USPOREDBA NISKOMOLEKULARNIH HEPARINA I NEFRAKCIONIRANIH HEPARINA U LIJEČENJU BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS *VERSUS* UNFRACTIONATED HEPARIN FOR TREATMENT OF HEMODIALYSED PATIENTS

Poštovani gospodine uredniče,

Prema preporukama »Europskog postupnika za dobru medicinsku praksu u hemodijalizi«[1] u poglavlju V.2. *Prevencija zgrušavanja u hemodijaliziranih pacijenata s normalnim rizikom od krvarenja* u skladu s postupnicima V.2.1 odnosno V.2.2 navedeno je da:

A. U pacijenata bez povećanog rizika od krvarenja treba rabiti niske doze nefrakcioniranog heparina (NFH) ili niskomolekularni heparin (NMH) za sprečavanje zgrušavanja krvi u sustavu izvantjelesnog optoka tijekom postupka hemodijalize (HD). (razina dokaza: A).
B. Zbog sigurnosti (razina dokaza: A) i jednake učinkovitosti (razina dokaza: A) i jednostavnog rukovanja (razina dokaza: C) prednost treba dati NMH u odnosu na NFH. Ostale dobrobiti NMH su bolji profil lipida (razina dokaza: B), manje česta hiperkaliemija (razina dokaza: B) i manji gubitak krvi (razina dokaza: C).

Desetljećima je primjena nefrakcioniranog heparina (NFH) bila osnovni princip antikoagulacije u bolesnika s rizikom od nastanka ili s odranije poznatim tromboembolijskim poremećajem. Danas se sve više primjenjuje niskomolekularni heparin (NMH) jer je jednako učinkovit, a prednosti u odnosu na NFH su dulje poluvrijeme eliminacije, manja učestalost trombocitopenije izazvane heparinom tip II (HIT-II), manji rizik od nastanka osteopenije, kao i predvidljiviji antikoagulacijski učinak. Velika klinička istraživanja pokazala su bolje rezultate liječenja s NMH u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ili venskom tromboembolijom u odnosu na NFH.[2] Na žalost, istraživanje učinkovitosti i neškodljivosti NMF napravljeno je uglavnom u bolesnika s predvidivom farmakokinetikom lijeka, što znači da ispitivanjem nisu bili obuhvaćeni djeca, trudnice, vrlo stari, izrazito pretili bolesnici i bolesnici s 4. i 5. stadijem kroničnog zatajivanja bubrega (KZB). U bolesnika s KZB nakon ponovljenih doza NMH može doći do povišenja razine anti-Xa i značajnog produljenja poluvremena eliminacije lijeka u odnosu na osobe s normalnom funkcijom bubrega.[3] Nedavno su izneseni podaci o teškim, čak i fatalnim krvarenjima nakon primjene fiksne doze NMH u 6 dijaliziranih bolesnika i 4 bolesnika koji su dobivali NMH radi terapije ili profilakse. Bolesnici u kojih je došlo do krvarenja dobivali su enoksaparin (6 bolesnika), tinzaparin (3 bolesnika) i dalteparin (jedan bolesnik).[4] Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) bilo je značajno produženo u 7 od 10 bolesnika. Iz ovog istraživanja,[4] ali i rezultata nekih drugih farmakokinetičkih i farmakodinamskih studija[5,6] može se zaključiti da u centrima za dijalizu treba rabiti jedan NMH s čijim značajkama liječnici moraju biti dobro upoznati. Na početku primjene dozu lijeka treba prilagoditi klirensu kreatinina, a kod produžene profilakse odnosno terapije može biti potrebno daljnje prilagođavanje doze NMH. Za sada je najbolje istražena farmakokinetika enoksaparina. Preporučeno sniženje doze lijeka u bolesnika s KZB iznosi 16% za stadij 3, 44% za stadij 4 i oko 50% za stadij 5.[5,6] Nije poznato da li dozu lijeka treba sniziti u bolesnika s 1. i 2. stadijem KZB. Nužna su daljnja istraživanja kojima treba utvrditi bitne podatke o farmakologiji i farmakokinetici različitih NMH, što će bitno olakšati odluku o liječenju bolesnika s rizikom od krvarenja (uključujući i profilaktičku primjenu tijekom HD i drugih postupaka izvantjelesne cirkulacije).[7,8]

NFH je mješavina polianionskih glikozaminoglikana čija je molekularna masa između 6 000 i 30 000 Da. Nakon primjene u farmakološkoj dozi, 30% NFH se veže na antitrombin (AT), što dovodi do strukturnih promjena AT koji se iz sporo djelujućeg mijenja u vrlo brzo djelujući inhibitor trombina. Antitrombin djeluje i na faktor koagulacije Xa i druge plazmatske čimbenike hemostaze kao što su faktori IXa, XIa i XIIa, plazmin, kalikrein i tripsin. Inaktivacijom trombina NFH inhibira stvaranje fibrina, aktivaciju trombocita induciranu trombinom, antikoagulacijske učinke trombina i osobito inaktivaciju faktora koagulacije Va i VIIIa aktivacijom proteina C induciranom trombin-trombomodulinom.[9] Zbog svoje polianionske stukture heparini se ne vežu samo s AT-om, nego i s velikim brojem različitih bjelančevina i staničnih membrana. Nespecifične interakcije puno su jače izražene za NFH nego za NMH i danaparoid. Zbog nespecifičnih interakcija antikoagulantna bioraspoloživost NFH nakon injekcije prvog bolusa je oko 30%. Rani klirens posljedica je nespecifičnog vezanja i zbog toga je brz, ograničen, promjenljiv i teško predvidiv. Da bi se postigla odgovarajuća antikoagulacija s NFH-om, potrebno je započeti liječenje primjenom bolusa. Nakon zasićenja nespecifičnih veznih mjesta moguće je ostvariti gotovo linearni odnos između doze i antikoagulantnog učinka NFH. Spori klirens NFH koji nije u vezi s nespecifičnim vezanjem, ovisi uglavnom o metaboliziranju u jetri i bubrežnom izlučivanju desulfatiranih fragmenata. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega potrebno je sniziti dozu NFH kako bi se izbjeglo predoziranje. U bolesnika sa zatajivanjem bubrega rabe se različiti postupnici doziranja poput ponavljanih bolusa, kontinuirana infuzija i kombinacija obiju metoda. Zbog značajnih razlika u farmakokinetici među pojedinim osobama ne postoji nepromjenljivi postupak doziranja. Nakon primjene prvog bolusa NFH potrebno je praćenje antikoagulacijskog učinka određivanjem APTV-a ili aktiviranog vremena zgrušavanja (AZV). Pri tome su mogući problemi u tumačenju vjerodostojnosti nalaza jer postoji oko 300 različitih laboratorijskih metoda i sve daju različite vrijednosti APTV-a za iste koncentracije heparina u plazmi.[10] Unatoč dugogodišnjem iskustvu s terapijom NFH-om, za sada još nisu dostupna vjerodostojna istraživanja u kojima je uspoređena učestalost komplikacija u bolesnika s normalnom i oštećenom funkcijom bubrega. U *in vivo* uvjetima se u bolesnika na terapiji heparinom može dokazati porast slobodnih masnih kiselina u plazmi nakon aktivacije lipoprotein lipaze.[11] U vrlo visokim koncentracijama heparini paradoksalno mogu inducirati agregaciju trombocita, pojačavaju izlučivanje histamina i potiskuju sintezu aldosterona.[9]

U usporedbi s NFH, NMH imaju sljedeće prednosti: 1. manju aktivnost prema antifaktoru IIa u odnosu na Xa; 2. povoljniji odnos između koristi i rizika u eksperimentalnih

životinja; i 3. bolja farmakokinetička svojstva. Za inaktivaciju trombina kompleksom heparin-AT potrebna je molekula heparina koja se sastoji od najmanje 18 monosaharida. Manje molekule koje sadržavaju pentasaharid dovoljne su za inhibiciju faktora Xa. To objašnjava zašto NMH (srednja molekularna masa 3 000–9 000 Da) koji se dobivaju iz NFH kemijskom ili enzimatskom depolimerizacijom, pokazuju jaču inhibiciju faktora Xa u usporedbi s trombinom.[9] Veza između inaktivacije trombina i faktora Xa razlikuje se za pojedine NMH. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega NMH sa smanjenom duljinom polisaharidnih lanaca imaju prednost pred NFH zbog boljih farmakokinetičkih obilježja. Nakon supkutane primjene biološka raspoloživost doseže 100% čak i pri niskim apsolutnim dozama uz dulje poluvrijeme eliminacije u odnosu na NFH. Nakon dugotrajne primjene manja je učestalost nuspojava poput HIT-II ili osteopenije zbog slabijega nespecifičnog vezanja s trombocitima, makrofazima i osteoblastima. S farmakološkog stajališta glavno ograničenje predstavlja uglavnom bubrežno uklanjanje NMH, što produžava vrijeme poluživota u bolesnika sa zatajivanjem bubrega.[10] Rasche i sur.[12] naglašavaju da su teškoće u praćenju učinaka NFH (suboptimalne doze i praćenje antikoagulacije) značajan nedostatak za tumačenje rezultata istraživanja u kojima se uspoređuju učinci NFH i NMH. Bez obzira na iznesene činjenice, u velikim istraživanjima usporedbe NMH i NFH u liječenju venske tromboembolije i akutnoga koronarnog sindroma pokazale su bolje rezultate liječenja s NMH.[2,5,6] Nije bilo značajne razlike s obzirom na krvarenje. Zahvaljujući dobrim rezultatima liječenja, jednostavnoj primjeni, kao i tomu što nije potrebno rutinsko praćenje koagulacije, posljednjih godina bitno je povećana primjena NMH. Sporno je (uglavnom zbog produženog vremena eliminacije lijeka) i za sada još uvijek nedovoljno istraženo da li potencijalne prednosti NMH vrijede i u bolesnika s različitim stadijima KZB.

U postupku proizvodnje danaparoida uklanjaju se NFH i njegovi fragmenti, a ostaje mješavina heparan sulfata, dermatan sulfata i hondroitin sulfata A i C kao aktivnih komponenata. Pripravak je visoko selektivan s obzirom na inaktivaciju faktora Xa, a ima nizak afinitet za čimbenik trombocita 4 (PF4), što ga čini prikladnim za bolesnika s dokazanim HIT-II. Kompleks AT-heparin se kovalentno veže za trombin, faktor Xa i druge faktore koagulacije i ireverzibilno inhibira njihovo prokoagulantno djelovanje. Nakon toga heparini se oslobađaju iz kompleksa i mogu se ponovno iskoristiti, dok se proteaza-AT kompleks uklanja putem retikuloendotelnog sustava. Nakon vezanja na endotelne stanice sinteza heparan sulfata se povećava čime se povećava antikoagulacijski učinak, vjerojatno u kombinaciji s otpuštanjem tkivnih faktora inhibicije koagulacije.[9,10]

Zanimljivo je da postoji znatno više podataka o primjeni NMH kao antikoagulantnog sredstva u HD nego u bolesnika koji su u 3. ili 4. stadiju KZB. U Hrvatskoj su odobrena tri NMH (dalteparin, enoksaparin i nadroparin) za primjenu na HD (*Narodne novine, broj 56/07.)*, koji se mogu rabiti i u metodama kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije. Svi proizvođači preporučuju pojedinačni bolus na početku postupka HD, ali je vrlo važno naglasiti potrebu individualnog pristupa bolesniku. Nakon primjene jednog bolusa postoji mogućnost postizanja trajne antikoagulacije, što je posljedica produljenog vremena uklanjanja NMH u bolesnika s bubrežnim zatajenjem, ali i činjenice da se NMH ne uklanja značajno tijekom HD ili hemofiltracije (profil eliminacije koji gotovo odgovara profilu prvog reda).[13] Mala propusnost membrane visokoprotočnih dijalizatora za NMH (molekularna masa 3 000–9 000 Da) mogla bi se objasniti negativnim električnim nabojem heparina i prisutnošću kompleksa NMH-AT-faktor Xa koji se ne uklanjaju s HD, a imaju antikoagulantno djelovanje. Guillet i sur.[14] u farmakokinetičkom istraživanju utvrdili su da i 10 sati nakon primjene enoksaparina postoji djelotvorna koncentracija anti-faktor Xa. Postoji samo malen broj istraživanja u kojima su uspoređena antikoagulantna svojstva NMH u bolesnika koji su liječeni s HD. Polkinghorne i sur.[15] proveli su prospektivno randomizirano istraživanje farmakokinetike dalteparina, enoksaparina i danaparoida u 21 HD bolesnika. Bolesnici svrstani u tri skupine tijekom 4 tjedna (12 postupaka hemodijalize) na početku HD dobivali su pojedinačni bolus dalteparina (prosječno 39 J/kg), enoksaparina (0,7 mg/kg) ili danaparoida (34 J/kg). Sustavno su praćeni aktivnost anti-faktora Xa na kraju prvog i četvrtog tjedna, akumuliranje lijeka i nuspojave. Tijekom prvog i četvrtog tjedna aktivnost anti-faktora Xa danaparoida bila je nakon 3 sata HD bitno veća od one dalteparina i enoksaparina. Nakon 4 tjedna uporabe aktivnost anti-faktora Xa dalteparina i enoksaparina ostale su nepromijenjene, dok se aktivnost anti-faktora Xa nakon primjene danaparoida bitno povećala. Tijekom istraživanja nisu zabilježeni tromboembolijski incidenti niti krvarenje. Jednokratna primjena na početku HD ispitivanih NMH u dozama koje su bile niže od onih što ih preporučuju proizvođači lijeka, ali dovoljna da osigura odgovarajuću antikoagulaciju tijekom 4 sata HD. Nakon 4 tjedna uporabe dalteparin i enoksaparin nisu, za razliku od danaparoida, pokazali sklonost kumuliranju.[15] U svih ispitanika zabilježena je značajna antikoagulantna aktivnost i 24 sata nakon jednokratnog bolusa NMH prije HD,[15] što govori u prilog prijašnjim opažanjima da treba rabiti dozu lijeka koja je niža od one koju preporučuju proizvođači.[5,6]

Postoje proturječni podatci i smjernice o uporabi antikoagulansa u bolesnika s 3. odnosno 4. stadijem KZB. Proizvođači NMH ističu ograničenja ili kontraindikacije za njihovu primjenu u bolesnika sa zatajivanjem bubrega, što ne znači da je u tih bolesnika sigurnija uporaba NFH (čak i uz praćenje APTV-a). U dva velika istraživanja (**E**fficacy and **S**afety of **S**ubcutaneous **E**noxaparin in **N**on-Q-wave **C**oronary **E**vents; ESSENCE i **T**hrombolysis in **M**yocardial **I**nfarction; TIMI 11B) rizik od jakih krvarenja u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min, bio je značajno veći u usporedbi s bolesnicima bez oštećenja bubrežne funkcije, bez obzira na to jesu li liječeni NFH ili enoksaparinom.[16,17] U *post hoc* analizi TIMI 11 A studije (**T**hrombolysis in **M**yocardial **I**nfarction) klirens kreatinina pokazao se najvažnijom odrednicom klirensa heparina, farmakokinetike eliminacije i aktivnosti anti-faktora Xa enoksaparina.[18] Nakon ponovljene primjene u bolesnika s klirensom kreatinina <40 ml/min, izmjerene su najniže, no ne i najviše vrijednosti, što upućuje na moguće nakupljanje tvari. Kako bi se izbjeglo krvarenje kao posljedica predoziranja NMH, Becker i sur.[18] preporučuju sniženje doze (0,5–0,75 mg/kg umjesto 1,0–1,25 mg/kg) ili prilagodbu doze na temelju praćenja anti-faktora Xa. Missmetti i sur.[19] dokazali su vezu između klirensa kreatinina, aktivnosti anti-faktora Xa i opasnosti od nakupljanja NMH (nadroparin), čak i u bolesnika s početnim stadijem KZB. S druge strane, Siguert i sur.[20] u 30 starijih bolesnika koji su imali prosječni klirens kreatinina 40,6 ml/min (raspon 20–72 ml/min), nisu uspjeli dokazati vezu između anti-faktora Xa i bubrežne funkcije, kao ni nakupljanje tinazaparina. Odgovor na navedene proturječne podatke nude Nagge i sur.[21] u svojoj metaanalizi. U najbolje osmišljenim istraživanjima nedvojbeno je dokazana pove-

ćana aktivnost anti-faktora Xa u bolesnika sa smanjenim klirensom kreatinina, a razlike između pojedinih NMH mogu se objasniti učinkom oštećene bubrežne funkcije na farmakokinetiku.[21] Za sada nije moguće odrediti graničnu vrijednost klirensa kreatinina koja bi mogla pretkazati opasnost od krvarenja u slučaju primjene pojedinačnih NMH. Kako je sigurnost standardnih doza NMH u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije upitna, za postizanje terapijske antikoagulacije preporučuje se primjena NFH, budući da se radi o pripravku s kraćim vremenom poluživota čije se djelovanje lako može kontrolirati praćenjem APTV-a.[9] U slučaju profilaktičke antikoagulacije NMH-om nije zabilježena povećana incidencija epizoda krvarenja. Prednosti NMH, kao što su manji rizik od nastanka HIT-II te osobito manji rizik od nastanka osteopenije, čine ga pogodnim za dugoročnu tromboprofilaksu.[10] Iako su u bolesnika s teškim bubrežnim zatajenjem zabilježene veće aktivnosti anti-faktora Xa u odnosu na pojedince s normalnom ili umjereno smanjenom bubrežnom funkcijom,[9] danas rabimo NMH za tromboprofilaksu, i to bez obilnijih krvarenja. Ipak, i na tom području primjetan je nedostatak podataka te su potrebna dodatna klinička istraživanja.

NFH ili NMH obično se rabe u kratkom periodu kada je potrebno postići trenutačni učinak antikoagulacije, dok se za dugotrajne učinke rabe kumarinski preparati. U trudnica se prednost u prevenciji i liječenju venskih tromboembolija, prevenciji sistemskih embolija u žena s mehaničkim srčanim zaliskom, kao i prevenciji gubitka ploda u žena s antifosfolipidnim protutijelima, daje NMH. Liječenje s NFH ili NMH indicirano je i u osoba s tromboembolijama ponavljanim usprkos oralnoj antikoagulantnoj terapiji, kao i u dugotrajno imobiliziranih osoba. U tijeku su klinička istraživanja koja trebaju odgovoriti je li dugotrajno liječenje s NMH djelotvorno u bolesnika s koronarnom bolesti.[10] U svim navedenim skupinama bolesnika dugotrajna uporaba NFH ili NMH može dovesti do povećanog rizika od osteoporoze. Liječenje s NFH dulje od mjesec dana može dovesti do gubitka koštane mase i osteoporotskih prijeloma u oko 30% bolesnika,[10] dok u 2,2% trudnica nakon 3 do 6 mjeseci liječenja s NFH mogu nastati simptomatske frakture kralježaka.[21] Na temelju istraživanja na eksperimentalnim životinjama može se zaključiti da se NFH veže za matriks kosti, a posljedica interakcije s koštanim stanicama su smetnje u diferencijaciji mezenhimalnih stanica, usporavanje dozrijevanja osteoblasta, otpuštanje faktora rasta i citokina koji su odgovorni za stvaranje osteoklasta.[22] NFH je odgovoran za gubitak koštanog tkiva zbog utjecaja na smanjeno stvaranje i pojačanu razgradnju kosti. NMH se povezuju s nižom incidencijom osteoporotskih prijeloma u usporedbi s NFH, čak i u slučaju dugotrajne primjene.[23] Dok NFH smanjuje volumen kosti smanjujući stvaranje i pojačavajući razgradnju koštanog tkiva, NMH uzrokuje bitno manju osteopeniju, i to uglavnom smanjujući stvaranje kosti.[23] U literaturi nema podataka o istraživanju dugotrajnog utjecaja NFH ili NMH na pregradnju kosti u kroničnih bolesnika koji su liječeni s HD.

HIT-II je najčešća trombocitopenija inducirana lijekovima. Radi se o poremećaju uzrokovanom IgG-protutijelima koja se vežu na PF4 s posljedicom nastanka kompleksa PF4-IgG na površini trombocita i endotelnih stanica i oslobađanja tkivnog faktora 4. Aktivacija trombocita i koagulacijskih mehanizama u plazmi dovodi do tromboembolija. Komplikacija je vrlo ozbiljna, a nijedan od dostupnih testova, kao što su određivanje protutijela protiv heparin-PF4 kompleksa, procjena agregacije trombocita inducirane heparinom (HIPA) i procjena aktivacije trombocita inducirane heparinom ne može je sa sigurnošću potvrditi niti isključiti.[24] Osim trajanja liječenja heparinom, još dva važna čimbenika utječu na rizik od nastanka HIT-II: 1. vrsta heparina koja se primjenjuje (NFH iz goveđih pluća >NFH iz svinjskih crijeva >NMH iz svinjskih crijeva); i 2. tip bolesnika (postoperativni >medikamentni >opstetrički). U bolesnika s KZB koji su liječeni s HD prevalencija protutijela protiv PF4-heparinskog kompleksa bila je između 2,8 i 12%.[25] Početni događaj za HIT-II, vezanje heparina na PF4, ovisi o duljini lanaca i stupnju sulfatacije heparina, što je moguće objašnjenje niže incidencije HIT-II u bolesnika koji su liječeni s NMH. Međutim, u slučaju sigurne dijagnoze HIT-II prelazak s NFH na liječenje s NMH nije prihvatljivo, dok drugi oblici liječenja nisu osobito uspješni. NFH se može zamijeniti danaparoidom. Rezultati retrospektivnog istraživanja na 708 bolesnika s HIT-II pokazali su da je primjena danaparoida bila učinkovita (remisija ili stabilizacija trombocitopenije, kontrola tromboembolijskih incidenata, izostanak ozbiljnih nuspojava) u 546 (77%) ispitanika.[26] Kada se radi o bolesnicima s KZB, a posebno dijaliziranima, treba biti vrlo oprezan s primjenom danaparoida koji u tih bolesnika ima gotovo dvostruko produženo vrijeme eliminacije (31 sat u bolesnika na HD u odnosu na 18 sati za zdrave osobe).[10] Ostali lijekovi koji se mogu rabiti u bolesnika s HIT-II su lepirudin i argatroban, dok je primjena ostalih lijekova do sada uglavnom bila ograničena na kliničke pokuse. Varfarin se u akutnom HIT-u može rabiti u kombinaciji s navedenim antikoagulantnim lijekovima koji smanjuju stvaranje trombina sve dok broj trombocita ne bude veći od 100 x 10^9/L, kada se može nastaviti uzimati sam. U akutnom HIT-u kontraindicirane su profilaktičke transfuzije trombocita.[10]

Na temelju dosadašnjih iskustava i podataka koji su objavljeni u literaturi,[10,15] a posebno na temelju novijih metaanaliza,[27,28] može se zaključiti da su NMH barem jednako učinkoviti i sigurni kao NFH kada se rabe za HD i slične postupke izvantjelesne cirkulacije – nema razlike u učestalosti i težini krvarenja, kao ni zgrušavanju u izvantjelesnom optoku krvi. Ipak, zaključke treba prihvatiti s rezervom jer postoji značajna heterogenost rezultata, koja se barem djelomično može protumačiti uporabom više vrsta NMH u različitim dozama (koje se uglavnom razlikuju od preporuke proizvođača). Prethodna istraživanja utvrdila su da je za učinkovitu antikoagulaciju tijekom HD potrebna aktivnost anti-Xa > 0,5 IJ/ml, što je moguće osigurati uporabom NFH u dozi od 5 000 IJ (bolus) i infuzijom 1500 IJ/sat.[7] Posljedica je da su u istraživanjima optimalne doze NFH uspoređivane s suboptimalnim dozama NMH, što u drugoj skupini ispitanika može rezultirati manjim brojem krvarenja,[10] ali češćim trombozama u izvantjelesnom optoku tijekom HD.[29] Antikoagulantne učinke NMH nije u slučaju krvarenja moguće poništiti s pomoću protamin sulfata, za razliku od krvarenja koje je posljedica davanja NFH. Zbog te činjenice bolesnici na HD koji imaju povećani rizik od krvarenja nisu prikladni za antikoagulaciju pomoću NMH. Naše je mišljenje da u bolesnika sa zatajivanjem bubrega koji su na terapiji s NMH ili NFH treba pažljivo pratiti antikoagulaciju. Važno je razlikovati pojedine oblike NMH zbog razlika u farmakokinetici. Preporuka je da centri za dijalizu primjenjuju samo jedan pripravak NMH u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, bez obzira na kliničku indikaciju i uz sniženje doze prema vrijednosti glomerularne filtracije te uz pažljivo praćenje APTV-a i anti-faktor Xa. Upitno je hoće li noviji pripravci heparina koji se danas primjenjuju u pojedinih bolesnika s HIT-II u budućnosti imati važniju ulogu. Konačna

odluka o izboru najprikladnijeg heparina za hemodijalizu moći će se donijeti nakon velikoga randomiziranog istraživanja u kojem će se usporediti farmakokinetska obilježja i klinički ishod u bolesnika s različitim stadijima kroničnog zatajenja bubrega te posebno u bolesnika koji se liječe s HD.

Petar Kes, Nikolina Bašić-Jukić i Ivana Jurić
Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

LITERATURA

1. European best practice guidelines for haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 7):1–111.
2. *Antman EM, Cohen M, Radley D i sur.* Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999;100:1602–8.
3. *Sandernik GJ, Guimart CG, Ozoux ML i sur.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. Thromb Res 2002; 105:225–31.
4. *Farooq V, Hagerty J, Chandrasekar T i sur.* Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. Amer J Kidney Dis 2004;43:531–7.
5. *Becker RS, Spencer FA, Gibson M i sur.* For the TIMI 11A Investigators. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacocinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2002;143:753–9.
6. *Collet JP, Montalescot G, Choussat R i sur.* Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. Int J Cardiol 2001;80:81–2.
7. *Kes P.* Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. Medicus 2001;10:269–82.
8. *Kes P.* Slow continuous renal replacement therapies: an update. Acta Med Croat 1999;53:69–84.
9. *Hetzel GR, Sucker C.* The heparins: all a nephrologists should know. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2036–42.
10. *Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG i sur.* Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001;119:64–94.
11. *Kes P.* Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephrotic syndrome and dialysis. Acta Med Croat 2001;55:177–86.
12. *Raschke R, Hirsh J, Guidry JR.* Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. Ann Intern Med 2003;138:720–3.
13. *Ljungberg B, Jacobson SH, Lins LE, Pejler G.* Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. Clin Nephrol 1992;38:97–100.
14. *Guillet B, Simon N, Sampol JJ i sur.* Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:2348–53.
15. *Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ.* Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002;40:990–5.
16. *Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, for the ESSENCE Trail.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:447–52.
17. *Harenberg J.* Pharmacology of low molecular weight heparins. Semin Thromb Hemost 1990;16:12–8.
18. *Becker RC, Spencer FA, Gibson M.* Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2002;143:753–9.
19. *Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C i sur.* Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin). Thromb Haemostasis 1998;79:1162–5.
20. *Siguret V, Pautas E, Fevrier M i sur.* Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. Thromb Haemostasis 2000; 84:800–4.
21. *Dahlman TC.* Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:1265–70.
22. *Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI i sur.* The effect of heparin and low molecular weight heparin on osteoblastogenesis *in vitro*. Blood 1998;92: 1474.
23. *Muir JM, Hirsh J, Weitz JI i sur.* A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low molecular weight heparin on cancellous bone in rats. Blood 1997;89:3236–42.
24. *Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P i sur.* Inpact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2000;96:1703–8.
25. *O'Shea SI, Sands JJ, Nudo SA i sur.* Frequency of anti-heparin-platelet factor 4 antibodies in hemodialysis patients and correlation with recurrent vascular access thrombosis. Am J Hematol 2002;69:72–3.
26. *Magnani HN.* Orgaran (danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. Platelets 1997;8:74–81.
27. *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; 15:3192–206.
28. *Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD i sur.* A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Intern Med 2000;160:181–8.
29. *Lord H, Jean N, Dumont M i sur.* Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. Am J Nephrol 2002;22:58–66.