

# ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ НА КАТЕТЪР-АСОЦИИРАНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Снежана Атанасова, Светла Стайкова

*Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,  
УС по нефрология и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести,  
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

# THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE PREVENTION OF CATHETER-ASSOCIATED COMPLICATIONS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Snezhana Atanasova, Svetla Staykova

*Clinic of Nephrology, St. Marina University Hospital, Varna  
TS Nephrology, Hemodialysis and Toxicology, Second Department of Internal Diseases,  
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

## РЕЗЮМЕ

Надеждният и правилно функциониращ съдов достъп е от ключово значение за ефективната хемодиализа и чрез него се осигурява възможно най-доброто качество на живот при пациенти с хронично бъбречно заболяване в краен стадий. При пациентите на хронично хемодиализно лечение има три възможности за постоянен съдов достъп - артериовенозна фистула (AVF), артериовенозен графт (AVG) и тунелен централен венозен катетър (CVC). През последните години в България процентът на пациентите с постоянен съдов катетър на ХД лечение се увеличава. Необходимо е да се сведат до минимум както усложненията, така и осигуряването на възможно най-дълъг период на функциониране.

Най-честите усложнения, свързани с централните катетри, включват интра- или перикатетърна тромбоза и катетър-асоцирана инфекция (КАИ).

За превенция на инфекции и тромбоза се използват различни решения за заключване на CVC. Независимо от вида на избрания разтвор за заключване при профилактика с тромболитично средство е препоръчително тя да се провежда от момента на поставяне на катетъра през целия му експлоатационен живот, за да се намали рискът от тромботични усложнения.

Установено е, че заключващите разтвори на базата на тауролидин и цитрат превъзхождат заключващите разтвори на базата на хепарин по отношение на свързаните с CVC инфекции и са еднакво ефективни за предотвратяване на свързаната с катетъра тромбоза. Проучванията, които сравняват ефикасността на разтвори за заключване на основата на тауролидин и цитрат, са оскъдни. Няма категорични препоръки по отношение на превъзходството на медикаментите за запълване на CVC и е необходимо да се направят надеждни, рандомизирани клинични изпитвания, които да потвърдят тези предварителни доклади.

**Ключови думи:** хемодиализно лечение, запълване на катетър за хемодиализа, заключващи разтвори, превенция на КАТ и КАИ

## ABSTRACT

*A reliable and well-functioning vascular access is pivotal for effective hemodialysis, ensuring an optimal quality of life for individuals with end-stage chronic kidney disease. Patients undergoing chronic dialysis treatment have three permanent vascular access options: arteriovenous fistula (AVF), arteriovenous graft (AVG), and tunneled central venous catheter (CVC). In recent years, the prevalence of patients utilizing permanent vascular catheters for HD treatment has been rising, necessitating a focus on reducing complications and prolonging their functional duration.*

*Common complications associated with central catheters encompass intra- or pericatheter thrombosis and catheter-associated infection (CAI). Varied CVC locking solutions are used to prevent infection and thrombosis. Regardless of the chosen locking solution type, utilizing thrombolytic agents for prophylaxis from catheter insertion onward is recommended to reduce the risk of thrombotic complications.*

*Taurolidine- and citrate-based locking solutions have demonstrated greater effectiveness compared to heparin-based locking solutions in addressing CVC-related infections, and they show similar efficiency in averting catheter-related thrombosis. However, studies directly comparing the efficacy of taurolidine- and citrate-based solutions are limited. Definitive conclusions regarding the superiority of CVC occlusion medications are yet to be established. Authoritative, randomized clinical trials are necessary to validate these initial findings.*

**Keywords:** hemodialysis treatment, filling a hemodialysis catheter, locking solutions, prevention of KAT and KAI

## ВЪВЕДЕНИЕ

Надеждният и правилно функциониращ съдов достъп е от ключово значение за ефективната хемодиализа и чрез него се осигурява възможно най-доброто качество на живот при пациенти с хронично бъбречно заболяване в краен стадий.

При пациентите на хронично хемодиализно лечение има три възможности за постоянен съдов достъп - артериовенозна фистула (AVF), артериовенозен графт (AVG) и тунелен централен венозен катетър (CVC). Според препоръките на National Kidney foundation Kidney disease outcomes quality initiative (KDOQI) AVF е с най-ниска честота на усложнения.

През последните години в България процентът на пациентите с постоянен съдов катетър на ХД лечение се увеличава. Необходимо е да се сведат до минимум както усложненията, така и осигуряването на възможно най-дълъг период на функциониране (3).

Най-честите усложнения, свързани с централните катетри, включват интра- или перикатетърна тромбоза и катетър-асоциирана инфекция (КАИ). Неправилното функциониране и катетър-асоциираната тромбоза (КАТ) са причина за 30–40% от случаите на загуба на съдов достъп (4,5).

Катетър-асоциираните инфекции често водят до хоспитализации за прилагане на интравенозни антибиотици, отлагане лечението на основното заболяване, ранно отстраняване на CVC или прием в интензивно отделение пора-

ди сепсис. Ето защо превенцията им е от изключителна важност.

През 2019 г. KDOQI определя като проблем функцията на ЦВК при невъзможност да се поддържа предписаният екстракорпорален кръвен поток, необходим за адекватна хемодиализа, без да се удължава кратността на диализното лечение.

Невъзможността да се поддържат предписаните стойности на кръвния поток води до неадекватна хемодиализа, което може да влоши качеството на живот на пациента, има неблагоприятна прогноза и други негативни последици за здравето на пациентите. Тромботичните усложнения могат да наложат отстраняване или подмяна на катетъра, което увеличава честотата на хоспитализациите и генерира по-високи разходи за грижи за пациента. Тромботичните и фибринови отлагания също така способстват за образуването на биофилм, увеличаващи риска от сепсис (3).

За да се получи адекватен кръвен дебит през диализатора и да се извърши ефективна хемодиализа, е необходим правилно функциониращ съдов достъп.

Рискът от дисфункция на катетъра се оценява на 15% в рамките на първата година след поставянето му. Причините могат да бъдат класифицирани като „ранни“, възникващи до 2 седмици след поставянето, и „късни“.

Ранната дисфункция често се забелязва по време и непосредствено след поставянето на CVC, обикновено поради технически проблеми при поставянето му или производ-

ствен дефект. Ранните усложнения трябва да се диагностицират или по време, или в края на процедурата.

По-голям проблем е късната неизправност, обикновено в резултат на тромбозирание, като тромботичните отлагания може да се появят в лумена, на върха или около катетъра, включен в обвивката на фибрина (9,14).

За превенция на инфекции и тромбоза се използват различни решения за заключване на CVC.

За заключващите разтвори, съдържащи антибиотици, са изразени опасения по отношение на антибиотичната резистентност. Поради това често се използват алтернативи, които не съдържат антибиотици, като например заключващи разтвори на основата на тауролидин и цитрат, които имат едновременно антимикробни и антиромботични свойства. Както тауролидинът, така и цитратът имат антимикробна активност чрез разрушаване на бактериалната клетъчна мембрана, като предизвикват химична реакция (1,2).

Използването на профилактични антимикуробни разтвори за заключване със или без добавяне на антикоагулант е предложено като метод за предотвратяване на свързаните с CVC инфекции на кръвообращението чрез предотвратяване на образуването на биофилм, убиване на бактериите и/или потискане на бактериалния растеж. Въпреки това ефикасността на тези антимикуробни разтвори все още се обсъжда (7,13).

### **Хепарин**

От първата половина на XX век антикоагулантните свойства на хепарина, възникващи чрез последващо инактивиране на фактор Ха и инхибиране на превръщането на протромбина в тромбин, са широко използвани в медицината. Хепаринът е най-дълго използваният заключващ разтвор за поддържане на проходимостта на катетър за хемодиализа. Много изследователи го приемат като референтен стандарт за оценка на ефективността на заключващи решения. Въпреки многобройните проучвания не е категорично доказано, че друго вещество, приложено в лумена на катетъра в интердиализния период, има по-висока ефикасност при поддържане на неговата проходимост. Страничните ефекти на хепари-

на включват хепаринова тромбоцитопения, алергични реакции и остеопороза. Освен това хепаринът няма антибактериални свойства. Напротив, доказано е, че наличието му стимулира образуването на биофилм *Staphylococcus aureus*. Тази бактерия е отговорна за 35% от КАИ. Честотата на инфекциозните усложнения по време на употребата на диализни катетри и потенциалните нежелани ефекти са важни характеристики и трябва да се вземат предвид при извършване на подбора.

### **Антибиотици**

Понастоящем много проучвания са фокусирани върху използването на антибиотици в различни комбинации за предотвратяване на катетър-асоцираните усложнения (2).

Основните проблеми при използването на антибиотици за запълване на CVC са:

- ◆ Невъзможност за предотвратяване на бактериемия в организма;
- ◆ Странични ефекти, причинени от прилагането на високи концентрации на антибиотици;
- ◆ Антибиотична резистентност.

### **Тринатриев цитрат**

Цитратът упражнява антикоагулантен ефект чрез хелатиране на йонизиран калций в кръвта, като по този начин блокира калций зависимите компоненти на коагулационната система, както и предотвратява активирането на тромбоцитите. Смята се, че същият механизъм на действие е отговорен за намаляването на образуването на биофилм, като по този начин намалява риска от възпалителни усложнения и в същото време не причинява бактериална резистентност. *In vitro* проучвания също показват бактерицидни и фунгицидни свойства на хипертонични цитратни разтвори. Различни концентрации на разтвор на тринатриев цитрат са тествани, за да се определи кой от тях има най-силен антикоагулантен и антибактериален ефект, като същевременно се поддържа подходящ профил на безопасност. Най-често тестваните решения са 4%, 30% и 46,7%.

В сравнение с хепарина употребата на цитрат е свързана с по-нисък риск от кървене и по-ниска цена. Най-често съобщаваната нежелана реакция е метален вкус в устата. Гадене, парестезии на лицето и пръстите са докладвани при по-високи концентрации. През

2000 г. Администрацията по храните и лекарствата (FDA) съветва да се избягва употребата на 46,7% цитрат поради повишения риск от хипокалциемия, водеща до аритмии и внезапен сърдечен арест (8).

Предимството от използването на високи концентрации на цитрат като заключващ разтвор за диализни катетри не е доказано. Напротив, въз основа на проучванията, проведени досега, изглежда, че най-добрият баланс на ползите срещу риска от странични ефекти се доказва чрез разтвори <10%, което е отразено в насоките на KDOQI (10,11).

### **Тауролидин**

In vitro проучванията показват, че тауролидин има антибактериална и противогъбична активност и употребата му намалява развитието на биофилм върху съдовите катетри. За разлика от антибиотиците той не представлява риск от резистентност. Въпреки това сам по себе си, той няма антикоагулантни свойства, така че трябва да се използва в комбинация с друго вещество, най-често с цитрат и хепарин.

Проучването LOCK-IT-100 не показва предимство на комбинираното приложение на тауролидин с 3,5% цитрат и 1000 IU/ml хепарин спрямо приложението само на хепарин по отношение на проходимостта на катетъра, а само за намаляване на честотата на инфекции (1).

Други проучванията доказват, че приложението на комбиниран препарат от урокиназа, използван веднъж седмично, намалява честотата на дисфункция на катетъра, но тези проучвания са проведени при малки групи пациенти (10).

В рандомизирано проучване Winnicki et al. показват, че употребата на разтвор на тауролидин, цитрат и урокиназа веднъж седмично и тауролидин, цитрат и 500 IU хепарин два пъти седмично намалява честотата на дисфункция на катетъра. Нежеланите реакции, свързани с употребата на заключващи разтвори с тауролидин, включват дисгеузия, периорална дизестезия, гадене, повръщане и дискомфорт в гърдите и шията.

### **Алтеплаза и урокиназа**

Тромболитични средства като рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор (rtPA, алтеплаза) и урокиназа се използват за възста-

новяване на проходимостта на хемодиализните катетри. Тяхното действие се основава на директно активиране на плазминогена, съдържащ се в тромботичния материал. Резултатите от проведените досега проучванията показват, че използването на алтеплаза за запълване на лумена на катетъра веднъж седмично намалява честотата на дисфункция, но при по-висока цена в сравнение с хепарин и с цитрат 4% (6).

Урокиназата, широко използвана в миналото, особено в Европа, е по-малко ефективна в сравнение с алтеплазата, особено в случай на пълна оклузия на катетъра. Ефикасността му е по-добра при краткия, 30-минутен протокол, отколкото при дългото, 48-часово време на престой. В момента урокиназа не се предлага в много европейски страни.(11)

През последните години се появяват нови тромболитични средства, включително ретеплаза. Той има различна молекулярна структура от алтеплазата, което увеличава полуживота и подобрява проникването в тромба. Въз основа на проучванията, проведени досега, изглежда, че е по-ефективен от алтеплазата, но няма надеждни, рандомизирани клинични изпитвания, които да потвърдят тези предварителни доклади.

### **Натриев бикарбонат**

Потенциално интересна алтернатива на известните и широко използвани антикоагуланти, представени дотук, е 8,4% натриев бикарбонат, който често се използва при състояние на метаболитна ацидоза, а не за запълване на хемодиализни катетри. Механизмът на антикоагулантното действие на  $\text{NaHCO}_3$  е подобен на този на цитрата - той хелатира йонизираните калций в кръвта. Доказано е, че натриевият бикарбонат инхибира бактериалната адхезия и образуването на биофилм и чрез промяна на йонния заряд влияе върху структурата на бактериалната мембрана и генната експресия, което стимулира имунния отговор (8).

Наскоро публикувано проучване, сравняващо 8,4%  $\text{NaHCO}_3$  с 0,9%  $\text{NaCl}$  като заключващи разтвори, показва неговата значителна ефективност за предотвратяване както на тромботични, така и на инфекциозни усложнения. Не са докладвани странични ефекти. Резултатите са много интересни и потенциално обещава-



щи, особено като се има предвид ниската цена на веществата. Необходими са повече изследвания, за да се потвърди ефективността на натриевия бикарбонат (12).

### ИЗВОДИ

1. Тауролидинът и цитратът притежават антимикробни, антибиофилмови и антикоагулантни свойства, без да се съобщава за антимикробна резистентност. Тауролидинът предизвиква химична реакция с бактериалната клетъчна стена, ендотоксините и екзотоксините, което води до необратимо увреждане на бактериите и инхибиране на бактериалната патогенност и повърхностната адхезия на бактериите.
2. Поради малкия размер на извадката спешно са необходими допълнителни рандомизирани проучвания при големи групи пациенти, за да се определи най-добрата възможна профилактика и лечение на дисфункцията на хемодиализния катетър.
3. По теоретични съображения заключващите разтвори на цитратна основа с по-висока концентрация на цитрат биха могли да бъдат по-ефективни, но са изразени опасения по отношение на безопасността.
4. Установено е, че заключващите разтвори на базата на тауролидин и цитрат превъзхождат заключващите разтвори на базата на хепарин по отношение на свързаните с CVC инфекции и са еднакво ефективни за предотвратяване на свързаната с катетъра тромбоза.
5. Проучванията, които сравняват ефикасността на разтвори за заключване на основата на тауролидин и цитрат, са оскъдни.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от вида на избрания разтвор за заключване при профилактика с тромболитично средство е препоръчително тя да се провежда от момента на поставяне на катетъра през целия му експлоатационен живот, за да се намали рискът от тромботични усложнения. Отстраняването на CVC поради инфекция или дисфункция се среща по-рядко при пациенти на хемодиализа със заключващи разтвори на базата на тауролидин. Високо концентрираните цитратни заключващи разтвори

(46,7%) не превъзхождат по-ниско концентрираните (30% или 4%). Няма категорични препоръки по отношение на превъзходството на медикаментите за запълване на CVC и е необходимо да се направят надеждни, рандомизирани клинични изпитвания, които да потвърдят тези предварителни доклади.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bonkain F, Stolar JC, Catalano C, et al. Prevention of tunneled cuffed catheter dysfunction with prophylactic use of a taurolidine urokinase lock: a randomized double-blind trial. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251793.
2. Bueloni TNV, Marchi D, Caetano C, et al. Cefazolin-gentamicin versus taurolidine-citrate for the prevention of infection in tunneled Central catheters in hemodialysis patients: a quasi-experimental trial. *Int J Infect Dis*. 2019;85:16–21.
3. Chen CH, Chen YM, Yang Y, et al. Re-evaluating the protective effect of hemodialysis catheter locking solutions in hemodialysis patients. *JCM*. 2019;8(3):412.
4. El-Hennawy AS, Frolova E, Romney WA. Sodium bicarbonate catheter lock solution reduces hemodialysis catheter loss due to catheter-related thrombosis and blood stream infection: an open-label clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(10):1739–1745.
5. Kumwenda MJ, Mitra S, Khawaja AZ, et al. Prospective audit to study urokinase use to restore patency in occluded Central venous catheters (PASSPORT 1). *J Vasc Access*. 2019;20(6):752–759
6. Ouellet G. POS-602 tetrasodium edta reduces alteplase use in patients with dysfunctional hemodialysis catheters. *Kidney Int Rep*. 2021;6(4):S263
7. Padilla-Orozco M, Mendoza-Flores L, Herrera-Alonso A, et al. Generalized and prolonged use of gentamicin-lock therapy reduces hemodialysis catheter-related infections due to gram negatives. *Nephron*. 2019;143(2):86–91.
8. Perfilieva OA, Pyshnyi DV, Lomzov AA. Molecular dynamics simulation of polarizable gold nanoparticles interacting with sodium citrate. *J Chem Theory Comput*. 2019;15(2):1278–1292.
9. Poinen K, Quinn RR, Clarke A, et al. Complications from tunneled hemodialysis catheters: a canadian observational cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(4):467–475
10. Reidenberg BE, Wanner C, Polsky B, et al. Postmarketing experience with neutrolin(R) (taurolidine, heparin, calcium citrate) catheter lock solution in hemodialysis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):661–663.
11. Rijnders B, DiSciullo GJ, Csiky B, et al. Locking hemodialysis catheters with trimethoprim-ethanol-Ca-EDTA to prevent bloodstream infections: a randomized, evaluator-blinded clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):130–136.
12. Sayed SA, Ahmed S, Godha N, et al. Safety and efficacy of acute Central venous catheters for

hemodialysis with sodium bicarbonate versus antibiotic catheter lock solution. *Indian J Nephrol.* 2019;29(7):S45

13. Visek J, Ryskova L, Safranek R, et al. In vitro comparison of efficacy of catheter locks in the treatment of catheter related blood stream infection. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;30:107–112.
14. Wang Y, Liu C, Zhang L, et al. Evaluating the safety and efficacy of argatroban locking solution in the prevention of the dysfunction of haemodialysis Central venous catheters: a study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):2260–2270
15. Wathanavasin W, Phannajit J, Poosoonthronsri M, et al. A randomized controlled trial of comparative effectiveness between sodium bicarbonate and heparin as a locking solution for tunnelled Central venous catheters among haemodialysis patients. *Nephrology.* 2021;26(S1):3–31

**Адрес за кореспонденция:**

Снежана Атанасова  
Клиника по нефрология  
бул. „Хр. Смирненски“ 1  
Варна, 9000  
e-mail: [atanasova.sa@abv.bg](mailto:atanasova.sa@abv.bg)