD, *chronic kidney disease*) choruje w Polsce około 4,5 mln osób (2,7–6,2 mln), a liczba chorych leczonych nerkozastępczo wynosi około 20 000 [1]. Jednym z najistotniejszych czynników warunkujących przeżywalność hemodializowanych pacjentów jest dostęp naczyniowy. Dostęp ten uzyskuje

się dzięki wytworzeniu przetoki tętniczo-żylniej (AVF, *arteriovenous fistula*) z naczyń własnych, implantację protezy naczyniowej lub cewnika (zarówno nietunelizowanego, jaki i tunelizowanego). Według szacunkowych danych w Stanach Zjednoczonych leczenie nerkozastępcze rozpoczyna się u około 10 000 chorych rocznie, przy czym u 80% z użyciem cewników dializacyjnych. Cewnik centralny jest stałym dostępem naczyniowym dla 10–30% chorych

z przewlekłą niewydolnością nerek [2]. W ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych wprowadzono program *Fistula First*, który ewoluował, przyjmując ostatecznie nazwę *Patient First*. Podstawowym celem tego projektu było zwiększenie częstości wykorzystania AVF jako pierwotnego dostępu naczyniowego do hemodializ (HD) [3]. Umiejętna i zakrojona na szeroką skalę (program narodowy) edukacja personelu medycznego spowodowała zwiększenie częstości wykorzystania tego typu dostępu do HD z 32% do ponad 60% (w latach 2002–2011). Postępowanie to pozwoliło tym samym ograniczyć częstość powikłań związanych z obecnością cewnika w dużych naczyniach. Drugorzędowym celem projektu (zgodnego zresztą z wytycznymi *the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* [NKF-KDOQI]) jest zmniejszenie częstości wykorzystania cewnika jako dostępu naczyniowego, utrzymywanego ponad 90 dni, do około 10%.

Zasadniczym problemem związanym z wykorzystaniem cewników dializacyjnych są powikłania zakrzepowe i infekcyjne, które w istotny sposób skracają czas ich użytkowania. Według danych amerykańskich około 50% cewników dializacyjnych przestaje funkcjonować w ciągu 12 miesięcy po założeniu, przy czym 2/3 z powodu zakrzepicy [4]. Zakrzepica żylna w naczyniu, w którym znajduje się cewnik, może prowadzić do dalszych powikłań, w tym zatorowości płucnej, zespołu pozakrzepowego, zwężenia naczynia oraz zakażeń.

Powikłania odcewnikowe, krótszy czas użytkowania i konieczność wymiany cewnika zwiększają koszty ponoszone przez systemy opieki zdrowotnej i wiążą się ze zwiększeniem śmiertelności wśród dializowanych chorych, która jest około 1,32 razy większa niż u osób dializowanych przy użyciu AVF [5]. Natomiast profilaktyka przeciwzakrzepowa (z zastosowaniem doustnych antykoagulantów) wiąże się ze wzmożoną częstością powikłań krwotocznych.

W postępowaniu profilaktycznym zaleca się głównie stosowanie doustnych antykoagulantów lub heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH, *low-molecular weight heparin*) [6, 7]. Profilaktycznej antykoagulacji nie rekomenduje się w profilaktyce pierwotnej ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Równocześnie dane potwierdzające skuteczność przepłukiwania cewników heparyną w celu zapobiegania zakrzepicy i okluzji cewników nie są w pełni przekonujące [8]. Uzasadnione jest natomiast leczenie antykoagulacyjne we wtórnej pro-

filaktyce zakrzepicy [9]. Do zabezpieczenia cewników w okresie międzydializacyjnym wykorzystuje się głównie roztwory heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) lub cytrynianu sodu.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie postępowania przeciwzakrzepowego w aspekcie aktualnych zaleceń i możliwości refundacyjnych ustalonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

DYSFUNKCJA CEWNIKA DIALIZACYJNEGO

Warunkiem efektywności zabiegu HD jest uzyskanie odpowiednio dużego przepływu krwi przez dializator, który powinien wynosić 200–300 ml/min. Cewniki centralne — zarówno nietunelizowane, jak i tunelizowane — stosowane w dializoterapii zapewniają odpowiedni przepływ krwi (> 250 ml/min), ale narażają chorych na ryzyko rozwoju zakrzepicy w naczyniu, którego ściana jest drażniona przez ciało obce, jakim jest cewnik. Duża średnica kanałów cewnika sprzyja gromadzeniu się krwi w ich końcowych odcinkach, zwiększając ryzyko zakrzepicy i okluzji światła.

W grupie chorych na CKD istnieją dodatkowe czynniki zaburzające mechanizmy krzepnięcia i występowanie stanu prozakrzepowego. U chorych tych stwierdza się niedobór antytrombiny III, białek C i S oraz zwiększone stężenia czynnika VIII i homocysteiny, a także — częściej niż w populacji ogólnej (u ok. 30%) — obecność przeciwciał antykardiolipinowych i antykoagulantu toczeniowego [10]. Należy również zwrócić uwagę na nadmierną aktywność płytek związaną z ich kontaktem z błoną dializacyjną. W ogólnym ujęciu dysfunkcja śródbłonna charakteryzuje się zmniejszeniem potencjału wazodylatacyjnego oraz zwiększeniem aktywności prozapalnej i proagregacyjnej. Większość chorób dotyczących układu sercowo-naczyniowego, w tym przewlekła niewydolność nerek, wiąże się z mniej lub bardziej nasiloną dysfunkcją komórek śródbłonna. Biochemicznymi wykładnikami aktywacji śródbłonna są zwiększenie stężenia czynnika von Willebranda, tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*), wraz z jego inhibitorem typu 1, oraz zwiększenie ekspresji cząstek adhezyjnych. Konsekwencją powyższych zmian to nasilenie adhezji oraz agregacji leukocytów i płytek krwi, aktywacja lokalnej i ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, a także zwiększenie gotowości prozakrzepowej [11].

▶▶ Według danych amerykańskich około 50% cewników dializacyjnych przestaje funkcjonować w ciągu 12 miesięcy po założeniu, przy czym 2/3 z powodu zakrzepicy ◀◀

Zgodnie z przyjętą definicją *National Kidney Foundation* dysfunkcję cewnika określa się jako niemożność uzyskania przepływu przez cewnik przekraczającego 300 ml/min, przy ujemnym ciśnieniu tętniczym przed pompą (– 250 mm Hg) [12]. Do najczęstszych przyczyn dysfunkcji cewnika należy zakrzepica wewnątrz- lub okołocewnikowa, odpowiadająca za 30–40% przypadków utraty dostępu naczyniowego.

METODY ZAPOBIEGANIA ZAKRZEPICY I ICH SKUTECZNOŚĆ

Obecnie najpowszechniej stosowaną metodą zabezpieczania cewników w okresie międzydializacyjnym jest wypełnianie ich roztworem UFH lub cytrynianu. Coraz częściej stosuje się również roztwory taurolidyny z UFH. Budzącym kontrowersje tematem pozostaje stosowanie leków przeciwkrzepliwych, zwłaszcza LMWH, w pierwotnej i wtórnej profilaktyce zakrzepicy.

ŚRODKI STOSOWANE DO WYPEŁNIANIA KANAŁÓW CEWNIKA W PROFILAKTYCE ZAKRZEPICY

HEPARYNA NIEFRAKCJONOWANA

Jest to metoda względnie bezpieczna, ale częstość występowania zakrzepicy w przypadku zabezpieczania cewnika heparyną pozostaje wysoka i wynosi 4–5,5 epizodów/1000 cewnikodni, co zmusza do poszukiwania skuteczniejszych sposobów [13, 14]. W trakcie zabezpieczania cewnika heparyną pewna jej ilość (przekraczająca objętość kanałów) dostaje się do krążenia i, podobnie jak UFH lub LMWH zastosowana w trakcie zabiegu, zapobiega rozwojowi zakrzepicy w drażnionym obecnością cewnika naczyniu w czasie do kilkunastu godzin po HD.

Stężenie heparyny stosowanej do zabezpieczania cewników jest zróżnicowane, mieszcząc się w zakresie 1000–10 000 j.m./ml. Dostępne dane wskazują na większą skuteczność większej dawki heparyny (10 000 j.m./ml) w porównaniu z mniejszą dawką (1000 j.m./ml), przejawiającą się 2–4-krotnym ograniczeniem konieczności podania leków trombolitycznych z powodu zakrzepicy cewnika [13, 14].

Niestety, stosowanie większych stężeń heparyny wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań krwotocznych [15]. Zgodnie z wynikami badania Yevzlina i wsp. [15] heparyna w stężeniu 5000 j.m./ml jest obciążona około 12-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek

zdarzeń krwotocznych niż heparyna w stężeniu 1000 j.m./ml.

Interesującą alternatywę dla standardowego zabezpieczania cewników heparyną 3 razy w tygodniu po dializie zaproponowali niedawno badacze z Turcji. W małym prospektywnym badaniu zademonstrowali oni zwiększoną skuteczność protokołu opartego na wypełnianiu cewnika heparyną 6 razy w tygodniu w porównaniu ze standardowym postępowaniem [16]. Strategia ta wydaje się możliwa do wdrożenia jedynie u pacjentów hospitalizowanych.

Dodatkową niekorzystną właściwością heparyny jest stymulacja tworzenia biofilmu bakteryjnego w obrębie cewników dializacyjnych [17]. Warto również pamiętać o możliwości zafałszowania parametrów krzepnięcia, gdy krew do badań zostanie pobrana z cewnika dializacyjnego wypełnionego heparyną. Rio-ux i wsp. [18] przeanalizowali to zagadnienie, uzyskując średnio 56-procentowe zwiększenie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) po pobraniu krwi z cewnika wypełnionego heparyną, nie wykazano natomiast takiego efektu w odniesieniu do cytrynianu sodu.

Wypełnianie cewnika roztworem UFH pozostaje najtańszym sposobem jego zabezpieczenia w okresie między zabiegami, którego koszt jest pokrywany w ramach procedury HD.

CYTRYNIAN SODU

Właściwości, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa cytrynianu sodu zależą w dużej mierze od zastosowanego stężenia, które w przeprowadzonych badaniach klinicznych mieściło się w zakresie 4–46,7%. Istotną zaletą cytrynianu sodu są jego właściwości antibakteryjne stwierdzane w stosunku do drobnoustrojów Gram-dodatnich w przypadku zastosowania stężeń 2,2–15% oraz zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych w przypadku zastosowania stężeń ponad 15% [19]. Kolejną zaletą cytrynianu sodu to częstość krwawień, która jest mniejsza niż w przypadku roztworu heparyny 5000 j.m./ml, pozostając poziomem porównywalnym z heparyną w stężeniu 1000 j.m./ml [15].

Chociaż piśmiennictwo naukowe dostarcza wyników wielu analiz skuteczności cytrynianu sodu oraz heparyny w zapobieganiu dysfunkcji cewnika dializacyjnego, to niestety dane te często są sprzeczne i nierzadko wynikają z analizy bardzo małych grup pacjentów. Najkorzystniejsze wyniki dotyczą 4- oraz 30-procentowego roztworu

▶▶ Wypełnianie cewnika roztworem UFH pozostaje najtańszym sposobem jego zabezpieczenia w okresie między zabiegami, którego koszt jest pokrywany w ramach procedury HD, ale częstość występowania zakrzepicy w przypadku zabezpieczania cewnika heparyną pozostaje wysoka i wynosi 4–5,5 epizodów/1000 cewnikodni◀◀

▶▶ Stosowanie cytrynianu nie zapobiega tworzeniu się zakrzepów w drażnionym przez cewnik naczyniu ◀◀

cytrynianu sodu, które są porównywalne [20, 21], a nawet nieco lepsze w odniesieniu do heparyny [22]. Stosowanie wysokich stężeń roztworu cytrynianu sodu (46,7%) jest kontrowersyjne. W świetle opublikowanych niedawno wyników dużego randomizowanego badania częstość tworzenia się zakrzepów, a także występowania działań niepożądanych była większa w grupie „cytrynianowej” [23]. Wprawdzie w jednym z badań wykazano 67-procentowe zmniejszenie częstotliwości zakrzepicy cewnika, ale trzeba zwrócić uwagę, że badanie przeprowadzono w bardzo małej grupie pacjentów [24].

Wnioski płynące z dotychczasowych badań znajdują odzwierciedlenie w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Nefrologii Diagnostycznej i Interwencyjnej (ASDIN, *American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology*), zgodnie z którymi do zabezpieczania cewników dializacyjnych w okresie między dializami, oprócz heparyny zaleca się stosowanie 4-procentowego roztworu cytrynianu sodu [25].

Należy podkreślić, że stosowanie cytrynianu nie zapobiega tworzeniu się zakrzepów w drażnionym przez cewnik naczyniu. Działanie cytrynianu polega na kompleksowaniu jonów wapnia, dlatego hipokalcemia wywołana donaczyniowym podaniem cytrynianu ma jedynie charakter miejscowy i jest krótkotrwała. Koszty związane z wypełnianiem kanałów cewnika roztworem cytrynianów, ponoszone przez stację dializ, są wyższe od kosztów stosowania UFH, jednak różnice te zmniejszają się.

TAUROLIDYNA

Roztwory taurolidyny wprowadzono w latach 90. ubiegłego wieku do zamykania cewników do HD, w celu profilaktyki zakażeń bakteryjnych i grzybiczych. W odróżnieniu od antybiotyków taurolidyna uszkadza w drodze reakcji chemicznej ścianę komórkową bakterii i grzybów oraz inaktywuje toksyny bakteryjne [26]. Mechanizm działania taurolidyny uniemożliwia wytworzenie oporności i zachowanie aktywności wobec szczepów wieloopornych [27]. Jej roztworów nie można jednak stosować bez dodatku heparyny, ponieważ nie mają właściwości przeciwkrzepliwych [28]. Natomiast stosowanie preparatu taurolidyny z cytrynianami do wypełniania kanałów cewników wiąże się z 2,5-krotnie wyższym ryzykiem zakrzepicy (zapotrzebowaniem na terapię trombolityczną) w odniesieniu do stosowania UFH [29].

LEKI TROMBOLITYCZNE

Leki trombolityczne, które pierwotnie stosowano w leczeniu zakrzepicy cewnika dia-

lizacyjnego [30], mogą się okazać interesującą alternatywą dla roztworów heparyny w zapobieganiu dysfunkcji cewnika. Mechanizm działania tych leków polega na przekształcaniu plazminogenu w plazminę, która rozpuszcza włókniak oraz zapobiega jego dalszemu tworzeniu. Wiązanie się t-PA z włóknikiem jedynie w bezpośrednim sąsiedztwie skrzepu teoretycznie nie dopuszcza do ogólnoustrojowej fibrynolizy i wskazuje na możliwość wykorzystania tego leku w prewencji dysfunkcji cewnika. Dużą zaletą czynników trombolitycznych jest ich zdolność do hamowania tworzenia biofilmu bakteryjnego oraz zapobiegania zakażeniom odcewnikowym [31].

Pierwsze doniesienia sugerujące przewagę t-PA nad heparyną (5000 j.m./ml) pochodzą z małego ($n = 12$) randomizowanego badania sprzed kilkunastu lat [32]. Jego głównymi ograniczeniami, poza wielkością badanej grupy, był krótki czas obserwacji. Potwierdzeniem tych doniesień są wyniki prospektywnego randomizowanego badania *Pre-CLOT*, przeprowadzonego w grupie 225 hemodializowanych pacjentów [4]. U chorych z badanej grupy raz w tygodniu po wykonanej HD zabezpieczano cewnik jednym miligramem rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*), podanym do każdego z kanałów cewnika. Natomiast po dwóch pozostałych sesjach dializacyjnych w danym tygodniu stosowano UFH w dawce 5000 j.m./ml. W grupie kontrolnej używano wyłącznie UFH w tej samej dawce. W trwającej 6 miesięcy obserwacji zastosowanie rt-PA raz w tygodniu wiązało się z istotnie niższym ryzykiem dysfunkcji cewnika w porównaniu z zastosowaniem heparyny 3 razy w tygodniu (odpowiednio 20% i 34,8%). Stosowanie samej heparyny było obarczone prawie 2-krotnie wyższym ryzykiem dysfunkcji cewnika dializacyjnego w porównaniu z terapią łączoną — heparyną i rt-PA (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,91; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,13–3,22). Co więcej, w grupie otrzymującej rt-PA istotnie rzadziej obserwowano bakterie. Warto również dodać, że częstość zdarzeń niepożądanych w obu grupach była porównywalna.

Wydaje się, że użycie rt-PA raz w tygodniu (w połączeniu z heparyną zastosowaną w trakcie pozostałych dwóch sesji dializacyjnych) to interesująca opcja profilaktyczna, cechująca się wysoką skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Koszt takiego postępowania jest większy niż stosowanie samej heparyny i obciąża procedurę hemodializy.

LEKI STOSOWANE OGÓLNUSTROJOWO W PROFILAKTYCE PIERWOTNEJ I WTORNEJ ZAKRZEPICY U CHORYCH Z CEWNIKIEM JAKO DOSTĘPEM NACZYNIOWYM

LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

Acenokumarol i warfaryna (VKA, *vitamin K antagonists*) są obecnie jedynymi powszechnie dostępnymi, ze względu na koszt terapii — częściowo refundowanymi przez NFZ, lekami w profilaktyce wtórnej zakrzepicy cewnika dializacyjnego, w tym u osób z nawracającą zakrzepicą żył głębokich. Jedynie w przypadku występowania innych wskazań (utrwalone lub nawracające migotanie przedsionków, zastawka mechaniczna, udokumentowana trombofilia) mogą być stosowane w profilaktyce pierwotnej. Leczenie to łączy się z koniecznością monitorowania INR i modyfikowania dawek leków. Optymalny przedział terapeutyczny wydaje się mieścić w bardzo wąskim zakresie — (1,5) 2,0–2,5.

Próby stosowania małych dawek (1 mg warfaryny/d.) bez kontroli INR zarzucono. Leczenie takie, w profilaktyce pierwotnej, nie przyniosło pożądanego zmniejszenia częstości występowania dysfunkcji cewnika w porównaniu z placebo [33]. Inni badacze proponowali utrzymywać INR w przedziale 1,5–1,9 w celu nienarażania chorych na zwiększone ryzyko krwawień. Jednak, ostatnio, Wilkieson i wsp. [34] przedstawili pracę wskazującą na brak efektywności takiego postępowania u pacjentów w profilaktyce pierwotnej po założeniu cewnika dializacyjnego [34]. Jednocześnie Zellweger i wsp. [9] opisali korzyści u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (z dysfunkcją cewnika w wywiadzie), u których INR utrzymywano między 1,5 a 2,0. W trwającej 9 miesięcy obserwacji dysfunkcja cewnika nie wystąpiła u 47% pacjentów, u których uzyskano docelową wartość INR (tzn. wartości między 1,5 a 2 przez $\geq 80\%$ czasu obserwacji), w porównaniu z wystąpieniem dysfunkcji cewnika aż u 92% pacjentów w grupie, w której nie udało się osiągnąć założonej antykoagulacji [9]. W badaniu tym zwraca uwagę trudność w osiągnięciu docelowych wartości INR, o czym świadczy nieuzyskanie adekwatnej antykoagulacji aż u 46% badanych. Niejasne pozostaje zagadnienie celowości zwiększania INR powyżej zakresu 1,5–2,0. Prawdopodobnie ważniejszy od intensywności terapii jest czas wdrożenia antykoagulacji. U pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w ciągu 12 h od założenia cewnika, istotnie rzadziej obserwowano jęgo

dysfunkcję niż w grupie poddanej prewencji wtórnej (odpowiednio 12 i 52%) [35].

Obecnie nie ma przekonujących dowodów skłaniających do rutynowego stosowania terapii przeciwkrzepliwej u wszystkich pacjentów. Wydaje się, że korzystne jest wdrożenie leczenia warfaryną w czasie 12 h od wymiany cewnika z powodu zakrzepicy, a docelowy INR powinien mieścić się w zakresie 2,0–2,5. Dopóki nie zostaną przeprowadzone duże, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, w których zostaną porównane różne zakresy INR względem placebo i heparyny, określenie optymalnego zakresu INR będzie bardzo trudne.

Przeprowadzono również badania, w których porównywano skuteczność terapii przeciwkrzepliwej i przeciwplateletowej. W jednym z nich oceniano skuteczność stosowania przez 3 lata warfaryny i kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w zapobieganiu zakrzepicy cewnika. Autorzy pracy wykazali, że oba leki, tj. ASA w dawce 325 mg/dobę oraz warfaryna w standardowych dawkach, równie skutecznie zapobiegają wystąpieniu niedrożności cewnika. Zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w obu leczonych grupach [36], dlatego — rozpoczynając profilaktykę z ich zastosowaniem — należy rozważyć równoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej.

HEPARYNY DROBNOCZĄSTECzkOWE

Z powodu braku badań podstawą stosowania LMWH, zarówno w profilaktyce zakrzepicy pierwotnej, jak i wtórnej, u hemodializowanych chorych nie jest medycyna oparta na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*). Są jednak pewne sytuacje szczególne uzasadniające prowadzenie takiego leczenia.

Stosowanie LMWH w profilaktyce pierwotnej po założeniu cewnika może być uzasadnione tylko w przypadku: obłożnie chorych, pacjentów z niewydolnością serca w III i IV klasie według *New York Heart Association* i ze współwystępującą otyłością, choroby nowotworowej (wszystkie LMWH), wywiadu zakrzepicy żył głębokich, zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, reumatoidalnego zapalenia stawów (nadroparyna) lub u osób po 75. roku życia (dalterapyna). Dodatkowo podawanie LMWH uzasadnia nawrót choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA. U tych chorych postępowanie takie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) i objęte refundacją. W ostatnich miesiącach NFZ dopuścił możliwość stosowania

LMWH u chorych z częstymi nieterapeutycznymi lub nadmiernie podwyższonymi wartościami INR oraz powikłaniami krwotocznymi przy stosowaniu VKA.

U chorych z niewydolnością nerek okres półtrwania LMWH wydłuża się, dlatego u osób z szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) poniżej 30 ml/min/m² zaleca się raczej zmniejszenie dawki niż stosowanie dawki standardowej. U chorych na CKD zaleca się stosowanie podskórnie dalteparyny w dawce 2500–5000 j./dobę, enoksaparyny w dawce profilaktycznej 20 mg raz/dobę, zaś standardowo stosowaną dawkę nadroparyny (86 j./kg mc./12 h) należy zmniejszyć o 25–30%. Stosowanie LMWH w dawkach terapeutycznych jest również uzasadnione u chorych z zakrzepicą odcewnikową (mimo braku badań) — tym samym w początkowym okresie po założeniu nowego cewnika i w przypadku równoczesnego wdrożenia terapii przeciwkrzepliwej. Zgodnie z ChPL leczenie takie można kontynuować do czasu uzyskania efektywnej antykoagulacji (typowo do 10 dni). Jedynie w przypadku choroby nowotworowej lub wykazania nieskuteczności leczenia przeciwkrzepliwego leczenie to może być prowadzone długotrwale. Wybierając preparat LMWH, należy się kierować ChPL. Leczniczko enoksaparynę stosuje się w dawce 1 mg/kg mc. raz/dobę, dalteparynę w dawce 100 j./kg mc. 2 razy/dobę, natomiast standardowo stosowaną dawkę nadroparyny (86 j./kg mc./12 h) należy zmniejszyć o 25–30%.

LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Odpowiedź kliniczna na leczenie przeciwplatekcyjne (klopidogrel) u chorych z CKD jest istotnie słabsza i nie poprawia się również po zwiększeniu dawki klopidogrelu [37]. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań uważano, że stosowanie tego leku zmniejsza ryzyko zakrzepicy w graficie naczyniowym [38] i w nowo wytworzonej AVF [39]. W przeprowadzonej ostatnio przez Palmer i wsp. [40] metaanalizie wykazano, że leczenie przeciwplatekcyjne chroni AVF przed zakrzepicą, ale ma niewielki lub pomijalny wpływ na wystąpienie zakrzepicy w graficie naczyniowym. Ponadto autorzy ci dowiedli, że wpływ leczenia przeciwplatekowego na dojrzewanie dostępu naczyniowego lub ryzyko krwawienia jest niepewny i niejednoznaczny [40]. Nadal jednak pozostaje niejasne, czy stosowanie leków przeciwplatekowych może się przyczynić do zapobiegania zakrzepicy odcewnikowej.

PODSUMOWANIE

Profilaktyka zakrzepicy odcewnikowej u hemodializowanych chorych jest oparta na EBM w ograniczonym stopniu. Leczenie przeciwkrzepliwe to uznana metoda jedynie w profilaktyce wtórnej. Skuteczności stosowania LMWH w profilaktyce przeciwwzakrzepowej u chorych z cewnikiem centralnym nie udokumentowano w badaniach klinicznych, i leczenie to wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień ze względu na upośledzony metabolizm tych leków.

STRESZCZENIE

Istotnym problemem, związanym z wykorzystaniem nietunelizowanego i tunelizowanego cewnika dializacyjnego, są powikłania zakrzepowe, które w istotny sposób skracają czas ich użytkowania. Zakrzepica żylna w naczyniu, w którym znajduje się cewnik, może prowadzić do dalszych powikłań, w tym zatorowości płucnej, zespołu pozakrzepowego, zwężenia naczynia oraz zakażeń. Powikłania odcewnikowe, krótszy czas użytkowania i konieczność wymiany cewnika zwiększają koszty ponoszone przez systemy opieki zdrowotnej i wiążą się ze zwiększeniem śmiertelności wśród dializowanych chorych, która jest około 1,32 razy większa niż u osób dializowanych z użyciem przetoki tętniczo-żylniej. Profilaktyka przeciwwzakrzepowa dostępu naczyniowego u hemodializowanych chorych obejmuje zarówno środki stosowane do wypełniania kanałów

cewnika, jak i leki podawane ogólnoustrojowo. Do zabezpieczania cewników w okresie międzydializacyjnym wykorzystuje się głównie roztwory heparyny niefrakcjonowanej, cytrynianu sodu i taurolidyny. Interesującą alternatywą dla standardowego zabezpieczania cewników są leki trombolityczne. Spośród terapii ogólnoustrojowych najczęściej zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów w profilaktyce wtórnej, u chorych z nawracającymi epizodami zakrzepowymi. Natomiast stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej nie ma oparcia w medycynie opartej na dowodach. Dlatego celem niniejszego artykułu jest przedstawienie profilaktyki przeciwwzakrzepowej w aspekcie aktualnych zaleceń i możliwości refundacyjnych ustalonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 4, 215–222

Słowa kluczowe: zakrzepica żylna, cewnik dializacyjny, leczenie przeciwkrzepliwe

1. Rutkowski P., Rutkowski B. Podstawowe wiadomości na temat przewlekłej choroby nerek. W: Myśliwiec M. (red.). *Nefrologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009: 344.
2. Hilleman D., Campbell J. Efficacy, safety, and cost of thrombolytic agents for the management of dysfunctional hemodialysis catheters: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 1031–1040.
3. Vassalotti J., Jennings W., Beathard G. i wsp. Fistula first breakthrough initiative: targeting catheter last in fistula first. *Semin. Dial.* 2012; 25: 303–310.
4. Hemmelgarn B.R., Moist L.M., Lok C.E. i wsp. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 303–312.
5. Szymczak M., Waclaw W., Penar J. i wsp. The impact of sodium citrate on dialysis catheter function and frequency of catheter-related bacteremia and haemorrhage. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2009; 63: 457–464.
6. Kirkpatrick A., Rathbun S., Whitsett T., Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 901.e1–e13.
7. Klerk C.P., Smorenburg S.M., Büller H.R. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1913–1921.
8. Mitchell M.D., Anderson B.J., Williams K., Umscheid C.A. Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. *J. Adv. Nurs.* 2009; 65: 2007–2021.
9. Zellweger M., Bouchard J., Raymond-Carrier S. i wsp. Systemic anticoagulation and prevention of hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J.* 2005; 51: 360–365.
10. 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: 73–79.
11. Chłopicki S. Zapalenie śródbłonna w atherothrombosis. *Kardiologia po Dyplomie* 2005; 4: 77–88.
12. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48 (supl. 1): S248–S273.
13. Thomas C.M., Zhang J., Lim T.H.; Alberta Kidney Disease Network. Concentration of heparin-locking solution and risk of central venous hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J.* 2007; 53: 485–488.
14. Holley J.L., Bailey S. Catheter lock heparin concentration: effects on tissue plasminogen activator use in tunneled cuffed catheters. *Hemodial. Int.* 2007; 11: 96–98.
15. Yevzlin A.S., Sanchez R.J., Hiatt J.G. i wsp. Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin. Dial.* 2007; 20: 351–354.
16. Oran N.T., Eser I. Impact of heparin locking frequency on preventing temporary dialysis catheter dysfunction in haemodialysis patients. *J. Ren. Care* 2008; 34: 199–202.
17. Shanks R.M., Sargent J.L., Martinez R.M., Graber M.L., O'Toole G.A. Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 2247–2255.
18. Rioux J.P., De Bortoli B., Troyanov S., Madore F. The effect of sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheter on the international normalized ratio (INR) value. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1772–1773.
19. Dogra G.K., Herson H., Hutchison B. i wsp. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2133–2139.
20. Buturović J., Ponikvar R., Kandus A. i wsp. Filling hemodialysis catheters in the interdialytic period: heparin versus citrate versus polygeline: a prospective randomized study. *Artif. Organs* 1998; 22: 945–947.
21. Grudzinski L., Quinan P., Kwok S., Pierratos A. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters — an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 471–476.
22. Lok C.E., Appleton D., Bhola C., Khoo B., Richardson R.M. Trisodium citrate 4% — an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 477–483.
23. Power A., Duncan N., Singh S.K. i wsp. Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 1034–1041.
24. Magrian G. Zastosowanie nowoczesnych antykoagulantów w pielęgnacji cewników permanentnych. *Forum Nefrol.* 2008; 1: 152–155.
25. Moran J.E., Ash S.R. Locking solutions for hemodialysis catheters; heparin and citrate — a position paper by ASDIN. *Semin. Dial.* 2008; 21: 490–492.
26. Torres-Viera C., Thauvin-Eliopoulos C., Souli M. i wsp. Activities of taurolidine in vitro and in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 1720–1724.
27. Traub W.H., Leonhard B., Bauer D. Taurolidine: in vitro activity against multiple-antibiotic-resistant, nosocomially significant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, and diverse *Enterobacteriaceae*. *Chemotherapy* 1993; 39: 322–330.
28. Allon M. Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 1539–1544.
29. Solomon L.R., Cheesbrough J.S., Ebah L. i wsp. A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 1060–1068.
30. Clase C.M., Crowther M.A., Ingram A.J., Cinà C.S. Thrombolysis for restoration of patency to haemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J. Thromb. Thrombolysis* 2001; 11: 127–136.
31. Kethireddy S., Safdar N. Urokinase lock or flush solution for prevention of bloodstream infections associated with central venous catheters for chemotherapy: a meta-analysis of prospective randomized trials. *J. Vasc. Access* 2008; 9: 51–57.
32. Schenk P., Rosenkranz A.R., Wöfl G., Hörl W.H., Traindl O. Recombinant tissue plasminogen activator is a useful alternative to heparin in priming quinton permcath. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 130–136.
33. Mokrzycki M.H., Jean-Jerome K., Rush H., Zdunek M.P., Rosenberg S.O. A randomized trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Kidney Int.* 2001; 59: 1935–1942.

34. Wilkieson T.J., Ingram A.J., Crowther M.A. i wsp. Low-intensity adjusted-dose warfarin for the prevention of hemodialysis catheter failure: a randomized, controlled trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1018–1024.
35. Coli L., Donati G., Cianciolo G. i wsp. Anticoagulation therapy for the prevention of hemodialysis tunneled cuffed catheters (TCC) thrombosis. *J. Vasc. Access* 2006; 7: 118–122.
36. Obialo C.I., Conner A.C., Lebon L.F. Maintaining patency of tunneled hemodialysis catheters — efficacy of aspirin compared to warfarin. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2003; 37: 172–176.
37. Park S.H., Kim W., Park C.S. i wsp. A comparison of clopidogrel responsiveness in patients with versus without chronic renal failure. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 1292–1295.
38. Trimarchi H., Young P., Forrester M. i wsp. Clopidogrel diminishes hemodialysis access graft thrombosis. *Nephron Clin. Pract.* 2006; 102: c128–c132.
39. Dember L.M., Beck G.J., Allon M. i wsp. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 2164–2171.
40. Palmer S.C., Di Micco L., Razavian M. i wsp. Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61: 112–122.