

Bolesław Rutkowski¹, Michał Myśliwiec² i Władysław Sułowicz³ w imieniu Grupy Roboczej Krajowego Zespołu Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego²Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku³Klinika Nefrologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Stanowisko Grupy Roboczej Krajowego Zespołu Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące miejsca dializatorów heparynowych w praktyce dializacyjnej

Position statement of the Board of the Polish Nephrology Consultant's Working Group on the use of heparinized dialysers in heamodialysis

Grupa Robocza:

Krzysztof Bidas (Szpital Wojewódzki w Kielcach), Kazimierz Ciechanowski (Uniwersytet Medyczny w Szczecinie), Stanisław Czekalski (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu), Alicja Dębska-Słizień (Gdański Uniwersytet Medyczny), Marian Klinger (Akademia Medyczna we Wrocławiu), Jerzy Kopeć (Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie), Jacek Maniatus (Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy), Michał Nowicki (Uniwersytet Medyczny w Łodzi), Andrzej Oko (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu), Władysław Sułowicz (Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy), Zofia Wańkowicz (Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie), Wojciech Załuska (Uniwersytet Medyczny w Lublinie)

ABSTRACT

During hemodialysis session heparin is used in order to avoid thrombosis in dialyser and system of connecting tubes. Problem is arising when hemodialysis in patients with high-risk of bleeding eg. after serious surgery is performed. Common methods used to diminish haemorrhage risk like regional heparinization or local citrate infusion are quite complicated in use and are not free from side effects. Introduction of new type dialysers produced from

modified polyacrylonitrile membrane covered with nonfractionated heparin enable application of new solution in this problem. Presented Working Party Statement is aimed to put attention of nephrological community on the problem of patients with high risk of bleeding and potential use of dialysers with homogenic and reproducible heparin adsorption enabling achievement of low thrombogenicity.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 1, 78–80**Key words: disturbances of hemostasis, hemodialysis, heparinized dialysers****Adres do korespondencji:**prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80–211 Gdańsk**WSTĘP**

W trakcie hemodializy, podczas kontaktu krwi z układem krążenia pozaustrojowego,

dochodzi do aktywacji krzepnięcia, co może prowadzić do powstawania w nim skrzepu [1]. Z tego względu może być konieczna wymiana dializatora i linii, co wiąże się z utratą

krwi i pogłębieniem niedokrwistości. Aby temu zapobiec, rutynowo podczas każdego zabiegu hemodializy stosuje się, z bardzo dobrym efektem, heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową [2–5].

Problemem jest dializowanie pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia, na przykład po dużych zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej lub klatki piersiowej, oraz starszych pacjentów, wymagających na stałe antykoagulacji doustnej, ze względu na zaburzenia rytmu serca lub wszczepione sztuczne zastawki. Aby zapobiec powstawaniu skrzepu w układzie krążenia pozaustrojowego, w trakcie hemodializy stosuje się: zabiegi z dużym przepływem krwi i częstym płukaniem układu solą fizjologiczną, miejscowe podawanie cytrynianu do linii tętniczej układu lub podawanie heparyny do układu dializatora i następnie odwracanie jej działania przeciwkrzepliwego przez podanie za dializatorem siarczanu protaminy [1, 5]. Nową metodą jest stosowanie dializatorów, których błona jest pokryta heparyną. W przypadku dializatorów polisulfonowych lub celulozowych adsorpcja heparyny na błonie wymagała znacznych modyfikacji ich błon. Zmodyfikowana błona hydrożelowa poliakrylonitrylowa — AN69ST — umożliwia wiązanie heparyny niefrakcjonowanej z błoną podczas wstępnego płukania dializatora lub może zawierać fabrycznie wprowadzoną heparynę niefrakcjonowaną [6, 7]. W dotychczasowych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie dializatorów z AN69ST zmniejsza dotychczas stosowaną w trakcie zabiegu dawkę heparyny o połowę, bez istotnego zwiększenia częstości skrzepów w układzie dializacyjnym i konieczności przerwania zabiegu [6–9].

Poniżej przedstawiono opinie Grupy Roboczej dotyczące powyższych zagadnień:

1. Przeprowadzenie zabiegu dializy pozaustrojowej (hemodializa) wymaga antykoagulacji, którą powinno się prowadzić w sposób, który chroni przed wykrzepianiem, jednocześnie nie powodując krwawień, prowadzących do nadmiernej utraty krwi [4, 5].
 2. Wykrzepianie w układzie krążenia zewnątrzustrojowego zależy w różnym stopniu od: układu hemostazy pacjenta, trombogenności materiałów i dynamiki płynowej [4, 5].
 3. Heparynizacja ogólna jest najczęściej używanym sposobem antykoagulacji w trakcie hemodializy. Zwiększa ona ryzyko krwawienia w czasie zabiegu i po jego wykonaniu, może także powodować wystąpienie wielu działań niepożądanych [10, 11].
 4. Do najczęściej opisywanych powikłań długotrwałego stosowania dużych dawek heparyny należą między innymi: krwawienia, trombocytopenia, osteoporoza, dyslipidemia i hiperkaliemia z powodu hipoadosteronizmu [1, 2].
 5. Istnieje grupa pacjentów hemodializowanych, u których występuje zwiększone ryzyko krwawienia. Należą do nich chorzy:
 - z krwawieniem z przewodu pokarmowego;
 - z powikłaniami mózgowo-naczyniowymi;
 - ze skazą krwotoczną;
 - przyjmujący stale leki przeciwkrzepliwe;
 - z retinopatią cukrzycową;
 - z zapaleniem osierdza;
 - w okresie okołoperacyjnym;
 - w okresie po biopsji narządów unaczynionych.
 6. Stosowane dotąd metody ograniczonej antykoagulacji u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia leczonych hemodializami to [1, 4, 5]:
 - heparynizacja minimalna;
 - heparynizacja regionalna;
 - stosowanie prostacykliny — regionalne stosowanie cytrynianu;
 - częste płukanie układu dializator–dreny łączące za pomocą soli fizjologicznej.
- Wszystkie przedstawione powyżej metody bądź nie eliminują całkowicie ryzyka krwawienia lub też cechują się niedogodnościami i pracochłonnością, a także występowaniem działań niepożądanych. Należą do nich między innymi przewodzenie zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, dyselektrolitemia, hipotensja, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uczucie gorąca, możliwość indukowania nadkrzepliwości [1, 4, 5].
7. Poszukiwanie błon dializacyjnych o zmniejszonej trombogenności doprowadziło do opracowania dializatorów Nephral ST, wytwarzanych z błony poliakrylonitrylowej pokrytej polietylenoiminą, wiążącą heparynę powierzchniowo na zasadzie odmiennych ładunków elektrycznych. Adsorpcja błonowa heparyny w dializatorach Nephral ST zachodzi podczas ich wstępnego płukania (dwoma litrami fizjologicznego roztworu chlorku sodu z dodatkiem 10 000 jednostek heparyny niefrakcjonowanej) [6, 7].
 8. Dalszym udoskonaleniem technologicznym są heparynizowane dializatory opar-

te na zastosowaniu błony NefrAN, będącej ulepszeniem wersji błon AN69ST. Niską trombogenność błony NefrAN uzyskuje się przez wielopunktowe wszczępienie heparyny niefrakcjonowanej w jej hydrożelową strukturę, bezpośrednio w procesie produkcji dializatora [8, 9, 12]. Nie wymagają one wstępnego płukania w celu adsorpcji heparyny. Obecnie jedynym dostępnym produktem tego typu są dializatory Evodial.

9. Wyniki prowadzonych dotychczas badań klinicznych, w tym także obserwacji pochodzących z polskich ośrodków dializ, wskazują, że dializatory Evodial cechują się niską trombogennością i spełniają kryteria przydatności u chorych z dużym ryzykiem krwawienia [8, 9, 12]. Można przy ich użyciu prowadzić zabiegi hemodializy ze znacznie mniejszą dawką heparyny lub nawet całkowicie bez jej użycia.

10. Wstępne obserwacje kliniczne wskazują, że dializatory heparynowane mogą być także stosowane u pacjentów wymagających dużych dawek heparyny. Ich użycie może pozwolić na znaczne, nawet 50-procentowe, zmniejszenie dawki tego antykoagulanta.

Przedstawione powyżej stanowisko Grupy Roboczej ma na celu zwrócenie uwagi środowiska nefrologicznego na problem pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz możliwością stosowania u nich dializatorów cechujących się homogenicznym i odtwarzalnym wiązaniem heparyny, umożliwiającym osiągnięcie niskiej trombogenności, przy jednoczesnym zachowaniu biozgodności i wysokiej efektywności dializy. Przedstawione dane pochodzą głównie z badań o charakterze obserwacyjnym i wymagają potwierdzenia w wielośrodkowych badaniach kontrolowanych.

STRESZCZENIE

Podczas zabiegów hemodializy, aby zapobiec wykrzepianiu w dializatorze i układzie linii łączących, stosuje się heparynę. Problem stanowi dializowanie pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia, na przykład po rozległych zabiegach operacyjnych. Stosowane dotychczas metody ograniczenia ryzyka krwawienia, takie jak heparynizacja regionalna czy miejscowe podawanie cytrynianu, cechują się dużą niedogodnością w użyciu, a także nie są pozbawione działań niepożądanych. Dopiero wprowadzenie przed kilku laty dializatorów wytwarzanych

ze zmodyfikowanej błony poliakrylonitrylowej pokrytej heparyną niefrakcjonowaną umożliwiło znalezienie nowego rozwiązania tego problemu. Celem przedstawionego stanowiska Grupy Roboczej było zwrócenie uwagi środowiska nefrologicznego na problemy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz możliwości stosowania u nich dializatorów cechujących się homogenicznym i odtwarzalnym wiązaniem heparyny umożliwiającym osiągnięcie niskiej trombogenności.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 1, 78–80

Słowa kluczowe: zaburzenia krzepnięcia, hemodializa, dializatory heparynowe

Piśmiennictwo

1. Suranyi M., Chow J.S.F. Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology* 2010; 15: 386–392.
2. Davenport A. Anticoagulation options for intermittent haemodialysis. *Minerva Urol. Nefrol.* 2006; 58 (2): 171–180.
3. Myśliwiec M. Niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa heparyna w dializoterapii. *Nefrol. Dial. Pol.* 2003; 7: 49–52.
4. European Best Practice Guidelines for Hemodialysis Section V: Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 7): 63–71.
5. Myśliwiec M., Zdrojewski Z. Postępowanie antykoagulacyjne w hemodializie i technikach pokrewnych. W: Rutkowski B. Leczenie nerkozastępcze. Wyd. Czelej, Lublin 2007.
6. Lavaud S., Canivet E., Wuillai A. i wsp. Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (10): 2097–2104.
7. Chanard J., Lavaud S., Maheut H. i wsp. The clinical evaluation of low dose heparin in haemodialysis a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (6): 2003–2009.
8. Chanard J., Pascal M., Shifferli J.A. i wsp. A new synthetic heparinized hemodialyzer membrane. ASN 2008 Meeting abstract F PO 1580.
9. Chanard J., Lavaud S., Rien P., Karaaslan H. Developpement d'un nouvel hemodialyseur equipe d'une membrane synthetique heparinee [abstrakt]. *Nephrol. Ther.* 2008; 4 (6): 513.
10. Myśliwiec M. Komentarz. *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 25 (4): 53–56.
11. Borawski J., Myśliwiec M., Rydzewska-Rosołowska A. Pleiotropic effects of heparins. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2006; 10 (4): 168–172.
12. Nilsson L.G., Bosch J. Dializoterapia z nowym poziomem heparynizacji układowej — badanie obserwacyjne dotyczące stosowania nowego dializatora Evodial. *Gambro Lundia Ab 2009, www.gambro.com*