



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Αντιπηκτική Αγωγή στην Χρόνια Αιμοκάθαρση**

**Κόττη Χαρίκλεια**

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Κώτση Παρασκευή, Επίκουρος καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας (Επιβλέπων)

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE**  
**FACULTY OF MEDICINE**



**MASTER PROGRAM IN**  
**«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»**

**MASTER THESIS**  
**Anticoagulation in Chronic Hemodialysis**

**Koti Harikleia**

Examination committee:

Kotsi Paraskevi, Assistant professor of Transfusion Medicine at University of Thessaly  
(Supervisor)

Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology / Nephrology University of Thessaly,

Eleftheriadis Theodoros , Professor of Nephrology at University of Thessaly

Larisa, January, 2024

[i]

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διατήρηση της πλήρους βατότητας στο εξωσωματικό κύκλωμα κατά τις συνεδρίες αιμοκάθαρσης αποτελεί προϋπόθεση για τη βέλτιστη ποιότητα της αιμοκάθαρσης. Μια πολύπλοκη διαταραχή του συστήματος πήξης συναντάται συνήθως σε ασθενείς στο τελικό στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου. Αν και η αιμοκάθαρση βοηθάει τους ασθενείς με νεφρική νόσο με την απομάκρυνση των ουραιμικών τοξινών, η αλληλεπίδραση μεταξύ αίματος και τεχνητής επιφάνειας συμβάλλει στην ενεργοποίηση των οδών πήξης. Αυτό το μη φυσιολογικό περιβάλλον οδηγεί σε θρόμβωση σε αυτές τις ξένες επιφάνειες, γεγονός που μειώνει την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης, μειώνει τη διάρκεια ζωής του κυκλώματος και αυξάνει την απώλεια αίματος του ασθενούς και το κόστος της θεραπείας.

Η κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή απαιτεί μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της ηπαρίνης για την πρόληψη της πήξης του εξωσωματικού κυκλώματος και της αιμορραγίας. Οι ασθενείς με αιμοκάθαρση είναι επιρρεπείς σε παρατεταμένα αιμορραγικά επεισόδια. Αντίθετα, μπορεί να αναπτύξουν προθρομβωτική κατάσταση ή συννοσηρότητες που απαιτούν από του στόματος αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες.

Επί του παρόντος, χρησιμοποιούνται εμπειρικές δόσεις παρασκευασμάτων ηπαρίνης για την πρόληψη της πήξης στην αιμοκάθαρση. Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη θεωρείται από καιρό ως μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος αντιπηκτικής αγωγής για χρόνια αιμοκάθαρση. Ιστορικά, οι μελέτες εναλλακτικών στρατηγικών έχουν περιοριστεί σε πληθυσμούς ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε αυτούς με γνωστή δυσανεξία στην ηπαρίνη. Η αυξημένη προσοχή στους πιθανούς κινδύνους υπερδοσολογίας στην ηπαρίνη κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης οδήγησε στη διερεύνηση εναλλακτικών στρατηγικών όπως χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, περιφερειακό κιτρικό αντιπηκτικό και άλλα εναλλακτικά μη ηπαρινικά αντιπηκτικά. Τέλος, ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας μπορεί να χρειαστεί να αποφύγουν όλα τα φαρμακολογικά αντιπηκτικά χρησιμοποιώντας συνεχή έγχυση φυσιολογικού ορού ή χρήση επικαλυμμένων μεμβρανών συσκευών διάλυσης. Η αντιπηκτική αγωγή στη χρόνια αιμοκάθαρση αντιμετωπίζει προκλήσεις που απαιτούν συνεχή εξέλιξη από την επιστημονική κοινότητα.

**Λέξεις κλειδιά:** Αιμοκάθαρση, ηπαρίνη, θρόμβωση, αιμορραγία

## ABSTRACT

Maintaining full patency in the extracorporeal circuit during hemodialysis sessions is a prerequisite for optimal hemodialysis quality. A complex disorder of the coagulation system is commonly encountered in patients with end-stage chronic kidney disease. Although hemodialysis helps patients with kidney disease by removing uremic toxins, the interaction between blood and an artificial surface contributes to the activation of coagulation pathways. This abnormal environment leads to thrombosis on these foreign surfaces, which reduces the effectiveness of hemodialysis, shortens circuit life, and increases patient blood loss and treatment costs.

Appropriate anticoagulation requires a delicate balance between heparin to prevent clotting of the extracorporeal circuit and bleeding. Dialysis patients are prone to prolonged bleeding episodes. Instead, they may develop a prothrombotic state or comorbid conditions requiring oral anticoagulants or antiplatelet agents.

Currently, empirical doses of heparin preparations are used to prevent clotting in hemodialysis. Unfractionated heparin has long been considered a safe and effective anticoagulation method for chronic hemodialysis. Historically, studies of alternative strategies have been limited to patient populations at increased risk of bleeding or those with known intolerance to heparin. Increased attention to the potential risks of heparinization during hemodialysis has led to the investigation of alternative strategies such as low molecular weight heparin, regional citrate anticoagulant, and other alternative non-heparin anticoagulants. Finally, patients at higher bleeding risk may need to avoid all pharmacologic anticoagulants by using continuous saline infusion or using membrane-coated dialyzers. Anticoagulation in chronic hemodialysis faces challenges that require continuous development by the scientific community.

**Keywords:** Hemodialysis, heparin, thrombosis, coagulation

## Ευχαριστίες

Θέλω να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη προς την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κυρία Κώτση Παρασκευή, για την εκτίμηση, τη στήριξη και την εμπιστοσύνη που μου παρείχε κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος στη Νεφρολογική Φροντίδα. Η γνώση που απέκτησα υπό την καθοδήγησή του αποτελεί για μένα πολύτιμο εργαλείο για τη μελλοντική μου επαγγελματική πορεία στον χώρο της ιατρικής.

Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς την οικογένειά μου για τη στήριξη, την κατανόηση και την ανελλιπή ενθάρρυνσή τους κατά τη διάρκεια αυτής της απαιτητικής περιόδου. Η αφοσίωσή τους με βοήθησε να ξεπεράσω τις προκλήσεις και να επιτύχω τους στόχους μου.

## Κατάλογος εικόνων

<i>Εικόνα 1. Πορεία αιμοκάθαρσης (<a href="http://www.niddk.nih.gov">www.niddk.nih.gov</a>)</i> .....	4
<i>Εικόνα 2. Μηχάνημα αιμοκάθαρσης (<a href="http://www.ariti.gr">www.ariti.gr</a>)</i> .....	7

## **Κατάλογος Πινάκων**

*Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες Ηπαρίνης (Cronin and Reilly, 2010).....32*

*Πίνακας 2. Αντιπηκτικές επιλογές για αιμοκάθαρση (Cronin and Reilly, 2010).....47*

## **Συντομογραφίες και σύμβολα**

**XNN** Χρόνια Νεφρική Νόσος

**AT** Αντιθρομβίνη

**ACT** Activated Clotting Time

**AKI** Οξεία Νεφρική Βλάβη

**aHAb** Αντισώματα κατά της ιρουδίνης

**aPTT** Χρόνος ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης

**CVD** καρδιαγγειακή νόσο

**ECC** Εξωσωματικό κύκλωμα αιμοκάθαρσης

**eGFR** Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

**EPCs** Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα

**ESRD** Νεφρική νόσος τελικού σταδίου

**GFR** Ρυθμός σπειραματικής διήθησης

**HIT** Επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία

**Cre** Κρεατινίνη

**LMWH** Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη

**MPs** Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια

**PF4** Παράγοντας 4 των αιμοπεταλίων

**PG** Προσταγλανδίνη

**PGI2** Προστακυκλίνη

**RCA** Περιφερειακό κιτρικό αντιπηκτικό

**TFPI** Αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα

**TM** θρομβομοντουλίνη

**UF** Ρυθμός υπερδιήθησης

**UFH** Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

**vWF** Παράγοντας von Willebrand

**WBPTT** Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης ολικού αίματος

## Περιεχόμενα

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>iv</b>
<b>Ευχαριστίες .....</b>	<b>v</b>
<b>Κατάλογος εικόνων .....</b>	<b>vi</b>
<b>Κατάλογος Πινάκων .....</b>	<b>vii</b>
<b>Συνοτομογραφίες και σύμβολα.....</b>	<b>viii</b>
<b>Περιεχόμενα .....</b>	<b>ix</b>
<b>1. ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ.....</b>	<b>1</b>
1.1 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.....	1
1.2 Αιμοκάθαρση.....	2
1.3 Καρδιαγγειακά προβλήματα και νεφρική ανεπάρκεια .....	8
1.4 Παθοφυσιολογία καρδιαγγειακών προβλημάτων σε νεφρική ανεπάρκεια.....	10
<b>2. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ.....</b>	<b>13</b>
2.1 Μηχανισμοί πήξης του αίματος σε ασθενείς με ΧΝΝ.....	13
2.2 Μηχανισμός πήξης του αίματος κατά την αιμοκάθαρση.....	15
2.3 Βελτιστοποίηση εξωσωματικού κυκλώματος αιμοκάθαρσης.....	17
2.4 Βελτιστοποίηση της αντιπηκτικής θεραπείας .....	19
2.5 Εξατομίκευση της αντιπηκτικής αγωγής .....	22
2.6 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη .....	24
2.6.1 Ο μηχανισμός δράσης της ηπαρίνης.....	24
2.6.2 Δοσολογία .....	25
2.6.3 Επιπλοκές της μη κλασματοποιημένη ηπαρίνης .....	27
2.7 Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη .....	32
2.8 Περιφερειακό κεντρικό αντιπηκτικό.....	35
2.9 Εναλλακτικά αντιπηκτικά έναντι της ηπαρίνης .....	37

2.10	Αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτική αγωγή.....	43
	<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>46</b>
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>49</b>

# 1. ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

## 1.1 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αναφέρεται στη σταδιακή και μη αναστρέψιμη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, επηρεάζοντας την απεκκριτική, ρυθμιστική και ενδοκρινική λειτουργία των νεφρών. Οι βασικές αιτίες περιλαμβάνουν τη σπειραματονεφρίτιδα, τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπέρταση, τη χρόνια πυελονεφρίτιδα, τους πολυκυστικούς νεφρούς, τη διάμεση νεφρίτιδα, καθώς και φαρμακευτικούς παράγοντες (Narula and Hooda, 2007).

Η χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως νεφρική βλάβη για περισσότερο από τρεις μήνες, όπως αποδεικνύεται από δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες με ή χωρίς μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και εκδηλώνεται είτε ως παθολογικές ανωμαλίες ή δείκτες νεφρικής βλάβης στο αίμα ή στα ούρα ή στις απεικονιστικές εξετάσεις. Ένας GFR <60ml/min/L73m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος για περισσότερο από τρεις μήνες δείχνει επίσης χρόνια νεφρική νόσο (Narula and Hooda, 2007).

Παρόλο που ο βασικός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας είναι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), χρησιμοποιείται ο ρυθμός κάθαρσης της κρεατινίνης (Cre) για την αξιολόγηση της λειτουργίας των νεφρών. Η μείωση του ρυθμού κάθαρσης της κρεατινίνης δείχνει τη μειωμένη νεφρική λειτουργία, καθώς ο οργανισμός δεν διαθέτει αντιροπιστικό μηχανισμό για την αποβολή της κρεατινίνης (Challinor and Sedgewick, 1998).

Όσον αφορά την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, η αφετηρία της σχετίζεται με κάποιο βαθμό νεφρικής βλάβης, δομικής και λειτουργικής, που δεν συνοδεύεται από διαταραχή του Cre. Ωστόσο, η ανεπαρκής αντιμετώπιση του παράγοντα που προκαλεί τη νεφρική βλάβη οδηγεί στη διαταραχή του Cre, ενδεικτική της ελαφράς μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί με αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ενδεχομένως διαταραχές στα εργαστηριακά αποτελέσματα (Challinor and Sedgewick, 1998).

Οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θα λάβουν διάγνωση πριν φτάσουν στο τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας. Αφού γίνει η διάγνωση της νεφρικής βλάβης, είναι απαραίτητος ο έλεγχος για τον προσδιορισμό του επιπέδου νεφρικής λειτουργίας και η παρακολούθηση της πορείας προς το τελικό στάδιο

νεφρικής ανεπάρκειας. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει απεικονιστικές εξετάσεις, αιματολογικές και ουρολογικές εξετάσεις, με κεντρικό ρόλο τον έλεγχο των επιπέδων κρεατινίνης στο αίμα. Παράλληλα, είναι σημαντικός ο έλεγχος της βασικής αιτίας της σπειραματονεφρίτιδας, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης ή η χρήση νεφροτοξικών ουσιών (Challinor and Sedgewick, 1998).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν την αιμοκάθαρση οι παρεμβάσεις είναι κρίσιμες για τη λειτουργική προσαρμογή του ασθενούς στις απαιτήσεις της νόσου. Η διεπιστημονική προσέγγιση, με το νοσηλευτή να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, απαιτείται για την αποτελεσματική διαχείριση του ασθενούς και της οικογένειάς του.

Επειδή η εργαστηριακή εικόνα πριν την έναρξη της αιμοκάθαρσης παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών στο τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας, η συνεχής εκτίμηση της συνολικής κατάστασης του ασθενούς αποτελεί κεντρικό στοιχείο της νοσηλευτικής φροντίδας. Στο τελικό στάδιο, όπου η εξωνεφρική κάθαρση είναι αναγκαία, οι κατευθυντήριες οδηγίες καθορίζουν την έναρξη της αιμοκάθαρσης βάσει του ρυθμού κάθαρσης κρεατινίνης και άλλων παραγόντων, όπως η πρόσληψη πρωτεΐνης και η εμφάνιση ουραιμικών συμπτωμάτων (Challinor and Sedgewick, 1998).

Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου (ESRD) είναι το σημείο της νεφρικής ανεπάρκειας όταν περίπου το 90% της νεφρικής λειτουργίας έχει χαθεί, καθιστώντας το σώμα ανίκανο να συντηρήσει σωστά την ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών. Για να επιβιώσουν, τα άτομα με ESRD πρέπει να υποβληθούν σε κάποια μορφή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, συγκεκριμένα, μεταμόσχευση νεφρού, περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση (Parsons et al, 2006).

## **1.2 Αιμοκάθαρση**

Ο όρος αιμοδιάλυση προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις *dia*, που σημαίνει «διαμέσου», και *lysis*, που σημαίνει «διάλυση ή διάσπαση». Είναι μια μορφή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης στην οποία το έργο του νεφρού να φιλτράρει το αίμα συμπληρώνεται από τεχνητές συσκευές που απομακρύνουν την περίσσεια νερού, τις διαλυμένες ουσίες και τις τοξίνες. Η αιμοκάθαρση χρησιμοποιείται για τη διατήρηση της ομοιόστασης (σταθερό εσωτερικό περιβάλλον) σε άτομα που έχουν ταχεία απώλεια νεφρικής λειτουργίας, π.χ. οξεία νεφρική βλάβη (AKI) ή παρατεταμένη, σταδιακή

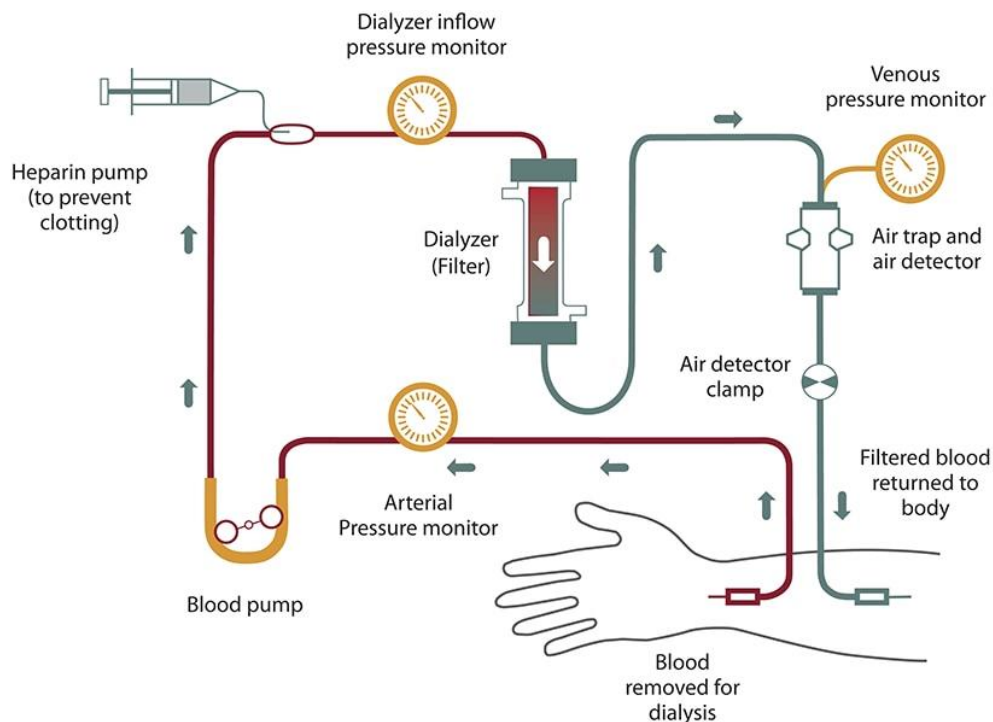
απώλεια, δηλαδή χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Είναι ένα μέτρο για τη γεφύρωση της οξείας νεφρικής βλάβης για την εξεύρεση χρόνου μέχρι να πραγματοποιηθεί μεταμόσχευση νεφρού ή για την υποστήριξη όσων δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για μια μεταμόσχευση νεφρού (Murdeswar and Anjum, 2020).

Η συχνότητα της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης εξαρτάται από τη συχνότητα και τον επιπολασμό των καταστάσεων που οδηγούν σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), την έγκαιρη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) και τις παρεμβάσεις για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Η συστηματική αναγνώριση ασθενών με μειωμένο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), σοβαρή πρωτεϊνουρία και ιστορικό οξείας νεφρικής βλάβης διευκολύνει την προγραμματισμένη έναρξη της νεφρικής θεραπείας, επιβραδύνοντας έτσι τις επιπτώσεις της νεφρικής ανεπάρκειας. Όλοι οι ασθενείς που είναι πιθανό να αναπτύξουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου και οι φροντιστές τους πρέπει να είναι επαρκώς προετοιμασμένοι σωματικά και ψυχολογικά και να ενημερώνονται για τις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές. Η καλή προετοιμασία βοηθά στην αποφυγή επιπλοκών που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση, όπως ένας ελαττωματικός καθετήρας που οδηγεί σε προσωρινή εισαγωγή αγγειακής πρόσβασης, με αποτέλεσμα σήψη, θρόμβωση, αιμορραγία και αυξημένη θνησιμότητα. Οι ασθενείς που συμμετέχουν σε ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα είναι πιο πιθανό να επιλέξουν θεραπεία αιμοκάθαρσης στο σπίτι, η οποία φέρνει κοινωνικά οφέλη, χαμηλότερο κόστος και καλύτερη ποιότητα ζωής (Murdeswar and Anjum, 2020).

Η αιμοκάθαρση είναι μια θεραπεία που σώζει ζωές για περισσότερους από 1.700.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Η αιμοκάθαρση ορίζεται ως η διάχυση μορίων σε διάλυμα σε μια ημιπερατή μεμβράνη κατά μήκος μιας βαθμίδας ηλεκτροχημικής συγκέντρωσης. Ο πρωταρχικός στόχος της αιμοκάθαρσης είναι να αποκαταστήσει το ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικό υγρό περιβάλλον που είναι χαρακτηριστικό της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μεταφορά διαλυμένων ουσιών όπως η ουρία από το αίμα στο προϊόν διαπίδυσης και με τη μεταφορά διαλυμένων ουσιών όπως τα διττανθρακικά από το προϊόν διαπίδυσης στο αίμα. Η συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας και το μοριακό βάρος είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες των ρυθμών διάχυσης. Τα μικρά μόρια, όπως η ουρία, διαχέονται γρήγορα, ενώ τα διαμερισματοποιημένα και μεγαλύτερα μόρια, όπως τα φωσφορικά, η β2 -μικροσφαιρίνη και η αλβουμίνη, και οι διαλυμένες ουσίες που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, όπως η π-κρεσόλη, διαχέονται πολύ πιο αργά. Εκτός από τη διάχυση, οι διαλυμένες ουσίες μπορούν

να περάσουν μέσα από πόρους της μεμβράνης μέσω μιας διαδικασίας μεταφοράς που καθοδηγείται από υδροστατικές ή οσμωτικές διαβαθμίσεις πίεσης, μια διαδικασία που ονομάζεται υπερδιήθηση. Ο πρωταρχικός σκοπός του είναι η απομάκρυνση της περίσσειας ολικού νερού του σώματος (Himmerfarb and Ikizler, 2010).

Το μηχάνημα αιμοκάθαρσης αντλεί το προϊόν αιμοκάθαρσης καθώς και το αίμα του ασθενούς μέσω συσκευής αιμοκάθαρσης. Το αίμα και το προϊόν διαπίδυσης διαχωρίζονται το ένα με το άλλο με μια ημιπερατή μεμβράνη που επιτρέπει τη μεταφορά διαλυμένης ουσίας και νερού σύμφωνα με τους νόμους της φυσικής. Στην πραγματικότητα, ωστόσο, αυτή η διαδικασία είναι κάπως πιο περίπλοκη. Το λειτουργικό σύστημα του μηχανήματος αντιπροσωπεύει μια σύνθετη σειρά ανιχνευτών, ελεγκτών, οθονών και συσκευών ασφαλείας για να διασφαλιστεί η ασφαλής λειτουργία. Αυτό το ενσωματωμένο σύστημα επιτρέπει στον χειριστή τη δυνατότητα να ελέγχει το αίμα και τα κυκλώματα του διηθήματος, καθώς και να παρακολουθεί σημαντικές μεταβλητές όπως ο ρυθμός υπερδιήθησης (UF), η επάρκεια, η σύνθεση του διηθήματος και οι πιέσεις του κυκλώματος. Η πορεία του αίματος κατά της αιμοκάθαρση φαίνεται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1. Πορεία αιμοκάθαρσης ([www.niddk.nih.gov](http://www.niddk.nih.gov))

Για κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης, θα πρέπει να αξιολογείται η φυσιολογική κατάσταση του ασθενούς, έτσι ώστε η συνταγή της αιμοκάθαρσης να μπορεί να ευθυγραμμιστεί με

τους στόχους της συνεδρίας. Αυτό επιτυγχάνεται με την ενσωμάτωση των ξεχωριστών αλλά συναφών συστατικών της συνταγής αιμοκάθαρσης για την επίτευξη των επιθυμητών ρυθμών και της συνολικής ποσότητας διαλυμένης ουσίας και απομάκρυνσης υγρών. Αντικαθιστώντας τη λειτουργία απέκκρισης των νεφρών, η αιμοκάθαρση προορίζεται να εξαλείψει το σύμπλεγμα συμπτωμάτων που είναι γνωστό ως ουραιμικό σύνδρομο, αν και η απόδοση συγκεκριμένης κυτταρικής ή δυσλειτουργίας οργάνων στη συσσώρευση συγκεκριμένων διαλυμένων ουσιών στην ουραιμία έχει αποδειχθεί δύσκολη (Himmerfarb and Ikizler, 2010).

Η μέτρηση της κάθαρσης των διαλυμένων ουσιών που συσσωρεύονται σε ασθενείς με ουραιμία έχει γίνει η βάση για τον υπολογισμό της δόσης της αιμοκάθαρσης και τον προσδιορισμό της επάρκειάς της όπως χορηγείται. Τα ακριβή πρότυπα και οι στόχοι της επάρκειας της αιμοκάθαρσης βασίζονται στην κάθαρση της ουρίας, ενός υποπροϊόντος του καταβολισμού των πρωτεϊνών, η οποία μπορεί να μετρηθεί εύκολα και με ακρίβεια. Η ουρία είναι ένα ελκυστικό μόριο για τον ποσοτικό προσδιορισμό της επάρκειας της αιμοκάθαρσης μέσω μαθηματικών μοντέλων που βασίζονται σε μεταβαλλόμενες συγκεντρώσεις στο αίμα. Το κινητικό μοντέλο ουρίας προβλέπει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα καλύτερα από το κινητικό μοντέλο οποιασδήποτε άλλης γνωστής διαλυμένης ουσίας. Η ποσότητα ουρίας που πρέπει να αφαιρεθεί συνήθως υπολογίζεται σύμφωνα με το μέγεθος του σώματος του ασθενούς με τη χρήση της ακόλουθης αδιάστατης κατασκευής, η οποία συσχετίζει την κάθαρση της ουρίας με τον όγκο κατανομής της στον ασθενή:  $Kt / V_{urea}$ , όπου  $K$  είναι η κάθαρση ουρίας της συσκευής αιμοκάθαρσης,  $t$  είναι η διάρκεια της αιμοκάθαρσης και  $V_{urea}$  είναι ο όγκος κατανομής ουρίας του ασθενούς (Gotch and Sargent, 1985).

Ένα σημαντικό κομμάτι της αιμοκάθαρσης είναι ο χρόνος θεραπείας, ο οποίος μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα ασφαλούς απομάκρυνσης διαλυμένων ουσιών και συσσωρευμένης περίσσειας υγρών. Στη δεκαετία του 1980, η συντόμευση του χρόνου θεραπείας για τη μείωση του κόστους με παράλληλη διατήρηση ενός επαρκούς επιπέδου κάθαρσης ουρίας έγινε κοινή πρακτική στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες αποκάλυψαν ότι τα αποτελέσματα επηρεάστηκαν αρνητικά από μικρότερους χρόνους θεραπείας. Οι υποστηρικτές για μεγαλύτερους χρόνους θεραπείας επεσήμαναν τα καλύτερα αποτελέσματα στην Ευρώπη και την Ασία, όπου οι χρόνοι θεραπείας παρατείνονται. Οι παρατεταμένοι χρόνοι θεραπείας σαφώς βελτιώνουν τον έλεγχο της

αρτηριακής πίεσης και την απομάκρυνση φωσφορικών ενώ έχουν μέτρια επίδραση στη συνολική κάθαρση των διαλυμένων ουσιών (Himmerfarb and Ikizler, 2010).

Για περισσότερες από τέσσερις δεκαετίες, το τυπικό πρόγραμμα για αιμοκάθαρση συνέχισε να είναι τρεις συνεδρίες την εβδομάδα, σε μεγάλο βαθμό λόγω των υλικοτεχνικών προβλημάτων και των ανησυχιών σχετικά με το κόστος. Η ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία φαίνεται να βελτιώνονται με πιο συχνές θεραπείες αιμοκάθαρσης, ενώ αναφέρονται μικτά αποτελέσματα για μέτρα ελέγχου της αναιμίας και του μεταβολισμού του φωσφορικού ασβεστίου (Suri et al, 2006).

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη πιλοτική δοκιμή συνέκρινε την καθημερινή νυχτερινή αιμοκάθαρση με τη συμβατική τρεις φορές την εβδομάδα αιμοκάθαρση. Στην πρωτογενή ανάλυση, υπήρξε σημαντική μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας στην ομάδα που υποβλήθηκε σε καθημερινή αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με την ομάδα που υποβλήθηκε σε συμβατική θεραπεία. Παρατηρήθηκαν επίσης βελτιώσεις στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, στο προϊόν ασβεστίου-φωσφόρου ορού και σε επιλεγμένα μέτρα ποιότητας ζωής (Himmerfarb and Ikizler, 2010).

Η χρόνια αιμοκάθαρση ήταν αρχικά διαθέσιμη στις ΗΠΑ μόνο για ασθενείς που είχαν εγγραφεί σε προγράμματα. Το 1972, ο Πρόεδρος των ΗΠΑ Ρίτσαρντ Νίξον υπέγραψε νομοθεσία που εξουσιοδοτεί την κάλυψη του Medicare για το κόστος των θεραπειών ESRD, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης και της μεταμόσχευσης νεφρού, για όλους τους επιλέξιμους Αμερικανούς (Himmerfarb and Ikizler, 2010).

Τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού της αιμοκάθαρσης έχουν επίσης αλλάξει δραματικά με την πάροδο του χρόνου. Η αιμοκάθαρση είναι πλέον ουσιαστικά πιο ασφαλής από ότι ήταν αρχικά και οι θάνατοι που σχετίζονται άμεσα με τη διαδικασία αιμοκάθαρσης είναι σπάνιοι. Τα καινούρια μηχανήματα (Εικόνα 2), οι αξιόπιστες συσκευές παρακολούθησης και οι αυτοματοποιημένοι μηχανισμοί ασφάλειας έχουν μειώσει τον κίνδυνο επιπλοκών. Άλλες τεχνικές βελτιώσεις περιλαμβάνουν την τυπική χρήση του πιο φυσιολογικού προϊόντος διάλυσης με βάση διτανθρακικά, καλύτερα πρότυπα ποιότητας νερού, ογκομετρικούς ελέγχους υπερδιήθησης και ελεγχόμενη από υπολογιστή μοντελοποίηση νατρίου και καλίου. Αρκετές συσκευές σε σειρά επιτρέπουν πλέον δυναμική παρακολούθηση του ρυθμού αίματος ροή μέσω της αγγειακής πρόσβασης, αλλαγές στον αιματοκρίτη (για τη μέτρηση της αγγειακής επαναπλήρωσης κατά τη διάρκεια της υπερδιήθησης) και αλλαγές στην ηλεκτρική αγωγιμότητα του διηθήματος

(για την εκτίμηση της ποσότητας της διαλυμένης ουσίας που απομακρύνεται). Έτσι, μηχανές αιμοκάθαρσης με συστήματα ελέγχου επί του παρόντος επιτρέπουν ελεγχόμενες από υπολογιστή, προσαρμογές σε πραγματικό χρόνο στα κρίσιμα στοιχεία της αιμοκάθαρσης, όπως ο ρυθμός υπερδιήθησης. Ο αυτοματοποιημένος έλεγχος της θερμοκρασίας του αιμοκάθαρσης βοηθά στη διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας σώματος κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (Himmerfarb and Ikizler, 2010).



*Εικόνα 2. Μηχάνημα αιμοκάθαρσης ([www.ariti.gr](http://www.ariti.gr))*

Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας οδηγεί σε ουραιμικό σύνδρομο, ένα σύνθετο φαινόμενο που περιλαμβάνει δυσλειτουργία πολλών συστημάτων οργάνων στο σώμα. Το ουραιμικό σύνδρομο αποδίδεται στην κατακράτηση πολυάριθμων διαλυμένων ουσιών που φυσιολογικά απεκκρίνονται από υγιείς νεφρούς. Αν και πολλές από αυτές τις ανωμαλίες μπορούν να βελτιωθούν με τη θεραπεία αιμοκάθαρσης, θα πρέπει επίσης να αναγνωριστεί ότι η αιμοκάθαρση μπορεί να ενισχύσει ή ακόμη και να επιδεινώσει ορισμένες ουραιμικές επιπλοκές. Για παράδειγμα, η χρήση ηπαρίνης ως αντιπηκτικού κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης αυξάνει τον κίνδυνο για γαστρεντερική αιμορραγία. Η διαδικασία αιμοκάθαρσης μπορεί επίσης να συμβάλει στον ουραιμικό υποσιτισμό μέσω αυξημένων απωλειών αμινοξέων στο προϊόν διαπίδυσης. Ομοίως, οι θεραπείες που έχουν σχεδιαστεί για την πρόληψη μιας ουραιμικής επιπλοκής μπορεί να οδηγήσουν σε μια άλλη. Για

παράδειγμα, η υπερκαταστολή του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού μπορεί να οδηγήσει σε οστική νόσο (Himmerfarb and Ikizler, 2010).

Για έναν νεφρολόγο που φροντίζει ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ουραιμικού συνδρόμου, των συννοσηροτήτων των ασθενών και των αποτελεσμάτων της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης απαιτούν σημαντική γνώση σχετικά με πιθανές επιπλοκές (Himmerfarb and Ikizler, 2010).

Μαζί με τις θεραπευτικές προόδους και τα αυξανόμενα στοιχεία για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι πιθανό να αντιμετωπιστούν και να παραμείνουν σε θεραπεία για πολλά χρόνια. Το ποσοστό των ασθενών με μεγαλύτερο χρόνο αιμοκάθαρσης έχει αυξηθεί σε όλο τον κόσμο. Παρά τις σημαντικές βελτιώσεις στη φροντίδα της αιμοκάθαρσης, η νεφρική νόσος τελικού σταδίου (ESRD) σχετίζεται με αξιοσημείωτα αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, με την καρδιαγγειακή νόσο (CVD) να είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας, που ευθύνεται για περίπου 40% όλων των θανάτων, ακολουθούμενη από λοίμωξη ως η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα όπως η ηλικία, το φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και οι παράγοντες που σχετίζονται με το σύνδρομο του συμπλέγματος υποσιτισμού-φλεγμονής έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μέχρι σήμερα (Sumida et al, 2015).

### **1.3 Καρδιαγγειακά προβλήματα και νεφρική ανεπάρκεια**

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN), όπως υποδεικνύεται από τον μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ή την επίμονη πρωτεϊνουρία, είναι άμεση αιτία παγκόσμιας νοσηρότητας και θνησιμότητας. Μία μελέτη της Global Burden of Disease υπολόγισε ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της XNN είναι 9,1% το 2017. Αν και η παγκόσμια θνησιμότητα που αποδίδεται σε μη μεταδοτικές ασθένειες, όπως η καρδιαγγειακή νόσο, ο καρκίνος και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, έχει μειωθεί κατά 30%, 15% και 41%, αντίστοιχα, η τυποποιημένη για την ηλικία θνησιμότητα της XNN παρέμεινε αμετάβλητη μεταξύ 1990 και 2017 (Harikrishnan et al, 2018).

Τα παραπάνω μεγάλα ποσοστά δικαιολογούνται καθώς η XNN συνδέεται με μια σειρά συννοσηρών καταστάσεων. Ειδικότερα, ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης και

η παρουσία και η έκταση της πρωτεϊνουρίας, και οι δύο βασικοί τομείς της ΧΝΝ, έχουν αποδειχθεί ότι είναι ισχυροί και ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Πράγματι, οι ασθενείς με την πιο προοδευτική μορφή ΧΝΝ, αυτοί με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, γνωστή και ως νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση, διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλα θρομβοεμβολικά συμβάντα. Αυτοί οι ασθενείς συχνά έχουν ενδείξεις συστηματικής αθηροσκλήρωσης που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, ανευρύσματα κοιλιακής αορτής και περιφερική αρτηριοπάθεια (Eikelboom et al, 2021).

Η αντιπηκτική θεραπεία έχει τη δυνατότητα να μειώσει τα αθηροθρομβωτικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, αυτή η θεραπεία σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών δημιουργεί ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο αιμορραγίας. Αν και τα αντιπηκτικά μειώνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΧΝΝ αρχικού έως μέσου σταδίου, η χρήση τους σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζονται αιμοκάθαρση περιπλέκεται από το γεγονός ότι πολλά από του στόματος αντιπηκτικά απομακρύνονται από τα νεφρά με εξαίρεση τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Παρά την ιδιαίτερα υψηλή ανάγκη για θεραπεία μεταξύ ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, μελέτες που διερευνούν την αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών έχουν επομένως τυπικά αποκλείσει ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζονται αιμοκάθαρση (Eikelboom et al, 2021).

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι συχνή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Πολυάριθμες μελέτες υποδεικνύουν μια σχέση μεταξύ της φθίνουσας νεφρικής λειτουργίας και της αυξημένης θνησιμότητας, των καρδιαγγειακών επεισοδίων και των νοσηλειών. Η προσαρμοσμένη θνησιμότητα σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζονται αιμοκάθαρση αναφέρθηκε ως 164 ανά 1000 ασθενείς-έτη στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2016. Σχεδόν οι μισοί θάνατοι των ατόμων με νεφρική ανεπάρκεια αποδίδονται σε καρδιαγγειακή νόσο (Bansah, 2016).

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια αιμοκάθαρση, περίπου το 44% της συνολικής θνησιμότητας οφείλεται σε καρδιακή νόσο, με το 22% περίπου αυτών των θανάτων από καρδιαγγειακά να αποδίδονται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις πρώιμου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου που σχετίζεται με την έναρξη αιμοκάθαρσης (Herzog, 1999).

## 1.4 Παθοφυσιολογία καρδιαγγειακών προβλημάτων σε νεφρική ανεπάρκεια

Υπάρχουν ενδείξεις ισχυρής αμφίδρομης σχέσης μεταξύ της ΧΝΝ και της καρδιαγγειακής νόσου. Στο πλαίσιο του νεφρού, οι μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων περιλαμβάνουν παραδοσιακούς μηχανισμούς (π.χ. ηλικία, φύλο και οικογενειακό ιστορικό), μη παραδοσιακούς μηχανισμούς (π.χ. οξειδωτικό στρες) και ΧΝΝ (ουραιμία), όπως διαταραχές του μεταβολισμού των οστών, επιταχυνόμενη καρδιαγγειακή και βαλβιδική ασβεστοποίηση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ουραιμική μυοκαρδιοπάθεια. Στα πλαίσια αυτά, η διαταραγμένη αιμοδυναμική και η ενεργοποίηση νευροορμονικών και φλεγμονωδών μεσολαβητών σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της ΧΝΝ (Eikelboom et al, 2021).

Τα άτομα με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με νεφρική ανεπάρκεια, έχουν συνήθως πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, πολλοί από τους οποίους οδηγούν σε αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και των αιμοφόρων αγγείων. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαβήτη, λευκωματουρία, εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, παχυσαρκία και κάπνισμα. Οι δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες περιλαμβάνουν τοξικούς μεταβολίτες, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, υπερούριχαιμία, αναιμία και υποσιτισμό, ενώ οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό (Eikelboom et al, 2021).

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας ακόμη και απουσία θεραπειών αντιπηκτικών αντιθρομβωτικών όπου αντανακλά μια δυσλειτουργία του συστήματος πήξης. Η μειωμένη προσκόλληση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, που αντικατοπτρίζει αλλαγές στον μεταβολισμό των προσταγλανδινών και την απελευθέρωση θρομβοξάνης, είναι κοινά ευρήματα, σε συνδυασμό με μείωση των αλληλεπιδράσεων αιμοπεταλίου-τοιχώματος. Οι θεραπευτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αυξήσουν περαιτέρω τον κίνδυνο αιμορραγίας: τα αντιβιοτικά β-λακτάμης μπορεί να επηρεάσουν τους υποδοχείς διφωσφορικής αδενοσίνης και η ασπιρίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (Eikelboom et al, 2021).

Ο υψηλός κίνδυνος θρομβοεμβολικής επιπλοκής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να αντανακλά, τουλάχιστον εν μέρει, την επίδραση εξωσωματικών

συσκευών, όπως η μεμβράνη αιμοκάθαρσης, στο σύστημα πήξης των ασθενών καθώς και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως αρρυθμίες και προσωρινές διακοπές του εξωσωματικού κυκλώματος που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, εκτός από τους ουραιμικούς παράγοντες, και την παρουσία φλεγμονής. Πράγματι, οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση θεωρείται ότι έχουν κατάσταση υπερπηκτικότητας (Lutz et al, 2014).

Οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας: ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης <45 ml/min ανά 1,73 m<sup>2</sup> έχουν 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης >60 ml/min ανά 1,73 m<sup>2</sup>). Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ενδοκρανιακή αιμορραγία σχετίζεται με τον υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλους τους υποτύπους εγκεφαλικού επεισοδίου και πιθανώς επιδεινώνεται από την ουραιμική δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και τη χρήση ηπαρίνης ή άλλων αντιπηκτικών κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (Ghoshal and Freedman, 2019).

Η χρήση μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη λόγω του φόβου για τον κίνδυνο αιμορραγίας, αλλά και λόγω της αβεβαιότητας ως προς τον βαθμό στον οποίο τα καρδιαγγειακά συμβάντα είναι αθηροθρομβωτικής προέλευσης (Eikelboom et al, 2021).

Η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών προκαλεί σύνθετες διαταραχές του συστήματος πήξης. Η ουραιμία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αιμορραγική τάση, π.χ. λόγω δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων, η οποία ενισχύεται περαιτέρω με τη χρήση αντιπηκτικών κατά τις διαδικασίες εξωσωματικού καθαρισμού του αίματος. Αντίθετα, ο σχηματισμός θρόμβου και η ανάπτυξη θρόμβωσης έχει αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς σε χρόνια αιμοκάθαρση συχνά υποφέρουν από θρόμβωση αγγειακής προσπέλασης. Επιπλέον, έχουν βρεθεί πολυάριθμες αιμοστατικές ανωμαλίες, οι οποίες μπορεί να ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής νόσου (ESRD) (Fischer, 2007).

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν αυξημένη συχνότητα συστηματικής φλεγμονής και διάχυτης ενδοθηλιακής βλάβης που μπορεί να προκαλέσει υπερπηκτικότητα. Οι ουραιμικοί ασθενείς με θρομβωτικά επεισόδια εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερο αριθμό μικροσωματιδίων που προέρχονται από αιμοπετάλια από

τους ασθενείς χωρίς θρομβωτικά επεισόδια. Τέλος σε ασθενείς με ESRD, έχουν παρατηρηθεί έκπτωση στα επίπεδα των αντιπηκτικών πρωτεϊνών C και S. Αυτές οι πολύπλοκες αιμοστατικές ανωμαλίες έχουν συνδεθεί όχι μόνο με τη θρόμβωση αλλά και με την προοδευτική αθηροσκλήρωση, μια συχνή κατάσταση σε ασθενείς με ESRD. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας αιμοκάθαρσης, οι δείκτες μιας προπηκτικής κατάστασης αυξάνονται περαιτέρω παρά τη χρήση αντιπηκτικών (Fischer, 2007).

## 2. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

### 2.1 Μηχανισμοί πήξης του αίματος σε ασθενείς με ΧΝΝ

Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου που συμβάλλουν άμεσα σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας. Αυτό σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών δεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η ιντερλευκίνη-6. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα πλάσματος (TF) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι συγκεντρώσεις των παραγόντων πήξης XIIIa και VIIa καθώς και του συμπλέγματος ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και των συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης είναι αυξημένες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Από την άλλη πλευρά, η δραστηριότητα της αντιθρομβίνης μειώνεται (Lutz et al, 2013).

Επιπρόσθετα, ένα κλινικά σημαντικό σύστημα που μπορεί να εμπλέκεται στην υπερπηκτική κατάσταση των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης καθώς η ενεργοποίησή του έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος, D-διμερών και αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου PAI-1 (Tay and Lip, 2008).

Επίσης, σε ασθενείς που κάνουν περιτοναϊκή κάθαρση, τα αιμοπετάλια μπορεί να ενεργοποιηθούν, κάτι που πιστεύεται ότι σχετίζεται με την υπολευκωματιναιμία. Έχει αποδειχθεί ότι σε ασθενείς με καταβολική ουραιμία, τα μειωμένα επίπεδα L-αργινίνης και NO στο πλάσμα συσχετίστηκαν με αυξημένη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Αυτό μπορεί να υποστηριχθεί μέσω της συσσώρευσης φαινυλοοξικού οξέος, μιας ουραιμικής τοξίνης, που αναστέλλει την επαγωγή συνθετάση NO (iNOS) με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή NO (Jankowski et al, 2003).

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα φωσφατιδυλοσερίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Η φωσφατιδυλοσερίνη συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα V που προάγει τη δέσμευση του παράγοντα X (σύμπλεγμα προθρομβινάσης) που οδηγεί στο σχηματισμό θρομβίνης με σχηματισμό θρόμβου. Τα αιμοπετάλια των ουραιμικών ασθενών εκφράζουν αυξημένα επίπεδα p-σελεκτίνης καθώς και του υποδοχέα ινωδογόνου PAC-1 με αποτέλεσμα την δημιουργία συσσωμάτων αιμοπεταλίων/λευκοκυττάρων, ακολουθούμενα από αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων (Lutz et al, 2013).

Το ενδοθήλιο είναι ζωτικής σημασίας για την αιμόσταση. Είναι υπεύθυνο για την έκκριση παραγόντων που ρυθμίζουν τον καταρράκτη πήξης όπως PAI-1 και vWF, συμμετέχει στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, ρυθμίζει το οξειδωτικό στρες και επομένως και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και παράγει ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (MPs). Επιπλέον, επηρεάζει την αιμόσταση μέσω διαδικασιών πολλαπλασιασμού/επιδιόρθωσης που περιλαμβάνουν επίσης ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs). Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της πήξης και θρομβοφιλία. Η ομοκυστεΐνη μπορεί να παίζει ρόλο ως μεσολαβητής μεταξύ της νεφρικής δυσλειτουργίας και της βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Μπορεί να αναστείλει το εξαρτώμενο από τη θρομβομοντουλίνη σύστημα ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C που οδηγεί σε μόνιμη ενεργοποίηση της θρομβίνης με επακόλουθο σχηματισμό ινώδους. Επίσης παρεμποδίζει την ενδοθηλιακή απελευθέρωση του t-PA προδιαθέτοντας σε υποινωδόλυση (Lutz et al, 2013).

Επιπρόσθετα, τα MPs ανακαλύφθηκε ότι έχουν ισχυρή προπηκτική ικανότητα και επομένως θα μπορούσαν να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πήξη. Τα MPs σχηματίζονται από πλασματικές μεμβράνες πολλών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων, των αιμοπεταλίων καθώς και των μονοκυττάρων. Είναι το αποτέλεσμα της κυτταρικής ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών διεργασιών, αλλά εμφανίζονται και κατά τη διάρκεια φυσιολογικών διεργασιών όπως η κυτταρική διαφοροποίηση και η γήρανση. Αυξημένα επίπεδα MPs έχουν περιγραφεί σε ασθένειες με αυξημένη προπηκτική κατάσταση όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια καθώς και ο καρκίνος. Οι προπηκτικές τους επιδράσεις προέρχονται από την παρουσία φωσφατιδυλοσερίνης που διευκολύνει τη μετατροπή από προθρομβίνη σε θρομβίνη καθώς και από την παρουσία TF στην επιφάνειά τους (Camaioni et al, 2013).

Τέλος, τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα καρδιολιπίνης) μπορούν να ανιχνευθούν σε πολλούς ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η σημασία τους σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με ή χωρίς αιμοκάθαρση δεν είναι ξεκάθαρη μέχρι στιγμής. Θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση, ιδιαίτερα θρόμβωση αγγειακής προσπέλασης σε αυτή την ομάδα ασθενών (Lutz et al, 2013).

## 2.2 Μηχανισμός πήξης του αίματος κατά την αιμοκάθαρση

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, το αίμα διοχετεύεται μέσω ενός εξωσωματικού κυκλώματος, ενεργοποιώντας την πήξη από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση ασθενούς και κυκλώματος. Η δημιουργία μικροθρόμβων (ύποπτοι θρόμβοι σε σωληνώσεις ή μεμβράνες συσκευές διάλυσης) και μακροθρόμβοι (οπτικά εμφανείς θρόμβοι σε σωληνώσεις ή συσκευές διάλυσης) εμποδίζουν την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης, αυξάνουν το κόστος και συμβάλλουν στην αναιμία μέσω απώλειας αίματος (Daugirdas et al, 2015).

Το πιο κοινό στοιχείο που διεγείρει την πήξη του κυκλώματος είναι η μειωμένη ταχύτητα ροής του αίματος, συνήθως αποτέλεσμα μηχανικών ανωμαλιών στην αγγειακή πρόσβαση ή στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης. Η ασυμβατότητα μεταξύ αίματος και συνθετικού εξωσωματικού κυκλώματος οδηγεί σε σύνθεση προπηκτικών μεσολαβητών, προάγοντας την συσσώρευση αιμοπεταλίων. Η κυκλοφορία του αίματος μέσω των σωληνώσεων και των συσκευών κίνησης πυροδοτεί την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα μέσω μικροσωματιδίων μεμβράνης. Οι συσκευές διαπίδυσης με Cuprophane έχουν συσχετιστεί με περισσότερη κατανάλωση αιμοπεταλίων και πήξη σε σύγκριση με συσκευές διαπίδυσης πολυακρυλονιτριλίου, πολυσουλφόνης, πολυμεθυλομηλονυλοξικού (Moll et al, 1990).

Αυτοί οι προθρομβογόνοι μηχανισμοί επιδεινώνονται από τις υποκείμενες παθήσεις σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που έχουν αυξημένο επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής, ενδοθηλιακή βλάβη και άλλες προθρομβωτικές συννοσηρότητες. Η χρήση σελοφάν και μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) στη δεκαετία του 1940 οδήγησε στην πρώτη πρακτική εφαρμογή της αιμοκάθαρσης επιτρέποντας τη διαρκή βατότητα του κυκλώματος αιμοκάθαρσης (Claudel et al, 2020).

Ενώ η πήξη του κυκλώματος είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μειωμένη αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης, η ανησυχία πρέπει επίσης να εξισορροπηθεί έναντι του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας λόγω δυσλειτουργίας των ουραιμικών αιμοπεταλίων και της θεραπείας με συστημικούς αντιπηκτικούς και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (Elliott et al, 2007).

Η πήξη στο εξωσωματικό κύκλωμα συμβαίνει κυρίως ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης. Υπάρχουν δύο οδοί πήξης, η ενδογενής οδός ή η οδός επαφής, η οποία ξεκινά με την ενεργοποίηση του παράγοντα XII και της καλλικρεΐνης υψηλού μοριακού βάρους, και η εξωτερική οδός που

ξεκινά με την ενεργοποίηση του παράγοντα VII από τον ιστικό παράγοντα. Παρόλο που ο παράγοντας XII και η καλλικρεΐνη υψηλού μοριακού βάρους εναποτίθενται στην επιφάνεια της μεμβράνης της συσκευής διάλυσης λόγω του φαινομένου Vroman (δηλαδή ότι οι πρωτεΐνες με την υψηλότερη κινητικότητα φτάνουν πρώτα στην επιφάνεια και στη συνέχεια αντικαθίστανται από πιο αργές πρωτεΐνες που έχουν υψηλότερη συγγένεια για την επιφάνεια), η ενεργοποίηση ελαχιστοποιείται καθώς η πρωτεΐνη του πλάσματος που εναποτίθεται στη συνέχεια μετά τον παράγοντα XII είναι ο φυσικός αναστολέας της, ο αναστολέας του παράγοντα XIIa. Έτσι, η κύρια κινητήρια δύναμη για την παραγωγή θρομβίνης (επίσης γνωστή ως παράγοντας IIa) στο εξωσωματικό κύκλωμα είναι η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων. Αυτή η ενεργοποίηση έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μιας σειράς ενδοκυτταρικών ενζύμων που ανατρέπουν μικρές φυσαλίδες της επιφανειακής μεμβράνης, οι οποίες στη συνέχεια απελευθερώνονται. Αυτά τα πλούσια σε λιπίδια σωματίδια είναι ισχυρές πηγές ιστικού παράγοντα, ο οποίος ξεκινά τη δημιουργία θρομβίνης μέσω των συμπλεγμάτων τενάσης και προθρομβινάσης. Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται κυρίως στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων για την έναρξη του σχηματισμού και της απελευθέρωσης μικροθρόμβων αιμοπεταλίων. Ο ιστικός παράγοντας επιταχύνει την περαιτέρω παραγωγή θρομβίνης, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ινώδους, το οποίο εναποτίθεται (μαζί με τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια) στην τριχοειδική επιφάνεια της συσκευής αιμοκάθαρσης (Davenport, 2011).

Η πήξη του κυκλώματος μπορεί να αξιολογηθεί μέσω οπτικής αξιολόγησης του φίλτρου. Πολύ σκούρο αίμα μέσα στο κύκλωμα, ραβδώσεις μέσα στη συσκευή αιμοκάθαρσης ή η παρουσία ινώδους στα τοιχώματα των αρτηριακών ή φλεβικών θαλάμων μπορεί να υποδηλώνουν πήξη. Οι πιέσεις του κυκλώματος αιμοκάθαρσης, που μετρώνται στους θαλάμους αρτηριακής και φλεβικής πίεσης, υποδεικνύουν επίσης επικείμενο θρόμβο. Μετά από κάθε θεραπεία, η επιθεώρηση της συσκευής αιμοκάθαρσης και ο βαθμός πήξης των ινών παρέχουν πληροφορίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προσαρμογή του αντιπηκτικού σχήματος για τις επόμενες θεραπείες (Claudel et al, 2020).

Η αιμοκάθαρση προκαλεί στροβιλώδη ροή του αίματος και υψηλούς ρυθμούς διάτμησης. Η στροβιλώδης ροή αίματος και η υψηλή διατμητική τάση ενεργοποιούν άμεσα τα αιμοπετάλια. Σε αργή ροή αίματος, τα αιμοπετάλια μπορούν να συνδεθούν με το ινωδογόνο που προσκολλάται στην τεχνητή επιφάνεια μέσω του υποδοχέα GPIIb/IIIa τους. Η δέσμευση υποδοχέα και ο σχηματισμός θρομβίνης λόγω της ενεργοποίησης

επαφής έχουν ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση προϊόντων έκκρισης αιμοπεταλίων, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης. Η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων ακολουθείται από ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και κοκκιοκυττάρων. Κατά την προσκόλληση σε τεχνητές επιφάνειες, τα κοκκιοκύτταρα απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κόκκων τους. Τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα εκφράζουν τον TF, έναν ισχυρό ενεργοποιητή του καταρράκτη πήξης. Εκτός από την κυτταρική ενεργοποίηση, η επαφή του αίματος με τεχνητές επιφάνειες προκαλεί βαθιά ενεργοποίηση της πλασματικής πήξης. Η πήξη σε τεχνητές επιφάνειες πιστεύεται ότι συμβαίνει κυρίως μέσω της ενδογενούς οδού (ενεργοποίηση επαφής). Ο βαθμός στον οποίο ενεργοποιείται ο καταρράκτης πήξης καθορίζεται από τη ροή του αίματος και την τοπική συγκέντρωση του παράγοντα XIIIa. Εκτός από την ενδογενή οδό, οι διαδικασίες εξωσωματικής κάθαρσης του αίματος ενεργοποιούν επίσης την εξωτερική οδό (TF) της πήξης (Fischer, 2007).

Μέσα στο εξωσωματικό κύκλωμα, όχι μόνο η συσκευή διάλυσης αλλά και άλλα συστατικά είναι θρομβογόνα. Οι βελόνες ή οι καθετήρες που χρησιμοποιούνται για την αγγειακή πρόσβαση, οι σωληνώσεις και οι αρτηριακές και φλεβικές παγίδες φυσαλίδων συμβάλλουν στη θρομβογένεση. Οι αρτηριακές και φλεβικές παγίδες φυσαλίδων είναι πολύ θρομβογόνες, επειδή η ροή του αίματος είναι πιο αργή και σε ορισμένες περιοχές μπορεί να υπάρχει ακόμη και στάση αίματος. Επιπλέον, η επαφή αέρα και αίματος και οι αναταράξεις στην παγίδα φυσαλίδων είναι γνωστοί επαγωγείς του καταρράκτη πήξης. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου για πρόωρη απόφραξη του εξωσωματικού κυκλώματος είναι η αργή ροή αίματος, ο υψηλός αιματοκρίτης και οι μεταγίσεις αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα (Fischer, 2007).

### **2.3 Βελτιστοποίηση εξωσωματικού κυκλώματος αιμοκάθαρσης**

Η διέλευση αίματος μέσω του εξωσωματικού κυκλώματος αιμοκάθαρσης (ECC) κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης προκαλεί στροβιλώδη ροή αίματος, υψηλή διατμητική τάση και αλληλεπίδραση συστατικών του αίματος με τεχνητές επιφάνειες (βελόνες ή καθετήρες, γραμμές αίματος και μεμβράνη αιμοκάθαρσης) καθώς και επαφή αίματος αέρα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για πρόωρη πήξη στο ECC είναι η ανεπαρκής αγγειακή πρόσβαση και οι παράγοντες που σχετίζονται με το συγκεκριμένο κύκλωμα, όπως η χαμηλή ροή

αίματος, ο υψηλός αιματοκρίτης, οι μεταγγίσεις αίματος και η φλεγμονώδης κατάσταση (Kessler et al, 2015).

Η διάρκεια ζωής του ECC επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Η επιφάνεια της μεμβράνης αιμοκάθαρσης σε επαφή με το αίμα, περίπου είκοσι φορές μεγαλύτερη από την εσωτερική επιφάνεια των γραμμών αίματος, είναι ο κύριος πυροδότης του καταρράκτη πήξης κατά την εξωσωματική κυκλοφορία. Τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης αιμοκάθαρσης έχουν βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου για να αυξηθεί η συνολική αιμοσυμβατότητα και να μειωθεί η θρομβογένεση. Έχουν γίνει πολυάριθμες προσπάθειες ακινητοποίησης της ηπαρίνης σε διάφορα πολυμερή μεμβράνης ή συστήματα σωληνώσεων προκειμένου να μιμηθούν τις θρομβοανθεκτικές ιδιότητες του αγγειακού ενδοθηλίου (Kessler et al, 2015).

Η ηπαρίνη επικαλύφθηκε αρχικά σε μια μεμβράνη αιμοφάνης αφού μια μεμβράνη κυτταρίνης τροποποιήθηκε με την προσθήκη μιας θετικά φορτισμένης ομάδας N, N-διδαιθυλαμινοαιθυλίου (DEAE) για να δεσμεύσει την αρνητικά φορτισμένη ηπαρίνη που περιέχεται στο διάλυμα εκκίνησης ECC (Lee et al, 2004). Αντίθετα, οι μεμβράνες πολυσουλφόνης δεν είναι σε θέση να δεσμεύσουν την ηπαρίνη. Η προοδευτική αντικατάσταση των μεμβρανών κυτταρινικής αιμοκάθαρσης με συνθετικές μεμβράνες και η έλλειψη επαρκών κλινικών στοιχείων έχουν σταματήσει τις περαιτέρω εξελίξεις σε αυτό το πεδίο. Πρόσφατα έχουν προταθεί φυσικοχημικές μέθοδοι για τη λειτουργικότητα της επιφάνειας μεμβρανών πολυσουλφόνης με ομοιοπολική δέσμευση ηπαρίνης (Ren et al, 2013).

Επίσης, λίγα είναι γνωστά για τη συμβολή των γραμμών αίματος στη θρομβωτική διαδικασία. Κυκλώματα που μειώνουν τη επαφή αίματος αέρα και τις περιοχές αναταράξεων μπορεί να αποτρέψουν την πήξη. Ένα ιδανικό κύκλωμα αιμοκάθαρσης θα είχε μια ενιαία διαδρομή αίματος μέσω σωλήνων ίδιας εσωτερικής διαμέτρου χωρίς συνδέσεις και περιοχές με στενή διάμετρο αυλού (Kessler et al, 2015).

Στην κλινική πράξη, η ροή του αίματος θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν υψηλότερη (>300 ml/λεπτό), ειδικά όταν οι συσκευές διαπίδυσης έχουν μεγάλες επιφάνειες όπως συνιστάται από τους κατασκευαστές. Η πρόωρη πήξη μπορεί να σχετίζεται με την αιμοσυγκέντρωση από την υπερβολική επανακυκλοφορία, τις μειώσεις της ροής του αίματος που απαιτούνται με μικρές βελόνες πρόσβασης ή σημαντική φλεβική ή αρτηριακή στένωση και με επαναλαμβανόμενους συναγερμούς και διακοπή της ροής του αίματος. Η

ποιότητα του κυκλώματος θα πρέπει να είναι η βέλτιστη, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στην απομάκρυνση του αέρα από τη συσκευή αιμοκάθαρσης και στην κατάλληλη πλήρωση της γραμμής έγχυσης ηπαρίνης (Kessler et al, 2015).

Αιμοκάθαρση με μία βελόνα με εναλλασσόμενη ροή αίματος «προς και από» ή με χρήση βελόνας με δύο εσωτερικούς σωληνίσκους μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συγκεκριμένες καταστάσεις (π.χ., προσωρινά προβλήματα με αγγειακή πρόσβαση) αλλά απαιτεί πλήρη αντιπηκτική δράση, καθώς η διαδικασία μπορεί να ενεργοποιήσει την πήξη (Buturović-Ponikva et al, 2005).

Οι μεμβράνες υψηλής ροής μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) από τις μεμβράνες χαμηλής ροής για να διασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική δράση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (McMahon et al, 2004). Ένας μεγάλος όγκος υπερδιήθησης στην αιμοδιήθηση πριν από την αραίωση χρησιμοποιώντας μεμβράνη πολυσουλφόνης αυξάνει την προπηκτική δραστηριότητα ECC σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση υψηλής ροής με παρόμοια θεραπεία. Η αντικατάσταση υγρού μετά και στη μέση της αραίωσης είναι επίσης γνωστό ότι προκαλεί αιμοσυγκέντρωση στο φίλτρο, με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (Kessler et al, 2015).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια αιμοκάθαρση αντιμετωπίζονται ως επί το πλείστον με μειωμένη ροή αίματος που μπορεί να οδηγήσει σε πήξη του ECC και επακόλουθη κλιμάκωση της δόσης της ηπαρίνης. Όσοι υποβάλλονται σε σύντομη και συχνή αιμοκάθαρση απαιτούν καθημερινή χορήγηση ηπαρίνης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση όταν χρησιμοποιούνται LMWH, λόγω των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών τους (Polkinghorne et al, 2002).

## **2.4 Βελτιστοποίηση της αντιπηκτικής θεραπείας**

Μια αποτελεσματική και ασφαλής συνεδρία αιμοκάθαρσης απαιτεί τη λήψη της βέλτιστης αντιπηκτικής δόσης και την κατάλληλη για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Μια τέτοια ειδική για τον ασθενή θεραπευτική προσέγγιση υπογραμμίζει την ανάγκη καθορισμού μεμονωμένων προφίλ ασθενών ως πρώτο βήμα πριν από την εξατομικευμένη προσαρμογή της αντιπηκτικής θεραπείας (Kessler et al, 2015).

Ασθενείς με παροδικά συμβάντα, όπως οξεία αιμορραγία, πρόσφατο κρανιακό τραύμα, περικαρδίτιδα, προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση ή μετεγχειρητικές ρυθμίσεις,

πρόσφατες βιοψίες, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, γαστρικό έλκος και κισσούς του οισοφάγου, είναι επιρρεπείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Επιπλέον, ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη συνταγογράφηση άλλων φαρμάκων, όπως τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα γλυκοκορτικοειδή (Kessler et al, 2015).

Οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες όπως τα από του στόματος αντιπηκτικά και οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες χρησιμοποιούνται ευρέως σε ασθενείς με αιμοκάθαρση για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο στην κοιλιακή μαρμαρυγή και η φλεβική θρομβοεμβολή, καθώς και για τη δευτερογενή πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του καρδιολογικού θανάτου αντίστοιχα (Kessler et al, 2015).

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι μια ολοένα και πιο συχνή πάθηση σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 7 έως 27%. Επιπλέον, η κοιλιακή μαρμαρυγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων κλινικών εκβάσεων σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη χρήση από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με αιμοκάθαρση με κοιλιακή μαρμαρυγή, επομένως τα ποσοστά συνταγογράφησης για από του στόματος αντιπηκτικά ποικίλλουν πολύ (Kessler et al, 2015).

Ο κίνδυνος αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς με αιμοκάθαρση που έλαβαν βαρφαρίνη ήταν περίπου διπλάσιος από εκείνους που δεν έλαβαν από του στόματος αντιπηκτικά και αυξήθηκε από 3 έως 10 φορές σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη στο γενικό πληθυσμό (Elliott et al, 2007).

Οι νεφρολόγοι, επομένως, εκφράζουν ανησυχίες σχετικά με την αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους πριν συνταγογραφήσουν από του στόματος αντιπηκτικά ή πρόσθετα αντιπηκτικά για την πρόληψη της πήξης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Η παρουσία υψηλού κινδύνου αιμορραγίας θα μπορούσε να οδηγήσει τους νεφρολόγους να αρνηθούν την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Επιπλέον, υπάρχει αντιφατική βιβλιογραφία σχετικά με την ανάγκη για επιπλέον συστηματική ηπαρίνη κατά τη διάρκεια συνεδριών αιμοκάθαρσης σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (Ziai et al, 2005).

Αν και οι κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση αντιθρομβωτικών παραγόντων είναι καλά καθιερωμένες στο γενικό πληθυσμό, τα οφέλη και οι κίνδυνοι των

αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων παραμένουν ασαφή σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η χρήση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς ποικίλλει ευρέως από 3 έως 25% (Kessler et al, 2015).

Συμπερασματικά, αυτά τα ευρήματα εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της από του στόματος χρήσης αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλίων, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, σε ασθενείς με αιμοκάθαρση και οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί πριν συνταγογραφήσουν τέτοια φάρμακα (Kessler et al, 2015).

Η συχνότητα εμφάνισης HIT είναι περίπου 3–5% λόγω UFH σε σύγκριση με <1% για τις LMWH. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ο επιπολασμός της HIT έχει αναφερθεί ότι ποικίλλει από 0 έως 12% (Davenport, 2006). Έχει αναφερθεί ποσοστό θρόμβωσης 5–10% την ημέρα κατά τις πρώτες ημέρες της HIT και 50% αθροιστικός κίνδυνος για 30 ημέρες (Keeling et al, 2006).

Η διαχείριση της HIT σε ασθενείς με αιμοκάθαρση περιλαμβάνει μια προσέγγιση τριών πλευρών, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης διακοπής όλης της έκθεσης στην ηπαρίνη μόλις υπάρχει ισχυρή υποψία HIT, έναρξη εναλλακτικού συστηματικού αντιπηκτικού εάν απαιτείται και τελική μετάβαση σε από του στόματος αντιπηκτικό. Η μελλοντική χορήγηση ηπαρίνης πρέπει ακόμα να αποφεύγεται ενώ οι ασθενείς είναι θετικοί για αντισώματα HIT που μπορεί να επιμείνουν για αρκετά χρόνια (Kessler et al, 2015).

Υπό το πρίσμα αυτών των ατομικών προφίλ ασθενών, η βελτιστοποίηση της αντιπηκτικής θεραπείας για τον μεμονωμένο ασθενή απαιτεί μια τυποποιημένη προσέγγιση για την παροχή αντιπηκτικής θεραπείας με εξατομικευμένη συνταγή ανάλογα με το προφίλ και τις ανάγκες του ασθενούς (Kessler et al, 2015).

Αφού αποκλειστεί η HIT, η εκτίμηση του ατομικού κινδύνου αιμορραγίας είναι το πρώτο βήμα. Για την πλειονότητα των σταθερών ασθενών αιμοκάθαρσης με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η συστηματική ηπαρινοποίηση με χρήση UFH ή LMWH παραμένει ο βασικός άξονας της αντιπηκτικής θεραπείας κατά τη διάρκεια των συνεδριών, σύμφωνα με τις οδηγίες κλινικής πρακτικής που εκδόθηκαν από τις μεγάλες νεφρολογικές εταιρείες (Kessler et al, 2015).

Καθώς πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση των δόσεων ηπαρίνης μπορεί να επιτρέψει επιτυχείς συνεδρίες χωρίς πήξη, η δοσολογία ηπαρίνης θα πρέπει, ωστόσο, να προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας μέτρηση anti-Xa προκειμένου να βρεθεί η

ελάχιστα αποτελεσματική δόση ηπαρίνης για κάθε ασθενή και να μειωθεί ο κίνδυνος συσσώρευσης (Kessler et al, 2015).

Οποιοσδήποτε σταθερός ασθενής αιμοκάθαρσης μπορεί να αλλάξει από κατάσταση αιμορραγίας χαμηλού κινδύνου σε κατάσταση αιμορραγίας υψηλού κινδύνου ή προθρομβωτική κατάσταση ανά πάσα στιγμή. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει επομένως να προσαρμόζεται με προσεκτική εξέταση της ατομικής αναλογίας κινδύνου-οφέλους ή να αλλάξει υπέρ εναλλακτικών λύσεων χωρίς αντιπηκτικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου αιμορραγίας (Kessler et al, 2015).

## 2.5 Εξατομίκευση της αντιπηκτικής αγωγής

Η αντιπηκτική αποτελεσματικότητα κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοκάθαρσης μπορεί να παρακολουθηθεί με οπτική επιθεώρηση. Η υπερβολική διαμεμβρανική πίεση καθώς και ενδείξεις θρόμβου στο φλεβικό σταγονόμετρο (που υποδεικνύεται από σκούρο αίμα, οίδημα της παγίδας ή αυξανόμενη φλεβική πίεση) είναι συχνά σήματα που υποδεικνύουν ανεπαρκή αντιπηκτική αγωγή. Αντίθετα, η πολύ ηπαρίνη φαίνεται από τον παρατεταμένο χρόνο συμπίεσης στο τέλος της συνεδρίας αιμοκάθαρσης (Suranyi and Chow, 2010).

Η χρήση παρακολούθησης δεν είναι σαφώς καθορισμένη στην κλινική πρακτική ρουτίνας. Η ιδανική εξέταση θα ήταν μια γρήγορη εξέταση ολικού αίματος δίπλα στο κρεβάτι που είναι αρκετά ακριβής για τον ποσοτικό προσδιορισμό του επιπέδου της αντιπηκτικής αγωγής και τον εντοπισμό της υπο- ή υπερηπαρίνης κατά τη διάρκεια του ηπαρινισμού (Kessler et al, 2015).

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές δοκιμές πήξης, αλλά η διαθεσιμότητά τους και η καθυστέρηση στη λήψη των αποτελεσμάτων μπορεί να διαφέρουν από το ένα κέντρο αιμοκάθαρσης στο άλλο. Η επιλογή της εξέτασης εξαρτάται από τον τύπο του αντιπηκτικού που χρησιμοποιείται για την αιμοκάθαρση (Kessler et al, 2015).

Οι μετρήσεις ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και anti-Xa χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την παρακολούθηση της UFH και της LMWH κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Ο aPTT χρησιμοποιείται με καλή ακρίβεια για την UFH, αλλά δεν είναι προσαρμοσμένη για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης κατά τη διάρκεια συνεδριών αιμοκάθαρσης, καθώς απαιτεί καθυστέρηση. Η

καταλληλότητά της για παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης του LMWH κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι επίσης αμφισβητήσιμη (Vareesangthip et al, 2011).

Στη μέτα-ανάλυση των Lim et al (2004), το θεραπευτικό επίπεδο anti-Xa για τις LMWH ορίστηκε από το επίπεδο των 0,25 IU/ml. Οι αναλύσεις ευαισθησίας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα υψηλότερα επίπεδα anti-Xa συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε μία άλλη μελέτη που χρησιμοποιεί μια νέα μεμβράνη αιμοκάθαρσης με ενσωμάτωση της ηπαρίνης, η δόση ηπαρίνης μειώθηκε για το 67% των ασθενών κατά τη διάρκεια των συνεδριών, με αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας anti-Xa κατά 50%. Η επιτυχής μείωση της ηπαρίνης φάνηκε να εμφανίζεται σε κατώφλι anti-Xa δραστηριότητας  $\approx 0,25$  IU/ml. Οι συγγραφείς πρότειναν τη μέτρηση της δράσης anti-Xa στο τέλος ορισμένων συνεδριών για τον εντοπισμό ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από μειωμένη συστηματική δόση ηπαρίνης. Ωστόσο, τα περισσότερα κέντρα δεν παρακολουθούν τακτικά τη δραστηριότητα anti-Xa καθώς είναι χρονοβόρα και αρκετά δαπανηρή. Ωστόσο, η μέτρηση των επιπέδων anti-Xa μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με αιμοκάθαρση που διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας (Kessler et al, 2015).

Η αντιπηκτική δράση της UFH έχει αξιολογηθεί με δύο δοκιμές δίπλα στο κρεβάτι, χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής ολικού αίματος (WBPTT) και Activated Clotting Time (ACT) για αντιπηκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, αλλά είναι δαπανηρές και μπορεί να μην έχουν ακρίβεια καθώς οι δόσεις ηπαρίνης είναι χαμηλές (Kessler et al, 2015).

Για τον εντοπισμό καλύτερων εργαλείων για την παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, έχουν αξιολογηθεί αρκετοί βιοδείκτες σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων του αναστολέα οδού ιστικού παράγοντα (TFPI), θρομβομοντουλίνη (TM) και παράγοντας von Willebrand (vWF) (Kessler et al, 2015).

Τα επίπεδα των παραγόντων πήξης TFPI, TM και vWF πριν την αιμοκάθαρση ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με αιμοκάθαρση από ότι σε υγιείς μάρτυρες, υποδεικνύοντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και προθρομβωτικό κίνδυνο. Τόσο η UFH όσο και η LMWH είναι ισχυρά ερεθίσματα της κινητοποίησης του TFPI. Ως άμεση συνέπεια, τα αποθέματα TFPI εξαντλούνται μετά από επαναλαμβανόμενη αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνες, στη θεραπεία αιμοκάθαρσης συντήρησης (Sioulis et al, 2009).

Αν και αυτές οι εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση των αιμοστατικών διαταραχών σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, η χρησιμότητά τους στη συνήθη κλινική πρακτική δεν έχει αποδειχθεί. Επιπλέον, πολλές από τις εξετάσεις χρησιμοποιούνται σε εξειδικευμένα εργαστήρια και είναι ακριβές (Kessler et al, 2015).

## 2.6 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

### 2.6.1 Ο μηχανισμός δράσης της ηπαρίνης

Ένα από τα σημαντικότερα εμπόδια που έπρεπε να ξεπεραστούν στις πρώτες ημέρες της αιμοκάθαρσης ήταν η πρόληψη της θρόμβωσης στο εξωσωματικό κύκλωμα. Η ηπαρίνη που λαμβάνεται από βδέλλες χρησιμοποιήθηκε αρχικά, και μόνο όταν αυτή αντικαταστάθηκε από την ηπαρίνη προχώρησε η αιμοκάθαρση. Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) προέρχεται επί του παρόντος από έντερο χοίρου και δεν είναι ένα μόνο μόριο αλλά μια σειρά από εξαιρετικά αρνητικά φορτισμένες γλυκοζαμινογλυκάνες, που αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες θειωμένης d-γλυκοζαμίνης και d-γλυκουρονικού οξέος (Davenport, 2011).

Η ηπαρίνη είναι ένας θειικός πολυσακχαρίτης με εύρος μοριακού βάρους από 3000 έως 30000 Da (μέση τιμή, 15000 Da). Παράγει την κύρια αντιπηκτική του δράση αδρανοποιώντας τη θρομβίνη και τον ενεργοποιημένο παράγοντα X (παράγοντα Xa) μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από την αντιθρομβίνη (AT). Η ηπαρίνη συνδέεται με την AT μέσω ενός πεντασακχαρίτη υψηλής συγγένειας, ο οποίος υπάρχει στο ένα τρίτο περίπου των μορίων ηπαρίνης. Για την αναστολή της θρομβίνης, η ηπαρίνη πρέπει να συνδέεται τόσο με τη θρομβίνη όσο και με την πρωτεάση, ενώ η δέσμευση με το ένζυμο δεν απαιτείται για την αναστολή του παράγοντα Xa. Τα μόρια ηπαρίνης με λιγότερους από 18 σακχαρίτες δεν έχουν το μήκος της αλυσίδας για να γεφυρωθούν με θρομβίνη και AT και επομένως δεν είναι σε θέση να αναστείλουν τη θρομβίνη. Αντίθετα, πολύ μικρά θραύσματα ηπαρίνης που περιέχουν την αλληλουχία πεντασακχαρίτη αναστέλλουν τον παράγοντα Xa μέσω AT. Απενεργοποιώντας τη θρομβίνη, η ηπαρίνη όχι μόνο αποτρέπει το σχηματισμό ινώδους αλλά επίσης αναστέλλει την επαγόμενη από τη θρομβίνη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων V και VIII (Hirsh et al, 2001).

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη είναι προσιτή και θεωρείται ασφαλής για επαναλαμβανόμενη χρήση. Η χρήση της ευνοείται από την ταχεία έναρξη δράσης της (3-5

λεπτά) και τον μικρό χρόνο ημιζωής (περίπου μία ώρα). Η UFH καθαρίζεται κυρίως από υποδοχείς και αγγειακές ενδοθηλιακές ηπαρίνες. Λόγω των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της, η UFH είναι γνωστό ότι έχει ετερογενή αποτελέσματα και μια απρόβλεπτη σχέση δόσης-απόκρισης που μπορεί να περιπλέξει την κλινική εφαρμογή (Derbalah et al, 2019).

Καθώς η UFH είναι ένα πολύ αρνητικά φορτισμένο μεγάλο μόριο, μπορεί να συνδεθεί με ειδικά με πρωτεΐνες πλάσματος, αιμοπετάλια, μακροφάγα και λευκοκύτταρα, και στο εξωσωματικό κύκλωμα με πλαστική σωλήνωση και τη συσκευή διάλυσης. Επομένως, για να ελαχιστοποιηθεί η προσρόφηση ηπαρίνης σε πλαστικές επιφάνειες, θα πρέπει να εγχυθούν μεγαλύτερος όγκος και πιο αραιά διαλύματα UFH, που βελτιώνουν επίσης την ανάμειξη με συσκευή προδιάλυσης αίματος (Davenport, 2011).

### 2.6.2 Δοσολογία

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες βέλτιστης πρακτικής για αιμοκάθαρση συνιστούν τη χορήγηση 50 IU/kg UFH στη βελόνα αρτηριακής προσπέλασης. Η δόση συντήρησης της ηπαρίνης είναι 500 έως 1500 IU UFH/ώρα, χορηγούμενη μέσω σταθερής έγχυσης στην αρτηριακή γραμμή χρησιμοποιώντας αντλία έγχυσης. Σε αντίθεση με την Ευρώπη, τα πρωτόκολλα δοσολογίας για UFH σε αιμοκάθαρση ποικίλλουν ευρέως στις ΗΠΑ, με ορισμένα κέντρα να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις και άλλα να χρησιμοποιούν πρωτόκολλα με βάση το βάρος. Μια μελέτη πρακτικών δοσολογίας ηπαρίνης έδειξε μια μέση δόση 4000 μονάδων (IQR: 2625-6000), με σημαντική περιφερειακή διακύμανση (Shen et al, 2014).

Οι πρώιμες προσπάθειες βελτίωσης των πρωτοκόλλων δοσολογίας μέσω της χρήσης πολύπλοκων φαρμακοδυναμικών μοντέλων απέτυχαν να επιδείξουν βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα. Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χορηγείται είτε ως αρχική δόση ενδοφλέβια (bolus) ακολουθούμενη από σταθερή έγχυση (λιγότερο συχνό) ή με ενδιάμεση δόση. Η τυπική δοσολογία για σταθερή έγχυση χρησιμοποιεί χαμηλότερη δόση φόρτωσης, ακολουθούμενη από ρυθμό έγχυσης 1000-1500 μονάδες/ώρα. Για την αρχική δόση bolus, ένα κοινό πρωτόκολλο στις ΗΠΑ είναι μια δόση φόρτωσης 1500–2000 μονάδων (ή 75–100 μονάδες/kg) με δόση συντήρησης 1000–1500 μονάδες/ώρα (Claudel et al, 2020).

Εναλλακτικά πρωτόκολλα παραιτούνται από τη δόση φόρτωσης και ξεκινάν με υψηλότερη δόση συντήρησης, ακολουθούμενη από μείωση κατά τη δεύτερη ώρα της θεραπείας. Πρωτόκολλα χαμηλής δόσης, όπως φόρτιση 15–20 μονάδες/kg και συντήρηση

500 μονάδες/ώρα, έχουν αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματικά, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος πήξης (Claudel et al, 2020).

Τα τελευταία 40 χρόνια, έχουν σημειωθεί πολλές τεχνολογικές εξελίξεις στη σύνθεση του τριχοειδούς πολυμερούς συσκευής διάλυσης και την ομαλότητα της επιφάνειας, που οδήγησαν σε μείωση των απαιτήσεων σε ηπαρίνη για αιμοκάθαρση, λόγω της μείωσης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων. Η αλλαγή από χαμηλής ροής σε συσκευές διαπίδυσης υψηλής ροής και τώρα η νέα γενιά μεμβρανών υψηλής διαπερατότητας ή αποκοπής θα επιτρέψει ενδεχομένως σε ορισμένα από τα μικρότερα μόρια της UFH (12–15.000 daltons) να καθαριστούν εάν εγχυθούν απευθείας στην αρτηριακή θύρα έγχυσης στην έναρξη της αιμοκάθαρσης, πριν η επιφάνεια της συσκευής αιμοκάθαρσης γίνει επικαλυμμένη με πρωτεΐνη. Για να αποφευχθούν τυχόν αρχικές απώλειες της UFH, η δόση bolus θα πρέπει να αραιωθεί έως και 10 mL και να εγχυθεί στο φλεβικό σκέλος του κυκλώματος, 2 λεπτά έως 3 λεπτά πριν από τη σύνδεση του ασθενούς στο εξωσωματικό κύκλωμα για να επιτραπεί η συστηματική αντιπηκτική δράση και επίσης να μειωθεί η μέγιστη συγκέντρωση που διέρχεται από τη μεμβράνη της συσκευής διάλυσης (Davenport, 2011).

Η μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και το στενό θεραπευτικό παράθυρο καθιστούν δύσκολο τον καθορισμό των βέλτιστων στρατηγικών δοσολογίας. Η αντικειμενική μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι ο ιδανικός τρόπος για την επίτευξη της βέλτιστης αντιπηκτικής αγωγής, μετρούμενη ως ο χρόνος που απαιτείται για το σχηματισμό θρόμβου. Για να είναι πρακτική στο κλινικό περιβάλλον, η μέθοδος αξιολόγησης πρέπει να είναι φθηνή, βολική και να έχει ως αποτέλεσμα σε πραγματικό χρόνο, ώστε να επιτρέπει προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της UFH. Ωστόσο, το aPTT παράγει ασυνεπή αποτελέσματα, ειδικά στα υψηλά επίπεδα ηπαρίνης στον ορό που απαιτούνται για επαρκή αντιπηκτική αγωγή σε εξωσωματικές θεραπείες (Claudel et al, 2020).

Όταν χρησιμοποιείται aPTT για την παρακολούθηση της UFH, συνιστάται να καθοριστεί ένα ειδικό για το αντιδραστήριο θεραπευτικό εύρος χρησιμοποιώντας συγκεντρώσεις ηπαρίνης στον ορό. Το ACT είναι ένα εύχρηστο εργαλείο παρά την κλίση του ασθενούς που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1966 για τον έλεγχο διαταραχών της

πήξης και για την παρακολούθηση της θεραπείας με UFH. Σε αυτή τη δοκιμασία, το πλήρες αίμα αναμιγνύεται με έναν ενεργοποιητή του εξωγενούς καταρράκτη πήξης και ο απαραίτητος χρόνος πήξης μετριέται (Hattersley, 1966).

Για την αιμοκάθαρση, ο στόχος της αντιπηκτικής θεραπείας είναι ο περιορισμός της πήξης στη συσκευή αιμοκάθαρσης και στο κύκλωμα χωρίς να προκαλείται υπερβολική κλινική αιμορραγία. Για να καθοριστεί αυτός ο στόχος, συνιστάται ACT 170–220 δευτερολέπτων. Ένας εναλλακτικός στόχος είναι η αύξηση της ACT κατά 140%–180% πάνω από τη βασική τιμή. Αυτά τα επίπεδα ACT γενικά αποτρέπουν την ορατή πήξη στη συσκευή αιμοκάθαρσης και στη σωλήνωση αίματος (Claudel et al, 2020).

### 2.6.3 Επιπλοκές της μη κλασματοποιημένη ηπαρίνης

#### 2.6.3.1 Αιμορραγία

Η συστηματική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη αυξάνει την αιμορραγία τόσο στο σημείο της αγγειακής πρόσβασης όσο και σε άλλα όργανα, όπως η γαστρεντερική οδός και ο εγκέφαλος. Η κλινικά σημαντική αιμορραγία, που ορίζεται ως αιμορραγία σε ένα μείζον όργανο που απαιτεί νοσηλεία ή μετάγγιση, είναι περίπου 3,33% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με UFH (Claudel et al, 2020).

Εκτός από την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας, άλλες παρενέργειες της ηπαρίνης είναι η επιδείνωση της οστεοπόρωσης και οι αλλεργικές αντιδράσεις όπως ο κνησμός και η θρομβοπενία (Claudel et al, 2020).

#### 2.6.3.2 Θρομβοπενία

Η επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT) είναι μια σοβαρή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της ηπαρίνης που χαρακτηρίζεται από σοβαρή θρομβοπενία και υπερπηκτικότητα. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε UFH με αιμοκάθαρση εγείρει ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας σε ασθενείς με ESKD. Ο επιπολασμός της HIT σε ασθενείς με αιμοκάθαρση δεν είναι επαρκώς μελετημένος λόγω των μεταβλητών διαγνωστικών ορισμών στη βιβλιογραφία. Η μη πρακτική αποφυγή έκθεσης στην ηπαρίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση που αναπτύσσουν HIT οδήγησε σε αρκετές αναφορές περιπτώσεων επιτυχούς επανεισαγωγής ηπαρίνης μετά από ανάκτηση αιμοπεταλίων και οροαρνητικοποίηση αντισωμάτων (O'Shea et al, 2002; Fischer, 2007).

Σε μια έρευνα 10.564 ασθενών υπό αιμοκάθαρση συντήρησης στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο επιπολασμός της HIT ήταν 0,26 ανά 100 ασθενείς και μόνο το 17% από αυτούς είχαν επιπλοκές που σχετίζονται με τη διαταραχή (Hutchison and Dasgupta, 2007).

Μια μέτρια μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων παρατηρείται συχνά μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, η θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ηπαρίνη μπορεί να υποδηλώνει HIT που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, η οποία αποτελεί μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή. Αυτό απαιτεί άμεσα διαγνωστικά και κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα (Fischer, 2001).

Μέσα στις πρώτες δύο έως τρεις ημέρες της θεραπείας με ηπαρίνη, παρατηρείται συχνά μια μέτρια μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Αυτό δεν οφείλεται σε ανοσολογική αντίδραση, αλλά προκαλείται από άμεση αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την ηπαρίνη. Αυτός ο τύπος θρομβοπενίας (HIT τύπου I) θεωρείται αβλαβής. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται παρόλο που η θεραπεία με ηπαρίνη συνεχίζεται (Fischer, 2007).

Από 4 έως 10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη, μπορεί να αναπτυχθεί HIT τύπου II, η οποία είναι μια κατάσταση που προκαλείται από το ανοσοποιητικό. Ο σχηματισμός αντισωμάτων κατά του συμπλέγματος της ηπαρίνης και του παράγοντα αιμοπεταλίων 4 είναι η αιτία αυτής της καταστροφικής επιπλοκής. Εάν υπάρχει υποψία HIT II, πρέπει να ληφθούν άμεσα μέτρα και να σταματήσει όλη η εφαρμογή ηπαρίνης, ακόμη και προτού υπάρξουν αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων που επιβεβαιώνουν την παρουσία αντισωμάτων. Περιστασιακά, η HIT II εκδηλώνεται αμέσως με την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη, εάν ο ασθενής είχε προηγούμενη επαφή με ηπαρίνη. Στην HIT, η θρομβοπενία (420.000/mL, μέση τιμή 60.000/mL) υποδηλώνει κατανάλωση αιμοπεταλίων. Εδώ, ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων δεν σχετίζεται με αιμορραγικές επιπλοκές. Αντίθετα, μπορεί να εμφανιστεί φλεβική και αρτηριακή θρομβοεμβολή. Μεταξύ των προπηκτικών ανωμαλιών του συστήματος πήξης, η HIT εμφανίζεται με το υψηλότερο ποσοστό σχηματισμού θρόμβου (50% εντός 30 ημερών). Αυτά μπορεί να εκδηλωθούν σε μια δραματική κλινική εικόνα με ισχαιμία ενός ή περισσότερων άκρων και υψηλό ποσοστό θνησιμότητας λόγω εγκεφαλικών ή εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Ωστόσο, η πλειονότητα των θρόμβων σχηματίζεται στο φλεβικό σύστημα συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων. Οι φλεβικές εκδηλώσεις συχνά παραβλέπονται ή δεν ερμηνεύονται ως εκδήλωση HIT II (Fischer, 2007).

Οι αρτηριακές διαταραχές όπως η εκτεταμένη αθηροσκλήρωση, είναι παράγοντες που φαίνεται να προδιαθέτουν σε αρτηριακή θρόμβωση. Η φλεβική γάγγραινα είναι μια ιδιαίτερα καταστροφική επιπλοκή της HIT που μπορεί να συμβεί όταν η βαρφαρίνη αντικατασταθεί πολύ νωρίς ως αντιπηκτικό. Αυτή η επιπλοκή πιστεύεται ότι οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των παραγόντων πήξης και των αντιπηκτικών παραγόντων στο αίμα. Η θρομβοπενία που προκαλείται από την ηπαρίνη προκύπτει από ένα αντίσωμα IgG που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια που κατευθύνεται σε ένα σύμπλεγμα αιμοπεταλιακού παράγοντα 4-ηπαρίνης. Όταν αποσύρεται η ηπαρίνη, ο αριθμός των αιμοπεταλίων συνήθως επανέρχεται στην αρχική τιμή εντός δύο εβδομάδων (Cronin and Reilly, 2010).

Η LMWH δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική για τη θεραπεία της HIT καθώς μπορεί να εμφανιστεί διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τον παράγοντα 4 ηπαρίνης-αιμοπεταλίων. Εναλλακτικές αντιπηκτικές είναι διαθέσιμες για ασθενείς που αναπτύσσουν HIT, συμπεριλαμβανομένων των άμεσων αναστολέων θρομβίνης, της τοπικής αιμοκάθαρσης με κιτρικό και του διαλύματος κιτρικού. Το κύριο αντικίνητρο για τη χρήση των περισσότερων από αυτές τις εναλλακτικές λύσεις είναι το κόστος, και για την περιφερειακή αιμοκάθαρση με κιτρικό, απαιτείται πρόσθετη ρύθμιση και παρακολούθηση. Το κιτρικό προϊόν διαπίδωσης, στο οποίο μια μικρή ποσότητα κιτρικού οξέος υποκαθιστά το οξικό οξύ ως παράγοντα οξίνισης, τοποθετείται στο συμπύκνωμα A κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης, αλλά το κόστος είναι έως και 20 φορές υψηλότερο από το τυπικό συμπύκνωμα (Cronin and Reilly, 2010).

Τέλος, το Fondaparinux (Arixtra) έχει επιλεγεί ως εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς με HIT. Ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής σε σύγκριση με την LMWH θέτει αυτόν τον συνθετικό πεντασακχαρίτης μία ακόμη επιλογή για την καταπολέμηση της θρομβοπενίας. Το fondaparinux συνδέεται με την αντιθρομβίνη με ισχυρή συγγένεια σε αναλογία ένα προς ένα. Επιδεικνύει αντιθρομβωτική δράση επειδή δεν συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, κυτταρικά στοιχεία, με αιμοπετάλια και τον PF4 (Fischer, 2007).

### 2.6.3.3 Υπερλιπιδαιμία

Η ηπαρίνη έχει εμπλακεί στη δυσλιπιδαιμία της ESRD. Η δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζει τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση διαφέρει από αυτή του γενικού πληθυσμού. Οι κυρίαρχες ανωμαλίες σε αυτούς τους ασθενείς είναι η υπερτριγλυκεριδαιμία και η χαμηλή HDL χοληστερόλη. Ο ρόλος αυτών των ανωμαλιών

στην πρόκληση καρδιαγγειακής νόσου στη χρόνια νεφρική νόσο δεν είναι καθόλου σαφής. Είναι πιθανό ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι μια σημαντική ανωμαλία που ευνοεί την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου σε αυτόν τον πληθυσμό. Η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι το πιθανό αποτέλεσμα τόσο της αυξημένης παραγωγής όσο και της μειωμένης κάθαρσης. Τα τριγλυκερίδια του πλάσματος καθαρίζονται από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, ένα ένζυμο που βρίσκεται στο ενδοθήλιο. Η δραστηριότητά του μειώνεται στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ως συνέπεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που προκαλείται από την ουραιμία. Η χορήγηση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, είτε μη κλασματοποιημένης είτε LMWH, επιδεινώνει περαιτέρω αυτή τη διαδικασία απελευθερώνοντας και εξαντλώντας τα αποθέματα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης που συνδέεται με το ενδοθήλιο με επακόλουθη αύξηση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος αργά στην αιμοκάθαρση. Είναι άγνωστο εάν οι αντιπηκτικές τεχνικές που δεν βασίζονται στην ηπαρίνη είναι ικανές να μετριάσουν την υπερτριγλυκεριδαιμία που παρατηρείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Cronin and Reilly, 2010).

#### 2.6.3.4 Υπερκαλιαιμία

Τόσο η μη κλασματοποιημένη όσο και η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό. Η υπερκαλιαιμία φαίνεται να προκαλείται από μια επίδραση της ηπαρίνης στην αλδοστερόνη που περιλαμβάνει διάφορες οδούς, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής της σύνθεσης της αλδοστερόνης από τα σπειραματοκύτταρα της ζώνης στον φλοιό των επινεφριδίων, τη μείωση του αριθμού των υποδοχέων αλδοστερόνης στα σπειραματοκύτταρα και τελικά τη μείωση του αριθμού σπειραματοκυττάρων της ζώνης. Ενώ οι νεφρικές επιδράσεις της αλδοστερόνης μπορεί να απουσιάζουν ή να είναι ελάχιστες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, είναι πιθανή μια εξωνεφρική επίδραση στην ισορροπία του καλίου. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση, η χρήση ηπαρίνης είναι διακοπτόμενη και η επίδρασή της στην ισορροπία του καλίου είναι σπάνια κλινικής σημασίας. Ωστόσο, μπορεί να αποδειχθεί κατασταλτική επίδραση στην αλδοστερόνη (Cronin and Reilly, 2010).

#### 2.6.3.5 Αλλεργία

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας άμεσου τύπου (Τύπου I) μπορεί να ακολουθήσουν τη χορήγηση ηπαρίνης και μπορεί να συγχέονται με γενικευμένες συστηματικές αντιδράσεις που μερικές φορές σχετίζονται με την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Η υπερευαισθησία που

αναπτύσσεται στην τυπική ηπαρίνη και η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και στα ηπαρινοειδή μπορεί να δημιουργήσει σοβαρό κλινικό πρόβλημα. Εναλλακτικά αντιπηκτικά όπως ο ανασυνδυασμένος άμεσος αναστολέας θρομβίνης ιρουδίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά περιπτώσεις διασταυρούμενης αντίδρασης με την ηπαρίνη μπορεί να εξακολουθήσουν να εμφανίζονται (Jappe, 2006).

#### 2.6.3.6 Οστεοπόρωση

Μια ακόμη ανεπιθύμητη ενέργεια της ηπαρίνης είναι η οστεοπόρωση. Αρκετές *in vitro* μελέτες και μελέτες σε ζώα σχετικά με τις επιδράσεις της ηπαρίνης στην οστεογένεση έδειξαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, αναφέροντας πιθανή μειωμένη οστεοβλαστική ή αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα (Claudel et al, 2020).

Η οστεοπόρωση που προκαλείται από ηπαρίνη είναι ένα κλινικά σημαντικό ζήτημα όταν χρησιμοποιείται μακροχρόνια για την πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης και τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η LMWH φαίνεται να μειώνει αυτήν την επιπλοκή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν πειστικά και σαφή δεδομένα ότι η διαλείπουσα έκθεση στην ηπαρίνη κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης για νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) οδηγεί σε οστεοπόρωση, καθώς αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο για οστική νόσο και για πολλούς λόγους, όπως μεγαλύτερη ηλικία, σακχαρώδη διαβήτη, σωματική αδράνεια, ανεπάρκεια βιταμίνης D και δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (Cronin and Reilly, 2010).

Συνοπτικά, η UFH παραμένει το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό για θεραπείες αιμοκάθαρσης εξωτερικών ασθενών παγκοσμίως ανεξάρτητα από τις επιπλοκές της (Πίνακας 1). Αν και υπάρχουν έντονες διαφορές μεταξύ των ασθενών στον μεταβολισμό της UFH, λόγω της ανεκτικότητας και της σχετικής ασφάλειας της UFH, η πλειονότητα των ασθενών υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση με παρόμοιες δόσεις φόρτωσης και συντήρησης της UFH. Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών, οι απαιτούμενες δόσεις UFH έχουν μειωθεί λόγω βελτιώσεων στον σχεδιασμό της συσκευής διάλυσης και στα βιοϋλικά της επιφάνειας της μεμβράνης. Η αντιπηκτική αγωγή με UFH για αιμοκάθαρση μπορεί να βελτιωθεί επιτρέποντας την εξισορρόπηση μιας δόσης bolus πριν από τη σύνδεση του ασθενούς στο εξωσωματικό κύκλωμα και την έγχυση UFH ως αραιού διαλύματος για τη βελτίωση της ανάμειξης πριν από τον διαλογέα. Αν και η αντιπηκτική δράση της UFH μπορεί να παρακολουθηθεί δίπλα στο κρεβάτι ή με απλές εργαστηριακές εξετάσεις, τα

περισσότερα κέντρα προσαρμόζουν ρεαλιστικά στην πράξη δόσεις σύμφωνα με την οπτική επιθεώρηση της κεφαλής της συσκευής αιμοκάθαρσης και του θαλάμου ανιχνευτή φλεβικού αέρα και καθορίζουν το χρόνο για να σταματήσει η έγχυση ηπαρίνης παρακολουθώντας το χρόνο για σημεία παρακέντησης με βελόνα για να σταματήσει η αιμορραγία στο τέλος της συνεδρίας αιμοκάθαρσης (Davenport, 2011).

*Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες Ηπαρίνης (Cronin and Reilly, 2010).*

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Σχόλια</b>
Οστεοπόρωση	Μακροχρόνια χρήση Ηπαρίνης
Υπερλιπιδαιμία	Απελευθερώνει και μειώνει τη λιποπρωτεϊνική λιπάση προκαλώντας υπερτριγλυκεριδαιμία
Υπερκαλιαιμία	Καταστολή αλδοστερόνης
Αλλεργική αντίδραση	Η άμεση υπερευαισθησία μπορεί να συγχέεται με άλλες συστηματικές αντιδράσεις (π.χ. σε συσκευή αιμοκάθαρσης)
Θρομβοπενία	Αντίδραση με τη μεσολάβηση αντισωμάτων (Τύπου II) που οδηγεί σε ενεργοποίηση αιμοπεταλίων με αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση

## **2.7 Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη**

Η χρήση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) για αντιπηκτική δράση σε αιμοκάθαρση αυξάνεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια. Αυτά τα φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της ενοξαπαρίνης, της τινζαπαρίνης, της δαλτεπαρίνης και της βεμιπαρίνης έχουν μικρότερες αλυσίδες σακχαριτών που προέρχονται από την UFH. Η LMWH εμποδίζει την ενεργοποίηση του παράγοντα X μέσω της δέσμευσης της αντιθρομβίνης III, αλλά έχει μικρή επίδραση στη θρομβίνη. Σε αντίθεση με την UFH, η

LMWH απαιτεί μόνο μία ένεση στην αρχή της αιμοκάθαρσης (εκτός εάν η θεραπεία είναι μεγαλύτερη από 6 ώρες) (Claudel et al, 2020).

Τα χαμηλού μοριακού βάρους σκευάσματα ηπαρίνης περιλαμβάνουν ένα μείγμα ανιονικών γλυκοζαμινογλυκανών με μικρότερο μέγεθος (μοριακό βάρος: 4–8 kDa) σε σύγκριση με το UFH. Η LMWH συνδέεται επίσης με την αντιθρομβίνη. Ωστόσο, λόγω του μικρού μήκους της αλυσίδας της LMWH, τα σύμπλοκα αντιθρομβίνης/LMWH έχουν μικρότερη συγγένεια με τη θρομβίνη, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αναστολή της θρομβίνης σε σύγκριση με την UFH. Η ανασταλτική επίδραση στον παράγοντα Χα έναντι της θρομβίνης είναι 1:1 για την UFH αλλά 2,5:1 ή 3:1 σε LMWH, ανάλογα με το μεμονωμένο παρασκεύασμα LMWH. Στην αγορά έχουν κυκλοφορήσει αρκετά παρασκευάσματα LMWH, τα οποία διαφέρουν ως προς τις χημικές και φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες (νεώτερης γενιάς XMBH 1/8 Βεμιπαρίνη). Παρόλο που δεν είναι εναλλάξιμα, τα παρασκευάσματα LMWH μοιράζονται διάφορα χαρακτηριστικά όπως ότι η αντιπηκτική δράση (anti-Χα δράση) των LMWH σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το σωματικό βάρος, επιτρέποντας τη χρήση μιας σταθερής δόσης ανά κιλό σωματικού βάρους. Επίσης, η εργαστηριακή παρακολούθηση δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε νεφρική ανεπάρκεια, η δόση πρέπει να μειωθεί. Εάν πραγματοποιηθεί παρακολούθηση, πρέπει να μετρηθεί η δράση του anti-παράγοντα Χα, ενώ το aPTT και το ACT δεν είναι αξιόπιστα (Fischer, 2007).

Αν και οι LMWH περιέχουν το βασικό μοτίβο πεντασακχαρίτη, δεν είναι αρκετά μακρύ για να δεσμεύσουν τόσο το ΑΤΙΙΙ όσο και τη θρομβίνη (παράγοντας ΙΙα), και επομένως χάνουν κάποια anti-ΙΙα δράση, ενώ διατηρούν τη δράση anti-Χα. Οι LMWH δεν είναι μια ενιαία οντότητα και έχουν μεταβλητό μήκος, μοριακό βάρος και φορτίο. Ως εκ τούτου, τα LMWH έχουν διαφορετικές δράσεις όσον αφορά τις επιδράσεις τους στη δημιουργία θρομβίνης (δραστηριότητα anti-ΙΙα) σε σύγκριση με την ενεργοποίηση του παράγοντα αποκλεισμού Χα, ο οποίος μετράται ως η σχετική αναλογία δραστηριότητας anti-Χα προς anti-ΙΙα (Davenport, 2011).

Σε σύγκριση με το UFH, οι LMWH έχουν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα, με λιγότερη μη ειδική δέσμευση με το ενδοθήλιο, τις πρωτεΐνες του πλάσματος και τα αιμοπετάλια. Ως εκ τούτου, οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες έχουν πιο γρήγορη έναρξη δράσης και προκαλούν λιγότερη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων και λιγότερη

εναπόθεση ινώδους στις επιφάνειες της συσκευής διάλυσης από την UFH (Davenport, 2011).

Η συχνότητα και η διάρκεια των συνεδριών αιμοκάθαρσης επηρεάζουν τη χρήση LMWH. Για παράδειγμα, η τινζαπαρίνη έχει τον μικρότερο χρόνο ημιζωής από τις LMWH αλλά μία μόνο δόση μπορεί να μην παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση για παρατεταμένες ολονύχτιες συνεδρίες, καθιστώντας αναγκαία μια δεύτερη ή μια πρόσθετη έγχυση για ολονύκτια αιμοκάθαρση. Τέλος, μια εφάπαξ δόση ενοξαπαρίνης μπορεί να επιτρέψει την αντιπηκτική αγωγή για παρατεταμένες ή ολονύκτια συνεδρίες αιμοκάθαρσης τρεις με τέσσερις φορές την εβδομάδα (Davenport, 2011).

Ωστόσο, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες είναι λιγότερο προβλέψιμες σε ασθενείς με ESKD και ποικίλλουν ελαφρώς μεταξύ συγκεκριμένων σκευασμάτων. Από το 2002, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές βέλτιστης πρακτικής συνιστούν LMWH για αιμοκάθαρση ρουτίνας σε ασθενείς χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι επικίνδυνες επιπλοκές της LMWH περιλαμβάνουν αιμορραγία, ατελή αναστρεψιμότητα με πρωταμίνη και τον θεωρητικό κίνδυνο βιοσυσσώρευσης που προκαλεί υψηλότερα επίπεδα στην πρωτογενή νεφρική απέκκριση (Claudel et al, 2020).

Μια μέτα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs) έδειξε την ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής με LMWH και UFH. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή καθώς οι μελέτες διέφεραν ως προς τις δόσεις LMWH που χορηγήθηκαν και τις στρατηγικές προσαρμογής της δόσης που χρησιμοποιήθηκαν (Lim et al, 2004).

Μια ακόμη μέτα-ανάλυση 17 ερευνών έδειξε ότι η LMWH είναι τουλάχιστον εξίσου ασφαλής με το UFH για την αντιπηκτική αγωγή με ECC στη χρόνια αιμοκάθαρση. Παρόλαυτα, ο περιορισμένος αριθμός μελετών που αναφέρουν για την οστεοπόρωση και την HIT δεν επιτρέπει κανένα συμπέρασμα για αυτά τα αποτελέσματα (Lazrak, et al, 2017). Ο Warkentin και οι συνεργάτες του (1995) αναφέρουν στην ερευνά τους πως η επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία, τα σχετιζόμενα θρομβωτικά επεισόδια και τα εξαρτώμενα από την ηπαρίνη αντισώματα IgG είναι πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη από ότι σε εκείνους που λαμβάνουν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

## 2.8 Περιφερειακό κιτρικό αντιπηκτικό

Μια ακόμη προσέγγιση για τη μείωση της έκθεσης στην ηπαρίνη είναι η χρήση περιφερειακού κιτρικού αντιπηκτικού (RCA). Η χρήση του RCA ξεκινά με το κιτρικό τρινάτριο το οποίο εγχέεται στην αρτηριακή θύρα και στη συνέχεια εγχέεται χλωριούχο ασβέστιο στη φλεβική επιστροφή ακριβώς πριν από τη βελόνα. Η έγχυση ασβεστίου εξουδετερώνει το κιτρικό πριν από την έγχυση στον ασθενή, μειώνοντας τον κίνδυνο επαγόμενης υπασβεστιαμίας. (Claudel et al, 2020).

Αν και το περιφερειακό αντιπηκτικό με κιτρικό έχει χρησιμοποιηθεί για πάνω από 20 χρόνια ως αντιπηκτικό για αιμοκάθαρση, δεν χρησιμοποιείται συνήθως στην κλινική πράξη για αιμοκάθαρση ρουτίνας εξωτερικών ασθενών. Η αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό προκαλεί έναν βαθμό πολυπλοκότητας: η χρήση κιτρικού τρινάτριου (47,6%) απαιτεί παραδοσιακά ένα εξειδικευμένο προϊόν διαπίδυσης χωρίς ασβέστιο, χαμηλό ή μηδενικό μαγνήσιο και λίγο ή καθόλου διτανθρακικό. Αυτές οι προσθήκες απαιτούνται για τη ρύθμιση της έγχυσης κιτρικών ανάλογα με τη ροή του αίματος για την επίτευξη συγκέντρωσης ιονισμένου ασβεστίου 0,2–0,3 mmol /l μετά την αιμοκάθαρση. Σε ορισμένες χώρες η κιτρική δεξτρόζη χρησιμοποιείται ως εναλλακτική πηγή κιτρικού. Ένα διάλυμα όξινης κιτρικής δεξτρόζης περιέχει 22,0 g/l κιτρικό νάτριο με συγκέντρωση κιτρικού 0,112 mmol/ml, 8,0 g/l μονοένυδρο κιτρικό οξύ και 24,5 g/l γλυκόζη. Για να αποφευχθεί η υπασβεστιαμία, το ασβέστιο στη συνέχεια εγχέεται κεντρικά για να αποκατασταθεί η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στο πλάσμα. Μειώνοντας τις συγκεντρώσεις ασβεστίου, το κιτρικό όχι μόνο εμποδίζει την ενεργοποίηση των καταρρακτών πήξης, αλλά και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, κατά τη διέλευση από τη συσκευή διάλυσης. Αυτή η ενεργοποίηση εξαρτάται πιθανώς από την ποσότητα κιτρικού που χρησιμοποιείται και από το πόσο χαμηλή πέφτει η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου. Τα αιμοπετάλια είναι χαμηλότερα όταν χρησιμοποιούνται κιτρικά παρά όταν χρησιμοποιούνται LMWH ή UFH. Ο χρόνος ημιζωής του συμπλέγματος ασβεστίου-κιτρικού είναι 2–3 λεπτά, και επομένως το κιτρικό είναι ένα περιφερειακό αντιπηκτικό που επιτρέπει την επιτυχή αιμοκάθαρση ασθενών με κίνδυνο αιμορραγίας (Davenport, 2011).

Καθώς το μαγνήσιο χάνεται επίσης με το κιτρικό άλας, ορισμένα κέντρα επιλέγουν να προσθέσουν μαγνήσιο στο προϊόν διαπίδυσης. Προϊόντα διαπίδυσης που περιέχουν και ασβέστιο και μαγνήσιο, το οποίο μειώνει την πολυπλοκότητα του κυκλώματος με τη

χορήγηση της φλεβικής έγχυσης ασβεστίου, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Μια εναλλακτική προσέγγιση ήταν η ανάπτυξη ενός προϊόντος διαπίδυσης με κιτρικό που αντικαθιστά μέρος του οξικού (Citrasate). Αυτό το προϊόν διαπίδυσης που περιέχει κιτρικό δεν απαιτεί πρόσθετη αντικατάσταση ασβεστίου και με τη μείωση της ρύπανσης της μεμβράνης της συσκευής αιμοκάθαρσης έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει τις αποστάσεις της συσκευής αιμοκάθαρσης, χρησιμοποιούνται χαμηλά επίπεδα μαγνησίου (0,5 mmol /l). Αν και έχουν υπάρξει αναφορές ότι το Citrasate επιτρέπει την αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτικά, πολλά κέντρα έχουν διαπιστώσει ότι απαιτούνται πρόσθετες αλλά μειωμένες ποσότητες αντιπηκτικών, ιδιαίτερα για παρατεταμένες συνεδρίες αιμοκάθαρσης (Hanevold et al, 2010).

Το κιτρικό μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως αντιπηκτικό σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υβριδικά συστήματα και κατά τη διάρκεια παρατεταμένης διαλείπουσας αιμοκάθαρσης ή αιμοδιαδιήθησης, χρησιμοποιώντας προϊόντα διαπίδυσης που περιέχουν διττανθρακικά και ασβέστιο. Ανάλογα με τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο προϊόν διαπίδυσης, μπορεί να απαιτείται ή να μην απαιτείται πρόσθετο ασβέστιο για τη διατήρηση φυσιολογικών συστηματικών συγκεντρώσεων (Thijssen et al, 2010).

Η παρακολούθηση του κιτρικού άλατος στο κρεβάτι είναι δυνατή με τη χρήση του χρόνου ενεργοποιημένης πήξης (160–200s μετά την έγχυση κιτρικού και 80–120s μετά την αιμοκάθαρση). Ωστόσο, τα περισσότερα κέντρα απλώς προσαρμόζουν την έγχυση κιτρικών σύμφωνα με τη συγκέντρωση ασβεστίου μετά την αιμοκάθαρση (στόχος 0,25–0,35 mmol/l). Ο ρυθμός της έγχυσης κιτρικών εξαρτάται από τη ροή του αίματος. Έτσι, κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης ή αιμοδιαδιήθησης με ροές αίματος  $\geq 300$  ml/min, θα ήταν κατάλληλη έγχυση κιτρικού 50–60 mmol /h. Στη συνέχεια, ο ρυθμός έγχυσης κιτρικών προσαρμόζεται ανάλογα με τη συγκέντρωση ασβεστίου (Davenport, 2011).

Η αιμοκάθαρση με κιτρικό έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε δηλητηρίαση από κιτρικά, είτε όταν το κιτρικό δεν μεταβολίζεται ταχέως, για παράδειγμα εάν υπάρχει ηπατική ανεπάρκεια, μυϊκή υποαιμάτωση και ραβδομύλυση, καθώς και κατά τη διάρκεια απομονωμένης υπερδιήθησης, όταν το κιτρικό δεν υποβάλλεται σε διαπίδυση. Η αποτυχία να μεταβολιστεί επαρκώς το κιτρικό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη αναλογία ολικού ασβεστίου προς ιονισμένο ασβέστιο ( $>2,5$ ), η οποία αποδίδεται στη συσσώρευση του συμπλέγματος ασβεστίου-κιτρικού, το λεγόμενο «κενό ασβεστίου» (Kutsogiannis et al, 2000).

Τέλος, το RCA είναι χρονοβόρο και δύσκολο στη χρήση, δεδομένου ότι η παρακολούθηση του ιονισμένου ασβεστίου είναι υποχρεωτική για την αποφυγή υπο- και υπερασβεστιαμίας. Το συνολικό κόστος σε συνδυασμό με την πολυπλοκότητα αποτελούν εμπόδια στην ευρεία χρήση. Από την άλλη μεριά σύμφωνα με την έρευνα των Stucker et al (2015) το RCA είναι ανώτερο από το αντιπηκτικό με βάση την ηπαρίνη όσον αφορά τη χορηγούμενη δόση RRT και τη διάρκεια ζωής του φίλτρου και είναι μια ασφαλής και εφικτή μέθοδος όμως αυτό δεν μεταφράζεται σε βελτίωση της βραχυπρόθεσμης επιβίωσης.

## **2.9 Εναλλακτικά αντιπηκτικά έναντι της ηπαρίνης**

Παρά τον μεγάλο αριθμό ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στους οποίους συνταγογραφήθηκαν από του στόματος αντιπηκτικά για διάφορες κλινικές ενδείξεις, στοιχεία σχετικά με μη ηπαρινικά συστηματικά αντιπηκτικά είναι κυρίως σε περιπτώσεις HIT ή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Οι τρέχουσες επιλογές περιλαμβάνουν άμεσους αναστολείς θρομβίνης, συνθετικά ηπαρινοειδή (fondaparinux), φυσικά απαντώμενα ηπαρινοειδή (Danaparoid), και ανταγωνιστές βιταμίνης K (δικουμαρόλη και βαρφαρίνη) (Claudel et al, 2020).

Εάν είναι πιθανό να υπάρχει HIT, όλες οι εφαρμογές της ηπαρίνης πρέπει να σταματήσουν, συμπεριλαμβανομένων των αλοιφών ηπαρίνης στο δέρμα ή των επικαλυμμένων με ηπαρίνη καθετήρων. Μια «αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη» δεν πρέπει να χρησιμοποιεί ηπαρίνη για την αρχική έκπλυση. Τα παρασκευάσματα LMWH πρέπει επίσης να αποφεύγονται. Αν και το LMWH επάγει αντισώματα HIT λιγότερο συχνά από το UFH, έχουν υψηλό ποσοστό διασταυρούμενης αντιδραστικότητας όταν το UFH έχει προκαλέσει το σχηματισμό αντισωμάτων HIT. Εφόσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι χαμηλός στο ενεργό HIT, η συστηματική αντιπηκτική αγωγή είναι υποχρεωτική για τη μείωση του κινδύνου σχηματισμού θρόμβου που απειλεί τη ζωή. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, δεν αρκεί η χρήση, π.χ., τοπικής αντιπηκτικής αγωγής με κιτρικό άλας που απλώς αποτρέπει το σχηματισμό θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία. Η καθιερωμένη συστηματική εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με HIT πραγματοποιείται με Danaparoid, lepirudin ή argatroban ή fondaparinux όπως προαναφέρθηκε (Fisher, 2007).

Η θειική δερματάνη είναι μια αρνητικά φορτισμένη πρωτεογλυκάνη, η οποία δεσμευόμενη στον συμπαράγοντα ηπαρίνης II μπορεί να αναστείλει τη δραστηριότητα του παράγοντα Πα. Άλλοι παράγοντες με βάση τις πρωτεογλυκάνες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως αντιπηκτικά για την αιμοκάθαρση, συμπεριλαμβανομένου του σουλοδεξιδίου (80% σουλουροϋλογλυκογλυκικό εστέρα και 20% θειική δερματάνη) και μεσογλυκάνη, η οποία αποτελείται από ποικίλες ποσότητες θειικής δερματάνης (25–60%) και θειικής χονδροϊτίνης (3–15%) (Davenport, 2011).

Το Danaparoid είναι ένα ηπαρινοειδές χαμηλού μοριακού βάρους (5,5 kDa) που αποτελείται από θειική ηπαράνη (83%), θειική δερματάνη και θειική χονδροϊτίνη. Το Danaparoid αποτελεί το εναλλακτικό αντιπηκτικό που χρησιμοποιήθηκε ευρύτερα για τη διαχείριση της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με HIT. Το 2002, το Danaparoid αποσύρθηκε από τον κατασκευαστή από την αγορά των ΗΠΑ, ενώ εξακολουθεί να είναι διαθέσιμο στον Καναδά και την Ευρωπαϊκή Κοινότητα. Η κύρια αντιπηκτική δράση του Danaparoid εξαρτάται από τη δέσμευση με την αντιθρομβίνη και τον συμπαράγοντα ηπαρίνης II. Ο παράγοντας Χα αναστέλλεται πιο επιλεκτικά από ότι με τη χρήση LMWH. Η αναλογία δραστηριότητας για τον παράγοντα Χα προς την αναστολή της θρομβίνης είναι 22:1 (σε σύγκριση με 3:1 με LMWH). Το Danaparoid έχει χαμηλό ποσοστό διασταυρούμενης αντίδρασης έναντι των αντισωμάτων HIT. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Danaparoid, τα αντισώματα HIT μπορούν να ανιχνευθούν *in vitro* στο 10% των περιπτώσεων (Greiber et al, 1997; Fisher, 2007).

Το Danaparoid έχει αντιπηκτική δράση ενεργοποιώντας το ATIII κυρίως έναντι του παράγοντα Χα, αλλά έχει επίσης κάποια δράση έναντι του παράγοντα Πα. Καθώς το Danaparoid μειώνει τη δέσμευση του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (PF4) με τα αιμοπετάλια και διαταράσσει τα ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν PF4, μπορεί να αποτρέψει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τα επαγόμενα από την ηπαρίνη αντισώματα θρομβοπενίας. Το Danaparoid έχει δυναμικά *in vitro* διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, που αποδίδεται στο συστατικό θειικής δερματάνης, το οποίο έχει ασθενή συγγένεια τόσο με τα αιμοπετάλια όσο και με το PF4 (Davenport, 2011).

Σε μία μελέτη στο 6,5% των ασθενών με HIT, παρατηρήθηκε επίμονη ή επαναλαμβανόμενη θρομβοπενία με τη χρήση Danaparoid (Tardy-Poncet, 1999). Καθώς η θετική *in vitro* διασταυρούμενη αντιδραστικότητα είναι αβέβαιης κλινικής σημασίας, η προσοχή θα πρέπει να επικεντρωθεί στην παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά την έναρξη της εφαρμογής Danaparoid. Μια περαιτέρω μείωση στον αριθμό των

αιμοπεταλίων ή νέες εναποθέσεις ινώδους και σχηματισμός θρόμβων εντός του εξωσωματικού κυκλώματος μετά την εφαρμογή του Danaparoid, μπορεί να υποδηλώνει κλινικά σχετική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα. Για την παρακολούθηση της θεραπείας με δαναπαροειδή πρέπει να μετρηθεί η δράση anti-Xa και το aPTT δεν είναι χρήσιμο. Ο χρόνος ημιζωής της δράσης anti-Xa του Danaparoid είναι 25 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και παρατείνεται περαιτέρω στην ουραιμία (Fisher, 2007).

Εάν εφαρμοστεί με την κατάλληλη φροντίδα, το Danaparoid παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση για ασθενείς με HIT με ευνοϊκή αναλογία οφέλους/κινδύνου, ακόμη και κατά τη μακροχρόνια χρήση. Πριν από τις επεμβατικές διαδικασίες, πρέπει να πραγματοποιηθούν κατάλληλες (επαναλαμβανόμενες) εργαστηριακές μετρήσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν θεραπεία με Danaparoid (Fisher, 2007).

Οι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης δεν απαιτούν συμπαράγοντες για την αναστολή της πήξης. Αντίθετα, συνδέονται άμεσα με τη θρομβίνη και αποκλείουν τη θρομβίνη, το τελικό βασικό ένζυμο στη διαδικασία πήξης που προκαλεί τη μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες. Από τους διάφορους αναστολείς θρομβίνης που διατίθενται, η λεπιρουδίνη και η Argatroban έχουν εγκριθεί για εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή στη HIT. Το Hirudin Lepirudin είναι ένα παρασκεύασμα ανασυνδυασμένης ιρουδίνης που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της HIT σε ασθενείς. Η λεπιρουδίνη είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή σε αιμοκάθαρση (Fischer, 2007).

Επειδή αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς, ο χρόνος ημιζωής της παρατείνεται σημαντικά στη νεφρική ανεπάρκεια.. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται ειδικά όταν οι παρεμβάσεις ή οι χειρουργικές επεμβάσεις δεν μπορούν να παρακαμφθούν. Από αυτή την άποψη, η επαρκής δοσολογία ιρουδίνης είναι απαραίτητη. Οι απαιτήσεις δόσης ιρουδίνης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση σε συνεχή αιμοκάθαρση είναι ελάχιστες, ειδικά στην περίπτωση της ανουρίας (Fischer, 2007).

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να μειωθεί με την εφαρμογή ιρουδίνης ως bolus αντί για συνεχή έγχυση. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιλοκών, δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο που να ανταγωνίζεται την αντιπηκτική δράση της ιρουδίνης. Η αιμοδιήθηση

υψηλού όγκου, αλλά όχι η αιμοκάθαρση, είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της ιρουδίνης στο πλάσμα (Bauersachs et al, 1999).

Η ιρουδίνη αποτελεί πολυπεπίδιο και δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντιδραστικότητα σε αντισώματα HIT. Ωστόσο, έως και το 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιρουδίνη για περισσότερες από 5 ημέρες αναπτύσσουν αντισώματα κατά της ιρουδίνης (aHAb). Η παρουσία του aHAb απαιτεί συχνά προσαρμογές της δόσης (Swan and Hursting, 2000).

Το Argatroban είναι ένας ισχυρός, συνθετικός, καταλυτικός αναστολέας θρομβίνης που προέρχεται από αργινίνη και έχει εγκριθεί ως εναλλακτικό αντιπηκτικό για HIT στις Ηνωμένες Πολιτείες, στον Καναδά και σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες. Δεν διασταυρώνεται με τα αντισώματα HIT. Σε αντίθεση με την ιρουδίνη, το Argatroban μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ και ο χρόνος ημιζωής του παρατείνεται μόνο μέτρια σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (Fischer, 2007).

Σε μια αναδρομική ανάλυση 47 ασθενών με HIT που χρειάζονταν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, το Argatroban παρείχε αποτελεσματικό αντιπηκτικό με αποδεκτό προφίλ ασφάλειας (Reddy et al, 2005). Μια προοπτική διασταυρούμενη μελέτη 12 ασθενών με αιμοκάθαρση συντήρησης έδειξε ότι διαφορετικά δοσολογικά σχήματα argatroban είναι ασφαλή και καλά ανεκτά (Murray et al, 2004).

Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης του Argatroban χρησιμοποιώντας για παράδειγμα το aPTT ή τον ενεργοποιημένο χρόνο πήξης (ACT). Το Argatroban φαίνεται να είναι τουλάχιστον εξίσου κατάλληλο με την λεπιρουδίνη για την αντιπηκτική αγωγή ασθενών με HIT που χρειάζονται αιμοκάθαρση. Η κυρίαρχη ηπατική αποβολή του ευνοεί το Argatroban για εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Fischer, 2007).

Για την αιμοκάθαρση, χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός αρχικής δόσης 250 μg /kg με έγχυση που ξεκινά από 2 μg /kg ανά λεπτό, ή 6–15 mg/h, και τιτλοδοτείται για να επιτευχθεί aPTT 2,0–2,5, καθώς η δέσμευση της Argatroban στη θρομβίνη είναι αναστρέψιμη και εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Για να αποφευχθεί η υπερβολική αιμορραγία από τα σημεία της βελόνας, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται 20–30 λεπτά πριν από το τέλος της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Απαιτούνται σημαντικά μειωμένες δόσεις για ασθενείς με ηπατική νόσο (Davenport, 2011).

Το Gabexate mesilate είναι ένας πολύ βραχείας δράσης αναστολέας πρωτεάσης σερίνης που αναστέλλει τη θρομβίνη, τον παράγοντα Χα και τον παράγοντα ΧIIa, αλλά δεν εξαρτάται από το ATIII για αυτές τις επιδράσεις. Το Gabexate mesilate έχει πλέον αντικατασταθεί από το nafamostat mesilate, το οποίο και πάλι έχει σύντομο χρόνο ημιζωής 5–8 λεπτών, με περίπου 40% να καθαρίζεται από τη συσκευή αιμοκάθαρσης. Το nafamostat mesilate είναι ουσιαστικά ένα περιφερειακό αντιπηκτικό, αν και θα μπορούσε επίσης να αναστείλει τα ευρέως ενζυματικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος κινίνης, του καταρράκτη πήξης και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Davenport, 2011).

Η περισσότερη εμπειρία σε αυτόν τον τομέα προέρχεται από την Ιαπωνία, όπου τα κυκλώματα συνήθως προετοιμάζονται με 20 mg nafamostat mesilate σε 1,0 λίτρο φυσιολογικού ορού, ακολουθούμενη από έγχυση που ξεκινά από 40 mg/h για αιμοκάθαρση, προσαρμοσμένη ώστε να διατηρείται ο στόχος aPTT 1,5–2,0 ή ο χρόνος ενεργοποιημένης πήξης 140–180s. Εκτός από τις απώλειες της συσκευής αιμοκάθαρσης, ο nafamostat mesilate μπορεί επίσης να προσροφηθεί σε αρνητικά φορτισμένες μεμβράνες συσκευής διάλυσης, καθώς περιέχει ένα κατιονικό τμήμα (Shinoda, 2010).

Το Fondaparinux είναι ένας πλήρως συνθετικός πεντασακχαρίτης που προέρχεται από την ελάχιστη περιοχή δέσμευσης της ηπαρίνης στο μόριο της αντιθρομβίνης και ασκεί υψηλή anti-Xa δράση. Παρά το γεγονός ότι δεν έχει εγκριθεί επίσημα, το Fondaparinux έχει χρησιμοποιηθεί περιστασιακά για εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με HIT. Ο χρόνος ημιζωής είναι μεγαλύτερος από ότι με τα σκευάσματα LMWH και παρατείνεται περαιτέρω σε νεφρική ανεπάρκεια. Επομένως, η δόση του πρέπει να μειωθεί για αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και για επεμβάσεις αιμοκάθαρσης. Ο ρόλος του Fondaparinux για αντιπηκτική αγωγή σε διαδικασίες αιμοκάθαρσης ασθενών με HIT απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση (Fischer, 2007).

Το Fondaparinux είναι ένας πολλά υποσχόμενος νέος αντιθρομβωτικός παράγοντας. Αυτός ο πεντασακχαρίτης αναστέλλει επιλεκτικά και ειδικά τον παράγοντα πήξης Χα. Είναι εξ ολοκλήρου συνθετικό, σε αντίθεση με τη συμβατική ηπαρίνη και τις χαμηλομοριακές ηπαρίνες που προέρχονται από ζωικούς ιστούς. Το Fondaparinux παρουσιάζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και είναι βολικό στη χρήση, καθώς χρειάζεται να χορηγείται μόνο μία φορά την ημέρα με υποδόρια ένεση. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός δύο ωρών από τη δόση και ο χρόνος ημιζωής του fondaparinux στο πλάσμα είναι περίπου 17 ώρες. Το Fondaparinux δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη

αντιδραστικότητα με αντισώματα που σχετίζονται με θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη (Giangrande et al, 2002). Το fondaparinux χρησιμοποιείται σε μια ποικιλία άλλων κλινικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της κοιλιακής μαρμαρυγής και της φλεβικής θρομβοεμβολής (Tan and Lip, 2005).

Σύμφωνα με την μελέτη των Sombolos et al (2008), το Fondaparinux σε ενδοφλέβια δόση 2,5 mg μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ως αντιπηκτικό κατά τη διάρκεια μιας 4ωρης συμβατικής συνεδρίας αιμοκάθαρσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μηχανήμα χαμηλής ροής πολυσουλφόνης, αλλά όχι σε αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μηχανήμα υψηλής ροής. Ωστόσο, τα επίπεδα anti-Xa στους ασθενείς εξακολουθούσαν να είναι αυξημένα πριν από την επόμενη συνεδρία αιμοκάθαρσης, εκθέτοντας πιθανώς τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Η προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>) είναι ένα φυσικό αντιπηκτικό που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα όταν διασπάται το αραχιδονικό οξύ. Η PGI<sub>2</sub> και η ανάλογή της εποπροστενόλη είναι ισχυροί αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες που μπλοκάρουν την κυκλική AMP και σε σύγκριση με τα UFH και LMWH έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη δημιουργία μικροθρόμβων αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια τυπικών και εκτεταμένων συνεδριών αιμοκάθαρσης. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν αναπτύσσουν συμπτωματική υπόταση στις δόσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα (PGI<sub>2</sub> 5 ng/kg ανά λεπτό, εύρος 2,5–10 ng/kg ανά λεπτό), καθώς περίπου 40% της δόσης χάνεται κατά τη διέλευση από τη συσκευή αιμοκάθαρσης. Η υπόταση είναι η πιο συχνή επιπλοκή που συναντάται με την PGI<sub>2</sub>, αλλά μπορεί να αποφευχθεί αφού διαπιστωθεί ότι ένας ασθενής δεν είναι υποογκαιμικός, με έγχυση PGI<sub>2</sub> ξεκινώντας από 0,5 ng/kg ανά λεπτό πριν από την αιμοκάθαρση και αυξάνοντας τη δόση σε λίγα λεπτά. Ευτυχώς, ο χρόνος ημιζωής του PGI<sub>2</sub> είναι μόνο 2–3 λεπτά, επομένως η διακοπή της έγχυσης θα αντιστρέψει οποιοδήποτε υποτασικό επεισόδιο. Καθώς οι μικροθρόμβοι των αιμοπεταλίων μειώνονται, η ρύπανση της μεμβράνης είναι μικρότερη και η αποτελεσματικότητα της συσκευής διάλυσης αυξάνεται σε σύγκριση με την UFH (Davenport, 2011).

Άλλα προστανοειδή, όπως η προσταγλανδίνη (PG), η PGE<sub>2</sub> και η PGD έχουν επίσης αντιαιμοπεταλικά αποτελέσματα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εξωσωματικά αντιπηκτικά. Η PGE<sub>1</sub> μεταβολίζεται στον πνεύμονα και επομένως έχει λιγότερες συστηματικές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες από ό,τι η PGI<sub>2</sub>. Αυτά τα προστανοειδή δεν είναι τόσο ισχυρά όσο η PGI<sub>2</sub> και ως εκ τούτου η δόση της PGE<sub>1</sub> είναι υψηλότερη από την PGI<sub>2</sub> στα 5–20 ng/kg ανά λεπτό. Καθώς η PGI<sub>2</sub> και άλλα προστανοειδή δεν έχουν

καμία άμεση επίδραση στις οδούς πήξης του πλάσματος, η αντιπηκτική τους δράση δεν μπορεί να εκτιμηθεί εύκολα, ακόμη και με θρομβοελαστογραφία. Όταν το PGI<sub>2</sub> χρησιμοποιείται ως το μοναδικό εξωσωματικό αντιπηκτικό, η συχνότητα αιμορραγίας σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας μειώνεται σημαντικά, καθώς το PGI<sub>2</sub> και τα ανάλογά του είναι ουσιαστικά περιφερειακά και όχι συστηματικά αντιπηκτικά (Davenport, 2011).

## 2.10 Αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτική αγωγή

Οι ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας μπορεί να χρειαστεί να αποφύγουν όλα τα φαρμακολογικά αντιπηκτικά χρησιμοποιώντας συνεχή έγχυση φυσιολογικού ορού. Στην καθημερινή πρακτική, χρησιμοποιούνται διαλείπουσες εγχύσεις φυσιολογικού ορού (bolus 100–200 ml κάθε 15–60 λεπτά) ή συνεχής έγχυση φυσιολογικού ορού στη θέση των αντιπηκτικών για την αντιμετώπιση του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης σε συνεδρίες χωρίς αντιπηκτικά. Ενώ οι παρεμβάσεις που βασίζονται σε φυσιολογικό ορό επιτρέπουν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, συχνά μειώνουν τη συνολική αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης, απαιτούν πολλαπλές αλλαγές συσκευής αιμοκάθαρσης και αυξάνουν τον όγκο του υγρού που χορηγείται στον ασθενή (Claudel et al, 2020).

Η μελέτη της αιμοκάθαρσης χωρίς αντιπηκτική αγωγή ανέφερε συμβάντα πήξης που οδηγούν σε πρόωρο τερματισμό της συνεδρίας σε περισσότερο από το 50% των θεραπειών που χρησιμοποιούν είτε έκπλυση φυσιολογικού ορού είτε συνεχή φυσιολογικό ορό. Επιπλέον, οι νοσηλευτικές απαιτήσεις αυτής της προσέγγισης είναι υψηλές, καθώς απαιτούνται η συχνή παρακολούθηση της βατότητας του κυκλώματος και οι επαναλαμβανόμενες εγχύσεις (Ivanovich et al, 1983).

Σε προοπτική μελέτη επτά μηνών που περιελάμβανε 266 ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας και ανάλυση δεδομένων από 1224 συνεδρίες αιμοκάθαρσης χωρίς αντιπηκτικά με χρήση τροποποιημένου τρόπου προετοιμασίας ECC (ελαχιστοποίηση της διεπαφής αίματος-αέρα, εκκίνηση με ηπαρίνη και αμελητέα έκπλυση φυσιολογικού ορού 50 ml/ώρα), η συχνότητα της αποτυχίας ήταν 3,68% και η πιθανότητα αποτυχίας μειώθηκε όσο αυξανόταν η ροή του αίματος και αντίστροφα (Stamatiadis et al, 2004).

Μια άλλη προσέγγιση για αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτική αγωγή είναι η χρήση επικαλυμμένων μεμβρανών συσκευών διάλυσης. Αυτές οι μεμβράνες μπορούν να

επικαλυφθούν με ηπαρίνη, λευκωματίνη και βιταμίνη Ε για τη μείωση της πήξης. Παρόλο που αυτή η προσέγγιση μπορεί να μειώσει την πήξη της επιφάνειας της μεμβράνης, δεν βοηθάει πολύ στην επίτευξη αντιπηκτικής δράσης στο υπόλοιπο κύκλωμα. Οι επικαλυμμένες συσκευές διαπίδυσης είναι συχνά πιο ακριβές, και ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν μικρότερη διάρκεια ζωής λόγω συμβάντων πήξης (Claudel et al, 2020).

Στρατηγικές που στοχεύουν στη μείωση της έκθεσης σε πολυάριθμες παρενέργειες της ηπαρίνης έχουν αναπτυχθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου με πολλαπλές συννοσηρότητες. Προκειμένου να μειωθεί η ανάγκη για συστηματική αντιπηκτική αγωγή, εφαρμόστηκαν διαδικασίες για την αυτοσχέδια έκπλυση του ECC με διάλυμα ηπαρίνης πριν από μια συνεδρία αιμοκάθαρσης με μεμβράνες αιμοκάθαρσης που επιτρέπουν την προσρόφηση της ηπαρίνης στην επιφάνειά τους που έρχεται σε επαφή με το αίμα (Hemophan και AN69ST).

Μια τυχαίοποιημένη δοκιμή που συνέκρινε αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτικά με μεμβράνες αιμοκάθαρσης επικαλυμμένες με βιταμίνη Ε ή ηπαρίνη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ποσοστά αποτυχίας ήταν απαράδεκτα υψηλά (22 % για επικαλυμμένη με βιταμίνη Ε και 19% για επικαλυμμένη με ηπαρίνη) (Islam et al, 2016). Από την άλλη μεριά, μια άλλη μελέτη απέδειξε τη μη κατώτερη μιας μεμβράνης εμβολιασμένης με ηπαρίνη για χρήση σε αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτικά, θεωρώντας τις μεμβράνες αποτελεσματικές (Laville et al, 2014). Τα αναφερόμενα ποσοστά αποτυχίας ήταν υψηλά τόσο για τις επικαλυμμένες με ηπαρίνη μεμβράνες όσο και για το πρωτόκολλο έκπλυσης/προαραίωσης με φυσιολογικό ορό. Συνολικά, η χρήση επικαλυμμένης με ηπαρίνη συσκευής διάλυσης μπορεί να είναι ανώτερη από τις εκπλύσεις με φυσιολογικό ορό αλλά φαίνεται λιγότερο αποτελεσματική από άλλες μεθόδους που συντηρούν την ηπαρίνη.

Η ηπαρίνη των κυκλωμάτων καρδιοπνευμονικής και εξωσωματικής οξυγόνωσης μειώνει τις απαιτήσεις UFH και τον κίνδυνο αιμορραγίας. Δοκιμές διαλυτών πολυσουλφόνης επικαλυμμένες με UFH έδειξαν ότι αυτές οι συσκευές διαπίδυσης μείωσαν τις απαιτήσεις σε UFH (Davenport, 2011).

Μια μεταγενέστερη δοκιμή απορρόφησης ηπαρίνης στην επιφάνεια μεμβρανών πολυακρυλονιτριλίου που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με έκπλυση 20.000 IU UFH ανέφερε αρχικά επιτυχία (Lavaud et al, 2005), αν και μια μεταγενέστερη μελέτη έδειξε πήξη (Evenepoel et al, 2007). Περαιτέρω μελέτη που χρησιμοποίησε ηπαρίνη

προσροφημένη στην επιφάνεια της συσκευής αιμοκάθαρσης ανέφερε στην καλύτερη περίπτωση μείωση στις συστηματικές απαιτήσεις σε ηπαρίνη (Chanard et al, 2008).

Όσον αφορά τη μεμβράνη πολυακρυλονιτριλίου υψηλής ροής που δεσμεύει την ηπαρίνη (AN69ST), αρκετές μελέτες διερεύνησαν τη βιοσυμβατότητα και έδειξαν ότι η επαρκής ηπαρινισμένη προετοιμασία στο κρεβάτι (ξεπλύθηκε με δύο λίτρα ηπαρινισμένου ορού 5000 IU/l και μετά ένα λίτρο 0,9% αλατούχου διάλυμα, πριν από τη σύνδεση της φλεβικής γραμμής) επέτρεψε συνεδρίες αιμοκάθαρσης χωρίς πρόσθετη συστηματική αντιπηκτική αγωγή (Chanard et al, 2008).

Η αιμοκάθαρση χωρίς αντιπηκτική αγωγή με τη χρήση της μεμβράνης AN69ST διερευνήθηκε και συγκρίθηκε με διαλείπουσες εγχύσεις φυσιολογικού ορού και συνεχή έγχυση φυσιολογικού ορού σε 46 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 224 συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Η προσρόφηση ηπαρίνης στη μεμβράνη αιμοκάθαρσης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην ανάγκη διακοπής της συνεδρίας αιμοκάθαρσης λόγω συμβάντων πήξης (αναλογία πιθανοτήτων 0,3). Συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερες πιθανότητες για 3ωρες συνεδρίες αιμοκάθαρσης και για πλήρη αποκατάσταση αίματος (Guery et al, 2014).

Η μεμβράνη HeprAN, η τελευταία εξέλιξη της μεμβράνης πολυακρυλονιτριλίου με μοσχευμένη ηπαρίνη στην παραγωγή, αξιολογήθηκε σε μια άλλη μελέτη (Kessler et al, 2013). Πραγματοποιήθηκε μια σταδιακή μείωση της κανονικής δόσης ηπαρίνης (UFH ή LMWH) σε 45 ασθενείς με αιμοκάθαρση μέχρι τα πρώιμα σημάδια πήξης. Η δόση ηπαρίνης μειώθηκε σημαντικά για το 67% των ασθενών με αποτέλεσμα 50% μείωση της δράσης αντι-Χα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ενώ η χρήση της UFH για συστηματική αντιπηκτική αγωγή στη χρόνια αιμοκάθαρση παραμένει το πρότυπο φροντίδας σε μεγάλο μέρος των ΗΠΑ, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα εναλλακτικών στρατηγικών για τη διατήρηση της βατότητας του κυκλώματος στον υπόλοιπο κόσμο. Τα στοιχεία για τη χρήση LMWH ή RCA υποδηλώνουν ότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την προσφορά αυτών των εναλλακτικών. Αν και η τυπική UFH παραμένει το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό, για τυπικές και εκτεταμένες συνεδρίες διαλείπουσας αιμοκάθαρσης δεν αποτρέπει τον σχηματισμό μικροθρόμβων αιμοπεταλίων και εξακολουθεί να ενέχει σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας. Τα LMWH έχουν πιο γρήγορη έναρξη δράσης από τα UFH και μειώνουν την εναπόθεση ινώδους και αιμοπεταλίων στη μεμβράνη.

Η θρομβοπενία αποτελεί μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της θεραπείας με ηπαρίνη που απαιτεί άμεση μετάβαση σε μη ηπαρινικά εναλλακτικά αντιπηκτικά. Το Danaparoid, η Lepirudin, η Argatroban και το Fondaparinux χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή, τα οποία διαθέτουν πλεονεκτήματα και περιορισμούς. Στο παρελθόν, εφαρμόστηκαν εμπειρικές στρατηγικές μείωσης ή αποφυγής της ηπαρίνης ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ στις μέρες μας χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο περιφερειακό αντιπηκτικό κιτρικό για την πρόληψη της αιμορραγίας επιτρέποντας διαδικασίες χωρίς συστηματική αντιπηκτική αγωγή.

Οι κλινικοί γιατροί μπορεί να είναι πιο άνετοι με τη χρήση νεότερων μεθόδων αντιπηκτικής αγωγής σε αιμοκάθαρση εάν τα πρωτόκολλα δοσολογίας είναι τυποποιημένα.

Η κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή για αιμοκάθαρση απαιτεί μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της υπο- και της υπερ-ηπαρινοποίησης για την πρόληψη της πήξης και της αιμορραγίας του εξωσωματικού κυκλώματος, αντίστοιχα.

Συμπερασματικά τα πέντε βασικά ζητήματα που σχετίζονται με την αντιπηκτική θεραπεία για χρόνια αιμοκάθαρση συνοψίζονται στις επιλογές για την τυποποίηση της αντιπηκτικής αγωγής, τον προσδιορισμό κλινικών και βιολογικών παραμέτρων για την

ενίσχυση της εξατομίκευσης της αντιπηκτικής θεραπείας. το ρόλο των στοιχείων ECC (μεμβράνη αιμοκάθαρσης και γραμμές αίματος, τρόποι αιμοκάθαρσης και ροή αίματος στην ανάπτυξη πήξης), τις επιλογές για τη μείωση ή την καταστολή της συστηματικής ηπαρινοποίησης κατά τη διάρκεια συνεδριών και τη βελτιστοποίηση της αντιπηκτικής θεραπείας για τον μεμονωμένο ασθενή. Συνοπτικά οι αντιπηκτικές επιλογές για αιμοκάθαρση παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Αντιπηκτικές επιλογές για αιμοκάθαρση (Cronin and Reilly, 2010).

	<b>Πλεονεκτήματα</b>	<b>Μειονεκτήματα</b>
<b>Ηπαρίνη (UFH)</b>	Ασφάλεια, ταχεία διάχυση της αντιπηκτικής δράσης, χαμηλό κόστος	Μικρός χρόνος ημιζωής που απαιτεί συνεχή έγχυση ή επαναλαμβανόμενο bolus, HIT
<b>Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)</b>	Εφάπαξ ένεση, δεν απαιτείται παρακολούθηση	Μεγάλος χρόνος ημιζωής, κίνδυνος αιμορραγίας μετά τη διαδικασία, χωρίς αντίδοτο αναστροφής, HIT, κόστος
<b>Συσκευή με επικάλυψη ηπαρίνης</b>	Καμία ή μειωμένη συστηματική ηπαρινοποίηση	Αυξημένος χρόνος εγκατάστασης, αυξημένη πήξη της συσκευής αιμοκάθαρσης, HIT, κόστος
<b>Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης (argatroban)</b>	Ταχεία δράση, ηπατικός μεταβολισμός, σύντομος χρόνος ημιζωής αποβολής, εναλλακτική της ηπαρίνης σε ασθενή με HIT	Απαιτείται παρακολούθηση ενεργού χρόνου πήξης (ACT), κόστος
<b>Τοπικό κιτρικό</b>	Μειωμένος κίνδυνος αιμορραγίας, εναλλακτική της ηπαρίνης σε ασθενή με HIT	Πολυπλοκότητα, αυξημένη εργαστηριακή παρακολούθηση, ενδονοσοκομειακή διαδικασία, κόστος

<b>Έγχυση φυσιολογικού ορού</b>	Μειωμένος κίνδυνος αιμορραγίας	Πήξη αιμοκάθαρσης με αυξημένο κόστος υλικών
<b>Κιτρικό προϊόν διαπίδυσης μόνο του ή με χαμηλή δόση ηπαρίνης</b>	Ελάχιστη συστηματική αντιπηκτική αγωγή, μειωμένος κίνδυνος αιμορραγίας, αυξημένος Kt/V, εναλλακτική της ηπαρίνης σε ασθενή με HIT	Πήξη αιμοκάθαρσης χωρίς μικρή δόση συστηματικής ηπαρίνης, κόστος

Η εξατομικευμένη προσαρμογή της αντιπηκτικής θεραπείας παραμένει δύσκολη στην καθημερινή πρακτική. Δεδομένου ότι δεν είναι διαθέσιμο επί του παρόντος ένα συνηθισμένο πρωτόκολλο παρακολούθησης δίπλα στο κρεβάτι, οι μονάδες αιμοκάθαρσης έχουν αναπτύξει τις δικές τους τυπικές στρατηγικές για την αποφυγή τόσο της αιμορραγίας όσο και της πήξης, προσαρμόζοντας ρεαλιστικά και εμπειρικά τις δόσεις σύμφωνα με την οπτική επιθεώρηση ECC και την παρακολούθηση του χρόνου συμπίεσης στο σημείο παρακέντησης της βελόνας.

Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να κατευθύνεται προς τη παρακολούθηση στο σημείο της φροντίδας για την εύκολη αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας ενός ατόμου, για την παροχή μιας βελτιστοποιημένης για τον ασθενή συνταγής αντιπηκτικής αγωγής σύμφωνα με τον φαινότυπο της αιμόστασης ή μια οξεία κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή πήξης. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον καθορισμό ασφαλών και αποτελεσματικών δοσολογικών σχημάτων για νεότερους από του στόματος αντιπηκτικούς παράγοντες και κατάλληλες στρατηγικές παρακολούθησης σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, καθώς και για την ανάπτυξη νέων συνθετικών αντιπηκτικών ή αντιθρομβογόνων υλικών που μιμούνται τη δραστηριότητα της ηπαρίνης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ✓ Apsner, R., Buchmayer, H., Lang, T., Unver, B., Speiser, W., Sunder-Plassmann, G., & Hörl, W. H. (2001). Simplified citrate anticoagulation for high-flux hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 38(5), 979–987.
- ✓ Bansal, N. (2016). Use of Oral Anticoagulation for Patients with ESRD on Hemodialysis with Atrial Fibrillation: Verdict 1. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 11(11), 2093–2094.
- ✓ Bauersachs, R. M., Lindhoff-Last, E., Ehrly, A. M., Betz, C., Geiger, H., & Hauser, I. A. (1999). Treatment of hirudin overdose in a patient with chronic renal failure. *Thrombosis and Haemostasis*, 81(2), 323–324.
- ✓ Buturović-Ponikvar, J., Gubensek, J., & Ponikvar, R. (2005). Citrate anticoagulation for single-needle hemodialysis: Safety and efficacy. *Therapeutic Apheresis and Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 9(3), 237–240.
- ✓ Camaioni, C., Gustapane, M., Cialdella, P., Della Bona, R., & Biasucci, L. M. (2013). Microparticles and microRNAs: New players in the complex field of coagulation. *Internal and Emergency Medicine*, 8(4), 291–296.
- ✓ Challinor, P., & Sedgewick, J. (1998). *Principles and Practice of Renal Nursing*. Nelson Thornes.
- ✓ Chanard, J., Lavaud, S., Maheut, H., Kazes, I., Vitry, F., & Rieu, P. (2008a). The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: A prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*:

- Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 23(6), 2003–2009.
- ✓ Chanard, J., Lavaud, S., Maheut, H., Kazes, I., Vitry, F., & Rieu, P. (2008b). The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: A prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 23(6), 2003–2009.
  - ✓ Claudel, S. E., Miles, L. A., & Murea, M. (2021). Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Seminars in Dialysis*, 34(2), 103–115.
  - ✓ Cronin, R. E., & Reilly, R. F. (2010). Unfractionated Heparin for Hemodialysis: Still the Best Option. *Seminars in dialysis*, 23(5), 510–515.
  - ✓ Daugirdas, J., Blake, P., & Ing, T. (2015). Handbook of Dialysis (5th ed.). *Faculty Bookshelf*.
  - ✓ Davenport, A. (2006). HIT on dialysis—When is it safe to re-challenge? *Nephron. Clinical Practice*, 104(4), c149-150.
  - ✓ Davenport, A. (2011a). Optimization of heparin anticoagulation for hemodialysis. *Hemodialysis International*, 15(S1).
  - ✓ Davenport, A. (2011b). What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nature Reviews Nephrology*, 7(9), 499–508.
  - ✓ Eikelboom, J., Floege, J., Thadhani, R., Weitz, J. I., & Winkelmayer, W. C. (2021). Anticoagulation in patients with kidney failure on dialysis: Factor XI as a therapeutic target. *Kidney International*, 100(6), 1199–1207.
  - ✓ Elliott, M. J., Zimmerman, D., & Holden, R. M. (2007). Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: A systematic review of bleeding rates. *American Journal*

- of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 50(3), 433–440.
- ✓ Evenepoel, P., Dejegere, T., Verhamme, P., Claes, K., Kuypers, D., Bammens, B., & Vanrenterghem, Y. (2007). Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: A prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 49(5), 642–649.
  - ✓ Fischer, K. (2007a). Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodialysis International*, 11(2), 178–189.
  - ✓ Fischer, K.G. (2001). Mechanism and Clinical Presentation of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Hemodialysis International. International Symposium on Home Hemodialysis*, 5(1), 74–80.
  - ✓ Ghoshal, S., & Freedman, B. I. (2019). Mechanisms of Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, 50(4), 229–239.
  - ✓ Giangrande, P. (2002). Fondaparinux (arixtra®): A New Anticoagulant. *International Journal of Clinical Practice*, 56(8), 615–617.
  - ✓ Gotch, F. A., & Sargent, J. A. (1985). A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney International*, 28(3), 526–534.
  - ✓ Greiber, S., Weber, U., Galle, J., Brämer, P., & Schollmeyer, P. (1997). Activated clotting time is not a sensitive parameter to monitor anticoagulation with low molecular weight heparin in hemodialysis. *Nephron*, 76(1), 15–19.
  - ✓ Guéry, B., Alberti, C., Servais, A., Harrami, E., Bererhi, L., Zins, B., Touam, M., & Joly, D. (2014). Hemodialysis without systemic anticoagulation: A prospective

- randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding. *PLoS One*, 9(5), e97187.
- ✓ *Haemostasis in chronic kidney disease | Nephrology Dialysis Transplantation | Oxford Academic*. Ανακτήθηκε 2 Δεκεμβρίου 2023, από <https://academic.oup.com/ndt/article/29/1/29/1819438>
  - ✓ Hanevold, C., Lu, S., & Yonekawa, K. (2010). Utility of citrate dialysate in management of acute kidney injury in children. *Hemodialysis International. International Symposium on Home Hemodialysis, 14 Suppl 1*, S2-6.
  - ✓ Harikrishnan, S., Jeemon, P., Mini, G. K., Thankappan, K. R., & Sylaja, P. (2018). *GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*.
  - ✓ Hattersley, P. G. (1966). Activated coagulation time of whole blood. *JAMA*, 196(5), 436–440.
  - ✓ Herzog, C. A. (1999). Acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Kidney International*, 56, S130–S133.
  - ✓ Himmelfarb, J., & Ikizler, T. A. (2010). Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 363(19), 1833–1845.
  - ✓ Hirsh, J., Anand, S. S., Halperin, J. L., & Fuster, V. (2001). Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(7), 1094–1096.
  - ✓ Hutchison, C. A., & Dasgupta, I. (2007). National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European*

- Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 22(6), 1680–1684.
- ✓ Islam, M. S., Hassan, Z. A., Chalmin, F., Vido, S., Berrada, M., Verhelst, D., Donnadieu, P., Moranne, O., & Esnault, V. L. M. (2016). Vitamin E-Coated and Heparin-Coated Dialyzer Membranes for Heparin-Free Hemodialysis: A Multicenter, Randomized, Crossover Trial. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 68(5), 752–762.
  - ✓ Ivanovich, P., Xu, C. G., Kwaan, H. C., & Hathiwalla, S. (1983). Studies of coagulation and platelet functions in heparin-free hemodialysis. *Nephron*, 33(2), 116–120.
  - ✓ Jankowski, J., van der Giet, M., Jankowski, V., Schmidt, S., Hemeier, M., Mahn, B., Giebing, G., Tolle, M., Luftmann, H., Schluter, H., Zidek, W., & Tepel, M. (2003). Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(2), 256–264.
  - ✓ Jappe, U. (2006). Allergy to heparins and anticoagulants with a similar pharmacological profile: An update. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 17(8), 605–613.
  - ✓ Kb, L., B, K., Yh, L., Sj, Y., Wh, K., W, H., Dj, K., Hy, O., & Yg, K. (2004). Hemodialysis using heparin-bound Hemophan in patients at risk of bleeding. *Nephron. Clinical Practice*, 97(1).
  - ✓ Keeling, D., Davidson, S., Watson, H., & Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. (2006). The management of heparin-induced thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, 133(3), 259–269.

- ✓ Kessler, M., Gangemi, C., Gutierrez Martones, A., Lacombe, J.-L., Krier-Coudert, M.-J., Galland, R., Kielstein, J. T., Moureau, F., & Loughraieb, N. (2013). Heparin-grafted dialysis membrane allows minimal systemic anticoagulation in regular hemodialysis patients: A prospective proof-of-concept study. *Hemodialysis International. International Symposium on Home Hemodialysis*, 17(2), 282–293.
- ✓ Kessler, M., Moureau, F., & Nguyen, P. (2015). Anticoagulation in Chronic Hemodialysis: Progress Toward an Optimal Approach. *Seminars in Dialysis*, 28(5), 474–489.
- ✓ Kutsogiannis, D. J., Mayers, I., Chin, W. D., & Gibney, R. T. (2000). Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 35(5), 802–811.
- ✓ Lavaud, S., Paris, B., Maheut, H., Randoux, C., Renaux, J.-L., Rieu, P., & Chanard, J. (2005). Assessment of the heparin-binding AN69 ST hemodialysis membrane: II. Clinical studies without heparin administration. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, 51(4), 348–351.
- ✓ Laville, M., Dorval, M., Fort Ros, J., Fay, R., Cridlig, J., Nortier, J. L., Juillard, L., Dębska-Ślizień, A., Fernández Lorente, L., Thibaudin, D., Franssen, C., Schulz, M., Moureau, F., Loughraieb, N., & Rossignol, P. (2014). Results of the HepZero study comparing heparin-grafted membrane and standard care show that heparin-grafted dialyzer is safe and easy to use for heparin-free dialysis. *Kidney International*, 86(6), 1260–1267.
- ✓ Lazrak, H. H., René, É., Elftouh, N., Leblanc, M., & Lafrance, J.-P. (2017). Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in

- hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 18(1), 187.
- ✓ Lim, W., Cook, D. J., & Crowther, M. A. (2004a). Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: A meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 15(12), 3192–3206.
  - ✓ Lutz, J., Menke, J., Sollinger, D., Schinzel, H., & Thürmel, K. (2014). Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(1), 29–40.
  - ✓ McMahon, L. P., Chester, K., & Walker, R. G. (2004). Effects of different dialysis membranes on serum concentrations of epoetin alfa, darbepoetin alfa, enoxaparin, and iron sucrose during dialysis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 44(3), 509–516.
  - ✓ Moll, S., De Moerloose, P., Reber, G., Schifferli, J., & Leski, M. (1990). Comparison of two hemodialysis membranes, polyacrylonitrile and cellulose acetate, on complement and coagulation systems. *The International Journal of Artificial Organs*, 13(5), 273–279.
  - ✓ Murdeshwar, H. N., & Anjum, F. (2023). Hemodialysis. StatPearls Publishing.
  - ✓ Narula, A., & Hooda, A. (2007). Conservative Management of Chronic Renal Failure. *Medical Journal, Armed Forces India*, 63(1), 56–61.
  - ✓ O’Shea, S. I., Sands, J. J., Nudo, S. A., & Ortel, T. L. (2002). Frequency of anti-heparin-platelet factor 4 antibodies in hemodialysis patients and correlation with recurrent vascular access thrombosis. *American Journal of Hematology*, 69(1), 72–
  - ✓ Parsons, T. L., Toffelmire, E. B., & King-VanVlack, C. E. (2006). Exercise Training During Hemodialysis Improves Dialysis Efficacy and Physical Performance. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(5), 680–687.

- ✓ Polkinghorne, K. R., McMahon, L. P., & Becker, G. J. (2002). Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 40(5), 990–995.
- ✓ Reddy, B. V., Grossman, E. J., Trevino, S. A., Hursting, M. J., & Murray, P. T. (2005). Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy. *The Annals of Pharmacotherapy*, 39(10), 1601–1605.
- ✓ Ren, X., Xu, L., Xu, J., Zhu, P., Zuo, L., & Wei, S. (2013). Immobilized heparin and its anti-coagulation effect on polysulfone membrane surface. *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*, 24(15), 1707–1720.
- ✓ Shen, J. I., Montez-Rath, M. E., Mitani, A. A., Erickson, K. F., & Winkelmayr, W. C. (2014). Correlates and variance decomposition analysis of heparin dosing for maintenance hemodialysis in older US patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23(5), 515–525.
- ✓ Shinoda, T. (2010). Anticoagulation in acute blood purification for acute renal failure in critical care. *Contributions to Nephrology*, 166, 119–125.
- ✓ Sioulis, A., Malindretos, P., Makedou, A., Makris, P., & Grekas, D. (2009). Coagulation factors as biological risk markers of endothelial dysfunction. Association with the thrombotic episodes of chronic hemodialysis patients. *Hippokratia*, 13(4), 237–241.
- ✓ Sombolos, K. I., Fragia, T. K., Gionanlis, L. C., Veneti, P. E., Bamichas, G. I., Fragidis, S. K., Georgoulis, I. E., & Natse, T. A. (2008). Use of fondaparinux as an anticoagulant during hemodialysis: A preliminary study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46(4), 198–203.

- ✓ Stamatiadis, D. N., Helioti, H., Mansour, M., Pappas, M., Bokos, J. G., & Stathakis, C. P. (2004). Hemodialysis for patients bleeding or at risk for bleeding, can be simple, safe and efficient. *Clinical Nephrology*, 62(1), 29–34.
- ✓ Stucker, F., Ponte, B., Tataw, J., Martin, P.-Y., Wozniak, H., Pugin, J., & Saudan, P. (2015). 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. *Critical Care*, 19(1), 91.
- ✓ Sumida, K., Yamagata, K., Iseki, K., & Tsubakihara, Y. (2016). Different impact of hemodialysis vintage on cause-specific mortality in long-term hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(2), 298–305.
- ✓ Suranyi, M., & Chow, J. S. F. (2010). Review: Anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 15(4), 386–392.
- ✓ Suri, R. S., Nesrallah, G. E., Mainra, R., Garg, A. X., Lindsay, R. M., Greene, T., & Daugirdas, J. T. (2006). Daily hemodialysis: A systematic review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 1(1), 33–42.
- ✓ Swan, S. K., & Hursting, M. J. (2000). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: Effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*, 20(3), 318–329.
- ✓ Tan, K., & Lip, G. (2005). Fondaparinux. *Current Pharmaceutical Design*, 11(4), 415–419.
- ✓ Tardy-Poncet, B., Tardy, B., Reynaud, J., Mahul, P., Mismetti, P., Mazet, E., & Guyotat, D. (1999). Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Chest*, 115(6), 1616–1620.

- ✓ Tay, K.-H., & Lip, G. Y. H. (2008). What ‘drives’ the link between the renin-angiotensin-aldosterone system and the prothrombotic state in hypertension? *American Journal of Hypertension*, 21(12), 1278–1279.
- ✓ Thijssen, S., Kruse, A., Raimann, J., Bhalani, V., Levin, N. W., & Kotanko, P. (2010). A mathematical model of regional citrate anticoagulation in hemodialysis. *Blood Purification*, 29(2), 197–203.
- ✓ Vareesangthip, K., Thitiarchakul, S., Kanjanakul, I., Sumethkul, V., Krairittichai, U., Chittinandana, A., & Bannachak, D. (2011). Efficacy and safety of enoxaparin during hemodialysis: Results from the HENOX study. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 94(1), 21–26.
- ✓ Warkentin, T. E., Levine, M. N., Hirsh, J., Horsewood, P., Roberts, R. S., Gent, M., & Kelton, J. G. (1995). Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Treated with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin. *New England Journal of Medicine*, 332(20), 1330–1336.
- ✓ Ziai, F., Benesch, T., Kodras, K., Neumann, I., Dimopoulos-Xicki, L., & Haas, M. (2005). The effect of oral anticoagulation on clotting during hemodialysis. *Kidney International*, 68(2), 862–866.