

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 24.04.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 25.10.2017

© Akademia Medycyny

### **Wyzwania postępowania przeciwkrzepliwego u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek wymagających ciągłego leczenia nerkozastępczego w oddziale intensywnej terapii**

### ***Challenges of anticoagulation management in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy treated in intensive care unit***



**Jacek Wadelek**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Chirurgii Urazowej św. Anny, Mazowieckie Centrum Rehabilitacji „STOCER” Sp. z o.o. w Warszawie

## Streszczenie

Pacjenci w stanach krytycznych z ostrym uszkodzeniem nerek są coraz częściej leczeni w oddziałach intensywnej terapii z zastosowaniem ciągłego leczenia nerkozastępczego (CRRT- continuous renal replacement therapy). Jednym z działań niepożądanych CRRT jest wykrzepianie krwi w filtrze układu krążenia pozanaczyniowego krwi. Opisywane czasy drożności filtra są różne i wynoszą od kilku godzin do kilku dni, a wykrzepianie krwi w filtrze jest głównie odpowiedzialne za przedwczesne zakończenie CRRT. Leczenie przeciwkrzepliwie podczas zabiegu CRRT ma na celu optymalnie długie utrzymanie drożności filtra pozwalające na ciągłe leczenie nerkozastępcze dla zapewnienia dializy w odpowiedniej dawce. Idealny lek przeciwkrzepliwu używany podczas CRRT powinien ograniczać wykrzepianie bez zwiększania ryzyka krwawienia oraz posiadać krótki czas działania, a pożądane działanie ograniczone do układu pozanaczyniowego krążenia krwi. Ciągłe podawanie antykoagulantu może powodować zwiększone ryzyko krwawienia. U pacjentów z przeciwwskazaniem do użycia leków przeciwkrzepliwych CRRT bez antykoagulacji może zapewnić akceptowalną drożność filtra. Sytuacja kliniczna warunkuje wybór sposobu leczenia przeciwkrzepliwego podczas zabiegu CRRT. Najważniejszym celem postępowania powinno być zapewnienie bezpieczeństwa pacjenta. Normalna hemostaza lub jej łagodne zaburzenia, bez ryzyka krwawienia uprawniają do podania leku przeciwkrzepliwego w celu ochrony filtra przed jego wykrzepnięciem. Heparyna niefrakcjonowana jest nadal najczęściej stosowanym antykoagulantem podczas zabiegu CRRT. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 444-456.*

*Słowa kluczowe: pacjenci w stanach krytycznych, ostre uszkodzenie nerek, ciągłe leczenie nerkozastępcze, oddział intensywnej terapii*

## Abstract

Critically ill patients with acute kidney injury in intensive care units are increasingly treated with continuous renal replacement therapy (CRRT). One of the major drawbacks of CRRT is frequent filter thrombosis. Reported filter lives vary between a few hours and a few days, and filter clotting has been held responsible for the majority of circuit terminations. Anticoagulation during CRRT should aim for an optimal filter performance allowing the delivery of an adequate dose of renal replacement therapy. The ideal anticoagulant for CRRT should prevent filter

clotting without inducing haemorrhage, and should have a short half-life with action limited to the extracorporeal circuit. The continuous nature of the required anticoagulation results in prolonged exposure of the patient to anticoagulant, increasing the risk of haemorrhage and other side-effects. CRRT therapy without anticoagulation may result in acceptable filter lives in patients with reduced coagulatory potential or an increased risk of bleeding. Anticoagulation during CRRT should be individualized. The first goal of an anticoagulation management should be the safety of the patient. In patients with normal or moderately disturbed haemostasis and a moderate or absent risk of bleeding, an antithrombotic drug can be administered. Unfractionated heparin is still the most widely used anticoagulant during CRRT. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 444-456.*

*Keywords: critically ill, acute kidney injury, continuous renal replacement therapy, intensive care unit*

## Wprowadzenie

Ciągłe leczenie nerkozastępcze (CRRT) jest coraz częściej stosowane w leczeniu ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów w stanach krytycznych leczonych w oddziałach intensywnej terapii. CRRT jest metodą z wyboru szczególnie u pacjentów z niestabilnym układem krążenia. Jednym z głównych problemów zabiegów CRRT jest trombogenność w ich przebiegu, która zależy od wielu czynników, takich jak prawidłowe wprowadzenie i utrzymanie drożności cewnika dializacyjnego (jakość dostępu naczyniowego do dializy), biokompatybilność błony filtra dializacyjnego, ilości i jakości płytek krwi, kontakt krwi ze sztucznymi powierzchniami, kontakt krwi z powietrzem w komorze odpowietrznika, zatrzymanie przepływu krwi spowodowane przerwaniem zabiegu oraz hemokoncentracja w hemofiltrze. CRRT wymaga stosowania ciągłej i skutecznej antykoagulacji, aby uniknąć procesów aktywacji krzepnięcia w obrębie cewnika do dializy i układu krążenia pozanaczyniowego, przy tym umożliwić wydajne oraz długotrwałe użytkowanie filtra. Kluczowe zadanie leczenia nerkozastępczego, usuwanie płynu, jest bezpośrednią funkcją dwóch parametrów, czyli przepuszczalności hemofiltera dla wody i gradientu ciśnienia na błonie filtracyjnej. Usuwanie substancji rozpuszczalnych w wodzie zachodzi na drodze dwóch procesów: konwekcji i dyfuzji prowadzonych w sposób ciągły [1]. Najważniejszym sposobem eliminowania toksyn podczas hemofiltracji jest konwekcja, czyli usuwanie wraz z wodą, substancji w niej rozpuszczonych, a w hemodializie dominującym mechanizmem jest dyfuzja, czyli przechodzenie drobnocząsteczkowych substancji przez błonę półprzepuszczalną, zgodnie z gradientem stężeń. Zwykle CRRT wymaga antykoagulacji w celu zapobieganiu wykrzepiania krwi w układzie krążenia pozanaczy-

niowego zestawu dializacyjnego, w szczególności w filtrze. W szczególnych sytuacjach możliwe jest wykonywanie zabiegu CRRT bez zastosowania leczenia przeciwkrzepliwego [2]. Celem leczenia przeciwkrzepliwego podczas zabiegu CRRT jest zmniejszenie wykrzepiania krwi w filtrze tak, aby nie było konieczne przerywanie leczenia nerkozastępczego. Przerwy w leczeniu nerkozastępczym mogą istotnie zmniejszyć całkowity czas leczenia nerkozastępczego z przeciętną redukcją czasu jego trwania z 24 godzin do 16 godzin na dobę i spowodować obniżenie jego skuteczności [3]. Podawanie leków przeciwkrzepliwych podczas CRRT musi być prowadzone indywidualnie w zależności od stanu pacjenta, ryzyka powikłań krwotocznych oraz rodzaju użytego hemofiltera. Właściwa antykoagulacja jest podstawą efektywności metody leczenia i czasu funkcjonowania układu.

## Leki przeciwkrzepliwie stosowane podczas CRRT

Częściej używane leki przeciwkrzepliwie u pacjentów podczas zabiegu CRRT obejmują podawanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH – unfractionated heparin); podawanie regionalne cytrynianu; wykonanie CRRT bez leku przeciwkrzepliwego oraz podawanie bezpośrednich inhibitorów trombiny, np. hirudyna, lepirudyna, bivalirudyna, argatroban. Do rzadziej używanych sposobów antykoagulacji podczas CRRT należą: stosowanie UFH z równoczesnym podawaniem protaminy; podawaniem heparyn drobnocząsteczkowych (LMWHs – low molecular-weight heparins); podawaniem heparynoidów, np. danaparoid; inhibitorów czynnika Xa, np. fondaparinux oraz leków przeciwplatekcyjnych, np. prostacykliny PDI2. Sposoby utrzymania drożności hemofiltera podczas CRRT przedstawia tabela I.

Tabela I. Sposoby utrzymania drożności hemofiltera podczas CRRT (28-36)

Table I. Methods of haemofilter lifespan prolonging during CRRT (28-36)

Sposób	Zalety	Wady
bez użycia leków przeciwkrzepliwych (okresowe przepłukiwanie hemofiltera roztworem 0,9% NaCl)	pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia	nie wskazane u chorych z HIT, którzy wykazują ostrą gotowość prozakrzepową, wymagany inny sposób antykoagulacji sposób może być nieodpowiedni dla pacjentów z normalną hemostazą lub łagodnymi zaburzeniami krzepnięcia
wysoki przepływ krwi przez hemofilter	sposób łatwy i tani	warunkiem powodzenia dobra jakość dostępu dożylnego do dializy oraz spokojny współpracujący pacjent
	sposób bezpieczny, bez dodatkowego niepożądanego działania leków	cewnik dializacyjny musi posiadać odpowiednio dużą średnicę (gruby cewnik dializacyjny), co może zwiększać ryzyko powikłań mechanicznych i krwotocznych wysokie przepływy mogą nie być dobrze tolerowane przez niestabilnych hemodynamicznie pacjentów
podawanie płynu substytucyjnego przed filtrem, rozcieńczenie krwi przed filtrem (predylucja)	sposób łatwy i tani	warunkiem powodzenia dobra jakość dostępu dożylnego do dializy oraz spokojny współpracujący pacjent
	bezpieczny, bez dodatkowego niepożądanego działania leków	cewnik dializacyjny musi posiadać odpowiednio dużą średnicę (gruby cewnik dializacyjny), co może zwiększać ryzyko powikłań mechanicznych i krwotocznych wysokie przepływy mogą nie być dobrze tolerowane przez niestabilnych hemodynamicznie pacjentów
	rutynowy, dobrze znany sposób postępowania	zmniejsza klirens rozpuszczalnych w wodzie cząsteczek, zmniejsza skuteczność ciągłej żyłnożyłnej hemodializacji (CVVHDF - continuous venovenous haemodiafiltration)
	stosunkowo bezpieczny u większości pacjentów tani	
heparyna niefrakcjonowana	rutynowy, dobrze znany sposób antykoagulacji	przeciwwskazany w chorych z HIT
	stosunkowo bezpieczny u pacjentów bez przeciwwskazań do heparyny	
	tani	może wywoływać HIT
	antykoagulacja łatwo odwracalna	nie zalecany u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia
	krótki czas działania antykoagulacyjnego nie zależy od klirensu nerkowego	
regionalna antykoagulacja heparynowa z użyciem protaminy	używany u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia, u których przeżycie filtra jest zagrożone wykrzepianiem krwi w filtrze	przeciwwskazana u chorych z HIT
	odwracanie antykoagulacyjnego działania heparyny użyciem protaminy w linii powrotu krwi do pacjenta za filtrem zmniejsza ryzyko krwawienia związanego z użyciem heparyny przed filtrem	skomplikowane protokołu, zwiększają nakład wykonywanej pracy kompleks heparyna-protamina ulega rozkładowi w układzie siateczkowośródbłonkowym do protaminy i heparyny uwalnianych do krwi niepożądane działania protaminy

Sposób	Zalety	Wady
heparyny drobnocząsteczkowe	wygodniejsze użycie w bolusach, a nie we wlewie	droższy w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej
	podobny czas przeżycia filtra do heparyny niefrakcjonowanej	z powodu nerkowego klirensu, w niewydolności nerek, wykazuje potencjał kumulacyjny
	może być bezpieczniejszy u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia	
	mniejsza częstość występowania HIT	niebezpieczny u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia
	zwykle z powodu nie zawsze dostępnego monitorowania, rezygnuje się z jego wykonywania	
cytryniany	działanie odwracalne	skomplikowany protokół, zwiększający nakłady pracy
	skuteczna antykoagulacja	wymaga częstego monitorowania: sodu, wapnia, wodorowęglanów lub pH krwi
	komercyjnie dostępne roztwory gotowe do użycia	podczas używania roztwór cytrynianu trzysodowego, dostarczamy duże ilości sodu
	dostępne protokołu użycia	może powodować kwasicę metaboliczną z powodu nadmiaru cytrynianu
		może powodować zasadowicę metaboliczną po zmetabolizowaniu cytrynianu
		przeciwwskazany w niewydolności wątroby, cytrynian metabolizowany jest głównie w wątrobie
		wymaga użycia roztworu dializacyjnego pozbawionego wapnia i ubogosodowego
pacjenci z HIT wymagają dodatkowej antykoagulacji	ryzyko toksyczności	zasadowica metaboliczna z dużą luką anionową
		obniżenie wapnia zjonozowanego
bezpośrednie inhibitory trombiny (hirudyna, lepirudyna, bivalirudyna, argatroban)	alternatywa dla heparyny u pacjentów z HIT	drogie
	krótki czas działania argatrobanu, metabolizowany w wątrobie	hirudyna, lepirudyna i bivalirudyna są wydalane przez nerki, w niewydolności nerek wydłużenie czasu działania
	przewidywalna prawie liniowa współzależność pomiędzy stężeniem bivalirudyny w krwi a wynikami oznaczeń APTT	argatroban jest metabolizowany w wątrobie, w niewydolności wątroby wydłużenie czasu działania
		argatroban fałszywie zawyża wyniki oznaczeń czasu protrombinowego i INR
		leki te z powodu dużej cząsteczki nie są usuwane przez CRRT i mogą się kumulować
nie istnieją środki odwracające działanie inhibitorów trombiny		
heparynoidy (danaparoid)	alternatywa dla heparyny u pacjentów z HIT	drogi
	bezpieczne w większości przypadków	reakcja krzyżowa z przeciwciałami przeciwheparynowymi i przeciwpyłkowymi
		długi czas eliminacji
		brak środków odwracających jego działanie
	zwiększone ryzyko krwawienia w porównaniu do heparyny	

Sposób	Zalety	Wady
inhibitory czynnika Xa (fondaparinuks)	alternatywa dla heparyny u pacjentów z HIT	eliminowany przez nerki,
	prawdopodobnie bezpieczny	długi okres półtrwania brak środków odwracających jego działanie hipotensja tętnicza z powodu wazodylatacji
prostacyklina PGI2	bardzo krótki okres półtrwania 1,5 min	droga
	prawdopodobnie bezpieczny	u pacjentów z HIT wymagana jest równoległa antykoagulacja układowa
	zmniejsza zużycie płytek krwi w układzie dializacyjnym	
może być używana łącznie z heparyną, efekt zwiększający skuteczność heparyny w zmniejszonej dawce „heparin-sparing”		

Poniżej omówiono wybrane leki przeciwkrzepliwe stosowane podczas CRRT.

#### ▪ Heparyna niefrakcjonowana

Heparyna niefrakcjonowana (UFH) jest najczęściej używanym lekiem przeciwzakrzepowym. Nie ma jedyne właściwego sposobu dawkowania UFH podczas zabiegu CRRT i dawkowanie UFH należy dobrać tak, aby z jednej strony zapobiegać wykrzepieniu krwi w pozanaczyniowym układzie krążenia, a z drugiej strony minimalizować ryzyko systemowego krwawienia. Typowo, podawany jest wstępny bolus UFH w dawce 2000 do 4000 jednostek międzynarodowych IU – international units (30 IU kg<sup>-1</sup>) jednostek heparyny do ramienia napływowego „tętniczego” krążenia pozanaczyniowego krwi, a następnie ciągły wlew w dawce 5 do 10 IU kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>, tj. około 300 do 500 jednostek na godzinę. Leczenie przeciwzakrzepowe jest monitorowane przez oznaczenia czasu aktywowanej tromboplastyny (APTT – activated partial thromboplastin time) lub czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT – Activated Clotting Time), mniej używane w Polsce, ale łatwiejsze do wykonania przyłóżkowo w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Oznaczenie wykonywane jest z krwi pobranej z ramienia odpływowego krwi „żyłnej”. Należy tak miareczkować UFH, aby oznaczony czas APTT był wydłużony i wynosił 1,5 do 2,0 czasu kontrolnego. Podawania większych dawek UFH mogą wymagać pacjenci, u których dochodzi do nawrotowego wykrzepiania w układzie pozanaczyniowego krążenia krwi. Może być również konieczność zaprzestania podawania UFH w sytuacji istotnego

klinicznie krwawienia lub przy wystąpieniu ciężkiej małopłytkowości. Jeśli dojdzie do przedawkowania UFH lub krwawienia po jej podaniu, należy zastosować siarczan protaminy (1 mg protaminy neutralizuje 90-115 IU).

#### ▪ Heparyny drobnocząsteczkowe

Heparyny drobnocząsteczkowe to sole heterogennych siarczanów glikozaminoglikanów o średniej masie cząsteczkowej mniejszej niż 8000 daltonów. Uzyskiwane są w procesie depolimeryzacji heparyny standardowej. Działanie heparyny drobnocząsteczkowej polega również na łączeniu się z antytrombiną III (poprzez specjalną jednostkę pentasacharydową) i dalszym przyłączaniu się tego kompleksu do białek kaskady krzepnięcia (IIa, IXa, Xa, XIIa), co doprowadza do ich unieczynnienia. Cząsteczki o długości mniejszej niż 18 jednostek cukrowych nie unieczynnijają trombiny tak sprawnie, jak długie cząsteczki heparyny niefrakcjonowanej. Możliwa jest jednak inaktywacja czynnika X dzięki krótkim łańcuchom i dlatego działanie heparyny standardowej (UFH) i LMWH na czynnik X jest porównywalne. W związku z kaskadowym działaniem układu krzepnięcia zahamowanie niewielkiej ilości czynnika Xa zapobiega wytwarzaniu znacznie większej ilości trombiny. Stosunek aktywności anty Xa do aktywności anty IIa wynosi dla heparyn drobnocząsteczkowych od 2:1 do 4:1 – jest to cecha różnicująca poszczególne heparyny drobnocząsteczkowe. LMWHs, w odróżnieniu od heparyny niefrakcjonowanej, działają na czynnik Xa związany z płytkami krwi i doprowadzają do jego inaktywacji. LMWHs działają silniej przeciwzakrzepowo od



UFH. Inny mechanizm działania heparyn (LMWHs, i UFH) polega na uwalnianiu inhibitora czynników szlaku tkankowego (TPFI). TPFI, uwalniany ze śródbłonna pod wpływem heparyn, hamuje kompleks czynnika tkankowego i czynnika VIIa oraz czynnik Xa. Okres półtrwania LMWHs jest 2–4 razy dłuższy niż UFH, co powoduje, że można je podawać rzadziej. Biodostępność LMWHs podawanych podskórnie jest wysoka i wynosi około 90% – uważa się, że wynika to ze słabego wiązania z białkami osocza. Eliminacja LMWHs zachodzi drogą nerkową. Przy stosowaniu LMWHs nie prowadzi się zwykle żadnego monitorowania, choć u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych wskazane jest oznaczenie aktywności anty Xa. Okazuje się również, że LMWHs w mniejszym stopniu hamują płytki, jak również rzadziej wywołują małopłytkowość poheparynową. Każda z LMWHs stanowi lek o odrębnych właściwościach molekularnych, farmakologicznych i klinicznych. Zasadnicze różnice pomiędzy UFH a LMWHs:

- LMWHs są bardziej specyficzne w hamowaniu czynnika Xa aniżeli UFH;
- główną drogą wydalania LMWHs są nerki;
- UFH wykazuje silną niespecyficzną interakcję, wiążąc się nie tylko z antytrombiną, czynnikiem Xa, trombiną, ale również z wieloma innymi czynnikami prokoagulacyjnymi, białkami i błonami komórkowymi;
- UFH, jak i LMWHs zapobiegają wzrostowi stężenia czynnika tkankowego (tissue factor, TF), ale powtarzane podawanie UFH wyczerpuje magazyny śródbłonkowe inhibitora czynnika tkankowego (TFPI) i sprzyja następnie nadkrzepliwości;
- LMWHs, dzięki mniejszemu niespecyficznemu wiązaniu z płytkami krwi, śródbłonkiem, makrofagami oraz osteoblastami, powodują mniej objawów ubocznych, takich jak immunologiczna poheparynowa trombocytopenia (HIT II), osteopenia, zaburzenia lipidowe, wypadanie włosów;
- ani UFH, ani LMWHs nie są usuwane podczas hemodializy i hemodiafiltracji.

#### ▪ Cytrynian

Regionalne podawanie cytrynianu w celu zahamowania wykrzepiania krwi jest alternatywną do UFH metodą szeroko stosowaną we wszystkich technikach CRRT, włączając ciągłą żyłnożylną hemodiafiltrację (CVVHDF - continuous venovenous hemodiafiltration) [4,5]. Podczas antykoagulacji cytrynianowej

cytrynian sodu jest podawany we wlewie ciągłym do ramienia napływowego “tętniczego” krwi układu krążenia pozanaczyniowego, wiążąc wapń z krwi w reakcji chelatacji i zahamowując kaskadę krzepnięcia krwi. Wapń musi być podawany pacjentowi we wlewie albo za filtr dializacyjny układu pozanaczyniowego, albo dożylnie w celu utrzymania właściwego stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy krwi. Zastosowanie cytrynianu może wymagać modyfikacji składu płynu dializacyjnego. Ponieważ podawanie cytrynianu alkalizuje krew, może być konieczne ograniczenie substancji buforujących np. wodorowęglanów i mleczanu w płynach dializacyjnym i substytucyjnym. Płyn dializacyjny i płyn substytucyjny powinny również być wolne od wapnia, aby nie odwracać działania cytrynianu w filtrze układu pozanaczyniowego krążenia krwi. Jeśli stosuje się hipertoniczny roztwór cytrynianu, należy również monitorować stężenie sodu w płynie dializacyjnym i płynie substytucyjnym w celu zapobiegania hipernatremii. Wybór sposobu antykoagulacji zwykle podyktowany jest lokalną praktyką. Każdy sposób niesie ze sobą pewne ryzyko, np. małopłytkowość indukowana heparyną podczas antykoagulacji heparynowej czy zasadowica metaboliczna i hipokalcemia z powodu toksyczności cytrynianu podczas antykoagulacji cytrynianowej. Niektóre randomizowane badania sugerują, że antykoagulacja cytrynianowa zmniejsza ryzyko krwawienia i przedłuża czas drożności filtra [6-8]. W jednym z badań antykoagulacja cytrynianowa zmniejszała śmiertelność, ale nie wykazano różnicy w wydłużeniu czasu drożności filtra w porównaniu z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej [5]. Chociaż żadne z najnowszych badań z randomizacją nie wykazało zwiększenia przeżycia pacjentów po zastosowaniu cytrynianu, to udało się wykazać, że cytrynian jest bezpieczniejszym antykoagulantem niż heparyna i powoduje wydłużenie czasu drożności filtra [5,8]. W oparciu o te dane, grupa robocza d/s poprawy wyników leczenia ostrego uszkodzenia nerek (KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes) zaleca stosowanie cytrynianu jako antykoagulantu z wyboru podczas zabiegu CRRT [9]. Antykoagulacja cytrynianowa do zabiegu CRRT nie jest dopuszczona na rynku amerykańskim przez Amerykańską Agencję ds. Leków i Żywności (FDA - Food and Drug Administration). W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej nie ma również w sprzedaży gotowych do użycia roztworów cytrynianu. Uwzględniając korzyści antykoagulacji

cytrynianowej należy również brać po uwagę wyższe koszty związane z ich stosowaniem.

## Wybór sposobu leczenia przeciwkrzepliwego

Według zaleceń KDIGO z 2012 roku, dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrego uszkodzenia nerek, antykoagulacja podczas leczenia nerkozastępczego (RRT – renal replacement therapy) w decyzji o zastosowaniu antykoagulacji powinna uwzględniać potencjalne ryzyko i korzyści. Zaleca się stosowanie antykoagulacji w trakcie leczenia nerkozastępczego u chorych z AKI, jeżeli nie ma zwiększonego ryzyka krwawienia, nie występuje skaza krwotoczna i nie podawano równolegle antykoagulacji ogólnoustrojowej; u chorych nieobciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia, bez skazy krwotocznej i nieotrzymujących ogólnie leków przeciwkrzepliwych w przypadku przerywanej techniki RRT, zaleca się stosowanie heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej, a nie innych leków przeciwkrzepliwych; w przypadku CRRT u pacjentów bez przeciwwskazań do cytrynianu, sugeruje się regionalne stosowanie cytrynianu, a nie heparyny; w przypadku CRRT u pacjentów z przeciwwskazaniami do podawania cytrynianu, sugeruje się stosowanie heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej, a nie innych leków przeciwkrzepliwych; u chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia nieotrzymujących wcześniej antykoagulacji, leczonych CRRT, bez przeciwwskazań do cytrynianu, sugeruje się regionalne stosowanie cytrynianu oraz unikanie regionalnej heparynizacji w trakcie CRRT; u chorych z małopłytkowością poheparynową należy przerwać stosowanie wszystkich heparyn, a w trakcie leczenia CRRT zaleca się stosowanie bezpośrednich inhibitorów trombiny, np. argatrobanu lub inhibitorów czynnika Xa, jak danaparoid lub fondaparynuks; u chorych z małopłytkowością poheparynową bez ciężkiej niewydolności wątroby w trakcie CRRT sugeruje się stosowanie argatrobanu [9]. Wybór sposobu leczenia przeciwkrzepliwego zależy głównie od ryzyka krwawienia, które może stanowić przeciwwskazanie do użycia heparyny oraz obecności ciężkiej niewydolności wątroby, która zwykle wyklucza użycie cytrynianu.

- **Pacjenci bez zwiększonego ryzyka krwawienia**  
Jeśli nie występują przeciwwskazania do poda-

wania heparyny takie jak: bezpośredni okres pooperacyjny, masywny uraz, aktywne krwawienie czy małopłytkowość indukowana heparyną, preferowanym sposobem antykoagulacji do zabiegu CRRT jest podanie UFH w najmniejszej dawce. Powodem takiego postępowania jest niska cena leku, łatwość podania, szeroka dostępność oraz znany mechanizm działania farmakologicznego. Niektóre badania sugerują, że regionalna antykoagulacja cytrynianowa może wydłużać czas drożności filtra i zmniejszać ryzyko krwawienia w porównaniu z podawaniem heparyny [7-9]. Jednak pomimo zalet cytrynianu, jego wady takie jak: powodowanie hipokalcemii lub hiperkalcemii, hipernatremii i zasadowicy metabolicznej powodują, że ten sposób antykoagulacji jest nadal rzadziej stosowany, w porównaniu do heparyny w najmniejszej dawce. Heparyna nie powinna być stosowana również u pacjentów z małopłytkowością indukowaną heparyną (HIT – heparin-induced thrombocytopenia).

- **Pacjenci z podwyższonym ryzykiem krwawienia, bez niewydolności wątroby**

Nie należy używać heparyny w najmniejszej dawce u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia. U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia, bez niewydolności wątroby sugeruje się zastosowanie regionalnej antykoagulacji cytrynianowej. W porównaniu z heparyną, cytrynian zmniejsza ryzyko krwawienia. Antykoagulacja heparynowa jest przeciwwskazana u pacjentów z HIT. Należy unikać stosowania cytrynianu u pacjentów niemetalizujących skutecznie cytrynianu, np. ciężka niewydolność wątroby.

- **Pacjenci z małopłytkowością indukowaną heparyną**

U pacjentów z HIT, bez ciężkiej niewydolności wątroby, leczonych podawaniem argatrobanu z powodu HIT, należy kontynuować podawanie argatrobanu do zabiegu CRRT. U pacjentów tych można również zastosować regionalną antykoagulację cytrynianową, ale przy zastosowaniu cytrynianu, pacjenci, wymagają również leczenia HIT, np. stosowania argatrobanu. U chorych z niewydolnością nerek i niewydolnością wątroby alternatywną terapią do argatrobanu jest biwalirudyna. Biwalirudyna jest odwracalnym inhibitorem trombiny o krótszym czasie działania, pozanerkowym i pozawątrobowym mechanizmem oczyszczania, w porównaniu z argatrobanem.

- **Pacjenci z przeciwwskazaniami do podania heparyny, cytrynianu i argatrobanu**

U pacjentów z przeciwwskazaniami do podania heparyny, cytrynianu, argatrobanu można prowadzić zabieg CRRT bez antykoagulacji. Ryzykiem nie stosowania leków przeciwkrzepliwych jest powtarzana utrata filtra, przedłużenie czasu zabiegu CRRT, zmniejszona skuteczność leczenia nerkozastępczego, zwiększenie potrzeby przetaczania krwi z powodu utraty wykrzepionej na filtrze krwi oraz zwiększenie kosztów leczenia. W literaturze opisywane są przypadki utrzymania drożności filtra podczas zabiegów CRRT bez antykoagulacji u pacjentów w stanach krytycznych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia w przebiegu koagulopatii, zaburzeń czynności płytek krwi, zaburzeń czynności wątroby oraz przeprowadzania inwazyjnych zabiegów [10-12]. Wątroba odgrywa kluczową rolę w procesie hemostazy, ponieważ odpowiada za: syntezę wszystkich czynników krzepnięcia (za wyjątkiem czynnika von Willebranda), syntezę inhibitorów krzepnięcia (antytrombiny, białka C, białka S), syntezę większości składników układu fibrynolitycznego (plazminogenu,  $\alpha$ 2-antypłazminy, aktywowanego przez trombinę inhibitora fibrynolizy), syntezę metaloproteazy odpowiedzialnej za rozszczepianie w krążeniu bardzo dużych multimerów czynnika von Willebranda do mniej aktywnych, mniejszych multimerów, usuwanie z krążenia zaktywowanych czynników krzepnięcia, kompleksów enzym-inhibitor, aktywatorów plazminogenu oraz produktów degradacji fibryny, tzw. klirens wątrobowy. Zachwiania równowagi w układzie hemostazy u chorych z niewydolnością wątroby częściej prowadzą do łagodnej skazy krwotocznej (siniaczeń, wybroczyn, krwawień z nosa) oraz nadmiernych krwawień w trakcie zabiegów operacyjnych, a rzadziej do incydentów zakrzepowych. Ryzyko krwawień u tych chorych jest dodatkowo zwiększone w razie współwystępowania niewydolności nerek, niedokrwistości i wrodzonych niedoborów czynników krzepnięcia [13]. Działania polegające na wydłużeniu drożności filtra bez stosowania antykoagulacji polegają na zapewnieniu dobrze funkcjonującego dostępu naczyniowego, zmniejszeniu lepkości krwi przez płukanie filtra roztworem soli, podawaniu płynu substytucyjnego przed filtrem, zwiększeniu przepływu krwi przez filtr, zapobieganiu spieniania się krwi w układzie pozaustrojowego krążenia w komorze odpowietrzającej oraz szybkim reagowaniu na uczynnione alarmy [12,14].

## Hemofiltr

Hemofiltr jest miejscem usuwania z organizmu toksyn mocznicowych przez błonę półprzepuszczalną oddzielającą przedział krwi od przedziału płynu dializacyjnego. Transport przez błonę odbywa się poprzez dyfuzję, której ulegają głównie małe cząsteczki, oraz przez konwekcję, której ulegają duże cząsteczki. W celu zwiększenia powierzchni kontaktu między tymi przedziałami, błona jest ukształtowana w kapilary lub warstwy. Po ustaleniu wskazań do podjęcia zabiegów nerkozastępczych metodą hemodializy lub hemodiafiltracji przystępuje się do wyboru błony dializacyjnej. Preferuje się błony syntetyczne. Obecnie stosuje się następujące typy hemofiltrów: kapilarne, warstwowe i zwojowe. Dopuszcza się również użycie związków celulozy. U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinno się stosować hemofiltrы wysokoprzepuszczalne (hemodiafiltracja i hemodiafiltracja). Współistnienie hipoproteinemii nakazuje jednak szczególną ostrożność ze względu na ryzyko wystąpienia dalszej utraty albumin. Skuteczność dializatora w usuwaniu mocznika zależy od powierzchni błony (zwykle 0,8-2,2 m<sup>2</sup>). Hemofiltrы wysokoprzepływowe z błonami syntetycznymi powodują wolniejszy spadek szczytkowej funkcji nerek niż hemofiltrы z błonami celulozowymi, co może mieć istotne znaczenie w wielu sytuacjach klinicznych [15]. Większość błon stosowanych w zabiegu CRRT to błony typu high-flux (poliamidowa, poliakrylonitrylowa, polimetylometakrylowa, poliwęglanowa, polisiarczanowa oraz zbudowane z modyfikowanej celulozy). Błony te są zdolne do usuwania substancji toksycznych o masie cząsteczkowej do 30, a nawet 60 kD. Oprócz właściwości reologicznych samej krwi i jakości dostępu naczyniowego do dializy, przeżycie hemofiltru zależy od charakterystyki samego hemofiltru, a w szczególności materiału, z jakiego jest wykonana błona dializacyjna, jego biogodności, obszaru powierzchni błony, jej impregnacji, np. heparyną, szybkości przepływu krwi przez hemofiltr, wielkości porów w błonie dializacyjnej, maksymalnego dla danego filtra ciśnienia przezbłonowego [15].

## Wybór protokołu leczenia przeciwkrzepliwego

- **Heparyna niefrakcjonowana**

Heparyna niefrakcjonowana (UFH) jest nadal najczęściej używanym lekiem przeciwkrzepliwym



stosowanym podczas zabiegu CRRT i preferowanym sposobem antykoagulacji u większości pacjentów [16]. UFH jest podawana we początkowym bolusie 2000 do 4000 jednostek międzynarodowych IU – international units (30 IU kg<sup>-1</sup>), a następnie w ciągłym wlewie 5 do 10 IU kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> do napływowego “tętniczego” ramienia układu dializacyjnego. Dawkowanie heparyny miareczkuje się w taki sposób, aby uzyskać docelowy czas APTT w zakresie wartości 45 do 60 sekund albo jego wydłużenie do 1,5- do 2-krotnego czasu kontrolnego. Drastycznego zmniejszenia dawki heparyny mogą wymagać pacjenci z zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz trombocytopenią. Teoretycznie, optymalny czas APTT to taki czas, przy którym występuje minimalne wykrzepianie w filtrze, a jednocześnie czas, który nie powoduje zwiększenia ryzyka krwawienia. W praktyce, optymalny czas APTT nie jest znany, możliwe jest również, że taki czas APTT, który wykluczałby krwawienie nie istnieje. Większość publikowanych badań użycia UFH podczas CRRT, była prowadzona na małych grupach chorych bez randomizacji, przy użyciu różnych dawek heparyny oraz różnych docelowych wartościach czasu APTT [16-18]. Powikłania krwotoczne występują, jeśli czas APTT jest wydłużony 2,5-krotnie, a zmniejszone ryzyko wykrzepiania w filtrze przy czasie wydłużonym dwukrotnie w porównaniu do czasu kontrolnego. Do zalet stosowania heparyny niefrakcjonowanej należą: taniość, szeroka dostępność, znajomość działania farmakologicznego przez klinicystów, łatwość podania, łatwość monitorowania, możliwość odwrócenia działania przez podanie protaminy. Jednym z problemów używania UHF jest jej wąski profil bezpieczeństwa, który powoduje zmienność dawkowania, wywoływanie małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT - heparin induced thrombocytopenia), oporność heparynową w przebiegu niskiego stężenia antytrombiny we krwi pacjenta oraz zwiększone ryzyko krwawienia podczas jej użycia. Ryzyko krwawienia jest prawdopodobnie największym działaniem niepożądanym u pacjentów poddawanych zabiegowi CRRT. Opisywana częstość występowania krwawienia wynosi od 10 do 50 procent, a śmiertelność z powodu krwawienia sięga 15 procent [19]. Ryzyko krwawienia po podaniu heparyny oraz jej korzystny wpływ na wydłużenie czasu drożności filtra są wprost proporcjonalne do wydłużenia czasu APTT, a nie do dawki heparyny. Zostało to wykazane w badanej grupie 78 pacjentów, u których niezależnie od dawki podanej heparyny, wydłużenie czasu APTT

o 10 sekund wiązało się z zmniejszeniem wykrzepiania krwi na filtrze, ale korelowało z 50 procentowym wzrostem występowania krwawienia do jamy czaszki bądź do przestrzeni zaotrzewnowej [19]. Metabolity UFH są wydalane przez nerki. Osoczony czas połowicznej eliminacji wykosi około 90 minut, ale może ulec wydłużeniu do ponad trzech godziny w niewydolności nerek.

#### ■ Regionalne zastosowanie przeciwkrzepliwe cytrynianu

Regionalna antykoagulacja cytrynianowa jest stosowana u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia. Również u pacjentów, u których z różnych przyczyn nie można zastosować heparyny np. HIT. Cytrynian nie jest jednak dopuszczony do stosowania w celu antykoagulacji podczas CRRT przez FDA na rynku medycznym w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.

#### □ Podawanie cytrynianu

Cytrynian jest podawany we wlewie na początku ramienia napływowego krwi pozanaczyniowego krążenia. Roztwór cytrynianu używany do antykoagulacji krwi podczas CRRT może być przygotowany przez aptekę szpitalną. W literaturze opisywane są różne sposoby regionalnej antykoagulacji cytrynianowej [20,21]. Jednym ze sposobów jest użycie 0,5 procentowego roztworu cytrynianu zawierającego 140 mEq L-1 sodu zarówno w roztworze antykoagulantu, jak i w roztworze płynu substytucyjnego. Roztwór antykoagulantu podawany jest do ramienia napływowego krwi “tętnicznej” z początkową szybkością wlewu 1000 do 1500 ml h<sup>-1</sup>, a przepływ krwi przez filtr pozanaczyniowego układu krążenia krwi z szybkością 150 do 200 ml min<sup>-1</sup>. Wlew cytrynianu jest miareczkowany w ten sposób, aby stężenie zjonizowanego wapnia w pozanaczyniowym układzie krążenia krwi utrzymywać na poziomie stężenia < 0,35 mmol L<sup>-1</sup>, co koreluje ze stężeniem cytrynianu w krwi 4 do 6 mmol L<sup>-1</sup>. Pomiar stężenia zjonizowanego wapnia wykonywany jest z krwi pobranej z miejsca układu za filtrem. Roztwór dializatu zawiera wodorowęglany w stężeniu fizjologicznym (22 do 25 Eq L<sup>-1</sup>), nie zawiera wapnia i jest podawany z szybkością wlewu 1000 do 1500 ml h<sup>-1</sup>, zależnie od dawki CRRT [20]. Wapń podawany jest we wlewie w taki sposób, aby utrzymać stężenie zjonizowanego wapnia w organizmie pacjenta w granicach normy. Komercyjne roztwory cytrynianu, które używane są w celu regionalnej antykoagulacji nie są produkowane do tego celu i zawierają cytrynian i wapń w wysokim stężeniu. W zależno-

ści od stężenia stosowanego roztworu cytrynianu i zawartości sodu, w celu zapobiegnięcia występowaniu zaburzeń elektrolitowych należy zastosować hiponatremiczne roztwory płynu substytucyjnego i płynu dializacyjnego o zredukowanej zawartości stężenia wodorowęglanów. Najczęściej używane komercyjne roztwory to roztwór cytrynianu zawieszony w roztworze glukozy (ACD-A - Anticoagulant Citrate Dextrose Solution) o składzie 224 mmol L-1 sodu, 74,8 mmol L-1 cytrynianu i 38 mmol L-1 kwasu cytrynowego oraz 4 procentowy roztwór cytrynianu trzysodowego (TSC - *trisodium citrate solution*) o składzie 420 mmol L-1 sodu i 136 mmol L-1 cytrynianu. Inne dwa izotoniczne roztwory cytrynianu, które przygotowano jako płyn substytucyjny do CRRT to Prismocitrate 10/2 o składzie 10 mmol L-1 cytrynianu, 2 mmol L-1 kwasu cytrynowego i 136 mmol L-1 sodu oraz Prismocitrate 18/0 o składzie 18 mmol L-1 cytrynianu. Roztwory te są dostępne w sprzedaży w Europie, a niedostępne w USA. Mechanizm działania cytrynianu polega na regionalnej antykoagulacji przez wiązanie zjonizowanego wapnia w reakcji chelatacji. Związanie wapnia zjonizowanego zapobiega aktywacji kaskady krzepnięcia. Większość kompleksów wapniowo-cytrynianowych jest usuwana przez błonę hemofiltera. Pozostałe w krwi pacjenta kompleksy wapniowo-cytrynianowe po opuszczeniu pozanaczyniowego krążenia krwi wracają do pacjenta i są metabolizowane do wodorowęglanów w wątrobie, nerkach i mięśniach szkieletowych. Z każdej cząsteczki cytrynianu powstają trzy cząsteczki wodorowęglanu. Wapń uwolniony z kompleksów wapniowo-cytrynianowych zasila pulę zjonizowanego wapnia w organizmie. W celu uzupełnienia wapnia traconego przez filtr należy uzupełniać niedobory wapnia podając wapń we wlewie dożylnym. Regionalna antykoagulacja jest procesem odwracalnym, a odwrócenie działania cytrynianu polega na dożylnym wlewie chlorku wapnia lub glukonianu wapnia do ramienia powrotu krwi z pozanaczyniowego krążenia z początkową szybkością wlewu 2 do 3 mmol h-1. Szybkość wlewu jest stale dostosowywana do wyników oznaczeń osocznego stężenia wapnia w celu zapobiegania hipokalcemii lub hiperkalcemii. Opisano liczne modyfikacje tego sposobu [22].

#### ▫ **Monitorowanie antykoagulacji cytrynianowej**

Z powodu możliwości wystąpienia zaburzeń gospodarki wodnoelektrolitowej w szczególności hipernatremii, zasadowicy metabolicznej i obniżenia

wapnia zjonizowanego należy monitorować stężenia elektrolitów, stężenie wapnia zjonizowanego oraz stan równowagi kwasowo-zasadowej. Przed rozpoczęciem zabiegu CRRT oraz w 1 godzinie zabiegu należy wykonać oznaczenie elektrolitów i gazometrię, których wyniki oznaczeń należy monitorować nie rzadziej niż co 6 godzin uwzględniając stężenia sodu, potasu, chloru, zjonizowanego wapnia, analizę gazometrii oraz wyliczyć lukę anionową. Raz na dobę należy oznaczyć stężenie wapnia całkowitego i wyliczyć stosunek wapnia całkowitego do wapnia zjonizowanego oraz lukę wapniową, czyli różnicę stężeń pomiędzy wapniem całkowitym a wapniem zjonizowanym, która zaburzona wskazuje na występowanie toksyczności cytrynianu. Sposób dostarczania cytrynianu do pozanaczyniowego krążenia krwi może wymagać monitorowania skuteczności antykoagulacji. Jeśli dawkowanie cytrynianu jest powiązane i zależne od szybkości przepływu krwi przez filtr nie jest wymagane monitorowanie przy założeniu, że szybkość przepływu jest stała, jeśli jednak dawkowanie cytrynianu nie jest połączone i zależne od stałego przepływu krwi przez filtr, wówczas należy oznaczać stężenie wapnia zjonizowanego w krwi za filtrem, nie rzadziej niż co 6 godzin i tak miareczkować wlew cytrynianu, aby stężenie wapnia zjonizowanego utrzymać < 0,35 mmol L-1. Po uzyskaniu stanu równowagi (steady state) po 48 do 72 godzinach i ustabilizowaniu stanu pacjenta można oznaczenia stężeń elektrolitów wykonywać co 12 godzin. Przy prawidłowym monitorowaniu, działania niepożądane antykoagulacji cytrynianowej występują rzadko. Jednak występowanie takich działań ubocznych jak hipokalcemia, hiperkalcemia, hipernatremia i zasadowica metaboliczna, spowodowały, że ten sposób antykoagulacji jest rzadziej stosowany niż antykoagulacja z użyciem heparyny w najmniejszej dawce. Występowaniu zasadowicy metabolicznej można zapobiegać przez stosowanie roztworu cytrynianu w roztworze glukozy, który zmniejsza produkcję wodorowęglanów w porównaniu z roztworem cytrynianu trzysodowego [23].

#### ▫ **Toksyczność cytrynianu**

Należy unikać stosowania cytrynianu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby oraz kwasica mleczanową, którzy nie metabolizują cytrynianu, co powoduje jego gromadzenie się. Pacjenci tacy mają trudności z metabolizmem cytrynianu, co powoduje

wystąpienie jego toksyczności, która charakteryzuje się obniżeniem stężenia wapnia zjonizowanego, wzrostem całkowitego wapnia w surowicy krwi, zasadowicą metaboliczną i powiększeniem luki anionowej [24]. Nagromadzenie cytrynianu powoduje spadek stężenia zjonizowanego wapnia oraz wzrost wapnia związanego z białkami. Jeśli w celu wyrównania obniżonego stężenia wapnia zjonizowanego dostarczymy wapń we wlewie, zostanie on związany przez cytrynian. Dojdzie do dysproporcji, polegającej na wzroście wapnia całkowitego i niskim stężeniu wapnia zjonizowanego. Nastąpi zwiększenie luki wapniowej (wzrost różnicy wapnia całkowitego i wapnia zjonizowanego) oraz stosunku wapnia całkowitego do wapnia zjonizowanego. Prawdopodobieństwo toksyczności cytrynianu rośnie wówczas, gdy stosunek wapnia całkowitego do wapnia zjonizowanego przekroczy 2,5. Przy prawidłowym monitorowaniu, działania niepożądane regionalnej antykoagulacji cytrynianowej są rzadkie. Testy czynnościowe wątroby u chorych ze zdekomponowaną marskością wątroby i ostrą niewydolnością wątroby nie są w stanie przewidzieć klirensu metabolicznego cytrynianu [25,26]. Jedno badanie wykazało, że czas protrombinowy poniżej 26 procent i stężenie mleczanu w surowicy powyżej 3,4 mmol L<sup>-1</sup> było najlepszym wskaźnikiem gromadzenia cytrynianu u pacjentów z niewydolnością wątroby, którzy wymagają dokładniejszego monitorowania stanu równowagi kwasowo-zasadowej i gospodarki wodnoelektrolitowej w celu zapewnienia bezpieczeństwa [27].

## Podsumowanie

Pacjenci w stanach krytycznych z ostrym uszkodzeniem nerek są coraz częściej leczeni w oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii z zastosowaniem CRRT. Jednym z licznych działań niepożądanych CRRT jest wykrzepianie krwi w filtrze układu krążenia pozanaczyniowego krwi. Leczenie przeciwkrzepliwe podczas zabiegu CRRT ma na celu optymalnie długie utrzymanie drożności filtra pozwalające na ciągłe leczenie nerkozastępcze dla zapewnienia dializy w odpowiedniej dawce. Idealny lek przeciwkrzepliwy powinien ograniczać wykrzepianie bez powodowania krwawienia oraz powinien posiadać krótki czas działania, a pożądane działanie ograniczone do układu pozanaczyniowego krążenia krwi. Z konieczności zapewnienia ciągłego działania przeciwkrzepliwego w układzie pozanaczyniowego krążenia krwi, pacjent

jest narażony na zwiększone ryzyko krwawienia i innych działań niepożądanych stosowanego antykoagulantu. U pacjentów ze zmniejszonym potencjałem aktywacji układu krzepnięcia i zwiększonym ryzykiem krwawienia, możliwe jest wykonanie zabiegu CRRT bez leczenia przeciwkrzepliwego. Sytuacja kliniczna warunkuje wybór sposobu leczenia przeciwkrzepliwego podczas zabiegu CRRT. Najważniejszym celem postępowania powinno być zapewnienie bezpieczeństwa pacjenta. Pacjenci z normalną hemostazą i z jej łagodnymi zaburzeniami, bez ryzyka krwawienia powinni otrzymać lek przeciwkrzepliwy w celu ochrony filtra przed wykrzepianiem na nim krwi. Heparyna niefrakcjonowana jest nadal najczęściej stosowanym antykoagulantem podczas zabiegu CRRT. Bezpośrednio po dużych operacjach chirurgicznych i u pacjentów z cewnikiem założonym do przestrzeni zewnątrzoponowej, bezpieczniej jest nie stosować antykoagulacji w ciągu pierwszych 24-48 godzin od zabiegu lub stosować regionalną antykoagulację cytrynianową. Jeśli dojdzie do wykrzepienia krwi w filtrze, to można go wymienić. Utrata filtra i wymiana obiegu jest akceptowalna. Nie jest akceptowalna utrata pacjenta z powodu krwawienia w wyniku antykoagulacji oraz dążenia do oszczędzenia filtra. Często dochodzi do wykrzepiania w filtrze nie dlatego, że antykoagulacja jest nieadekwatna. Możliwe inne przyczyny, to zła jakość dostępu naczyniowego, niedostateczna uwaga poświęcona obsłudze aparatu, zmiany pozycji pacjenta, które pogarszają funkcjonowanie cewnika dializacyjnego, zmniejszają przepływ krwi i uruchamiają procesy krzepnięcia. Każdy incydent wykrzepiania krwi w filtrze wymaga odpowiedniej analizy i oceny, umożliwiających podjęcie racjonalnych decyzji. Nie zawsze wymagane, a i niebezpieczne jest nieprzemyślane reagowanie zwiększeniem dawki antykoagulantu.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jacek Wadełek

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Szpital Chirurgii Urazowej św. Anny w Warszawie  
Mazowieckie Centrum Rehabilitacji „STOCER” Sp. z o.o.  
ul. Barska 16/20; 02-315 Warszawa

☎ (+48 22) 579 52 58

✉ WAD\_jack@poczta.fm

## Piśmiennictwo

1. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2012;367:2505-14.
2. Schetz M. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001;14:143-9.
3. Luyckx VA, Bonventre JV. Dose of dialysis in acute renal failure. *Semin Dial.* 2004;17:30-6.
4. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H i wsp. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:232-9.
5. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M i wsp. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2009;37:545-52.
6. Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH i wsp. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care.* 2014;18:472.
7. Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C i wsp. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2015;43:1622-9.
8. Stucker F, Ponte B, Tataw J i wsp. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2015;19:91.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1.
10. Uchino S, Fealy N, Baldwin I i wsp. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO J.* 2004;50:76-80.
11. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med.* 2000;26:1652-7.
12. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A i wsp. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol.* 2003;16:566-71.
13. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T i wsp. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006;44(4):1039-46
14. Davies H, Leslie G. Maintaining the CRRT circuit: non-anticoagulant alternatives. *Aust Crit Care.* 2006;19:133-8.
15. Hatori N, Oda S. Cytokine-adsorbing hemofilter: old but new modality for septic acute kidney injury. *Renal Replacement Therapy.* 2016;2:41.
16. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H i wsp. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med.* 2007;33:1563-70.
17. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Comparison of the use of standard heparin and prostacyclin anticoagulation in spontaneous and pump-driven extracorporeal circuits in patients with combined acute renal and hepatic failure. *Nephron.* 1994;66:431-7.
18. Martin PY, Chevrolet JC, Suter P, Favre H. Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:806-12.
19. van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG i wsp. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:145-50.
20. Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR i wsp. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:79-87.
21. Naka T, Egi M, Bellomo R i wsp. Low-dose citrate continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) and acid-base balance. *Int J Artif Organs.* 2005;28:222-8.
22. von Brecht JH, Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS. Regional anticoagulation: hemodialysis with hypertonic trisodium citrate. *Am J Kidney Dis.* 1986;8:196-201.
23. Gupta M, Wadhwa NK, Bukovsky R. Regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration using calcium-containing dialysate. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:67-73.
24. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C i wsp. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31:2450-5.
25. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK i wsp. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol.* 2010;16:362-71.
26. Link A, Klingele M, Speer T i wsp. Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit Care.* 2012;16:R97.
27. Schultheiß C, Saugel B, Phillip V i wsp. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care.* 2012;16:R162
28. Davies H.T, Leslie G. Maintaining the CRRT circuit: non-anticoagulant alternatives. *Aust Crit Care.* 2006;19(4):133-8.
29. Tan H.K, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med.* 2000;26(11):1652-7.
30. Davies HT, Leslie G, Pereira SM, Webb SA. A randomized comparative crossover study to assess the affect on circuit life of varying pre-dilution volume associated with CVVH and CVVHDF. *Int J Artif Organs.* 2008;31(3):221-7.

31. Tolwani AJ, Wille KM. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2009;22(2):141-5.
32. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A i wsp. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrology* 2003;16(4):566-71.
33. Reeves J. H, Cumming AR, Gallagher L i wsp. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med.* 1999;27(10):2224-8.
34. Jeffrey R. F, Khan AA, Douglas JT i wsp. Anticoagulation with low molecular weight heparin (Fragmin) during continuous hemodialysis in the intensive care unit. *Artif Organs.* 1993;17(8):717-20.
35. Fiaccadori E, Magiore U, Rotelli C i wsp. Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive Care Med.* 2002; 28(5):586-93.
36. Mahieu E, Claes K, Jacquemin M i wsp. Anticoagulation With Fondaparinux for Hemodiafiltration in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia: Dose-Finding Study and Safety Evaluation. *Artif Organs.* 2013; 37(5):482-7.