

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

lek. med. Martyna Kowalczyk-Michalek

**OCENA
PRZEWLEKŁEJ ANTYKOAGULACJI
HEPARYNĄ DROBNOCZĄSTECZKOWĄ
U PACJENTÓW
LECZONYCH POWTARZANYMI HEMODIALIZAMI**

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

**Prace wykonano w Katedrze i Klinice Nefrologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie**

Kraków 2006

**Panu Profesorowi
dr hab. med. Władysławowi Sułowiczowi
najserdeczniejsze podziękowania
za wieloletnią opiekę
oraz pomoc w trakcie realizacji tej pracy.**

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	5
1.1. Historia i dzień dzisiejszy dializoterapii.....	5
1.2. Podstawy fizjologicznej hemostazy.....	6
1.3. Hemostaza w hemodializie.....	9
1.3.1. Zaburzenia hemostazy u chorych dializowanych.....	9
1.3.2. Wpływ hemodializy na hemostazę.....	10
1.4. Leki zapobiegające wykrzepianiu krwi podczas hemodializ.....	11
1.4.1. Heparyna niefrakcjonowana.....	12
1.4.2. Wady i powikłania przewlekłego stosowania heparyny niefrakcjonowanej	14
1.4.3. Heparyny drobnocząsteczkowe.....	21
1.5. Modelowanie kinetyczne mocznika.....	27
1.5.1. Podstawy modelowania kinetycznego mocznika.....	27
1.6. Reutilizacja dializatorów.....	30
1.6.1. Zalety wielokrotnego użycia dializatorów.....	30
1.6.2. Podstawy reutilizacji.....	32
1.7. Wpływ leczenia erytropoetyną na układ krzepnięcia.....	34
 2. CEL PRACY.....	 38
 3. MATERIAŁ I METODYKA.....	 39
3.1. Pacjenci.....	39
3.2. Warunki hemodializ.....	41
3.3. Modelowanie kinetyczne mocznika (mkm).....	41
3.4. Reutilizacja dializatorów.....	42
3.5. Badane parametry.....	42
3.6. Antykoagulacja podczas hemodializ.....	43
3.7. Analiza statystyczna.....	44

4. WYNIKI.....	46
4.1. Analiza dla płytek krwi.....	46
4.2. Analiza dla potasu.....	57
4.3. Analiza wartości morfologii.....	69
4.3.1. Hemoglobina.....	69
4.3.2. Hematokryt.....	76
4.3.3. Erytrocyty.....	81
4.4. Analiza gospodarki wapniowo-fosforanowej.....	86
4.4.1. Wapń całkowity.....	86
4.4.2. Wapń zjonizowany.....	91
4.4.3. Fosforany.....	95
4.5. Analiza aktywności fosfatazy alkalicznej.....	101
4.6. Analiza wartości Kt/V.....	106
4.7. Analiza dawkowania erytropoetyny.....	110
4.8. Analiza przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych.....	114
4.9. Analiza dożylnych dawek żelaza.....	115
4.10. Analiza krotności reutilizacji.....	116
 5. DYSKUSJA.....	 123
 6. WNIOSKI.....	 144
 7. ANEKS.....	 145
 8. PIŚMIENNICTWO.....	 146
 9. STRESZCZENIA.....	 159

1.WSTĘP

1.1.Historia i dzień dzisiejszy dializoterapii.

Leczenie nerkozastępcze na całym świecie umożliwia życie milionom chorych z ostrą i przewlekłą niewydolnością nerek. Pierwsza dializa przez błonę koloidową opisana została w 1889 r przez Richardsona. Pierwszy aparat do dializy zbudowali Abel i wsp., którzy przeprowadzając doświadczenia na psach, zastosowali hirudynę w celu zabezpieczenia przed wykrzepianiem krwi. Hass uważany za pioniera dializ u ludzi, w 1928 r jako pierwszy użył heparyny podczas oczyszczania krwi z toksyn egzogennych. Jako skuteczna metoda leczenia, hemodializa znana jest od 1944 r, gdy W. Kolff w Kampen (Holandia) skutecznie zastosował zabieg oczyszczania krwi u chorej z mocznicą, w przebiegu ostrej niewydolności nerek, utrzymując ją przy życiu aż do powrotu ich funkcji. Bardzo gwałtowny rozwój hemodializy, jako jednej z metod leczenia nerkozastępczego, obserwowany jest od początku lat sześćdziesiątych, kiedy to początkowo Scribner, a następnie Cimino i Brescia opracowali dostępy naczyniowe umożliwiające ich wieloletnie używanie. W Polsce początki dializoterapii notuje się od rozpoczęcia działalności pierwszych ośrodków: 1958 r w Poznaniu, 1959 r w Warszawie, 1962 r w Krakowie.

W ostatnich latach obserwowany jest wzrost zapadalności i zachorowalności na przewlekłą niewydolność nerek, a zatem wzrasta ilość chorych wymagających leczenia nerkozastępczego. Spowodowane jest to w głównej mierze starzeniem się populacji, coraz częstszym występowaniem nefropatii cukrzycowej, a w mniejszym stopniu nadciśnieniowej. W Polsce największy odsetek pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, tj. ponad 90% (dane za 2003 r) leczonych jest hemodializą (99). Dzięki zastosowaniu coraz doskonalszych technik dializacyjnych, celem leczenia nerkozastępczego stało się nie tylko utrzymanie chorego przy życiu, ale coraz lepsza jego jakość. Najczęstszą przyczyną zgonu w tej populacji chorych są powikłania sercowo-naczyniowe, wynikające z przyspieszonego rozwoju miażdżycy (78).

Zapewnienie skutecznej i bezpiecznej antykoagulacji, zapobiegającej wykrzepianiu krwi w układzie pozanaczyniowym i umożliwiającej zachowanie właściwości filtracyjnych i dyfuzyjnych błony dializacyjnej, jest jednym z podstawowych elementów krążenia pozaustrojowego, które jest elementem każdej hemodializy. Wykrzepianie krwi w dializatorze i drenach może narazić pacjenta na utratę krwi nawet do 250 ml/zabieg [pojemności dializatorów kapilarnych z błoną polisulfonową firmy Fresenius (najczęściej stosowanych w naszej Klinice) wynosi F6 - 82 ml, F7 - 98 ml, F8 - 110 ml, linii tętniczej i żylniej po ok. 80 ml każda]. Z drugiej strony zbyt duża dawka leku przeciwzakrzepowego może wywoływać przedłużone i znaczne krwawienie z miejsc wkłuć igieł dializacyjnych, co grozi zmniejszeniem wartości morfologii, a w skrajnych przypadkach (uraz, kryza nadciśnieniowa) poważnymi powikłaniami krwotocznymi lub neurologicznymi. W przypadkach nieadekwatnej antykoagulacji, w celu zapewnienia stabilnych wartości morfologii rośnie zapotrzebowanie na erytropoetynę, co podnosi koszty leczenia. Niewłaściwa antykoagulacja sprzyja także zakrzepom przetok tętniczo - żylnych.

1.2. Podstawy fizjologicznej hemostazy.

W 1964 r Macfarlane oraz Davie i Ratnoff (72), niezależnie od siebie opublikowali teorię kaskadową lub inaczej wodospadową krzepnięcia krwi. Dwa układy: zewnątrz- i wewnątrzpochodny powiązane ze sobą, przebiegają na drodze reakcji enzymatycznych, w których czynniki aktywowane wcześniej aktywują czynnik następny. Reakcje przebiegają z wielokrotnym wzmocnieniem na każdym etapie, gdyż jedna cząsteczka enzymu aktywuje wiele cząsteczek substratu.

Kluczową rolę odgrywa układ zewnątrzpochodny, w którym krzepnięcie jest inicjowane zetknięciem osocza z czynnikiem tkankowym (TF). TF jest integralną glikoproteiną błon komórkowych, niedostępną w prawidłowym, nieuszkodzonym łożysku naczyniowym. Jego ekspozycja na wielu komórkach, między innymi podścieliskowych, po uszkodzeniu ściany naczynia, inicjuje w obecności jonów wapnia, na powierzchni fosfolipidów błon komórkowych aktywację czynnika VII.

Dalsza aktywacja czynnika VII odbywa się głównie na drodze autoaktywacji oraz przez Xa i trombinę. Ponadto VIIa aktywuje czynnik IX tworząc połączenie drogi zewnątrz- i wewnątrzpochodnej. TF może być syntetyzowany i eksponowany na powierzchni komórek śródbłonna, monocytach pod wpływem endotoksyn i zapalnych cytokin (83).

Klasycznie układ wewnątrzpochodny aktywowany jest przez zetknięcie czynnika XII z kolagenem odsłoniętym w uszkodzonej ścianie naczynia, kryształy kwasu moczowego, kwaśne mukopolisacharydy i sulfonowane glikolipidy błon komórkowych, które odgrywają kluczową rolę. Szybka aktywacja czynnika XII wymaga jednoczesnej absorpcji prekallikreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu. Dalsza aktywacja czynników krzepnięcia w układzie wewnątrzpochodnym odbywa się kaskadowo, z wielokrotnym wzmocnieniem.

Ostatnim ogniwem krzepnięcia jest przejście fibrynogenu w sieć przestrzenną fibryny. Trombina odszczepia z fibrynogenu 2 pary fibrynopeptydów, tworząc monomery fibryny, które spontanicznie polimeryzują w sieć przestrzenną przez wytworzenie kowalencyjnych wiązań pomiędzy sąsiednimi włóknami, tworząc fibrynę stabilizowaną, bardziej oporną mechanicznie, mniej podatną na rozpuszczanie przez enzymy fibrynolityczne, nierozpuszczalną w moczniku i rozcieńczonych kwasach.

Istnieje wiele mechanizmów zabezpieczających równowagę pomiędzy układem krzepnięcia a fibrynolizy. Kluczową rolę ogrywa fakt, iż krzepnięcie zachodzi nie w fazie płynnej osocza, a na fosfolipidach błon komórkowych, dostarczanych głównie przez płytki krwi, które ulegają adhezji w miejscu przerwania ciągłości śródbłonna. Osoczowe inhibitory krzepnięcia to: antytrombina III, kofaktor heparyny II, układ trombomoduliny, białek C i S (inaktywują Va, VIIIa), inhibitor C1 esterazy (inaktywuje XIIa, XIa, kallikreinę) inhibitor zewnątrzpochodnego krzepnięcia TFPI (inaktywuje TF - VIIa tylko w obecności Xa), alfa 2-makroglobulina (hamuje wszystkie enzymy krzepnięcia), neksyny proteazowe (neksyna 1 hamuje aktywność trombiny, plazminy, urokinazy) aneksyna V (współzawodniczy z czynnikami krzepnięcia o fosfolipidy błon komórkowych), beta 2-glikoproteina (hamuje generację Xa i trombiny w układzie wewnątrzpochodnym). Ważną rolę w kontroli hemostazy odgrywa układ siateczkowo - śródbłonkowy oczyszczający krew z czynników aktywujących krzepnięcie, rozpuszczalnej fibryny, aktywowanych płytek.

Kluczowy enzym fibrynolizy, plazmina powstaje z nieczynnego plazminogenu na drodze zewnątrz- i wewnątrzpochodnej. Wspólne ogniwo krzepnięcia i fibrynolizy na drodze wewnątrzpochodnej stanowi aktywacja czynnika XII i prekallikreiny. Kallikreina odszczepia z czynnika XII fragment beta XIIa, który ma zdolność aktywowania plazminogenu, oraz przekształca prourokinazę w czynny aktywator drogi zewnątrzpochodnej. Przekształcanie plazminogenu w układzie zewnątrzpochodnym przez aktywatory typu tkankowego t-PA i typu urokinazy u-PA ma istotniejszą rolę niż aktywacja przez kontakt.

Fibrynoliza jest w organizmie kontrolowana przez naturalne inhibitory: alfa 2-antypłazminę, alfa 2-makroglobulinę, PAI-1 (inaktywuje t-PA, u-PA), PAI-2 (inaktywuje głównie u-PA, znacznie wolniej t-PA), inhibitor C1 esterazy (hamuje aktywność czynników kontaktu, czyli wewnątrzpochodną fibrynolizę), glikoproteinę bogatą w histydynę (wiąże plazminogen), neksyny protezowe (neksyna 1 hamuje aktywność m.in. plazminy, urokinazy), apolipoproteinę (a) (konkuruje z plazminogenem, plazminą o miejsca wiążące w fibrynie), trombospondynę (wiąże plazminę, urokinazę i hamuje fibrynolizę przy udziale u-PA). Dodatkowym mechanizmem regulującym fibrynolizę jest zjawisko przebiegania procesów na powierzchniach komórek krwi (z wyjątkiem erytrocytów) i ściany naczyniowej.

1.3. Hemostaza w hemodializie.

1.3.1. Zaburzenia hemostazy u chorych dializowanych. (67, 80, 134, wg. modyfikacji własnej)

Zwiększenie aktywności układu krzepnięcia:

- a) wzrost aktywności czynników krzepnięcia VII, VIII, IX, X, XI, XIII,
- b) wzrost stężenia vWf przy obniżonej jego aktywności,
- c) wzrost stężenia fibrynogenu, TF, PAI-1, ICAM-1,
- d) obecność krążących mikrocząsteczek prokoagulacyjnych.

Zmiany w układzie inhibitorów krzepnięcia:

- a) zmniejszenie stężenia i aktywności antytrombiny III,
- b) zmniejszenie stężenia i aktywności kofaktora II heparyny,
- c) zmniejszenie stężenia i aktywności białka C, S,
- d) wzrost stężenia APCR.

Zmniejszenie aktywności układu fibrynolitycznego:

- a) zmniejszenie aktywności t-PA,
- b) zmniejszenie stężenia plazminogenu,
- c) zmniejszenie aktywności czynnika XII,
- d) wzrost zawartości lipoproteiny (a).

Zmiany w układzie płytek krwi:

- a) nieprawidłowa budowa błony komórkowej,
- b) zmniejszenie zawartości serotoniny, ADP, ATP,
- c) zmniejszenie zdolności do agregacji pod wpływem ADP i kolagenu,
- d) upośledzenie trombogenezy,
- e) zmniejszony kontakt ze ścianą naczynia (płytki w środku strumienia).

Ponadto u ok. 30% pacjentów hemodializowanych stwierdza się obecność krążących antykoagulantów tocznia i przeciwciał antyfosfolipidowych. W badaniach przeprowadzonych wśród chorych dializowanych stwierdzono, że przyczyną

nadkrzepliwości było: w 32% niedobór białka S, w 24% niedobór białka C, w 20% wzrost APCR, a w 5,6% obecność LA. Po transplantacji obserwuje się ustąpienie nadkrzepliwości (80).

W dużej mierze obserwowane zaburzenia związane są z przewlekłym, często subklinicznym procesem zapalnym powodującym uszkodzenie komórek śródbłónka. Prowadzi to do nieprawidłowej produkcji, ekspresji błonowej i metabolizmu wielu substancji, w tym także odpowiedzialnych za zaburzenia w układzie krzepnięcia (TF, TFPI, vWF, TM, siarczan heparanu, t-PA, PAI-1, u-PA (64).

1.3.2. Wpływ hemodializy na hemostazę.

Na podstawie oceny stężenia TF, fragmentów protrombiny F 1+2, kompleksów TAT w osoczu chorych hemodializowanych, wykazano iż w tej populacji obserwuje się wzmożoną aktywację zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia (67). Zaburzenia w układzie krzepnięcia związane z przewlekłą niewydolnością nerek nasilane są podczas każdego zabiegu hemodializy. Wykrzepianie zależy od wielu czynników, poza samą zdolnością krwi do krzepnięcia; dynamiki przepływu krwi, rodzaju materiałów z jakich zbudowany jest dializator i dreny, rodzaju antykoagulacji, zażywanych w okresie między dializami leków. Oceniając tworzenie trombiny na podstawie stężenia fragmentów protrombiny F 1+2 stwierdzono, że najbardziej aktywują układ krzepnięcia dializatory z błoną polisulfonową, mniej z hemofanową, a najmniej z kuprofanową (1). Z drugiej strony, oceniając ekspresję selektyny, dializatory polisulfonowe mają w mniejszym stopniu aktywować same płytki krwi (81).

Kontakt krwi z powierzchnią drenów i dializatora, turbulentny przepływ krwi powodują:

- a) uszkodzenie, aktywację komórek (trombocytów, makrofagów, monocytów, neutrofilów, komórek śródbłónka, mięśni gładkich),
- b) aktywację czynników krzepnięcia (XII),
- c) aktywację fibrynolizy,
- d) aktywację kininogenezy.

Uwalniane z błon komórkowych płytek krwi, śródbłónka naczyń, mięśni gładkich oraz kardiomiocytów mikrocząsteczki prokoagulacyjne są głównymi krążącymi prokoagulantami aktywującymi czynnik tkankowy (64). Ponadto podczas zabiegu usuwane są substancje aktywujące krzepnięcie, jak również aktywne czynniki krzepnięcia, a złożoność całego procesu jest nasilana poprzez usuwanie wody i hemokoncentrację w układzie naczyniowym.

1.4. Leki zapobiegające wykrzepianiu krwi podczas hemodializ (18, 40, 53, 58, 84).

- A) Heparyny:
 - heparyna niefrakcjonowana,
 - heparyny drobnocząsteczkowe.
- B) Prostacykliny i ich analogi.
- C) Cytrynian.
- D) Inhibitory czynnika Xa:
 - pentasacharyd,
 - rozaksaban.
- E) Bezpośrednie inhibitory trombiny:
 - hirudyna,
 - PEG hirudyna,
 - biwalirudyna,
 - argatroban,
 - ksymelagatran.
- F) Heparynoidy, heparynomimetyki.
- G) Błony PAN pokryte heparyną.

1.4.1. Heparyna niefrakcjonowana (UH).

Najpowszechniej stosowana jest heparyna niefrakcjonowana (UH), odkryta w 1916 roku przez McLeana, nazwana dopiero w 1918 r od łacińskiej nazwy narządu, z którego otrzymano ją po raz pierwszy - tj. wątroby. Kliniczne zastosowanie znalazła dopiero po 20 latach, w 1936 r (24, 119). Mechanizm działania heparyny był i ciągle jest przedmiotem badań wielu naukowców; w 1939 r Brinkkous i wsp. wykazali, że niezbędnym warunkiem jej działania jest obecność w osoczu czynnika, który nazwali kofaktorem heparyny. W 1968 r Abildgaard nazwał go antytrombiną III, ale dopiero w 1979 r Rosenberg i Lam wyjaśnili mechanizm jego oddziaływania z heparyną (72). Heparyna jest kwaśnym mukopolisachrydem złożonym z powtarzających się jednostek dwucukrowych z licznymi grupami siarczanowymi. Wiązanie ujemnie naładowanych grup siarczanowych z dodatnio naładowanymi białkami jest głównym mechanizmem jej działania (24, 41, 42, 43). W organizmie ludzkim produkowana i magazynowana jest przez komórki tuczne przydanki naczyń, a eliminowana przez wiązanie z receptorami na makrofagach i komórkach śródbłonna, następnie ulega internalizacji i depolimeryzacji [dawki do 25 j/kg m.c., 100j anty Xa/kg m.c. (72) podane iv.]. Po osiągnięciu stanu wysycenia receptorów, jej eliminacja odbywa się przez nerki, a w mniejszym stopniu z żółcią (dawki powyżej 400 j/kg m.c. podane iv.). Heparyna wydzielana z moczem jest częściowo zdepolimeryzowana, ale nadal ma ok. 45% pierwotnej aktywności antykoagulacyjnej (72). Do celów komercyjnych otrzymywana jest od 1919 r z płuc bydlęcych lub wieprzowej błony śluzowej przewodu pokarmowego, dostępna w postaci soli sodowych, wapniowych i magnezowych. Preparaty heparyny są heterogennymi mieszaninami łańcuchów o ciężarze cząsteczkowym od 2 do 40 tys. daltonów (średnio 12 tys – 15 tys) (41, 42, 43). Czas półtrwania w osoczu wynosi ok. 60 min. Należy go uwzględnić w przypadku konieczności zneutralizowania jej działania. Stosuje się protaminę, zasadowe białko otrzymywane z gonad ryb łososiowatych, w dawce: 1 mg protaminy na 100 j heparyny podanej w ciągu ostatniej godziny + połowę dawki, zobojętniającą heparynę podaną w czasie poprzedniej godziny + ćwierć dawki, zobojętniającą heparynę podaną w czasie drugiej poprzedzającej godziny (81). Protamina neutralizuje głównie aktywność anty IIa, w mniejszym stopniu anty Xa (prawdopodobnie

nie wiąże się z frakcjami heparyny o bardzo małej masie cząsteczkowej). Stosowany powszechnie siarczan protaminy należy podawać powoli, 5 - 10 min, ze względu na możliwość wystąpienia hipotonii i bradykardii, w dawce jednorazowej nie większej niż 50 mg (72). Protamina może stymulować wytwarzanie przeciwciał, stąd możliwość reakcji anafilaktycznych u chorych otrzymujących wcześniej ten lek. Siarczan protaminy tworzy kompleks z heparyną, który po zdysocjowaniu może ponownie uwolnić heparynę. Stosując chlorowodorek protaminy nie obserwujemy tego zjawiska.

Mechanizm działania heparyny jest ciągle przedmiotem badań. Według klasycznych poglądów główny jej mechanizm działania związany jest z aktywnością antykoagulacyjną: hamuje krzepnięcie krwi i aktywuje fibrynolizę. Nie wpływa na oczyszczone czynniki krzepnięcia. Łącząc się z antytrombiną III powoduje zmianę konformacji AT III, która przekształca się w szybko działający inhibitor krzepnięcia. AT III w kompleksie z heparyną wiąże się kowalencyjnie przez centrum argininowe z enzymami krzepnięcia blokując aktywne centrum serynowe enzymu. Do połączenia heparyny z AT III konieczna jest unikatowa pięciocukrowa sekwencja. Tylko ok. 33% cząsteczek heparyny zawartych w preparatach handlowych ma zdolność do wiązania z AT III (107). Kompleks heparyna - AT III inaktywuje czynniki: Xa, IIa, IXa, XIa, XIIa (nie może jednak inaktywować czynnika Xa będącego w kompleksie protrombinazy na powierzchniach fosfolipidów, oraz trombiny związanej z fibryną), VII związany z czynnikiem tkankowym, a także plazminę i kallikreinę. Po przyłączeniu enzymu krzepnięcia do kompleksu heparyna - AT III i jego inaktywacji, heparyna ponownie dysocjuje i może być wykorzystana. Cząsteczki heparyny o masie powyżej 7 tys. daltonów mogą unieczynniać trombinę przez drugi inhibitor występujący w osoczu - kofaktor II heparyny (35). Podczas krzepnięcia ok. 65% trombiny inaktywowane jest przez AT III, ok. 10% przez HC II, a reszta przez alfa 2-makroglobulinę. Po zastosowaniu heparyny tylko śladowe ilości trombiny unieczynniane są przez HC II i alfa 2-makroglobulinę, gdyż dominujące działanie ma AT III (41, 42, 43, 72). Cząsteczki heparyny nie posiadające sekwencji pentasacharydu umożliwiającego połączenie z AT III mogą wiązać się ze śródbłonkiem naczyń, a przez to zwiększać ich ujemny ładunek, lub neutralizować inhibitory heparyny (PF4) (72). Heparyna uwalnia TFPI zarówno z glikozaminoglikanów związanych z błoną komórkową jak i wewnątrzkomórkowych

magazynów śródbłónka. Zarówno UH jak i LMWH zwiększają syntezę TFPI, ale powtarzane iniekcje heparyny mogą wyczerpać zapasy TFPI i tym samym powodować zwiększenie krzepliwości (82). W niewydolności nerek podwyższony poziom przed hemodializą TFPI, i jego wzrost 1,2 - 3,5 raza podczas dializ zanotowali w badaniach Kario i wsp. Poheparynowy wzrost stężenia TFPI korelował z dawką heparyny. LMWH w mniejszym stopniu powodowała wzrost TFPI, a całkowity brak wpływu zanotowali podczas dializ z argatrobanem (49).

Coraz więcej jest doniesień na temat plejotropowego działania heparyny. Posiada ona działanie immunomodulacyjne przez zmniejszenie stężenia cytokin (TNF alfa, IL-1, IL-6), zmniejszenie aktywności komplementu, oddziaływanie na limfocyty (zmniejszenie migracji i adhezji, zmniejszenie liczby NK, cytotoksyczności limfocytów T), działanie przeciwzapalne [ułatwia migracje leukocytów do tkanek (102)], hamowanie angiogenezy, zmniejszenie wzrostu i proliferacji komórek mięśni gładkich i mezangium kłębuszków. Działa ochronnie na śródbłonek, błonę podstawną kłębuszków nerkowych (wzrost zawartości glikozaminoglikanów i zwiększenie ujemnego ładunku błony), hamuje prokoagulacyjne działanie neutrofilów (14). Obniżając opór obwodowy może obniżać ciśnienie tętnicze krwi (81).

1.4.2. Wady i powikłania przewlekłego stosowania heparyny niefrakcjonowanej.

A) Brak ścisłej korelacji pomiędzy dawką a efektem biologicznym jest podstawową wadą stosowania heparyny. Związane jest z różną szybkością eliminacji oraz ze zmiennym stężeniem w osoczu białek wiążących heparynę - są to głównie białka „ostrej fazy” zapalenia. UH wiąże się z wieloma białkami: fibronektyną, witronektyną, glikoproteina bogatą w histydynę (HRGP), czynnikiem płytkowym 4 (PF4), czynnikiem von Villebrandta oraz komórkami: makrofagami, komórkami śródbłónka. Każdy pacjent wymaga indywidualnego dawkowania, a u tego samego chorego, ta sama dawka heparyny podczas różnych zabiegów hemodializy może prowadzić z jednej strony do

krwawień, czy nawet krwotoków, z drugiej strony efekt antykoagulacyjny może być niewystarczający, i nie w pełni zabezpieczać właściwości filtracyjne i dyfuzyjne błony dializacyjnej. Dlatego w celu optymalnego dawkowania heparyny niefrakcjonowanej pożądane jest monitorowanie czasu krzepnięcia krwi, zwykle po oznaczeniu czasu krzepnięcia krwi pełnej po aktywacji (ACT - activated clotting time) lub czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (APTT - activated partial thromboplastin time) (32, 88) co znacznie podnosi koszty leczenia, a mimo to, ze względu na wąskie okno terapeutyczne, nie zawsze w pełni zabezpiecza przed opisanymi działaniami niepożądanymi.

Ponadto przewlekłe stosowanie heparyny niefrakcjonowanej obciążone jest licznymi powikłaniami:

B) Trombocytopenia.

Może powstać na drodze mechanizmów immunologicznych i nieimmunologicznych.

HAT - małopłytkowość nieimmunologiczna - (heparin associated thrombopenia) pojawia się po 1 - 2 dniach u ok. 10 - 20% leczonych, ustępuje pomimo dalszego leczenia heparyną i jest tłumaczona agregacją młodych płytek przez frakcje o dużej masie cząsteczkowej. Dotyczy głównie zaktywowanych płytek (21). Liczba płytek rzadko spada poniżej 100 tys/mm^3 , jest nieistotna klinicznie, nie wymaga odstawienia leku czy modyfikacji dawki.

HIT - małopłytkowość immunologiczna (heparin induced thrombocytopenia) - związana jest z występowaniem przeciwciał klasy IgG (80%) (21, 51, 127), IgM (127), IgA (2), przeciw czynnikowi płytkowemu 4, które tworzą kompleksy z heparyną i aktywują płytki przez receptor Fc IIa. PF4 jest białkiem zmagazynowanym w ziarnistościach alfa trombocytów, obecnym w niewielkim stężeniu w surowicy, wzrastającym znacznie w czasie aktywacji płytek krwi (21). Przeciwciała klasy IgG mogą występować z lub bez przeciwciał klasy IgM i IgA. U mniej niż 20% pojawiają się przeciwciała tylko w klasie IgA lub IgM, nie mogą one jednak tworzyć kompleksów na powierzchni płytek. Ze względu na podobieństwo fragmentu cząsteczki PF4 z innymi chemokinami, inne związki z tej grupy niezależnie od heparyny np. interleukina 8, peptyd aktywujący neutrofile (NAP-2), mogą stymulować wytwarzanie autoprzeciwciał

w stanach zapalnych, chorobach nowotworowych czy z autoagresji (21). Występowanie HIT szacuje się od 0,5% do 5% chorych leczonych heparyną w dużych dawkach i do 0,3% leczonych małymi dawkami heparyny (28, 55), wg. Amiral'a i wsp. (2) u 11,4% otrzymujących preparaty pochodzenia wołowego i u 2,5% leczonych preparatami pochodzenia wieprzowego. Yamamoto i wsp. donoszą o pojawieniu się HIT aż u 3,9% Japończyków włączanych do programu przewlekłych hemodializ, z następowym wystąpieniem zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, w kilka dni po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego. Pierwszym sygnałem jest pojawienie się, wraz ze spadkiem liczby płytek krwi, skrzepów w liniach krwi i kapilarach dializatora (132). Objawy związane z HIT pojawiają się po ok. 4 - 10 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale u chorych leczonych w przeszłości heparyną, małopłytkowość może pojawić się już w ciągu 24 godzin od zastosowania leku (129). Tak szybka reakcja dotyczyć może chorych otrzymujących preparaty heparyn w ciągu 3 poprzedzających miesięcy. Małopłytkowość ustępuje po 7 - 10 dniach po odstawieniu heparyny. Liczba płytek spada do 40 - 60 tys/mm³. Jeżeli za małopłytkowość przyjmujemy spadek liczby płytek o ponad 50%, co najmniej po 5 dniach leczenia, to HIT opisywany jest u 5,7% chorych otrzymujących UH i 0,9% leczonych LMWH (43). Przeciwciała przeciw kompleksowi heparyna - PF4 zanikają do 3 miesięcy po odstawieniu leku (130).

Nie u wszystkich chorych u których występują przeciwciała przeciw kompleksowi heparyna - PF4, rozwija się trombocytopenia. Badania prowadzone przez Amiral'a i wsp. wykazały w grupie 285 chorych otrzymujących lecznicze lub profilaktyczne dawki UH lub LMWH, obecność przeciwciał u 17% otrzymujących UH i 8% z LMWH. U żadnego z tych pacjentów nie obserwowano trombocytopenii poniżej 150 tys/mm³, chociaż liczba płytek krwi w trakcie obserwacji była niższa niż przed (2). Wśród chorych oddziałów hemodializ obecność przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna - PF4 oceniania jest od 2,8% do 12% (40). Obecność przeciwciał przy braku klinicznych objawów małopłytkowości sugeruje, że warunkiem wystąpienia trombocytopenii jest współistnienie wielu czynników jak: optymalne stężenie heparyny i PF4 we krwi, obecność zaktywowanych płytek z przyłączonym PF4 (21). Wydaje się, że wystąpienie pełnoobjawowego HIT związane jest z określonym fenotypem (2, 97).

Przeciwciała przeciw PF4 mogą tworzyć kompleksy nie tylko na powierzchni płytek, ale także na komórkach śródbłónka działając prozakrzepowo (3, 21).

U części chorych zakrzepica może być pierwszym objawem poheparynowej małopłytkowości (17). Dotyczyć może 1% chorych otrzymujących heparynę w dawkach leczniczych przez co najmniej 5 dni. Częściej jest to zakrzepica żylna niż tętnicza (4 : 1). Opisana po raz pierwszy w 1994 r przez Greinacher'a i nazwana „zespołem białego zakrzepu” (HITT - heparin induced thrombotic thrombocytopenia and thrombosis), pojawia się gdy liczba płytek zmniejsza się, lecz nie osiągnęła jeszcze wartości odpowiadających małopłytkowości, co następuje zwykle kilka dni później. Występuje u ok. 0,4% - 0,18% leczonych UH (38), ale aż w 30% kończy się zgonem.

Powstawanie zakrzepów w HIT tłumaczone jest jednym z 3 mechanizmów:

1. Uwolnienie z płytek mikrocząstek prozakrzepowych w wyniku ich silnego pobudzenia przez w/w przeciwciała.

2. Związanie PF4 z substancjami heparynopodobnymi na powierzchni komórek śródbłónka, rozpoznanie PF4 przez swoiste dla HIT przeciwciała, ekspresja TF przez komórki śródbłónka.

3. Brak efektu przeciwwzakrzepowego heparyny w wyniku jej neutralizacji przez PF4 uwolniony z ziarnistości alfa aktywowanych płytek (41,42,43).

Rozwój zakrzepicy w dużym stopniu zależy od zdolności układu siateczkowo - śródbłónkowego do eliminacji zaktywowanych płytek, oraz płytek tworzących kompleksy (21).

Immunologiczna małopłytkowość wymaga odstawienia leku, zastosowanie trombopoetyny jest przeciwwskazane (116). W tych przypadkach nie wskazane są też preparaty heparyn niskocząsteczkowych. Zaleca się stosowanie hirudyny, lepirudyny, heparynoidów (danaparoidu), argatrobanu, pentasacharydu, warfaryny już przy podejrzeniu HIT (21, 40, 71). Liczba płytek powraca do normy zwykle po ok. 4 - 7 dni po odstawieniu leku. W rzadkich przypadkach, przy bardzo wysokim mianie przeciwciał normalizacja liczby płytek może trwać kilka tygodni. Najczęściej stosowana hirudyna, i jej rekombinowana forma lepirudyna, wśród chorych z niewydolnością nerek, ze względu na bardzo znaczne wydłużenie czasu półtrwania i duże ryzyko krwawień praktycznie jest nie do wykorzystania. Ponadto ich stosowanie może być związane z występowaniem

przeciwciał anty - hirudynowych powodujących znaczne zmniejszenie działania. Istnieją również doniesienia o poważnych reakcjach alergicznych po zastosowaniu hirudyny. Wśród chorych leczonych hemodializami, w przypadku immunologicznej małopłytkowości zalecany jest argatroban, bezpośredni, krótko działający, metabolizowany w wątrobie inhibitor trombiny (71). Stosowany na szerszą skalę w Niemczech danaparoid, zapewniający normalizację liczby trombocytów w około 77%, ze względu na znacznie wydłużony (31h) w stosunku do osób zdrowych (18h) czas półtrwania, stanowi duże zagrożenie krwawieniami w wyniku kumulacji. Ponadto w około 30% opisywana jest reakcja krzyżowa pomiędzy danaparoidem a przeciwciałami przeciw kompleksowi PF4 - heparyna. Również fondaparinux cechuje znacznie wydłużony okres eliminacji, i realne zagrożenie nagromadzenia leku i wystąpienia poważnych powikłań krwotocznych (40, 89).

C) Zaburzenia elektrolitowe.

Hiperkalemia tłumaczona jest supresją syntezy aldosteronu na etapie przemiany kortykosteronu w 18 - hydroksykortykosteron (114). Zwykle nie ma to klinicznego znaczenia, ponieważ kompensowane jest zwiększoną produkcją reniny. Heparyna zmniejsza liczbę i aktywność receptorów angiotensyny II w warstwie kłębkowej kory nadnerczy, znosząc główny mechanizm stymulacji syntezy aldosteronu. U pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą, może istotnie nasilać zaburzenia elektrolitowe i w rzadkich przypadkach stanowić nawet zagrożenie życia (4, 28). Wzrost stężenia potasu w tych grupach występuje od 8 - 19% (24). Hiperkalemia może pojawić się ok. 4 - 5 dnia terapii (28), chociaż opisywana jest też już po 1 dniu stosowania leku, z maksymalnymi stężeniami w surowicy po 3 - 5 dniach (24). W badaniach prowadzonych przez Kramera stwierdzono bezpośrednią zależność między stężeniem aldosteronu, potasu i angiotensyny II, przy mniejszej zależności od stężenia sodu w surowicy (58). Wzrost stężenia potasu w surowicy może wynosić od 0,2 mEq/ml do 1,7 mEq/ml (24). Dodatkowo heparyna ma wywierać działanie natriuretyczne, stąd opisywana jest także, chociaż rzadziej hiponatremia, a nawet kwasica metaboliczna. Hiperkalemia i hiponatremia mogą występować niezależnie lub łącznie. Ustąpienie zaburzeń obserwuje się w ciągu 1 - 5 dni po odstawieniu leku (24, 28).

D) Osteoporoza.

Patologiczne złamania wystąpić mogą u 2 - 3% chorych leczonych przewlekłe heparyną, ale redukcja masy kostnej pojawia się aż u 1/3 chorych (113). Patomechanizm związany jest ze zwiększoną ilością i aktywnością osteoklastów (10), ich większą wrażliwością na działanie PTH, zmniejszoną aktywnością osteoblastów, i nasilonym działaniem heparyno - zależnej kolagenazy (124). Osteoporozy poheparynowej można spodziewać się po ok. 6 miesiącach stosowania heparyny (72). Stopień zahamowania nowotworzenia kości zależy od dawki leku. Ujemny wpływ na funkcję osteoblastów jest wprost proporcjonalny do długości łańcucha polisacharydowego, i odwrotnie koreluje z ilością ujemnych podstawników w cząsteczce. Nie zależy od unikalnej sekwencji pentasacharydu warunkującej łączenie z antytrombiną III (10). Badania prowadzone na modelu zwierzęcym (sklepienie czaszki płodu szczura) wykazały zależność utraty masy kostnej od masy cząsteczkowej heparyny, najmniejsze dla masy cząsteczkowej od 3 000 – 5 000 D, wyraźny natomiast ubytek od 9 000 D (43).

Badania Lai i wsp. podczas stosowania UH podczas hemodializ wykazały wzrost aktywności frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej oraz osteokalcyny, świadczące o zwiększonej aktywności osteoblastów oraz o wzroście aktywności frakcji kostnej fosfatazy kwaśnej świadczący o wzroście aktywności osteoklastów. Zastosowanie LMWH spowodowało spadek stężenia frakcji kostnej fosfatazy kwaśnej, jednak w ocenie densytometrycznej w tym badaniu nie wykazano przewagi LMWH nad UH (61).

W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano gromadzenie heparyny w kościach. Zaprzeszczenie podawania leku nie spowodowało odbudowy masy kostnej, tak jak jest to obserwowane po długotrwałym unieruchomieniu czy zaniechaniu terapii glikokortykosterydami. Podobne obserwacje dotyczą ludzi. U 5 z 14 kobiet leczonych przewlekłe heparyną w okresie ciąży, wystąpił 10% lub większy spadek gęstości kości udowej, u 2% zaobserwowano objawowe złamania kręgow, a po 6 miesiącach od zaprzestania stosowania leku nie zanotowano znaczącej poprawy w badaniu densytometrycznym (113, 40).

E) Zaburzenia gospodarki lipidowej.

Związane jest z uwalnianiem ze śródbłonka i pobudzeniem lipazy lipoproteinowej (LPL) oraz wątrobowej lipazy trójglicerydowej (HTGL), zmniejszeniem aktywności acylo - transferazy lecytyno - cholesterolowej (LCAT) (18, 108, 110).

Powikłania sercowo - naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów wśród pacjentów hemodializowanych. Za przyspieszony rozwój miażdżycy w głównej mierze odpowiedzialne są zaburzenia lipidowe obejmujące: wzrost stężenia w surowicy triglicerydów i lipoprotein VLDL, IDL, Lp(a), zmniejszenie stężenia HDL, wzrost zawartości triglicerydów w VLDL, IDL, LDL, zmniejszenie zawartości cholesterolu w HDL (77), wzrost zawartości cholesterolu w VLDL. Całkowite stężenie cholesterolu w surowicy jest prawidłowe lub nieznacznie podwyższone (103). Hiperlipidemia związana jest z nadmierną syntezą TG w wątrobie (z wolnych kwasów tłuszczowych i/lub glukozy) oraz obniżeniem aktywności enzymów biorących udział w metabolizmie lipoprotein (LPL, HTGL, LCAT) (103).

Wzrost stężenia Lp(a) dodatkowo nasila zaburzenia krzepnięcia obserwowane u chorych hemodializowanych, ponieważ mająca strukturalne podobieństwo do plazminogenu cząsteczka Lp(a) blokuje jego łączenie z receptorem, obniżając aktywność fibrynolityczną osocza.

Badania porównujące wpływ UH i LMWH na gospodarkę lipidową wśród chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami nie są jednoznaczne. Heparyna niefrakcjonowana zwiększa stężenie triglicerydów (60, 61, 110), cholesterolu (60, 61), LDL (60, 61), HDL (60), ze zmniejszeniem HDL-C (61), zwiększa stężenie Lp(a) (60, 61), apoA (IV) (60), apoB (60, 61). Według Kronenberga i wsp. stężenie cholesterolu całkowitego wśród chorych otrzymujących UH nie różni się istotnie od pacjentów stosujących LMWH (60), natomiast badania Lai i wsp. (61), podobnie jak Schmitt'a i Schneider'a (108) wykazały spadek stężenia całkowitego cholesterolu w trakcie hemodializ z zastosowaniem heparyn niskocząsteczkowych. Zastosowanie LMWH powoduje spadek stężenia triglicerydów (5, 61, 133), Lp(a) (61), Apo (B) (61, 108), VLDL (133) oraz wzrost stężenia Apo A-1 (61), cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, (przy zachowanych jego subfrakcjach) (108). W badaniach Schmitt'a i Schneider'a poziom triglicerydów znacząco wzrastał w ciągu pierwszych 2 miesięcy

stosowania LMWH, a następnie powracał do wartości wyjściowych (108). Brak wpływu heparyny niskocząsteczkowej na poziom triglicerydów odnotowali także Schrader i wsp. (111). LMWH mają tylko w niewielkim stopniu aktywować lipazę lipoproteinową (109), również aktywność lipolityczna lipazy wątrobowej wzrasta znacznie mniej niż po UH (111).

F) Zmiany skórne

Martwica skóry - to najczęstsze skórne powikłanie, zwykle w miejscu wstrzyknięcia heparyny, ale obserwowano martwice skóry w miejscach odległych, jak również po dożylnych iniekcjach. Łagodniejszą formą są grudki i tarczki na podłożu rumieniowym. Pojawić się mogą po 2 - 5 dniach stosowania leku i są przejawem reakcji immunologicznej. Ich występowanie nie zawsze związane jest z małopłytkowością. Powstają w wyniku alergicznego stanu zapalnego naczyń lub agregacji płytek. Zastosowanie innego preparatu LMWH zwykle powoduje wystąpienie ponownie miejscowej reakcji alergicznej (72, 89).

G) Inne: łysienie plackowate, odczyny alergiczne - pokrzywka, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, stany kurczowe oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs.

1.4.3. Heparyny drobnocząsteczkowe.

Alternatywnym rozwiązaniem w stosunku do UH jest stosowanie heparyn frakcjonowanych (LMWH). Pierwszą heparynę drobnocząsteczkową otrzymano w 1978 r i jest wspólnym dziełem badaczy francuskiego Choay Institute i brytyjskiego chirurga Vijay'a Kakkara. Efekt biologiczny LMWH ściśle koreluje z dawką, co wynika z dłuższego okresu półtrwania w osoczu (nie wiążą się z komórkami śródbłonna i makrofagami, mają słabsze powinowactwo do białek: czynnika von Willebranda, płytkowego 4 (15), glikoproteiny o dużej zawartości histydyny, fibronektyny, witronektyny), braku zależności szybkości eliminacji od dawki, lepszej biodostępności. Preparaty handlowe są mieszaniną łańcuchów polisacharydowych różnej długości, z których tylko ok. 25% cząsteczek zawiera swoistą sekwencję pentasacharydu zdolnego do połączenia z antytrombiną III, ale większość z tych cząsteczek składa się z mniej niż

18 jednostek cukrowych, zdolna jest więc neutralizować czynnik Xa, nie inaktywuje natomiast czynnika IIa. Dlatego w dawkach terapeutycznych nie przedłużają czasu krzepnięcia, APTT i czasu trombinowego. LMWH powstają na drodze chemicznej lub enzymatycznej depolimeryzacji heparyny i różnią się między sobą: ciężarem cząsteczkowym (4,5 tys. – 8 tys. D), szybkością eliminacji z osocza (eliminacja następuje głównie przez nerki, w mniejszym stopniu przez wątrobę), stosunkiem aktywności anty Xa : IIa (4 : 1 – 2 : 1) (41). Różnice w aktywności anty Xa : anty IIa, różnych preparatów komercyjnych, wynikają z różnic w rozkładzie masy cząsteczkowej. Za międzynarodowy standard przyjęto preparat referencyjny o aktywności 168 jednostek anty Xa na miligram i 68 jednostek anty IIa na miligram. (stosunek anty Xa do anty IIa jak 2,5 : 1) (43, 72). Aktywność anty Xa : IIa oznaczana jest w osoczu ubogopłytkowym. We krwi pełnej obecność płytek zmniejsza działanie UH przez uwolnienie PF4, dodatkowo czynnik Xa związany na powierzchni fosfolipidów jest niedostępny jej działaniu. Różne preparaty LMWH przy tej samej aktywności anty Xa w różnym stopniu hamują rozwój zakrzepicy doświadczalnej i wywołują powikłania krwotoczne. Na podstawie wieloośrodkowych badań wykazano skuteczność LMWH w leczeniu zakrzepicy żyłnej, zatorowości płucnej, niestabilnej dusznicy bolesnej, bez konieczności laboratoryjnego monitorowania ich działania (42, 128). Nie potwierdziły się optymistyczne początkowo doniesienia o braku różnic w farmakokinetyce LMWH pomiędzy chorymi dializowanymi, a zdrowymi ochotnikami (7). Chociaż Małyszko i wsp. donoszą o mniejszym niż heparyna niefrakcjonowana wpływie dalteparyny i enoksaparyny na parametry krzepnięcia wśród chorych hemodializowanych (73), to u chorych z niewydolnością nerek ze względu na wydłużony czas półtrwania w osoczu istnieje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. Badania nad zastosowaniem nadroparyny (35, 76), enoksaparyny, dalteparyny (95) podczas hemodializ wykazują całkowity zanik aktywności anty Xa po 48 godz. od dożylnego zastosowania leku, 24 godz. po jednorazowej dawce 0,3 ml nadroparyny podanej iv. przed 4 godz. hemodializą (26). Zwiększone zagrożenie krwawieniem po zastosowaniu enoksaparyny podczas hemodializ określane na podstawie badań Guillet'a i wsp. (36) jest do ok. 10 godzin od iniekcji. Podanie enoksaparyny w dawce 0,6 mg/kgmc powoduje wzrost aktywności anty Xa w surowicy powyżej 1,2 IU/ml przez 2 godz, 0,4 - 1,2 IU/ml do 3 – 4 godzin, i powyżej 0,1 IU/ml do 24 godzin od

iniekcji. Wieloletnie, wieloośrodkowe badania różnych preparatów heparyn niskocząsteczkowych doprowadziło do ustalenia optymalnych, bezpiecznych dawek stosowanych podczas hemodializ, (3, 7, 36, 45, 48, 52, 54, 63, 65, 66, 75, 86, 100, 104, 123) hemofiltracji (101, 105, 118). Ze względu na ujemny ładunek elektryczny oraz tworzenie kompleksów LMWH - AT - Xa, podana w jednej, początkowej dawce heparyna drobnocząsteczkowa nie jest bezpośrednio eliminowana podczas hemodializy czy hemofiltracji, chociaż ze względu na wielkość cząsteczki istnieje teoretycznie taka możliwość podczas użycia wysokoprzepływowych filtrów. W dializatorach niskoprzepływowych wielkość porów w kapilarach około 200 nm zapobiega przechodzeniu cząsteczek LMWH (40). Monhart i wsp. donoszą na podstawie obserwacji 2 125 sesji hemodializ, o konieczności zastosowania wyższych dawek Fraxiparyny u chorych z ostrą niewydolnością nerek ($6\,900 \pm 2\,400$ IU aXa), u których wykrzepianie w kapilarach dializatorów i liniach krwi występowało aż w 57% w porównaniu do 5% wśród chorych ze schyłkową niewydolnością otrzymujących Fraxiparynę w dawce $5\,400 \pm 1\,700$ IU aXa. W obu grupach nie zanotowano powikłań krwotocznych (75).

Ciągle otwartym zagadnieniem pozostaje zarówno profilaktyczne, a przede wszystkim lecznicze dawkowanie poszczególnych preparatów w grupie chorych z różnie zawansowaną niewydolnością nerek ze wskazań innych niż hemodializa (3, 37, 40). Istnieje coraz więcej doniesień na temat konieczności redukcji dawek heparyn drobnocząsteczkowych wśród chorych ze zmniejszoną funkcją nerek i obniżonym klirensiem kreatyniny w okresie przeddializacyjnym, chociaż wciąż brak jednoznacznych zaleceń. Gurfinkel i wsp. proponują dla chorych z niewydolnością nerek i u osób starszych redukcję enoksaparyny o 25 - 33% zalecanej dawki. W 2001 r opublikowano zalecenia dotyczące dawkowania enoksaparyny w zależności od klirensu kreatyniny: 0,85 mg/kgmc przy klirensie 30 - 60 ml/min, 0,64 ml/kgmc przy klirensie poniżej 30 ml/min (37). Ze względu na zwiększoną aktywność czynnika Xa w tej grupie chorych, niektórzy sugerują stosowanie UH jako leku krócej działającego i łatwiejszego do laboratoryjnej kontroli, ze wskazań innych niż hemodializa (37, 40).

Zaletą LMWH poza przewidywalnym, adekwatnym do dawki efektem działania ma być mniejszy wpływ na supresję syntezy aldosteronu, a przez to na poziom potasu w

surowicy krwi (105), słabsze (9) czy brak (10) oddziaływania na sorbcyjne działanie osteoklastów, wyrównywanie zaburzeń gospodarki lipidowej głównie u pacjentów z hipercholesterolemią i hipertriglicerydemią. LMWH nie tylko nie nasilają zaburzeń gospodarki lipidowej, ale przy dłuższym stosowaniu wyrównują jej zaburzenia (18, 108, 111). Doniesienia na temat wpływu LMWH na liczbę i funkcję płytek krwi prezentują różne wyniki. Stwierdza się mniejszą częstość występowania przeciwciał przeciw heparynie (20, 21) i rzadsze występowanie małopłytkowości (9) u chorych otrzymujących profilaktyczne dawki LMWH w porównaniu do chorych leczonych małymi dawkami heparyny niefrakcjonowanej. Tworzenie immunogennego kompleksu z PF4 zależy od wielkości cząsteczki, oraz ilości grup sulfhydrylowych. LMWH ze względu na mniejszą cząsteczkę oraz mniejszą zawartość grup sulfhydrylowych mają słabiej wiązać się z PF4 i w związku z tym słabiej stymulować powstawanie przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna - PF4. W badaniach Baradell i wsp. wśród chorych leczonych nadroparyną z powodu zakrzepicy żył głębokich trombocytopenia występowała u mniej niż 0,001% pacjentów (6). Podobne wyniki otrzymał Amiral i wsp. (2) w grupie chorych otrzymujących lecznicze dawki LMWH. W badaniach Borm i wsp. nie stwierdzono różnicy w liczbie płytek, ich agregacji spontanicznej i pod wpływem ADP w trakcie hemodializ prowadzonych z UH lub LMWH. UH hamuje adhezję płytek do kolagenu, nie wykazano takiego wpływu LMWH (15). Mniejsza liczba krwawień po zastosowaniu LMWH tłumaczona jest ich mniejszym powinowactwem do czynnika von Willebranda, w wyniku czego nie blokuje adhezji płytek krwi, a ponadto słabszym wpływem na przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz oddziaływaniem z płytkami krwi. Mniejszy wpływ na zahamowanie aktywności IIa aktualnie nie jest uważany za przyczynę zmniejszonej liczby krwawień, tłumaczy natomiast brak wydłużenia APTT przy stosowaniu terapeutycznych dawek LMWH. W większości badań klinicznych stwierdzono dłuższe przeżycie pacjentów leczonych LMWH. Przyczyna tego działania nie jest w pełni jasna, ale obserwacje znacznej różnicy śmiertelności wśród pacjentów z chorobami nowotworowymi, pozwalają wysunąć przypuszczenie o przeciwnowotworowym działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, związane być może z ich wpływem na cytokiny (m.in. HGF, actininy A, follistatyny). Stężenia HGF, follistatyny w surowicy pacjentów hemodializowanych są znacząco wyższe od stężeń w

grupie zdrowych ochotników, a ich wzrost podczas dializy koreluje dodatnio z dawką leku. W badaniach publikowanych przez Myśliwca i wsp., Borawskiego i wsp. wykazano mniejsze uwalnianie TFPI ze śródbłónka, mniejsze stężenie rozpuszczalnej trombomoduliny, niższe stężenie antygeny vWF, niższe przeddializacyjne stężenie, mniejszy i mniej dynamiczny wzrost stężenia HGF, brak wpływu na stężenia actininy A, oraz wyższe stężenia follistatyny podczas dializ przy użyciu LMWH (78, 12).

W przypadku przedawkowania zaleca się podanie protaminy w dawce 1 mg na 100 jμ anty Xa.

Spośród wielu heparyn niskocząsteczkowych (m.in. ardeparyna - Normoflo, tinzaparyna - Innohep, rewiparyna - Clivarine,) w 2005 r, w Polsce do antykoagulacji podczas hemodializ zarejestrowane są 3 LMWH:

a) Fraxiparine - nadroparine calcium (Sanofi – Synthelabo/ GlaxoSmithKline)

Średnia m.c – 4300 D, otrzymywana przez depolimeryzację niefrakcjonowanej heparyny wieprzowej. Stosunek aktywności anty IIa : anty Xa jak 1 : 4. Wprowadzona jako pierwsza heparyna drobnocząsteczkowa. W początkowym okresie jej aktywność anty Xa określana była w jednostka IC (Institute Choay). 1 IC AXa = 38 jμ anty Xa. Dawkowanie podczas hemodializ to 70 jμ anty Xa/ kgmc pacjenta.

Zalecane przez producenta dawkowanie Fraxipariny podczas hemodializ:

Masa ciała:	dawka:
< 50 kg	0,3 ml
50 - 70 kg	0,4 ml
> 70 kg	0,6 ml

b) Clexane - enoxaparine sodium (Aventis Pharma/ Sanofi - Synthelabo)

Średnia m.c – 4500 D, otrzymywana z estru benzyłowego niefrakcjonowanej heparyny wołowej na drodze beta - eliminacji. Stosunek aktywności anty IIa : anty Xa jak 1 : 3. Zalecane przez producenta dawkowanie podczas dializ 1 mg/kg mc = 100 jμ anty Xa/kg mc pacjenta. 1 mg odpowiada 100 jμ anty Xa i 68 jμ anty IIa (72).

c) Fragmine - dalteparine sodium (Pharmacia & Upjohn)

Średnia m.c – 5000 D, otrzymywana ze śluzówki jelita świńskiego przy zastosowaniu kwasu azotawego. Stosunek aktywności anty IIa : anty Xa jak 1 : 2. Zalecane dawkowanie podczas hemodializ: przy dializie do 4 godz - 5000 jμ anty Xa,

przy dializie powyżej 4 godzin – 30 - 40 jmg anty Xa/kgmc bolus na początku dializy + wlew ciągły 10 – 15 jmg anty Xa/kgmc/h.

W badaniach prowadzonych przez Przedlackiego i wsp. (98) obserwowano powikłania po zalecanych przez producenta dawkowaniu enoksaparyny: wydłużony czas krwawienia po dializie oznaczany 60 min po zakończeniu zabiegu, nieznaczne sączenie krwi z miejsc wkłucia kilka godzin po dializie, wylewy krwi do skóry. Wg. tych autorów, u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami w programie przewlekłym wystarczające okazały się dawki 0,3 - 0,5 mg/kgmc podane na początku 4 godzinnej hemodializy. Dializy 5 godzinne wymagały podania 1 mg/kgmc w 2 dawkach: 2/3 w bolusie na początku oraz 1/3 dawki po 1 godzinie HD. Dializy pomiędzy 4 - 5 godzin wymagały indywidualnego dawkowania - bolus 0,5 – 1 mg/kgmc na początku lub jak przy dializie 5 godzinnej. Takie dawkowanie pozbawione było w/w efektów ubocznych i wykazywało w grupie 42 chorych u 6,3% wykrzepianie krwi w dializatorze w trakcie leczenia UH, i tylko u 2% w trakcie leczenia LMWH. Podobne obserwacje dotyczące dawkowania enoksaparyny zanotowali Saltissi i wsp. (106). Podczas dializ z enoksaparyną w dawce 1 mg/kgmc w grupie 36 pacjentów obserwowano znamienne statystycznie mniejszą ilość włókniaka w dializatorach i/lub obu liniach (mierzone w 10 punktowej skali) przy zwiększonej ilości nieznacznych krwawień pomiędzy dializami. Zmodyfikowanie dawki do 0,69 +/- 0,25 mg/kgmc wyeliminowało krwawienia pomiędzy dializami, przy nadal znacząco wyższym odsetku dializ przeprowadzonych bez lub z niewielką ilością włókniaka. Przeprowadzone we Francji wieloośrodkowe badania wykazały, że ok. 40% pacjentów jest skutecznie dializowanych dawką enoksaparyny 0,5 mg/kgmc, pozostali chorzy otrzymują dawki 0,6 - 0,9 mg/kgmc.

1.5. Modelowanie kinetyczne mocznika (mkm).

„Dializa jest empiryczną formą terapii w schyłkowej niewydolności nerek, opierającej się na racjonalnym założeniu, że objawy mocznicy zależą od stężenia rozpuszczalnych toksyn ulegających akumulacji w niewydolności nerek. Chociaż nie określono tych trujących toksyn, mocznik jako marker toksyn rozpuszczalnych może być z sukcesem stosowany do określenia adekwatności dializy w kinetycznym modelu.”

Frank A. Gotch, 1994

1.5.1. Podstawy modelowania kinetycznego mocznika.

Dializoterapia ciągle pozostaje niedoskonałym sposobem leczenia nerkozastępczego. Istnieje wiele sposobów oceny skuteczności, adekwatności i optymalizacji leczenia chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Pierwsze próby określenia adekwatności dializy wg. Palma obejmowały całkowitą rehabilitację chorego, prawidłowy stan odżywienia, normotensję, prawidłowe wartości morfologii, zapobieganie neuropatii. Tak holistyczne traktowanie problemu z jednej strony, wymagało starannego, ciągłego monitorowania stanu pacjenta, z drugiej nie dawało szansy wczesnego rozpoznania niedodializowania (68). Aktualnie przez adekwatność rozumiemy brak powikłań bezpośrednio związanych z mocznicą lub samą dializoterapią. Wysoka śmiertelność w grupie chorych dializowanych jest porównywalna ze śmiertelnością chorych z nowotworami. Dawka dializy powinna być tak dobrana, aby w sposób optymalny poprawiła przeżywalność oraz jakość życia. Skuteczność może być oceniana na podstawie zmian stężeń toksyn mocznicowych w surowicy (mocznik, kreatynina, elektrolity i in.) przed i po zabiegu. Jako toksyny mocznicowe, do oceny skuteczności dializy, wykorzystywane są również fosforany czy beta 2-mikroglobulina.

Podwyższony poziom mocznika, jako toksyny gromadzonej w surowicy u chorych z niewydolnością nerek, udokumentowany został w 1826 r przez Quinan’a, i w 1829 r przez Christison’a. Obecnie znamy ponad 40 toksyn mocznicowych o masie cząsteczkowej od 60 do 10^6 D (68). Pierwsze próby matematycznego opisan

dializoterapii w 1951 r. podjął zespół A. Wolfa, jednak złożone procesy zachodzące podczas całego zabiegu spowodowały, że dopiero pod koniec lat 70 - tych J. Sargent i F. Gotch opracowali podstawy mkm wprowadzając jednoprzedziałowy model dystrybucji. Wykorzystali mocznik jako wykładnik procesów metabolicznych, pozostający w ścisłym związku z metabolizmem białek. Jego stężenie w surowicy dodatnio koreluje z objawami toksemi mocznicowej. Wybór mocznika uzasadniają: wzrost jego stężenia w mocznicy, niska masa cząsteczkowa (60 D) co powoduje swobodną dyfuzję pomiędzy przestrzeniami płynowymi w organizmie i pozwala na wykorzystanie modelu jednoprzedziałowego, dobra rozpuszczalność we wszystkich płynach, swobodne przechodzenie przez błony dializacyjne, łatwe do oznaczenia we krwi i dializacie stężenia. Jako końcowy produkt katabolizmu białek odpowiada podaży białek w diecie, czyli stopniu odżywienia (68, 135). Jednym ze sposobów oceny adekwatności dializy jest modelowanie kinetyczne mocznika. Podstawowym jego założeniem jest opisanie mocznicy, odpowiedzi na leczenie oraz stopnia odżywienia pacjenta, modelem matematycznym wykorzystując jako zmienną mocznik. Zmiana stężeń mocznika u pacjenta dializowanego jest wypadkową 6 zmiennych: klirensu dializatora, klirensu resztkowego chorego, czasu dializy, czasu pomiędzy dializami, objętości dystrybucji i tworzenia mocznika. Wskaźnik dializy Kt/V , wprowadzony w 1983 r. przez Gotcha i Sargenta, oznacza tę część przestrzeni dystrybucji (w modelu jednoprzedziałowym jest to całkowita woda ustroju stanowiąca średnio ok. 58% ciężaru ciała), która została oczyszczona z mocznika podczas zabiegu hemodializy. Kt/V uważany jest za uniwersalny i powszechnie uznany wykładnik adekwatności dializy (25, 135). Na podstawie badań HEMO study, dla pacjentów hemodializowanych 3 razy w tygodniu, powinien wynosić wg. norm europejskich 1,25 - 1,65. Koreluje ze stanem odżywienia opisywanym stopniem katabolizmu białka, oraz odległym przeżyciem i chorobowością. Nie wykazano korzyści przy dalszym zwiększaniu dawki dializy. Podobne wyniki przyniosły badania DOPPS study. Held i wsp. wykazali spadek śmiertelności o 7% na każdy wzrost Kt/V o 0,1 aż do wartości Kt/V do 1,33 (68).

W związku z sekwestracją mocznika w komórkach tkanek o słabym podczas hemodializ przepływie krwi (skóra, kości, mięśnie) i uwolnieniem go do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, po dializie możemy obserwować zjawisko „rebound” tj. odbicia,

czyli znacznego wzrostu jego stężenia w surowicy. Dla uwzględnienia tego, wprowadzono zmodyfikowany Kt/V (jako estymacja sp Kt/V Daugirdasa drugiego rzędu) i jego wartości są o 0,15 - 0,2 niższe od Kt/V oznaczanego w tradycyjny sposób. Oznaczenie sp Kt/V wymaga oznaczeń stężeń mocznika po hemodializie. Oznaczenia Kt/V w modelu jednoprzedziałowym można odnieść wg. zasad Daugirdas's - Schneditz'a do sp Kt/V:

$$\text{sp Kt/V} = -\ln(C_t / C_o - 0,008 T) + (4 - 3,5 C_t / C_o) \text{ dBW} / \text{BW}$$

K - klirens dializatora (ml/min)

T - czas dializy (min)

V - objętość dystrybucji chorego (ml)

dBW - ultrafiltracja w czasie hemodializy (kg)

BW - masa ciała pacjenta po dializie (kg)

C_t - stężenie mocznika po hemodializie (mmol/l)

C_o - stężenie mocznika przed hemodializą (mmol/l)

Zalecane wartości sp Kt/V $\geq 1,2$ (NKF DOQI Guidelines i EBPG) (23, 92).

Pojawiające się krytyczne odniesienia po opublikowaniu badań HEMO dotyczące wartości Kt/V wydają się nie mieć uzasadnienia jeżeli pamiętać będziemy, że nie liczy się sama wartość współczynnika a sposób w jaki go osiągamy (122). W opublikowanych w 2002 r. wynikach badań DOPPS wykazują, że przy stałej wartości współczynnika Kt/V śmiertelność odwrotnie koreluje z czasem hemodializy (92).

W modelu dwuprzedziałowym (93, 135) przestrzeń dystrybucji toksyn, czyli całkowitą wodę w ustroju stanowi: woda zewnątrzkomórkowa (woda osocza krwi), dostępna bezpośrednio podczas hemodializy, ze zmiennym w czasie stężeniem toksyny (wykorzystując do obliczeń stężenie we krwi dopływającej do dializatora), oraz woda wewnątrzkomórkowa również ze zmiennym w czasie stężeniem toksyny, obliczanym przy pomocy modelu matematycznego. Szybkość przepływu toksyn pomiędzy obu przedziałami (w rzeczywistości przez błony komórkowe) określa klirens komórkowy, charakteryzujący się dużą zmiennością osobniczą i jak na razie znacznymi różnicami otrzymywanymi w różnych badaniach klinicznych. W modelu dwuprzedziałowym uwzględniając zjawisko odbicia, dawkę dializy opisuje tzw. wyrównany (equilibrated) eq Kt/V.

1.6. Reutilizacja dializatorów.

1.6.1. Zalety wielokrotnego użycia dializatorów.

Podstawą wielokrotnego użycia dializatora dla tego samego chorego było zwiększenie biogodności w okresie powszechnie stosowanych dializatorów z błonami celulozowymi. Obecnie, w erze szeroko dostępnych bardziej biogodnych materiałów, główną przyczyną ponownego stosowania dializatorów są względy ekonomiczne (70).

Leczenie hemodializami jest drogie przede wszystkim z powodu zużywania dużej ilości sprzętu jednorazowego - dializatorów, drenów. W Polsce, ze względu na ciągle jeszcze niski koszt siły roboczej, cena dializatora stanowi nawet do 40% ceny całej procedury. Metodą powszechnie stosowaną w celu zmniejszenia kosztów jest wielokrotne jego użycie. Prawidłowo przeprowadzona reutilizacja znacznie zmniejsza cenę hemodializ, zapewnia całkowite bezpieczeństwo i skuteczność zabiegów, nie zwiększa śmiertelności ani częstości hospitalizacji. Zwiększenie dostępności do leczenia nerkozastępczego i objęcie coraz większej grupy pacjentów powoduje powstawanie olbrzymich ilości odpadów, których likwidacja staje się coraz większym problemem. Dlatego wielokrotne użycie dializatorów jest korzystne z ekologicznego punktu widzenia. Może także przynieść korzyść choremu, nie narażając go podczas każdej dializy na tzw. zespół pierwszego użycia dializatora (zpu). W piśmiennictwie spotyka się dwa typy zpu - typ 1 związany z reakcją typu anafilaktycznego na cząstki tlenku etylenu używane do fabrycznej dezynfekcji dializatorów (związane z niecałkowitym wypłukaniem dializatora przed dializą) oraz typ 2 wynikający z kontaktu elementów morfotycznych krwi z błoną dializatora, aktywacją alternatywnej drogi dopełniacza, sekwestracją neutrofilów w płucnym łożysku naczyniowym. Aktywacja monocytów ze zwiększoną produkcją IL-1 zwiększa uwalnianie beta 2-mikroglobuliny, co sprzyja powstawaniu amyloidozy dializacyjnej. Podczas dializy na powierzchni błony dializatora odkładają się białka surowicy zwiększając jej biogodność. Używany do reutilizacji kwas nadoctowy nie usuwa białek, przez co reutilizowane dializatory, dzięki większej biogodności mniej pobudzają układ immunologiczny. Uwalniające się z błon dializacyjnych i innych

sztucznych powierzchni plastycyzery (DEHP, MEHP) wykazujące w badaniach na zwierzętach działanie kardiodepresyjne, karcinogenne, hepatotoksyczne, dzięki reutilizacji osiągają mniejsze stężenia (27).

Istnieją także negatywne doniesienia na temat wielokrotnego użycia dializatorów. W retrospektywnych badaniach prowadzonych w 2000 r w USA przez Fresenius Medical Care North America wykazano zwiększoną śmiertelność w grupie chorych dializowanych przy użyciu reutilizowanych dializatorów. Obserwacja prowadzona retrospektywnie, nie pozwalała na randomizację pacjentów (jednorazowe dializatory stosowane były wśród osób młodszych głównie mężczyzn, z częściej współistniejącą cukrzycą). Nie uwzględniono również różnic w samym procesie reutilizacji. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym przeniesienie wyników w/w obserwacji są różnice w sposobie prowadzenia dializ. W USA dominują dializy krótkie (o 23,5% krótsze niż w Europie, i o 40% krótsze niż w Japonii), wysokoprzepływowe, co być może jest bezpośrednią przyczyną zwiększonej śmiertelności w porównaniu do wyników z Europy (70). Wcześniejsze publikacje sugerowały, że reutilizacja syntetycznych wysokoprzepływowych błon może być związana z poprawą klirensu dla dużych cząsteczek, chociaż nie wykazano różnic w śmiertelności i hospitalizacjach wśród chorych dializowanych przy użyciu dializatorów jednorazowych w porównaniu do chorych leczonych przy zastosowaniu wysokoprzepływowych dializatorów reutilizowanych (22, 96).

Wieloośrodkowe badania przeprowadzone w USA (HEMO Study), wykazały spadek klirensu mocznika, jako niskocząsteczkowej toksyny mocznicowej, ($-1,0 \pm 0,3\%$ na 10 reutilizacji) i brak istotnych różnic w grupie reutilizacji Renaliną w porównaniu do metod z użyciem podchlorynu sodu. Badanie beta 2-mikroglobuliny, jako średnicząsteczkowej toksyny mocznicowej, dowiodło wzrostu jej klirensu podczas kolejnych reutilizacji, ($0,25 \pm 0,07$ ml/min/reutilizację) przede wszystkim w grupie dializatorów z błoną niepolisulfonową (różnice jednak nieznamiennie statystyczne). Obserwowany znamienny spadek klirensu beta 2-mikroglobuliny w wysokoprzepływowych dializatorach, z syntetyczną błoną polisulfonową, spowodowany jest najprawdopodobniej usuwaniem poliwinylpyrolidonu (PVP) z błony dializatora, przez powszechnie stosowany w Stanach podchloryn sodu, zwiększając tym samym

porowatość błony. Wzrost klirensu beta 2-mikroglobuliny koreluje niestety ze zwiększoną utratą albumin. W badaniach obserwowano 38% utratę PVP w dializatorach poddanych 5 dniowej ekspozycji 4% podchlorynem sodu. Wyjściowo mniejsza średnica porów w dializatorach niskoprzepływowych, powoduje, że pomimo jej zwiększenia po reutilizacji, i tak nie jest wystarczająco duża, aby doszło do utraty niskocząsteczkowych białek (19).

1.6.2. Podstawy reutilizacji.

Reutilizacja obejmuje postępowanie po zakończeniu hemodializy, mające na celu umożliwienie ponownego użycie dializatora. Poszczególne jej etapy to:

- mechaniczne usunięcie resztek krwi (płukanie dializatora 500 ml 0,9% jałowego NaCl bezpośrednio po dializie),
- kontrola mechaniczna szczelności kanału krwi,
- czyszczeniu [chemiczne (0,9% NaCl, podchloryn sodu, kwas nadoctowy) lub wodą R.O. usunięcie substancji silnie związanych z błoną],
- kontrola objętości po płukaniu PPV (post priming volume) (w nowych dializatorach równa objętości wiązki kapilar FBV (fiber bundle volume),
- wyjałowienie (kwas nadoctowy - Renalina, formalina, podchloryn sodu, aldehyd glutarowy) - przechowywanie w stanie jałowym (wypełnionego substancją sterylizującą),
- przygotowanie do dializy (usunięcie w całości środka sterylizującego).

W Polsce regeneracja dializatorów jest powszechnie wykonywana, (w 2004 r ok. 85% pacjentów) zwiększa dostęp do leczenia nerkozastępczego, pozwala na stosowanie lepszych dializatorów, umożliwia zastosowanie dodatkowych form terapii, wspomagających leczenie hemodializami. W krajach Unii Europejskiej ok. 5% pacjentów leczonych jest przy wielokrotnym użyciu dializatorów, w Hiszpanii, Portugalii i Francji jest oficjalnie zalegalizowaną procedurą, ale w ok. 20 państwach UE reutilizacji poddawanych jest mniej niż 1% dializatorów. W USA w 1980 r 19% pacjentów było hemodializowanych przy użyciu reutilizowanych dializatorów, a w 2000 r już 80%, chociaż po opublikowaniu wyników HEMO Study odsetek reutilizacji zmniejszył się

znacząco (70). Problemy z wielokrotnym użyciem dializatorów wynikają z określania dializatorów przez producentów jako sprzętu jednorazowego użytku. Określenie standardów reutilizacji umożliwia bezpieczne, wielokrotne użycie dializatora. Podstawowym ograniczeniem w ponownym użyciu dializatorów jest wykrzepianie krwi w kapilarach, co może istotnie zmniejszyć rzeczywistą powierzchnię wymiany pomiędzy przedziałem krwi a płynem dializacyjnym. Stwierdzono, że regeneracja zapewniająca co najmniej 80% FBV (fiber bundle volume) nie zmienia istotnie właściwości filtracyjnej błony dializacyjnej mierzonej klirensiem mocznika, kreatyniny i witaminy B12. Metoda automatycznej reutilizacji zapewnia obiektywne i bezpieczne przeprowadzenie całego procesu. Odpowiednia antykoagulacja ma wpływ na liczbę reutilizacji dializatorów, zapobiegając wykrzepianiu krwi w kapilarach pozwala na utrzymanie min 80% FBV, pomimo jego wielokrotnego użycia.

Dawka heparyny w sposób istotny ma wpływ na krotność reutilizacji dializatorów. Zwiększenie heparynizacji z 1 400 j do 1 900 j w bolusie, a następnie wlewu z 1 100 j/godz do 1 700 j/godz spowodowało zwiększenie krotności reutilizacji dializatorów polisulfonowych z 6,9 do 8. Natomiast nawet znaczne zmniejszanie dawki heparyny nie wpływa istotnie na parametry dializy określane Kt/V (81).

Odrębnym zagadnieniem pozostaje wpływ reutilizacji na zmiany w układzie krzepnięcia pacjentów, podczas ponownego użycia dializatorów. W badaniach Juźwiuka i wsp. wykazano różnice w stężeniach fibrynogenu, beta tromboglobuliny, czynnika płytkowego 4, oraz liczby płytek krwi pomiędzy oznaczeniami wykonanymi przy pierwszym, drugim i trzecim użyciu dializatorów, reutilizowanych ręcznie 1% roztworem Dialiny (47).

1.7. Wpływ leczenia erytropoetyną na układ krzepnięcia.

Obserwowana u chorych z niewydolnością nerek niedokrwistość jest wieloczynnikowa, wynika ze skróconego czasu przeżycia erytrocytów, przewlekłej utraty krwi oraz niedostatecznej erytropoezy. Najistotniejszym elementem pozostaje nieadekwatne w stosunku do wartości morfologii wytwarzanie erytropoetyny (Epo).

Istnienie substancji pobudzającej tworzenie krwi pierwszy wykazał Paul Carnot i wsp. na początku XX wieku. Nerkę jako miejsce jej wytwarzanie niezależnie od siebie wskazali w 1961r Kuratowska i wsp, oraz Jacobson i wsp. Pierwsze wyniki badań klinicznych z zastosowaniem erytropoetyny opublikowane zostały w 1986r.

Niedostateczna antykoagulacja, powodująca pozostawanie nawet niewielkich ilości krwi w dializatorze i układzie drenów może w istotny sposób nasilać stopień niedokrwistości. U osób dorosłych synteza Epo w 90% odbywa się w komórkach okołocewkowych cewek proksymalnych, 10% produkowane jest w wątrobie, w hepatocytach okalających żyłę centralną, oraz komórkach okołozatokowych (Ito). Głównym bodźcem regulującym szybkość produkcji i uwalniania w nerce jest hipoksja. Niektóre nowotwory, wywodzące się z komórek, które w normalnych warunkach produkują Epo (guz Wilmsa, rak wątroby, hemangioblastoma) mogą powodować zwiększoną produkcję tego hormonu. U chorych z pnn poziom Epo w surowicy zależy od stopnia niewydolności nerek oraz od współistniejących chorób. Niski poziom tego hormonu, u pacjentów dializowanych, wynika przede wszystkim ze spadku jego syntezy przez nerki. Dodatkowo wtórna nadczynność przytarczyc jest odpowiedzialna za niskie stężenia Epo w surowicy. U części chorych w trakcie leczenia hemodializami w nerkach powstają torbiele, które mogą być miejscem wytwarzania Epo. Szacuje się, że ok. 70% leczonych hemodializami powinno stale otrzymywać erytropoetynę, w celu utrzymania stabilnych wartości morfologii. Egzogenna suplementacja erytropetyny, w wyniku stymulacji krwiotworzenia powoduje zużycie endogennych zasobów żelaza, a w razie jego niedoborów konieczność egzogennej suplementacji tego jonu (131).

Erytropoetyna zwiększa liczbę płytek krwi już po 1 tygodniu leczenia, ale w zakresie wartości prawidłowych. Powrót liczby trombocytów do wartości wyjściowych obserwowany jest po kilku tygodniach. Wynikać to może, zgodnie z teorią McDonalda, z

wzajemnej „konkurencyjności komórek progenitorowych szeregu erytroblastycznego i trombocytopoetycznego”. Wzrost stężenia hemoglobiny odwrotnie koreluje z ilością płytek krwi. Płytki powstałe w wyniku stymulacji Epo są mniejsze (11). Poprawę ich funkcji, agregacji, można wykazać tylko w osoczu bogatopłytkowym (79, 136).

W piśmiennictwie doniesienia na temat wpływu Epo na hemostazę są sprzeczne. Sugeruje się, że małe dawki mogą stymulować, a duże hamować krzepnięcie. Poprawa hemostazy u chorych dializowanych po dłuższym okresie stosowania Epo wynika z wyrównania zwiększonej w mocznicy zdolności płytek krwi do agregacji, spowodowanej niedoborem serotoniny w płytkach. Jednak 8 - miesięczna obserwacja 15 chorych prowadzona przez Borawskiego i wsp. nie potwierdziła jednoznacznie wpływu Epo na magazynowanie i uwalnianie serotoniny z trombocytów (13). Zastosowanie Epo skraca, wydłużony w mocznicy, czas krwawienia (79, 90). Wg. Myśliwca i wsp. normalizacja czasu krwawienia następuje po około 1 tygodniu leczenia, jeszcze przed wzrostem wartości Ht i Hb (81). W badaniach prowadzonych przez Opatrnego i wsp. w trakcie terapii erytropoetyną wśród pacjentów leczonych hemodializami nie stwierdzono różnic w wartościach ACT, liczbie trombocytów i leukocytów, aktywności kompleksu trombina - antytrombina III w surowicy. Nie stwierdzono również różnicy w aktywacji płytek krwi mierzonej stężeniem beta- trombomoduliny (87). Wg. Rutkowskiego erytropoetyna zwiększa ryzyko zakrzepów głównie w czasie pierwszych 4 miesięcy leczenia, ze względu na wzrost hematokrytu i lepkości krwi, zmniejszenie stężeń białek C i S, przejściowy wzrost liczby oraz poprawę funkcji płytek krwi (103). W badaniach Jaar’a i wsp. zwiększoną krzepliwość w trakcie terapii Epo obserwowano przez pierwsze 6 miesięcy stosowania leku, i wynikała ona ze zmian stężeń wolnego i całkowitego białka S w surowicy, zastosowanie Epo pozostawało bez wpływu na aktywność plazminogenu, antytrombiny III, białka C (46). Wg. Myśliwca erytropoetyna zwiększa aktywność czynnika VIII, nie wpływa na stężenie fibrynogenu, fragmentów protrombiny 1+2, TAT, aktywność Xa, XIIa, stężenie i aktywność TF, czynników VII, X (79). Badania przez Krawczyka i wsp. wykazały mniejszą aktywację płytek podczas leczenia erytropoetyną, co tłumaczone jest pozytywnym wpływem Epo na metabolizm lipidów i prawidłowy rozkład fosfolipidów błon komórkowych płytek krwi (59). Stosowanie Epo koryguje niedobory fosfatydyloetanolaminy, fosfatydylocholino, fosfatydyloinozytolu w błonie

komórkowej trombocytów, których przemieszczenie z części wewnętrznej błony do zewnętrznej odgrywa kluczową rolę w aktywacji czynników X i II. Zmniejszony w mocznicy dodatni ładunek błony komórkowej w trakcie leczenia erytropoetyną ulega normalizacji. Ponadto obserwowany jest wzrost gęstości receptorów GP IIb/IIIa, zwiększona jest ekspresja receptorów GP Ib, wzrasta uwalnianie jonów Ca z magazynów wewnątrzkomórkowych, ATP podczas aktywacji płytek krwi (79).

Badania sekcyjne nie wykazały wzrostu płucnych powikłań zakrzepowo - zatorowych. Wpływ Epo na dostęp naczyniowy oceniano między innymi w badaniach ESAM. Nie stwierdzono zwiększonej częstości zakrzepów przetok założonych na naczyniach własnych (4.4%), i nie wykazano korelacji pomiędzy częstością zakrzepów a stężeniem hemoglobiny. Obserwowany wzrost zakrzepów w przetokach polietylopropylenowych (15%) związany był z szybką poprawą wartości morfologii (79). Brak prozakrzepowego działania erytropoetyny w badaniach Ambuhl'a i wsp. (1) wykazano uzyskując dodatnią zależność pomiędzy czasem trombinowym i ujemną zależność pomiędzy stężeniem fragmentów F 1+2 a dawką erytropoetyny. Tobu i wsp. zwiększoną ilość zakrzepów wśród chorych dializowanych leczonych erytropoetyną tłumaczą przewlekłym stanem zapalnym, zwiększoną produkcją CRP uwalniającego TAFI, oraz dysfunkcją śródbłonna przejawiająca się zmniejszonym stężeniem tlenu azotu i zwiększoną krzepliwością (125).

Wpływ erytropoetyny na układ fibrynolityczny jest nieznaczny i niejednoznaczny. Czas lizy euglobulin wydłuża się istotnie po 3 miesiącach leczenia, ale po 6 miesiącach stosowania leku ulega skróceniu. Opisywano wzrost lub brak zmian w stężeniu i aktywności t-PA, (choć jego uwalnianie ze śródbłonna naczyniowego, u chorych z zastojem żylnym leczonych Epo jest znacznie zmniejszone), brak różnic w stężeniu lub istotny wzrost d-dimerów, brak wpływu na stężenie alfa 2-antyplazminy, alfa 2-makroglobuliny, zmniejszenie stężenia monomerów fibryny i PAP (79).

O aktywacji lub uszkodzeniu komórek śródbłonna przez Epo świadczy wzrost stężenia trombomoduliny oraz t-PA. Zmiana konformacji czynnika vWF powoduje jego zwiększone powinowactwo do płytek krwi. W badaniach in vitro wykazano mitogeny wpływ leku na endotelium, które zawiera receptory dla Epo (odmienne od receptorów na komórkach prekursorowych erytropoezy).

W 2003 r w Polsce erytropoetynę otrzymywało 95% pacjentów leczonych nerkozastępczo (HD i DO). Leczenie Epo zmniejsza zdolność dializatorów do reutilizacji, pomimo zwiększenia dawki heparyny (126).

2. Cel pracy:

Niniejsza praca miała na celu porównanie wpływu antykoagulacji przy użyciu heparyny niefrakcjonowanej i frakcjonowanej na:

1. adekwatność dializy określaną średnią wartością Kt/V ,
2. skuteczność reutilizacji dializatorów określaną jako średnią ilość dializ wykonanych przy użyciu danego dializatora,
3. występowanie powikłań przewlekłej heparynizacji:
 - małopłytkowości,
 - hiperkalemii,
 - zaburzeń metabolizmu kości, wynikających z zaburzeń aktywności osteoklastów i osteoblastów, określanych zaburzeniami gospodarki wapniowo - fosforanowej i aktywnością fosfatazy alkalicznej,
 - powikłań krwotocznych mierzonych średnim zapotrzebowaniem na erytropoetynę, żelazo, wartościami Hb, Ht, liczbą erytrocytów w surowicy krwi.

3. Materiał i metodyka.

Badanie, na które uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie przeprowadzono dwuetapowo, według poniższych wytycznych. Każdy pacjent, po zapoznaniu się z informacją o przebiegu i celu badania wyraził świadomą zgodę na udział.

3.1. Pacjenci.

Chorzy leczeni przewlekłymi hemodializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek w Oddziale Hemodializ Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Badaniem objęto 72 pacjentów, 33 kobiety i 39 mężczyzn, w dwóch grupach, po 36 osób każda, w wieku 17 – 78 lat. Wszyscy chorzy w momencie rozpoczęcia, oraz przez cały okres obserwacji mieli: ujemny antygen HBs, brak przeciwciał anty HCV, anty HIV, (oznaczane w surowicy co 3 miesiące) oraz prawidłowe wartości aminotransferaz (oznaczane co 1 miesiąc). Warunkiem włączenia do badania był klirens (własny pacjenta) kreatyniny < 5 ml/min (nie nieuwzględniano go w modelowaniu kinetycznym mocznika).

Do obserwacji nie włączano chorych:

- ze znanymi, wyjściowymi zaburzeniami krzepnięcia,
- przewlekłymi, czynnymi zakażeniami,
- których rokowanie co do przeżycia było krótsze niż okres prowadzenia badania,
- niewspółpracujących.

Grupa Heparyna - Fraxiparyna - H1F2 - chorzy otrzymujący początkowo heparynę standardową przez minimum 6 miesięcy (w pierwszym miesiącu dopuszczalna była zmiana dawki leku, w celu ustalenia optymalnego dla każdego dawkowania), a następnie kontynuujący dializy przy użyciu heparyny drobnocząsteczkowej przez minimum 6 miesięczny okres prowadzenia badania.

Grupa Fraxiparyna - Heparyna - F1H2 - chorzy rozpoczynający leczenie nerkozastępcze przy użyciu heparyny niskocząsteczkowej, minimum 6 miesięcy

obserwacji klinicznej, a następnie otrzymujący antykoagulację na hemodializach heparyną niefrakcjonowaną (tu również w 1 miesiącu dopuszczalna była zmiana dawkowania w celu ustalania optymalnej, indywidualnej dawki).

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej.

Grupa	Wiek (lata)	Czas leczenia hemodializami (miesiące)	Kobiety	Mężczyźni
Heparyna - Fraxiparyna	51	20,1	18	18
Fraxiparyna - Heparyna	55	7,4	15	21
Cała badana populacja	53	13,75	33	39

Tabela II. Przyczyny niewydolności nerek w badanych grupach chorych.

Przyczyna niewydolności nerek	Grupa Heparyna-Fraxiparyna	Grupa Fraxiparyna-Heparyna	Cała badana populacja
Kłębuszkowe zapalenie nerek	7	6	13
Zwrodnienie wielotorbielowate nerek	4	5	9
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	4	2	6
Nefropatia cukrzycowa	3	6	9
Amyloidoza	1	1	2
Tocznikowe zapalenie nerek	1	0	1
Kwasica cewkowa dystalna	0	1	1
Obustronna nefrektomia	2	1	3
Brak ustalonej przyczyny	14	14	28
Łącznie	36	36	72

3.2. Warunki hemodializ.

Pacjenci dializowani byli 3 razy w tygodniu, 3,5 - 5 godziny (czas dializy wyznaczany był indywidualnie na podstawie stanu klinicznego i parametrów modelowania kinetycznego), przy użyciu dwuwęglanowego płynu dializacyjnego.

Tabela III. Średni czas hemodializy w badanych grupach chorych.

Grupa	Antykoagulacja	Średni czas dializ (minuty)
Grupa Heparyna – Fraxiparyna	Okres Heparyny	245
	Okres Fraxiparyny	245
Grupa Fraxiparyna – Heparyna	Okres Fraxiparyny	236
	Okres Heparyny	237

Przepływ krwi przez dializator wynosił 220 – 300 ml/min i uzależniony był od wydolności hemodynamicznej przetoki. Stosowano dializatory kapilarne z błoną polisulfonową Fresenius F 6, F 7, F 8. Chorych dializowano przy użyciu aparatów Braun HD-Secura oraz Fresenius 2008 E. Przepływ dializatu we wszystkich aparatach wynosił standardowo 500 ml/min.

3.3. Modelowanie kinetyczne mocznika (mkm).

Parametry modelowania kinetycznego mocznika: model jedno - przedziałowy ze zmienną przestrzenią dystrybucji wg Gotcha, obliczano przy użyciu programu Nephron 97.

Modelowanie przeprowadzane było dla każdego chorego 1 raz w miesiącu. Dane wykorzystywane do obliczeń parametrów mkm:

TD - czas dializy (min)

Q - czas pomiędzy dializami (min)

C_1 - stężenie mocznika przed dializą (mmol/l)
 C_t - stężenie mocznika po dializie (mmol/l)
 C_2 - stężenie mocznika przed kolejną dializą (mmol/l)
BW1 - ciężar ciała przed dializą (kg)
BWt - ciężar ciała po dializie (kg)
BW2 - ciężar ciała przed kolejną dializą (kg)
KoA - współczynnik przepuszczalności masowej dla mocznika.

3.4. Reutilizacja dializatorów.

Dializatory były reutilizowane automatycznie aparatem Renatron RS 8 330 i roztworem kwasu nadoctowego – Renalin, z każdorazową kontrolą FBV po reutilizacji, spadek FBV poniżej 80% wartości wyjściowej powodował odrzucenie dializatora. Reutilizowane były dializatory chorych z ujemnym antygenem HBs, ujemnymi przeciwciałami anty HCV i anty HIV. Nie reutilizowano dializatorów w okresie ostrych zakażeń ogólnoustrojowych. Dializatory reutilizowane były po zakończeniu procesu hemodializy.

3.5. Badane parametry:

1. Stężenie mocznika w surowicy krwi przed i po środkowej dializie w tygodniu, oraz przed następną dializą oznaczane dla każdego pacjenta 1 raz w miesiącu, wykorzystywane do mkm. Średnia wartość KT/V oznaczana była jako średnia arytmetyczna z 6 miesięcy prowadzenia dializ przy określonej antykoagulacji.
2. Średnia krotkość reutilizacji dializatorów wyliczana jako średnia arytmetyczna ilości użycia danego dializatora, przy objętości po płukaniu PPV (post priming volume) wynoszącej co najmniej 80% objętości wiązki kapilar - FBV (fiber bundle volume).

3. Liczba płytek krwi, stężenie potasu w surowicy krwi określone u każdego chorego na początku każdego etapu antykoagulacji, oraz po 1, 2, 3, 6 miesiącach badania przed środkową dializą w tygodniu.
4. Hematokryt, stężenie hemoglobiny, liczba erytrocytów w surowicy krwi badane u każdego chorego na początku każdego etapu antykoagulacji, oraz po 1, 2, 3, 6 miesiącach badania, przed środkową dializą w tygodniu.
5. Stężenie wapnia, fosforanów, aktywność całkowitej fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi u każdego chorego oznaczane na początku każdego etapu antykoagulacji oraz po 1, 2, 3, 6 miesiącach badania, przed środkową dializą w tygodniu.
6. Średnie zapotrzebowanie na erytropoetynę (U/kgmc/tydzień) i całkowite na żelazo (ampułki/badaną grupę) w okresie antykoagulacji danym lekiem, ilość jednostek koncentratów krwinek czerwonych przetoczonych w badanej grupie, podczas antykoagulacji danym lekiem. Dawka leków ustalana była 1 raz w miesiącu po oznaczeniach wartości morfologii.

Wszystkie badania laboratoryjne wykonane zostały w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (Kierownik Zakładu: prof. dr hab. J. Naskalski).

Wyniki uzyskane odnoszono do zakresów zakładowych wartości referencyjnych (tab. XXXIII w Aneksie).

3.6. Antykoagulacja podczas hemodializ.

Etap Heparyna - stosowano heparynę niefrakcjonowaną metodą ciągłą (początkowy bolus + stały wlew) w dawce ustalonej schematem - ACT 2 x dłuższy od wyjściowego i wynoszący min. 180 sek. lub APTT 2 x dłuższy od wyjściowego. Dla chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze pierwsza dawka heparyny wynosiła bolus 30 j/m/kgmc = 0,03 mg/kgmc + wlew stały 10 j/m/kgmc = 0,01 mg/kgmc, a następnie ustalano dawkę indywidualnie na podstawie ACT lub APTT j.w.

Etap Fraxiparyna - Heparynę niskocząsteczkową (Fraxiparine, Sanofi-Synthelabo) stosowano w/g poniższego schematu (zalecanego przez producenta):

bolus przed hemodializą

masa ciała	objętość
< 50 kg	0,3 ml
50 – 70 kg	0,4 ml
> 70 kg	0,6 ml.

U części chorych, ze względu na zgłaszane objawy: przedłużone krwawienie po hemodializie z miejsc wkłucia igieł, zauważoną zwiększoną skłonność do siniaczenia lub widoczne w układzie pozanaczyniowym skrzepy (pomimo prawidłowych parametrów krzepnięcia) w pierwszym miesiącu modyfikowano dawki LMWH.

Badanie zostało skonstruowane jako otwarte, randomizowane badanie dwóch grup równoległych typu cross over. Pacjenci na początku badania byli losowo przyporządkowywani do grupy z antykoagulacją heparyną niefrakcjonowaną lub Fraxiparyną zgodnie z podanymi powyżej schematami. Po upływie 6 miesięcy pacjenci byli przestawiani z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę i odwrotnie, i rozpoczynał się drugi etap badania. W pierwszym miesiącu stosowania heparyny niefrakcjonowanej, dopuszczana była zmiana dawki leku, w celu ustalenia optymalnego dawkowania.

3.7. Analiza statystyczna.

Zebrane wyniki przedstawiono w postaci tabel i wykresów. Analizując poszczególne wartości (stężenie lub aktywność w surowicy, liczba/mm³ w surowicy), dla oznaczeń: 0 - w momencie rozpoczęcia podawania leku, po 1miesiącu, po 2 miesiącach, po 3 miesiącach oraz po 6 miesiącach stosowania leku, porównywano pola pod krzywą, wyznaczoną jako funkcję danych wartości w czasie. Dla dawek erytropoetyny, wyników modelowania kinetycznego mocznika oznaczenia dokonywane były po 1, 2, 3, 4, 5, 6 miesiącu stosowania danego leku antykoagulacyjnego i porównywano pola pod krzywą opisaną jako funkcja danej wartości w czasie. Krotności uzdatniania dializatorów

analizowano jako średnią ilość dializ przeprowadzonych na jednym dializatorze podczas 6-cio miesięcznej antykoagulacji danym lekiem. Stosując metody statystyki opisowej obliczano: medianę, minimum, maksimum, rozstęp (min. - maks), rozstęp międzykwartyłowy (różnica pomiędzy trzecim a pierwszym kwartylem).

Ze względu na brak rozkładu normalnego większości zmiennych (w teście Shapiro - Wilka $p < 0,05$) w analizie statystycznej wykorzystano testy nieparametryczne (ANOVA Friedmana, Wilcoxona, Manna - Whitney'a). Do obliczeń wykorzystano licencjonowany pakiet Statistica 5.5. (StsSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA).

Dawkowanie żelaza i przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych oceniano porównując całkowite zapotrzebowanie na lek w danej grupie, podczas 6-cio miesięcznej antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną i Fraxiparyną.

4. WYNIKI

Ze względu na brak rozkładu normalnego większości zmiennych (w teście Shapiro - Wilka $p < 0,05$) w analizie statystycznej wykorzystano testy nieparametryczne. Analizie porównawczej poddano wyniki otrzymane podczas 12 miesięcznej obserwacji, w 2 grupach po 36 chorych. Zmienne przedstawiono jako: medianę, rozstęp międzykwartylowy, rozstęp (minimum - maksimum), oraz pole powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie wartości: z momentu rozpoczęcia - mies. 0, oraz po kolejnych miesiącach stosowania danego leku.

4.1. ANALIZA DLA PŁYTEK KRWI:

W obu badanych grupach, u żadnego chorego nie obserwowano klinicznych objawów małopłytkowości, a liczba płytek krwi/mm³ nie spadła poniżej 50 tys/mm³. Najniższe ich wartości, 87 tys/mm³, zanotowano po 1 miesiącu leczenia Fraxiparyną, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, u chorej ze znacznymi wahaniami, sięgającymi do 50% wartości wyjściowej, bez klinicznych objawów małopłytkowości, u której najwyższa ich wartość (zarówno podczas stosowania heparyny niefrakcjonowanej jak i Fraxiparyny) nie przekroczyła 200 tys/mm³. Największą ilość płytek krwi - 438 tys/mm³, zanotowano po 2 miesiącach stosowania Fraxiparyny, w grupie Heparyna - Fraxiparyna, u chorej po wykonanej w przeszłości splenektomii (powikłanie w trakcie przeszczepienia nerki), u której we wszystkich oznaczeniach liczba trombocytów nie spadła poniżej 300 tys/mm³ (tab. IV, tab. V).

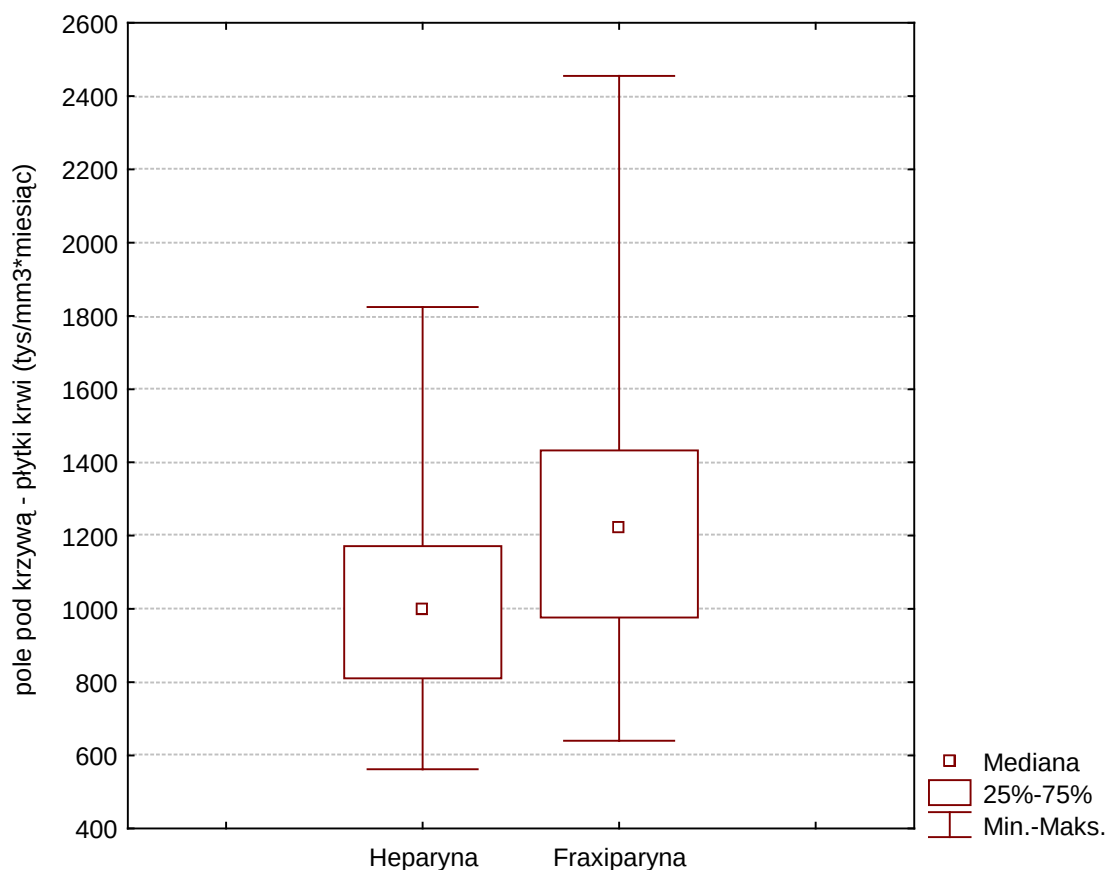
Tabela IV. Wartości dla płytek krwi, w poszczególnych miesiącach w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

Liczba płytek tys./mm ³	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwat.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	182,50	95,00	350,00	255,00	55,50
mies. 1	180,50	91,00	341,00	250,00	55,50
mies. 2	179,00	94,00	342,00	248,00	87,00
mies. 3	166,00	93,00	353,00	260,00	65,50
mies. 6	166,00	90,00	301,00	211,00	64,00
Pole pod krzywą tys./mm³*mies.	999,00	561,50	1824,00	1262,50	361,00
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	166,00	90,00	301,00	211,00	64,00
mies. 1	192,00	101,00	393,00	292,00	83,00
mies. 2	203,00	105,00	438,00	333,00	74,00
mies. 3	199,50	106,00	413,00	307,00	79,00
mies. 6	204,50	110,00	432,00	322,00	71,00
Pole pod krzywą tys./mm³*mies	1222,75	640,00	2455,50	1815,50	456,75

Tabela V. Wartości dla płytek krwi, w poszczególnych miesiącach w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

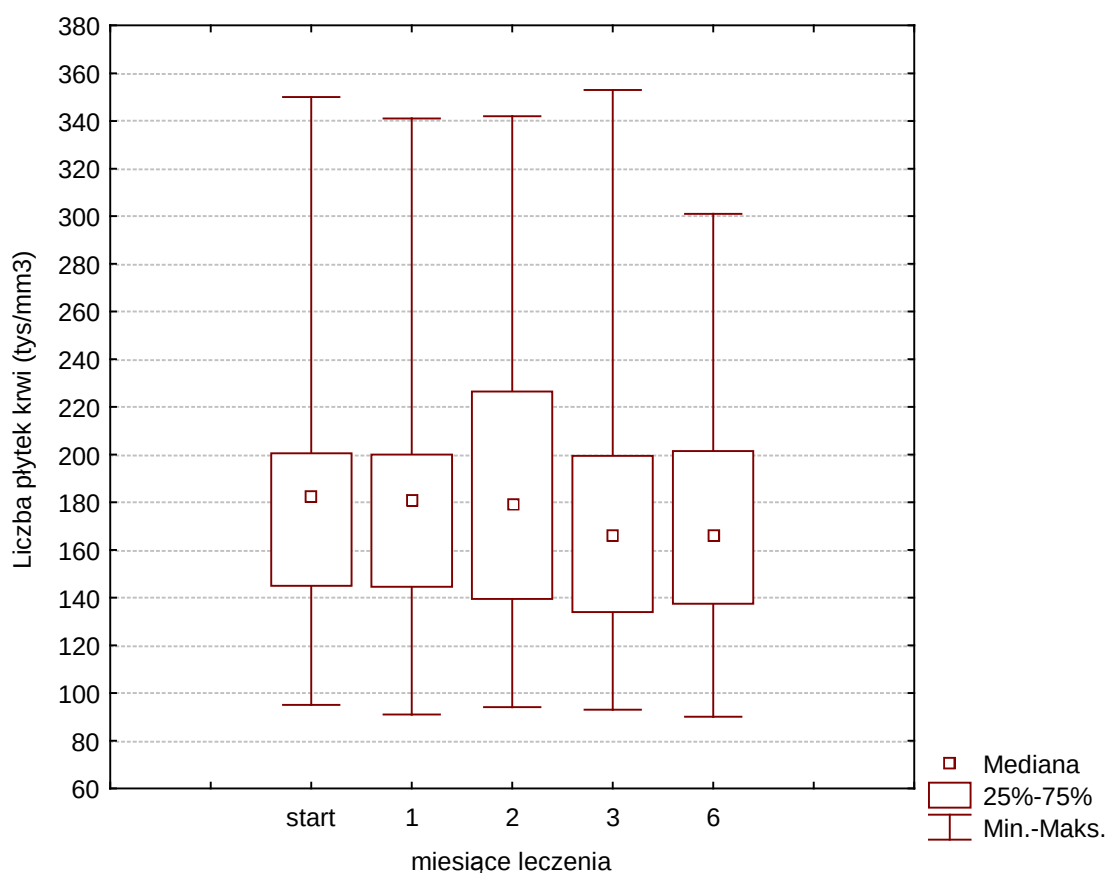
Liczba płytek tys./mm³	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwart.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	160,00	95,00	367,00	272,00	42,00
mies. 1	193,50	87,00	399,00	312,00	72,00
mies. 2	194,00	113,00	396,00	283,00	77,00
mies. 3	202,50	90,00	421,00	331,00	74,00
mies. 6	192,00	132,00	332,00	200,00	58,50
Pole pod krzywą tys./mm³*mies.	1148,00	735,50	2244,00	1508,50	383,00
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	192,00	132,00	332,00	200,00	58,50
mies. 1	171,50	120,00	307,00	187,00	45,00
mies. 2	166,50	116,00	287,00	171,00	42,00
mies. 3	156,00	102,00	297,00	195,00	39,50
mies. 6	160,00	95,00	267,00	172,00	42,00
Pole pod krzywą tys./mm³*mies.	975,75	648,50	1752,00	1103,50	183,25

W grupie Heparyna - Fraxiparyna liczba płytek krwi w mm^3 , w czasie obserwacji, wyznaczona na podstawie pola powierzchni pod krzywą, opisaną jako: funkcja w czasie liczby płytek krwi w miesiącu 0, oraz po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania danego leku, znamienne statystycznie wzrosła po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxona $p < 0,05$). Uzyskane wyniki przedstawiono na ryc. 1.

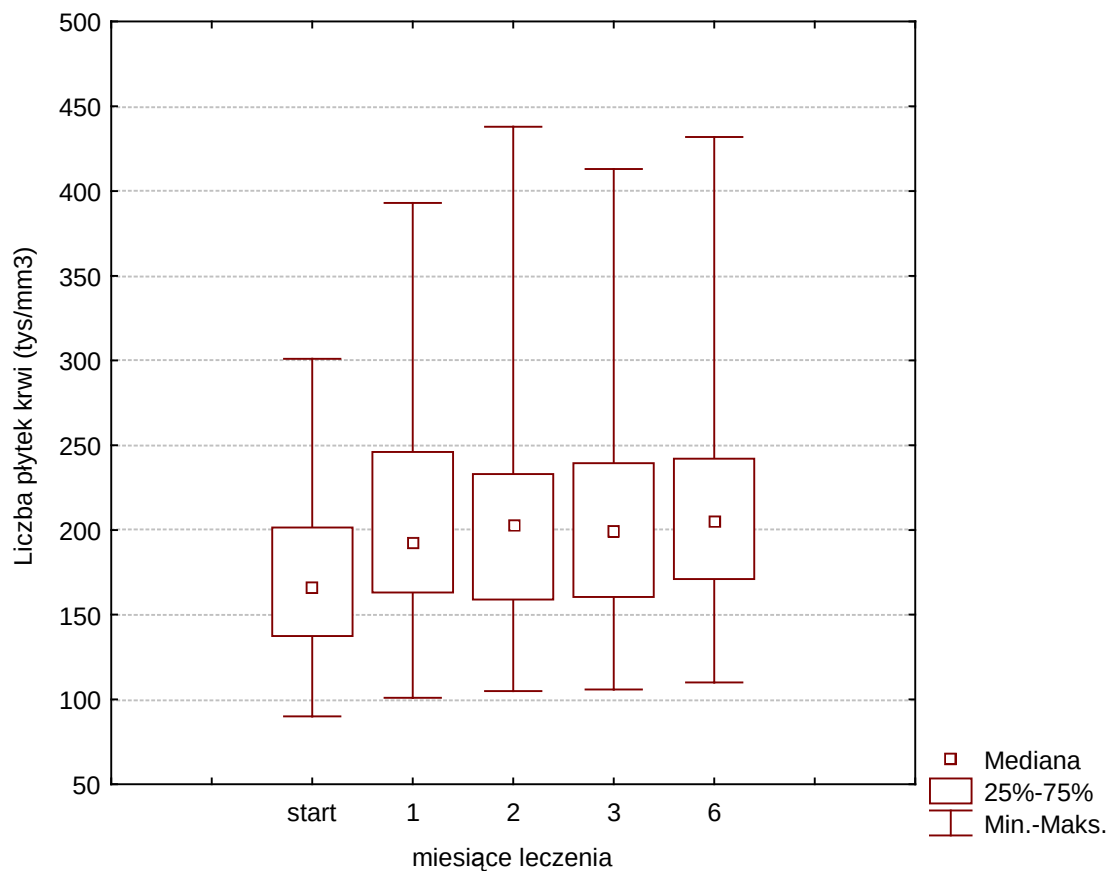


Rycina 1. Pole powierzchni pod krzywą, opisujące liczbę płytek krwi/ mm^3 w czasie stosowania heparyny niefrakcjonowanej oraz Fraxiparyny, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

W grupie Heparyna - Fraxiparyna, podczas leczenia heparyną, w kolejnych miesiącach stosowania leku, liczba płytek krwi/mm³ uległa zmniejszeniu, a spadek ten w teście Wilcoxona (w stosunku do wartości wyjściowej) był znamiennej statystycznie w trzecim ($p<0,05$) i w szóstym ($p<0,0001$) miesiącu obserwacji (ryc. 2). Podczas leczenia Fraxiparyną, w tej grupie chorych, liczba płytek krwi/mm³ wzrosła, a wzrost ten był znamiennej statystycznie (w stosunku do wartości wyjściowej) w pierwszym ($p<0,00001$), drugim ($p<0,0001$), trzecim ($p<0,0001$) i szóstym ($p<0,00001$) miesiącu obserwacji (ryc. 3).

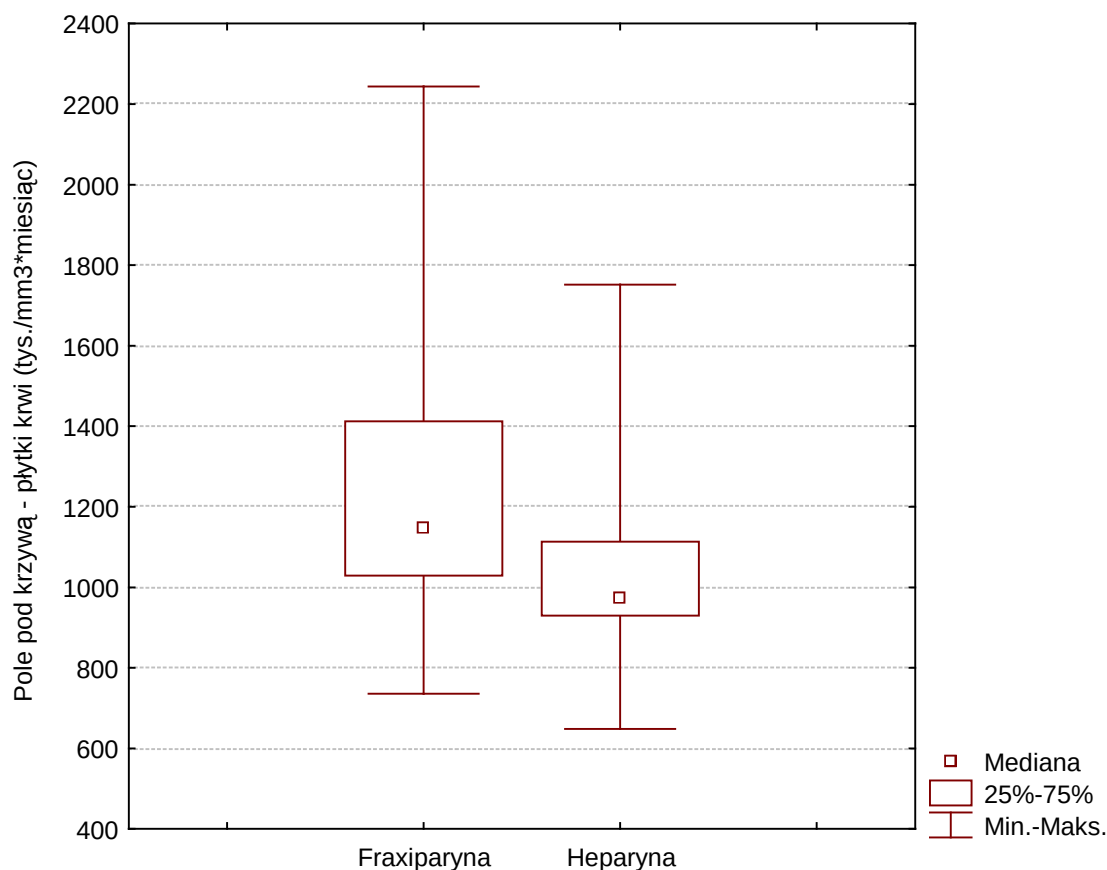


Rycina 2. Liczba płytek krwi/mm³, w kolejnych miesiącach obserwacji, podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.



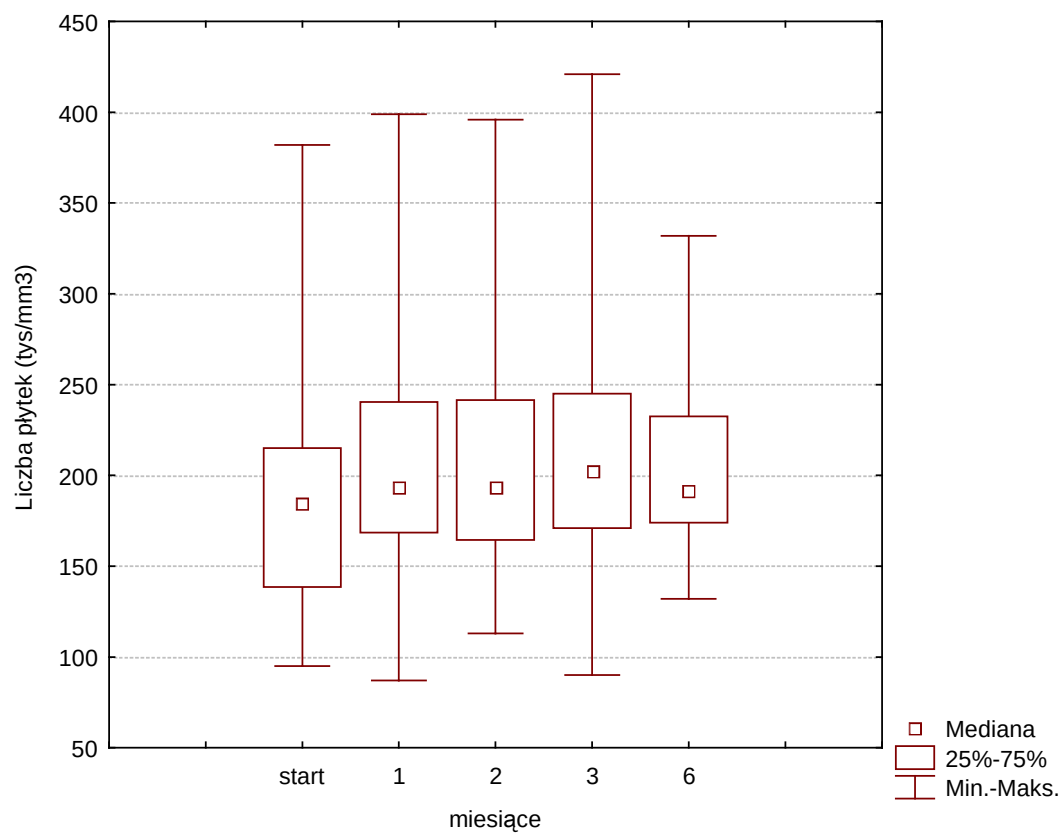
Rycina 3. Liczba płytek krwi/mm³, w kolejnych miesiącach obserwacji, podczas leczenia Fraxiparyną, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna liczba płytek krwi/mm³, wyznaczona na podstawie pola powierzchni pod krzywą opisaną jako funkcja w czasie: liczby trombocytów w miesiącu 0, oraz po: 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania danego leku, znamienne statystycznie spadła po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxona $p < 0,005$). Wyniki przedstawiono na rycinie 4.

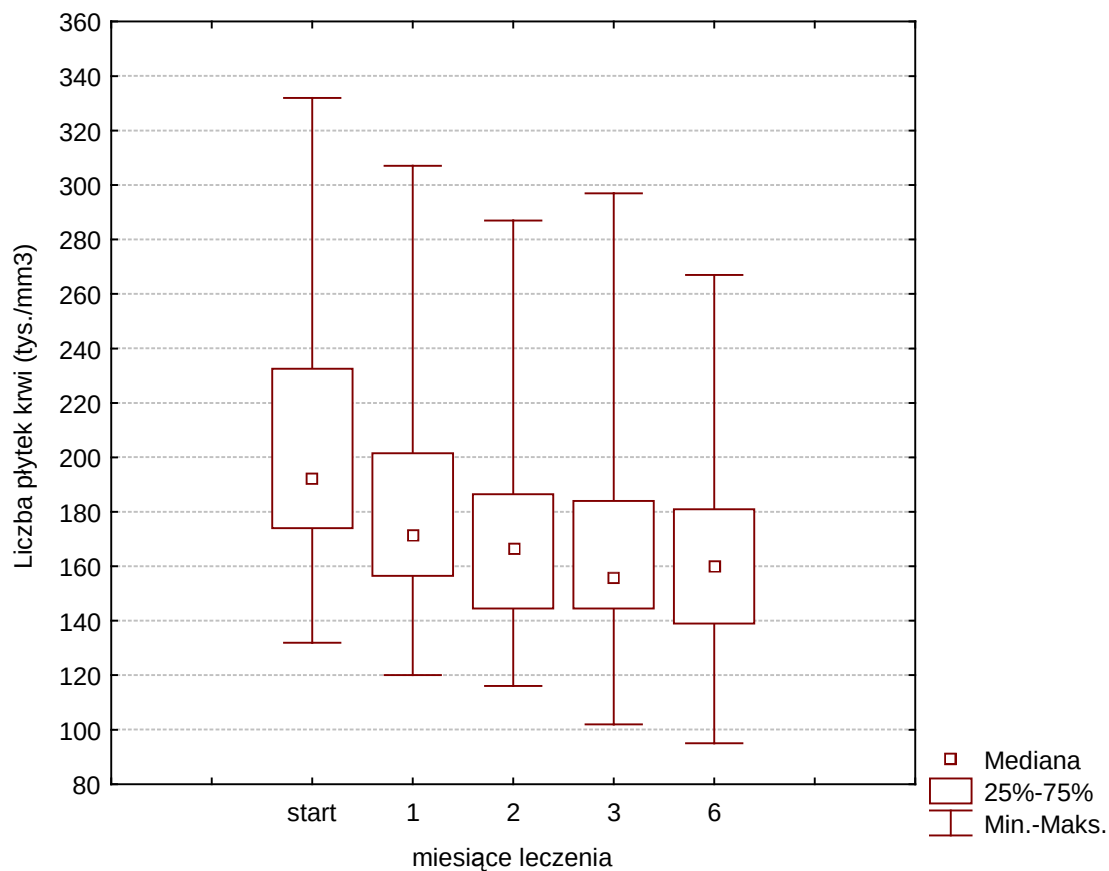


Rycina 4. Pole powierzchni pod krzywą opisujące liczbę płytek krwi/mm³ w czasie stosowania Fraxiparyny oraz heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna – Heparyna.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna, podczas leczenia Fraxiparyną liczba płytek krwi/mm³ wzrosła, a wzrost ten był znamieny statystycznie (w stosunku do wartości wyjściowej) w pierwszym ($p < 0,05$) i trzecim ($p < 0,05$) miesiącu obserwacji (ryc. 5). Podczas leczenia heparyną, w tej grupie chorych, liczba płytek krwi/mm³, uległa zmniejszeniu, a spadek ten (w stosunku do wartości wyjściowej) był znamieny statystycznie w pierwszym ($p < 0,001$), drugim ($p < 0,001$), trzecim ($p < 0,05$) i w szóstym ($p < 0,0001$) miesiącu obserwacji (test Wilcoxona) (ryc. 6).

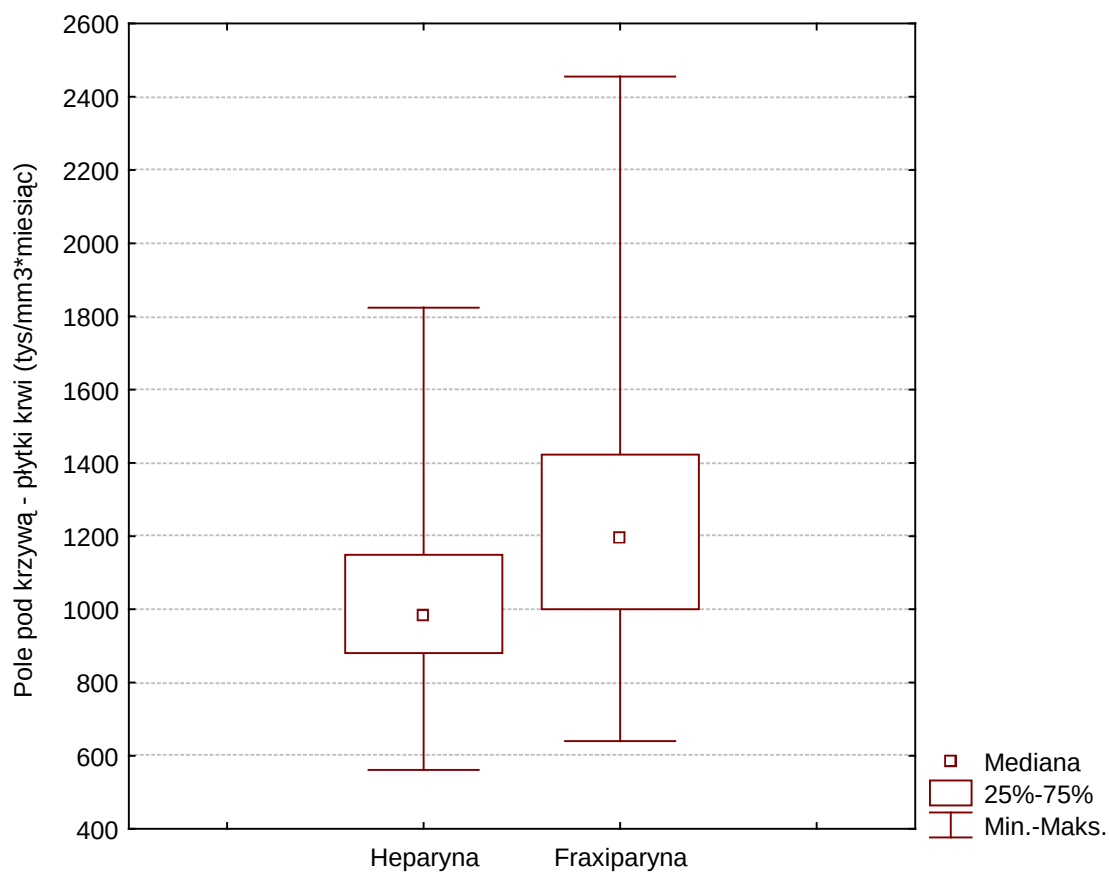


Rycina 5. Liczba płytek krwi/mm³, w kolejnych miesiącach obserwacji podczas leczenia Fraxiparyną, w grupie Fraxiparyna - Heparyna.



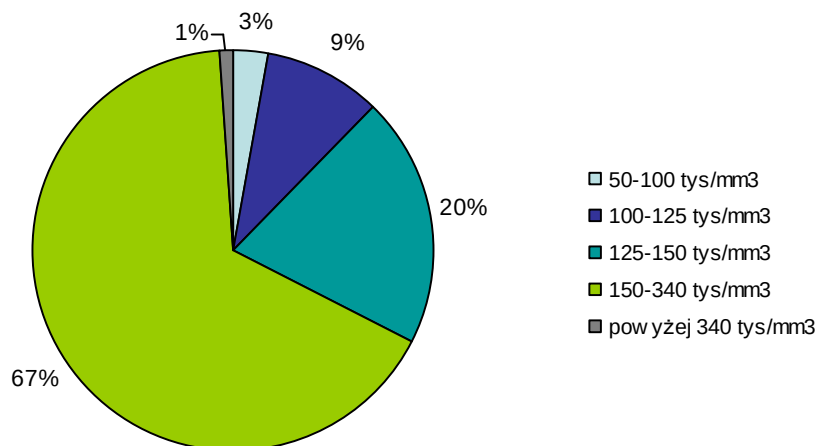
Rycina 6. Liczba płytek krwi/mm³, w kolejnych miesiącach obserwacji, podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną, w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono, że liczba płytek krwi, określana w mm³/czas stosowania danego leku, a wyznaczana z pola powierzchni pod krzywą, podczas leczenia Fraxiparyną była znamienne statystycznie wyższa niż podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p < 0,0005$ w teście Manna - Whitney'a) (ryc. 7).

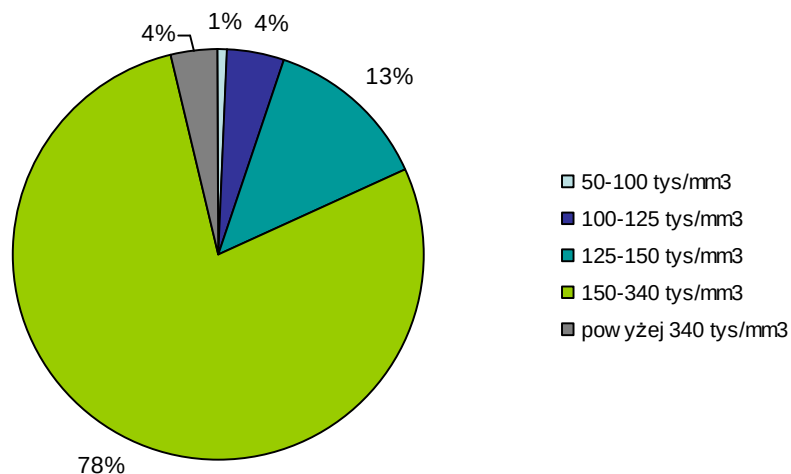


Rycina 7. Pole powierzchni pod krzywą opisującą liczbę płytek krwi/mm³ w czasie stosowania heparyny niefrakcjonowanej oraz Fraxiparyny, dla całej badanej populacji.

Porównując przeddializacyjną liczbę płytek krwi/mm³, w całej badanej populacji, w okresie antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną 86,8% uzyskanych wyników mieściło się w zakresie wartości norm laboratoryjnych, a w okresie podawania Fraxiparyny 91% (ryc. 8, ryc. 9).



Rycina 8. Procentowa ilość oznaczeń (w kolejnych miesiącach) w poszczególnych przedziałach wartości, dla przeddializacyjnych wartości płytek krwi, podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną, dla całej badanej populacji.



Rycina 9. Procentowa ilość oznaczeń (w kolejnych miesiącach) w poszczególnych przedziałach wartości, dla przeddializacyjnych wartości płytek krwi, podczas antykoagulacji Fraxiparyną, dla całej badanej populacji.

Tabela VI. Procentowa ilość oznaczeń przeddializacyjnej liczby płytek krwi/mm³, uzyskanych w kolejnych miesiącach, wyższa lub niższa od wartości wyjściowej, dla heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, dla całej badanej populacji, uszeregowana wg. procentowych różnic w stosunku do wartości wyjściowej.

Antykoagulacja	Spadek w stosunku do wartości wyjściowej o:				Wzrost w stosunku do wartości wyjściowej o:			
	0 - 30%	30 - 50%	50 - 60%	60 - 100%	0 - 30%	30 - 50%	50 - 60%	60 - 100%
Heparyna	70,1%	7,6%	1,7%	0,3%	18,1%	1,4%	0,3%	0,3%
Fraxiparyna	19,8%	0,7%	0,7%	0%	57,3%	13,9%	2,1%	5,6%

W okresie antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną, w obu badanych grupach najczęściej zanotowanych wyników przeddializacyjnej liczby płytek krwi, dotyczyło spadku o od 0% do 30% w stosunku do wartości wyjściowej. Podczas stosowania Fraxiparyny ponad połowa pomiarów przeddializacyjnej liczby płytek krwi to wzrost od 30% do 50% wartości wyjściowej (tab. VI).

4.2. ANALIZA DLA POTASU:

Najniższe wartości stężenia potasu w surowicy (3,6 mmol/l) uzyskano u dwóch różnych pacjentów, oba wyniki w grupie Fraxiparyna - Heparyna: u jednego chorego po 2 miesiącach stosowania Fraxiparyny, u drugiego po 1 miesiącu stosowania heparyny standardowej (u obu tych chorych, zarówno podczas stosowania Fraxiparyny jak i heparyny niefrakcjonowanej, zanotowane stężenia potasu mieściły się w zakresie normy laboratoryjnej). Najwyższe stężenia tego jonu (8,22 mmol/l) obserwowano w grupie Fraxiparyna - Heparyna, po 1 miesiącu stosowania heparyny niefrakcjonowanej, u chorej po obustronnej nefrektomii, z dużymi trudnościami w przystosowaniu się do leczenia

hemodializami (znaczne przyrosty masy ciała pomiędzy dializami, wysokie stężenia fosforanów) i z wysokimi pozostałymi (powyżej 6 mmol/l) wartościami.

Tabela VII. Wartości dla potasu w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

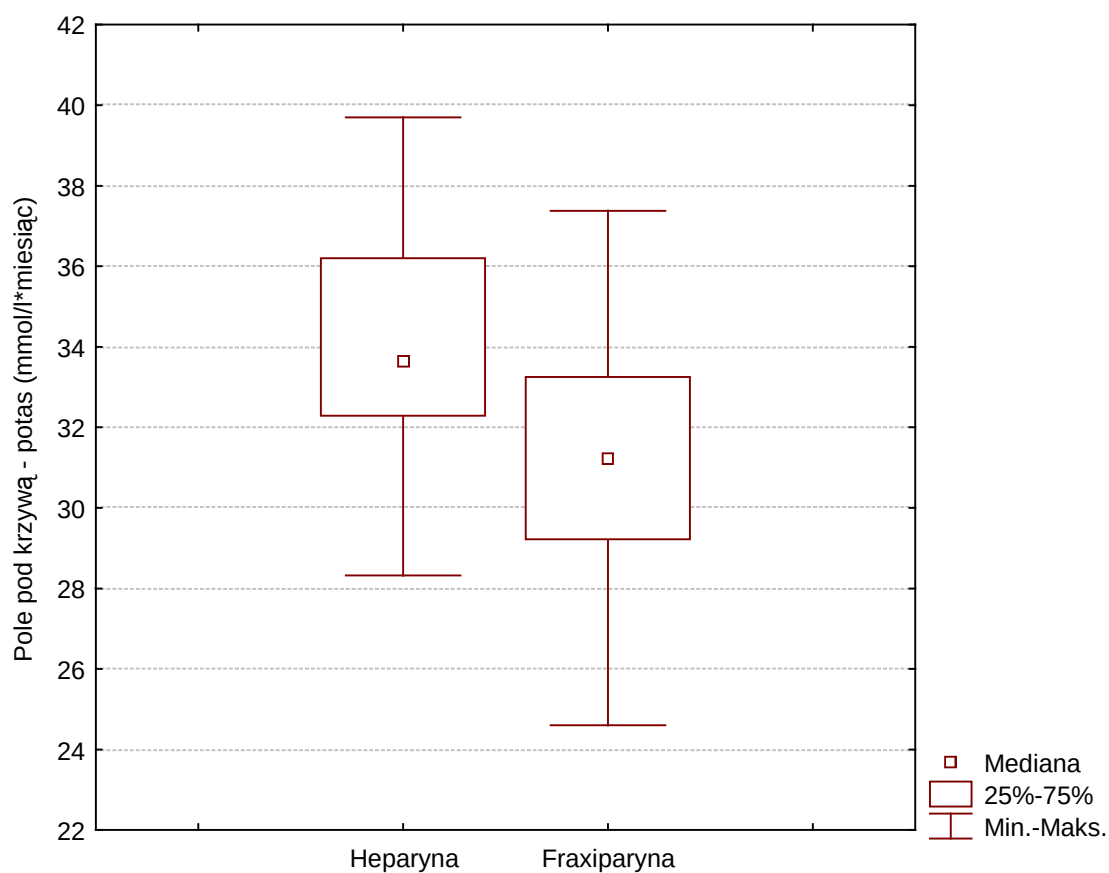
Potas mmol/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	5,63	4,60	6,66	2,06	0,66
mies. 1	5,61	4,29	7,00	2,71	0,92
mies. 2	5,50	4,84	7,08	2,24	0,74
mies. 3	5,53	4,40	6,68	2,28	0,92
mies. 6	5,69	4,30	7,03	2,73	0,66
pole pod krzywą mmol/l*mies.	33,64	28,32	39,70	11,38	3,91
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	5,69	4,30	7,03	2,73	0,66
mies. 1	5,28	3,90	6,61	2,71	1,03
mies. 2	5,10	3,90	6,35	2,45	0,81
mies. 3	5,15	3,86	6,44	2,58	0,76
mies. 6	5,03	3,90	6,10	2,20	0,76
pole pod krzywą mmol/l*mies.	31,21	24,60	37,37	12,77	4,03

Tabela VIII. Wartości dla potasu w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

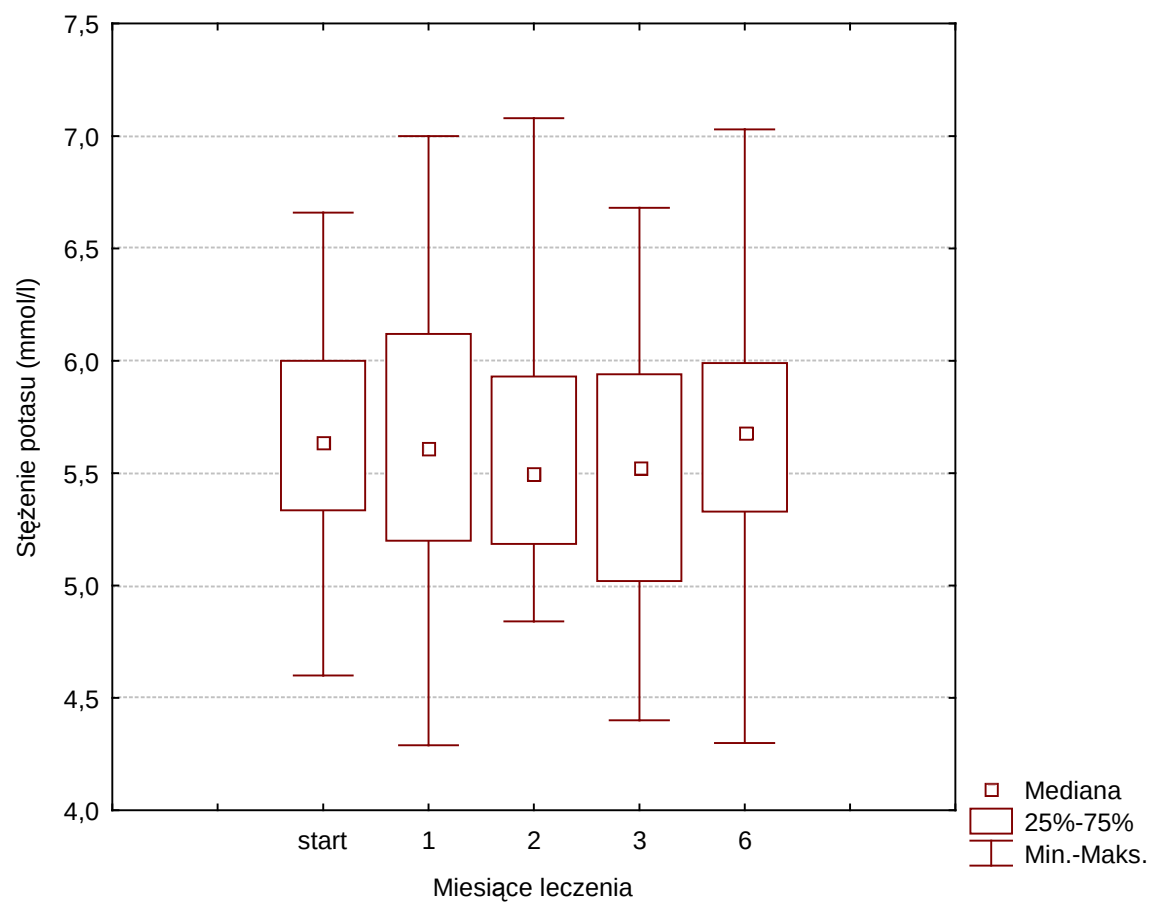
Potas mmol/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	5,11	3,80	6,80	3,00	0,96
mies. 1	5,00	3,70	6,45	2,75	1,15
mies. 2	4,80	3,60	6,40	2,80	0,70
mies. 3	5,10	3,80	6,50	2,70	0,97
mies. 6	4,95	3,90	6,40	2,50	0,92
pole pod krzywą mmol/l*mies.	30,77	23,12	36,50	13,38	4,20
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	4,95	3,90	6,40	2,50	0,92
mies. 1	5,38	3,60	8,22	4,62	1,43
mies. 2	5,60	4,10	6,90	2,80	0,82
mies. 3	5,50	3,18	7,01	3,83	0,94
mies. 6	5,88	4,20	7,10	2,90	1,04
pole pod krzywą mmol/l*mies.	32,64	22,41	40,65	18,24	4,85

W grupie Heparyna - Fraxiparyna zawartość potasu w czasie obserwacji, wyznaczona z pola powierzchni pod krzywą będącą funkcją w czasie stężeń potasu: w momencie rozpoczęcia podawania danego leku, oraz po 1, 2, 3, oraz 6 miesiącu jego stosowania, znamienne statystycznie spadła, po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxon $p < 0,002$) (ryc. 10).

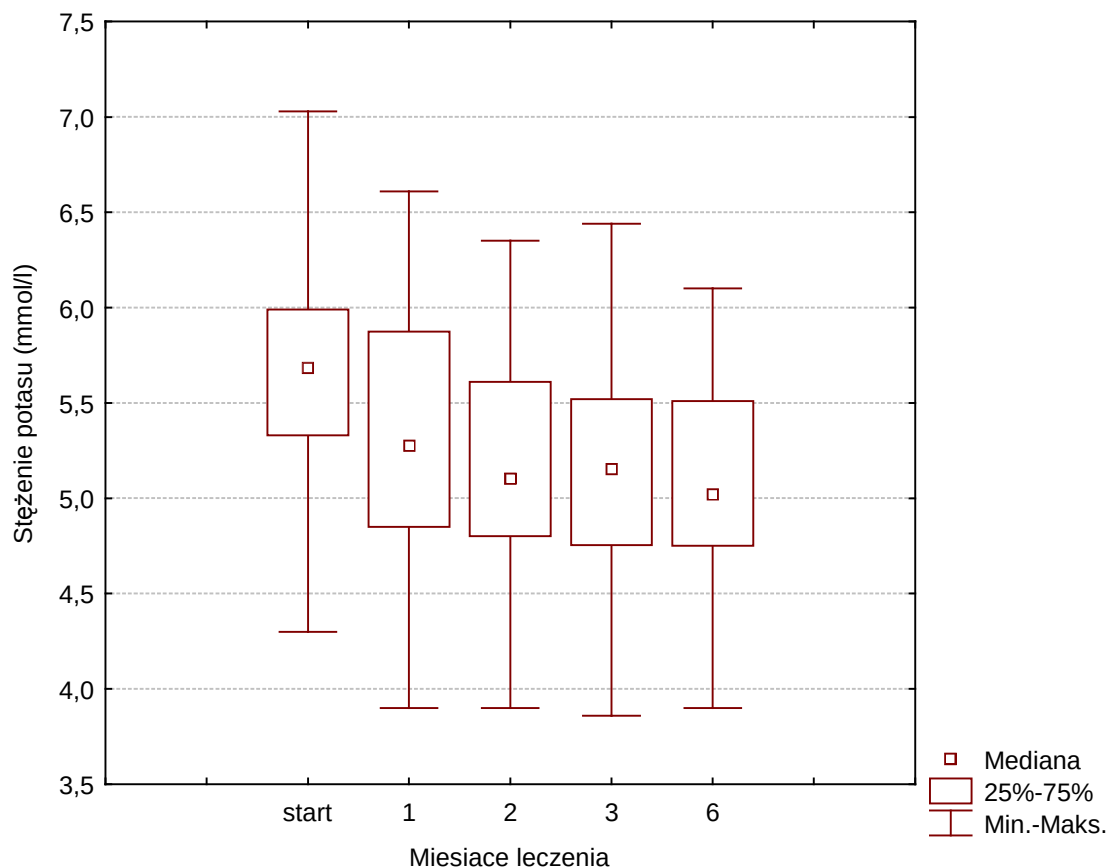
Podczas leczenia heparyną, w tej grupie chorych, stężenia potasu nie zmieniały się znacząco (ANOVA Friedmana $p=NS$) (ryc. 11). Natomiast podczas leczenia Fraxiparyną stężenia potasu uległy zmniejszeniu, a spadek ten (w stosunku do wartości wyjściowej) był znaczący statystycznie w pierwszym ($p<0,001$), drugim ($p<0,005$), trzecim ($p<0,0001$) i w szóstym ($p<0,0001$) miesiącu obserwacji (test Wilcozona) (ryc. 12).



Rycina 10. Pole powierzchni pod krzywą, opisujące zawartość potasu w czasie stosowania heparyny niefrakcjonowanej oraz Fraxiparyny, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.



Rycina 11. Stężenia potasu podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną, w kolejnych miesiącach, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

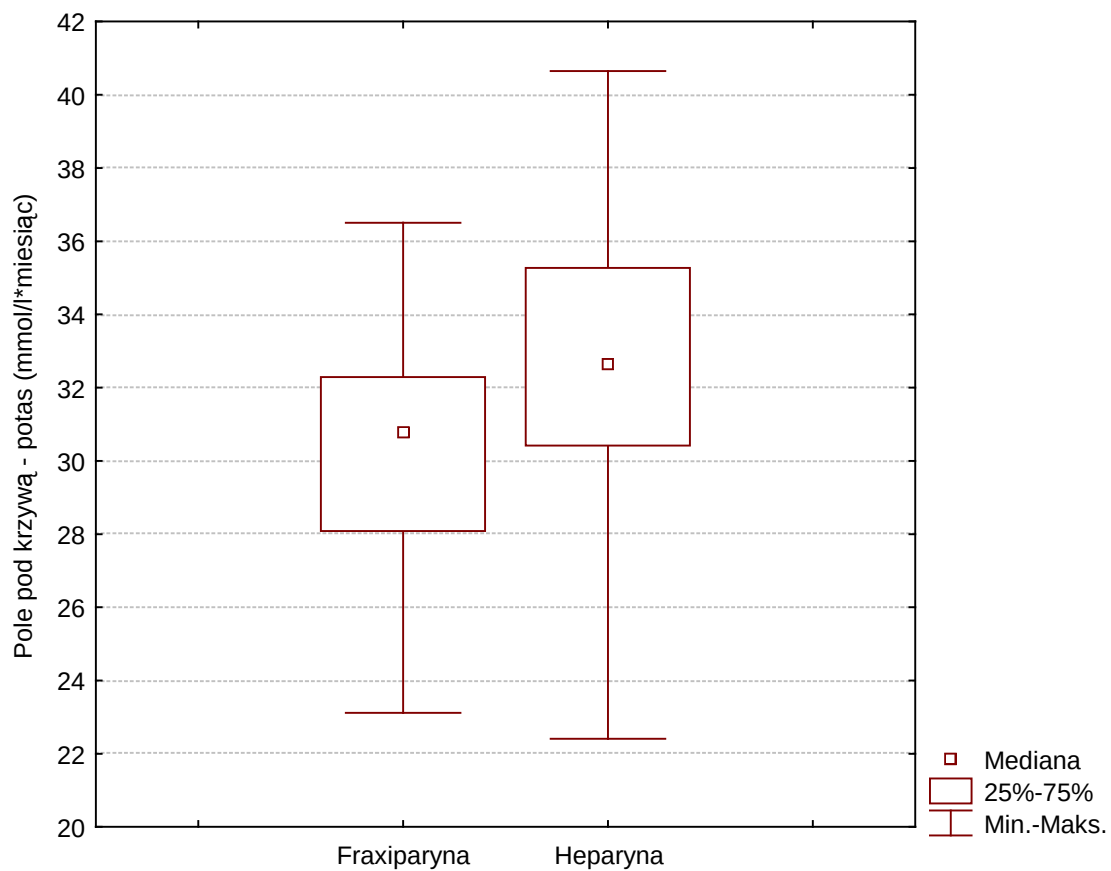


Rycina 12. Stężenia potasu podczas leczenia Fraxiparyną, w poszczególnych miesiącach, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

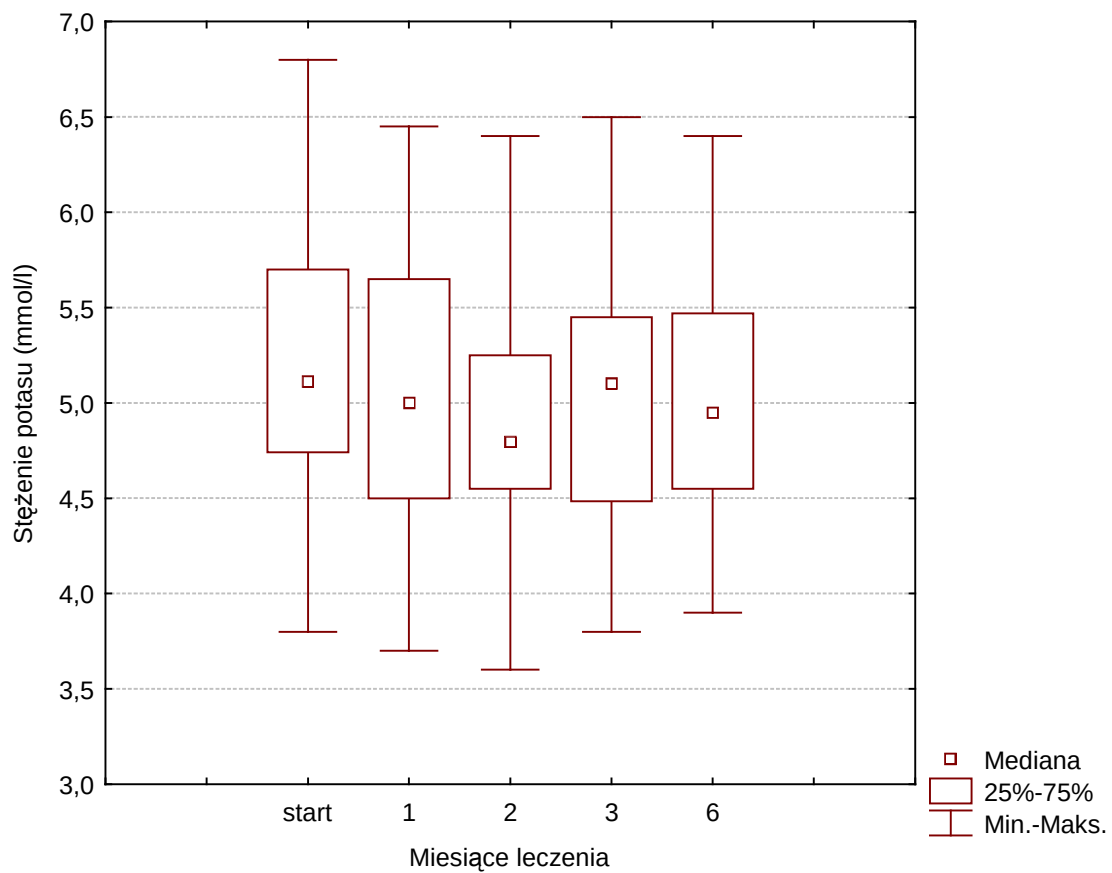
W grupie Fraxiparyna - Heparyna, zawartość potasu w czasie obserwacji, wyznaczona z pola powierzchni pod krzywą, będącą funkcją w czasie stężeń potasu: w momencie rozpoczęcia podawania danego leku, oraz po 1, 2, 3, oraz 6 miesiącu jego stosowania, znamienne statystycznie wzrosła po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxona $p < 0,01$) (ryc. 13).

Podczas leczenia Fraxiparyną w tej grupie chorych, stężenia potasu nie zmieniały się znamienne (ANOVA Friedmana $p = \text{NS}$) (ryc. 14).

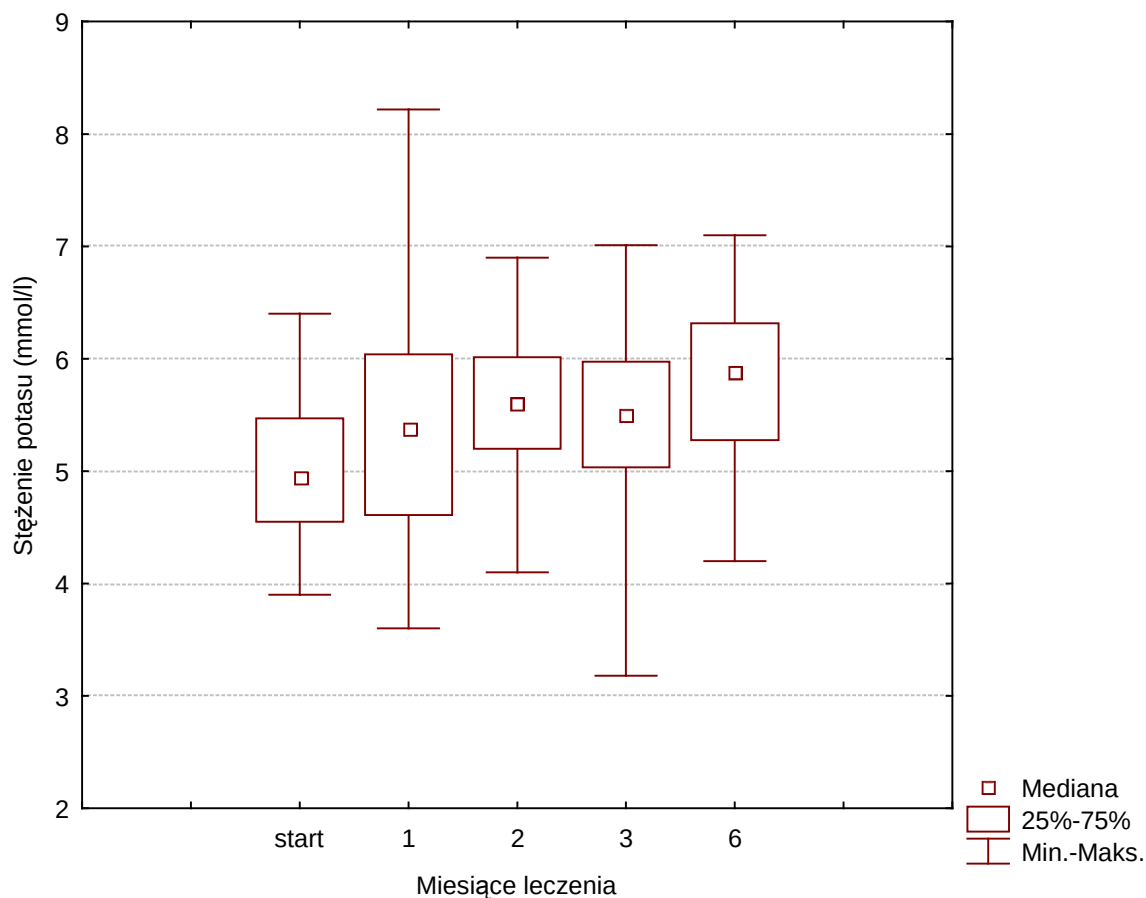
Podczas leczenia heparyną standardową, w tej grupie chorych, stężenia potasu uległy zwiększeniu, a wzrost ten (w stosunku do wartości wyjściowej) był znamieny statystycznie w pierwszym ($p < 0,001$), drugim ($p < 0,0001$), trzecim ($p < 0,005$) i w szóstym ($p < 0,0001$) miesiącu obserwacji (test Wilcoxona) (ryc. 15).



Rycina 13. Pole powierzchni pod krzywą, opisujące zawartość potasu w czasie stosowania Fraxiparyny oraz heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

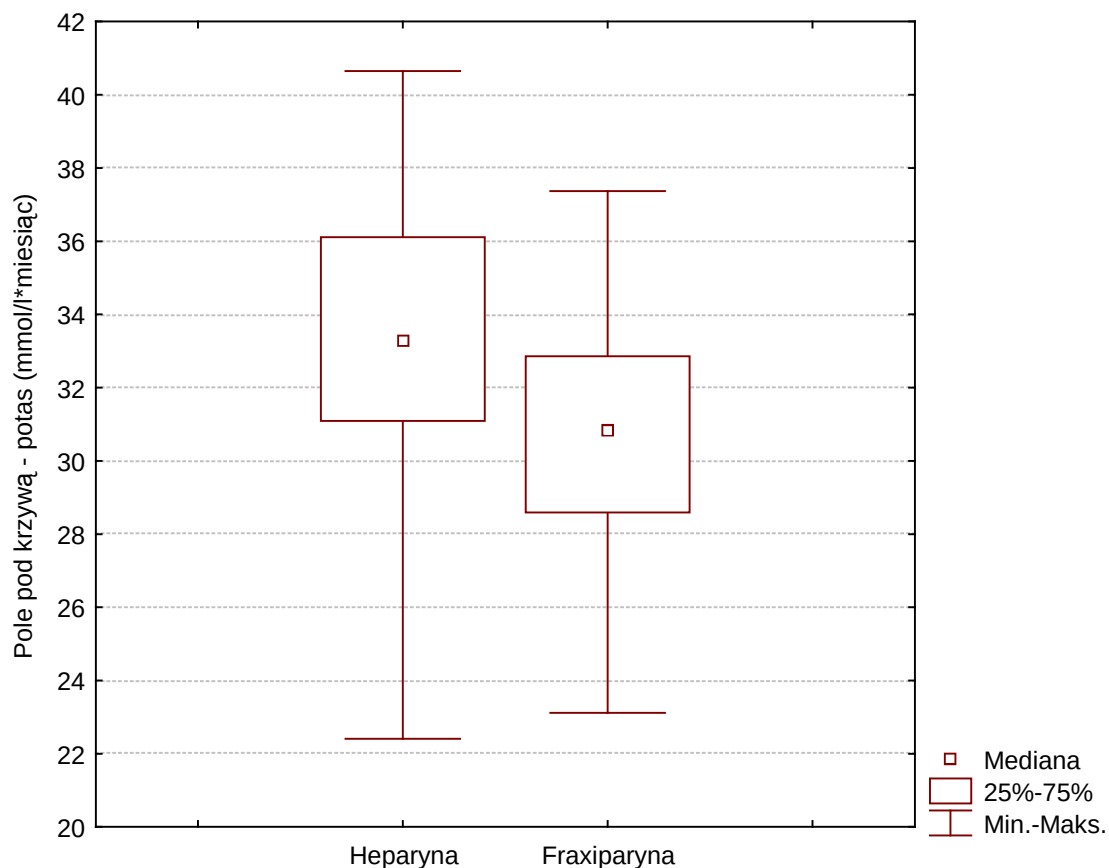


Rycina 14. Stężenia potasu w kolejnych miesiącach podczas leczenia Fraxiparyną, w grupie Fraxiparyna - Heparyna.



Rycina 15. Stężenia potasu, w kolejnych miesiącach podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną, w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono że, zawartość potasu w surowicy, określana w mmol/l/czas stosowania danego leku, a wyznaczona z pola powierzchni pod krzywą, podczas leczenia Fraxiparyną była znamienne statystycznie mniejsza niż podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p < 0,00001$ w teście Manna - Whitney'a) (ryc. 16).

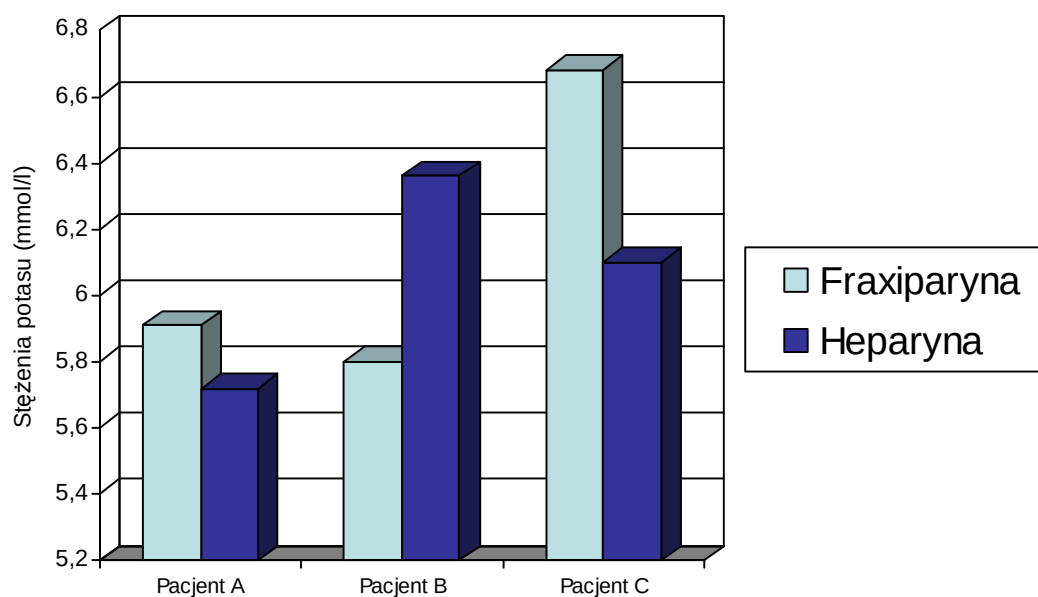


Rycina 16. Pole powierzchni pod krzywą opisujące zawartość potasu w czasie stosowania heparyny niefrakcjonowanej oraz Fraxiparyny, dla całej badanej populacji.

Odsetek chorych, z hiperkalemią ($K \geq 6$ mmol/l) w całej badanej populacji wynosił 20,3%, największy wśród chorych otrzymujących heparynę niefrakcjonowaną, zarówno w grupie Heparyna - Fraxiparyna jak i w grupie Fraxiparyna - Heparyna, i wynosił 24,3%, najniższy wśród chorych otrzymujących Fraxiparynę, nie leczonych wcześniej heparyną niefrakcjonowaną - 11,8% (tab. IX).

Tabela IX. Odsetek chorych ze stężeniem K $\geq$ 6 mmol/l w poszczególnych grupach.

Grupa	Antykoagulacja	K $\geq$ 6mmol/l (% chorych)
Fraxiparyna - Heparyna	Fraxiparyna	11,8
	Heparyna	24,3
Heparyna -Fraxiparyna	Fraxiparyna	20,8
	Heparyna	24,3
Cała badana populacja	Fraxiparyna	16,3
	Heparyna	24,3



Rycina 17. Średnie przeddializacyjne stężenia potasu, podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną i Fraxiparyną, w grupie trzech chorych po obustronnej nefrektomii.

Tabela X. Charakterystyka chorych po obustronnej nefrektomii, z egzogenną suplementacją mineralokortykoidów.

Pacjent	Masa ciała pacjenta	Dawka fluorokortisonu	Grupa
Pacjent A	70 kg	100 ug/dobę	Heparyna - Fraxiparyna
Pacjent B	69 kg	100 ug/dobę	Heparyna - Fraxiparyna
Pacjent C	41 kg	100 ug/dobę	Fraxiparyna - Heparyna

U chorej otrzymującej najwyższą dawkę (mg/kgmc) fluorocortisonu (pacjent C) uzyskano najwyższe bezwzględne jak i względne wartości przeddializacyjnych stężeń potasu (tab. X, ryc. 17).

Tabela XI. Średnie przeddializacyjne stężenia potasu wśród chorych z cukrzycą, podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną i Fraxiparyną.

Grupa	Heparyna	Fraxiparyna
Heparyna – Fraxiparyna	5,45 mmol/l	5,38 mmol/l
Fraxiparyna – Heparyna	4,91 mmol/l	4,77 mmol/l

4.3. ANALIZA WARTOŚCI MORFOLOGII:

4.3.1. HEMOGLOBINA.

Najniższe wartości hemoglobiny (5,5 g/dl) zanotowano w grupie Fraxiparyna - Heparyna w okresie antykoagulacji Fraxiparyną, po 6 miesiącach obserwacji, u chorego ze zwyrodnieniem wielotorbielowatym nerek, u którego obserwowano samoistne pęknięcie torbieli w nerce, wymagające przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych, leczone zachowawczo. W pozostałych miesiącach, u tego chorego, wartości morfologii były stabilne i mieściły się w zakresie norm laboratoryjnych. Parametry krzepnięcia (APTT, protrombina), jak i kliniczne monitorowanie chorego (czas ucisku miejsc wkłucia igieł dializacyjnych, skłonność do podskórnych wybroczyn) w tym okresie, nie wykazywały zmian do stanu z poprzednich miesięcy. Najwyższe wartości hemoglobiny (15,2 g/dl) zaobserwowano w tej samej grupie, po 3 miesiącach stosowania heparyny niefrakcjonowanej, u chorej otrzymującej w poprzedzającym miesiącu erytropoetynę w dawce 145 jm/kgmc/tyg.

Tabela XII. Wartości dla hemoglobiny w grupie Heparyna – Fraxiparyna.

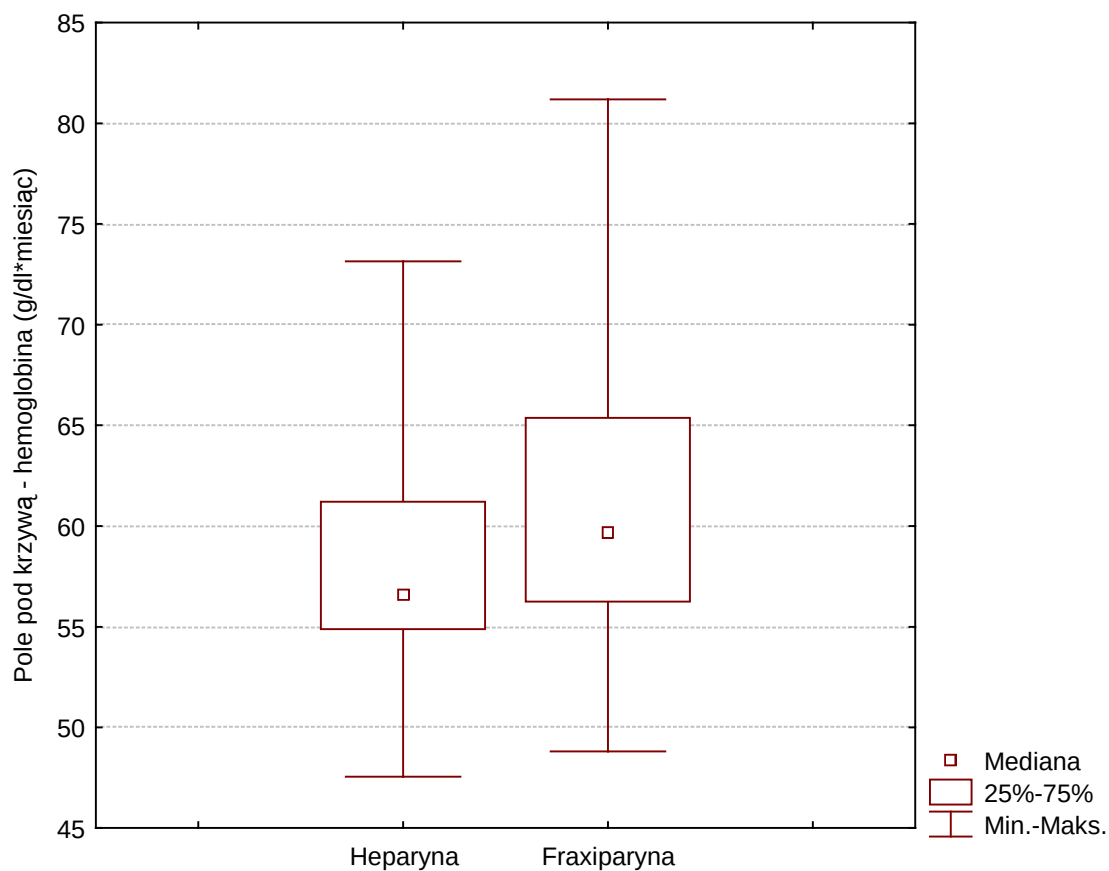
Hemoglobina g/dl	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	10,00	7,70	11,30	3,60	2,50
mies. 1	9,75	7,00	11,80	4,80	2,85
mies. 2	9,30	6,90	12,40	5,50	1,55
mies. 3	9,85	7,20	13,40	6,20	1,75
mies. 6	9,50	6,90	12,50	5,60	1,90
Pole pod krzywą g/dl*mies.	56,63	47,55	73,15	25,60	6,33
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	9,50	6,90	12,50	5,60	1,90
mies. 1	9,80	6,60	14,30	7,70	2,45
mies. 2	10,10	7,60	13,40	5,80	2,00
mies. 3	9,95	6,70	15,00	8,30	2,15
mies. 6	10,50	7,70	14,30	6,60	2,55
Pole pod krzywą g/dl*mies.	59,70	48,80	81,20	32,40	9,13

Tabela XIII. Wartości dla hemoglobiny w grupie Fraxiparyna – Heparyna.

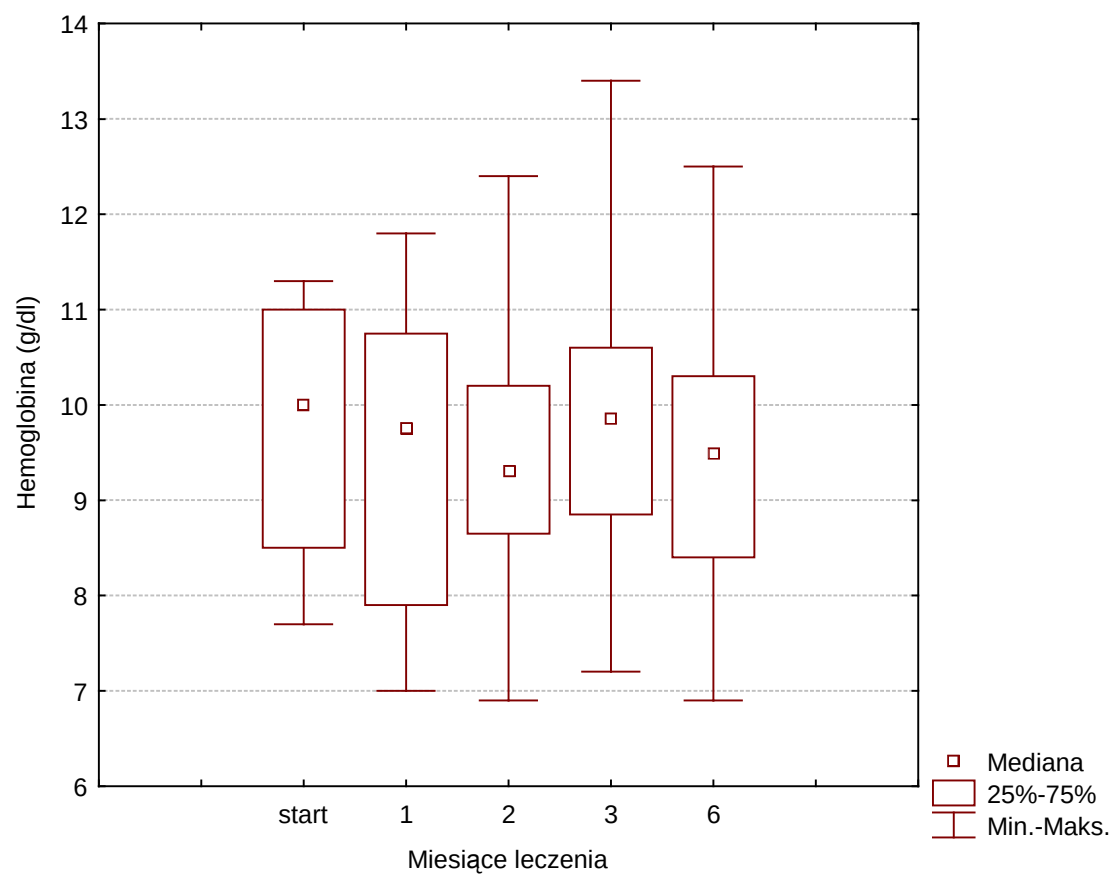
Hemoglobina g/dl	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwrt.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	10,50	8,00	12,60	4,60	1,15
mies. 1	10,65	7,10	12,80	5,70	2,10
mies. 2	10,40	7,30	10,10	2,80	1,85
mies. 3	10,25	7,00	12,10	5,10	1,45
mies. 6	10,65	5,50	13,40	7,90	2,05
Pole pod krzywą g/dl*mies.	62,75	50,70	71,00	20,30	6,65
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	10,65	5,50	13,40	7,90	2,05
mies. 1	10,35	7,20	14,70	7,50	1,70
mies. 2	10,15	5,60	14,40	8,80	1,90
mies. 3	10,70	7,20	15,20	8,00	2,10
mies. 6	10,65	8,00	13,00	5,00	1,70
Pole pod krzywą g/dl*mies.	62,83	31,40	81,10	49,70	6,07

W grupie Heparyna - Fraxiparyna, zawartość hemoglobiny określona g/dl/6mies., opisana polem powierzchni pod krzywą, będącą funkcją w czasie stężeń hemoglobiny: w momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania danego leku, znamienne statystycznie wzrosła po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcozona $p < 0,05$) (ryc. 18). Dawkowanie erytropoetyny (U/kgmc/tyg) w tej grupie, uległo znamienne statystycznie zmniejszeniu, po zmianie antykoagulacji z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (tab. XXIX, ryc. 36).

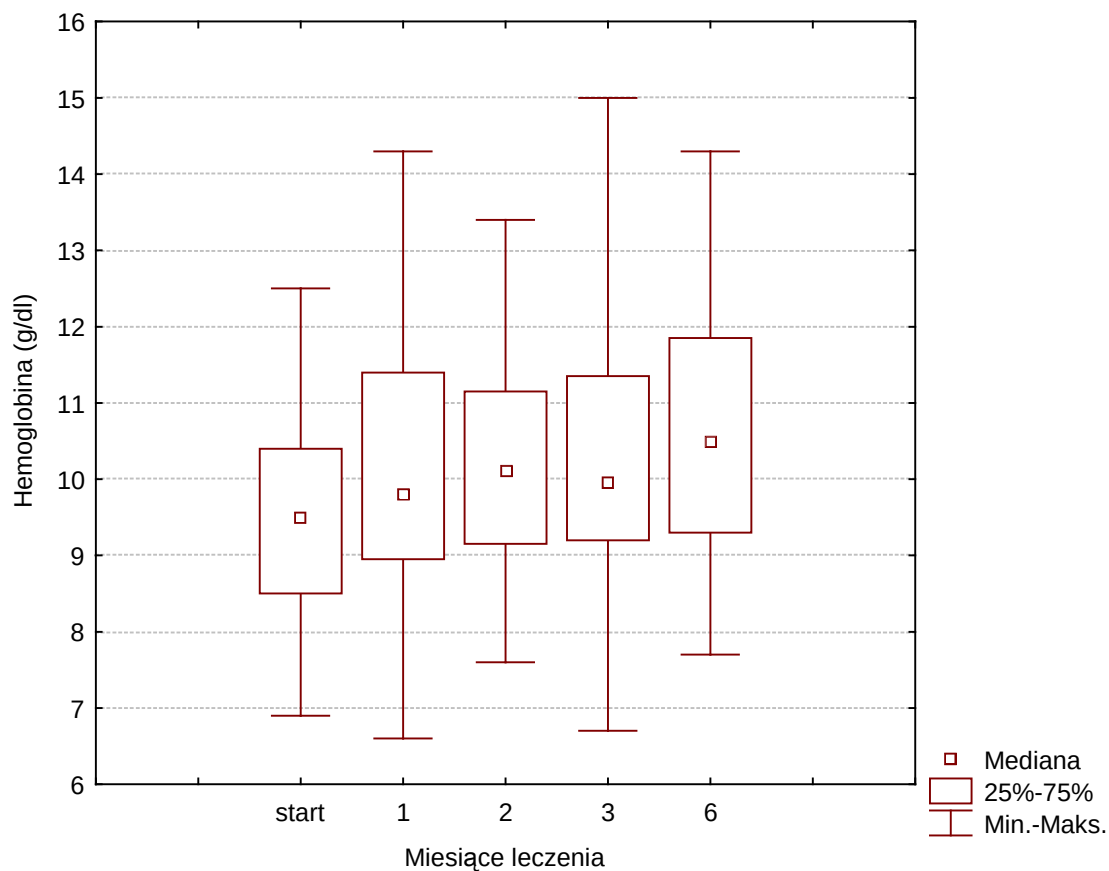
Podczas leczenia heparyną, w tej grupie, stężenia hemoglobiny nie zmieniały się znacząco w stosunku do wartości początkowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$) (ryc. 19). Podczas leczenia Fraxiparyną stężenia hemoglobiny uległy zwiększeniu, a wzrost ten (w stosunku do wartości wyjściowej) był znaczący statystycznie w drugim ($p<0,02$), trzecim ($p<0,05$) i w szóstym ($p<0,01$) miesiącu obserwacji (test Wilcoxona) (ryc. 20). Dawkowanie erytropoetyny pozostawało stałe w kolejnych miesiącach antykoagulacji danym lekiem.



Rycina 18. Zawartość hemoglobiny w czasie stosowania heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny w grupie Heparyna - Fraxiparyna, wyznaczone z pola powierzchni pod krzywą.



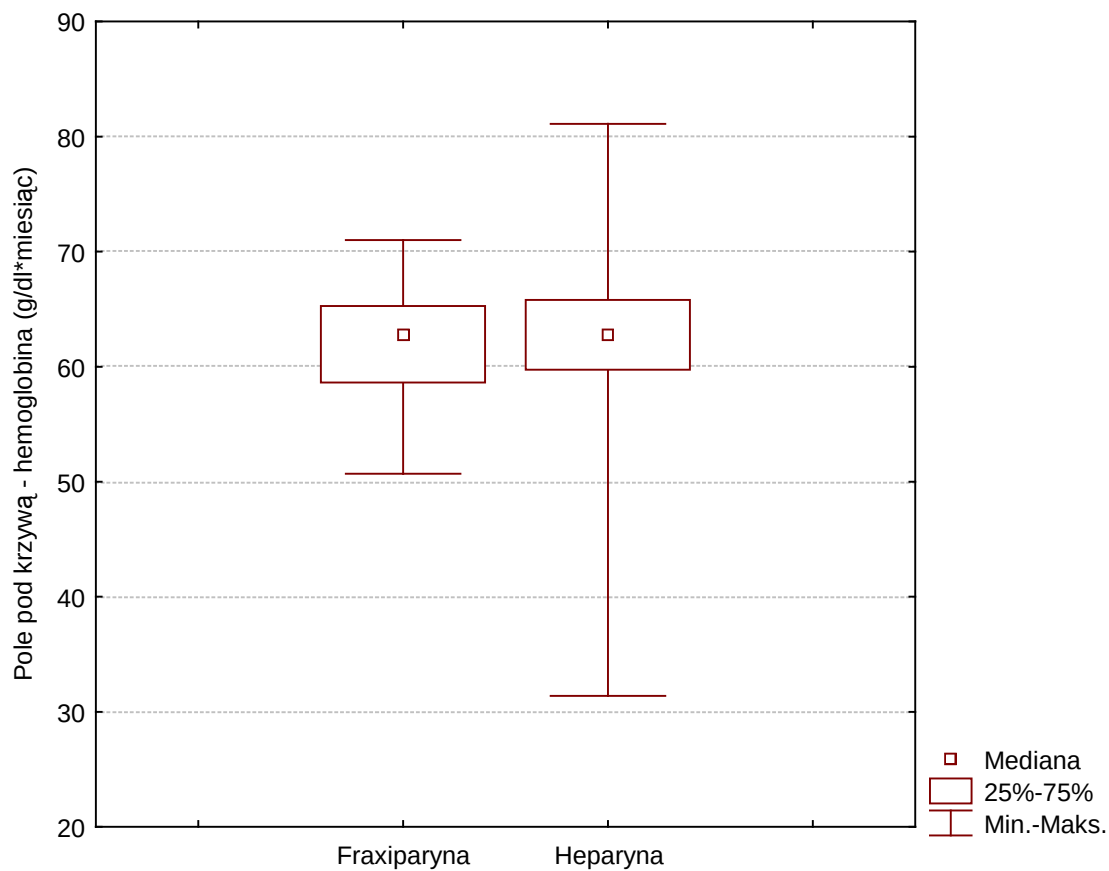
Rycina 19. Stężenia hemoglobiny, podczas kolejnych miesięcy leczenia heparyną niefrakcjonowaną, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.



Rycina 20. Stężenia hemoglobiny podczas kolejnych miesięcy leczenia Fraxiparyną, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna zawartość hemoglobiny określona g/dl/6mies., opisana polem powierzchni pod krzywą, będącą funkcją w czasie stężeń hemoglobiny: w momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania danego leku, nie zmieniła się statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcozona $p=NS$) (ryc. 21).

Zarówno podczas leczenia Fraxiparyną jak i heparyną niefrakcjonowaną w tej grupie, stężenia hemoglobiny nie zmieniły się statystycznie w stosunku do wartości wyjściowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$). Dawkowanie erytropoetyny (U/kg mc/tyg) w tej grupie chorych nie uległo statystycznie różnicy, po zmianie antykoagulacji (tab. XXX, ryc. 37), ani w kolejnych miesiącach stosowania danego leku.



Rycina 21. Zawartość hemoglobiny w okresie leczenia Fraxiparyną oraz heparyną niefrakcjonowaną, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, podczas obserwacji, wyznaczana z pola powierzchni pod krzywą.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono, że zawartość hemoglobiny określona w g/dl/czas stosowania danego leku, a obliczana z pola powierzchni pod krzywą, podczas leczenia Fraxiparyną, nie różniła się statystycznie w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p=NS$ w teście Manna - Whitney'a).

4.3.2. HEMATOKRYT:

Najniższą wartość hematokrytu (17,8%) zanotowano w grupie Fraxiparyna - Heparyna, u chorej z cukrzycą, po 2 miesiącach stosowania heparyny standardowej. Związana była z krwawieniem z owrzodzenia żołądka (potwierdzone w gastrokopii), które wymagało przetoczenia masy erytrocytarnej, ustąpiło po leczeniu zachowawczym, i korelowało z niskimi, aczkolwiek nie najniższymi (5,5 g/dl) wartościami hemoglobiny (5,6 g/dl). Najwyższe wartości hematokrytu (45,8%) zanotowano w tej samej grupie, po 3 miesiącach stosowania heparyny niefrakcjonowanej i tutaj istnieje bezpośrednia korelacja z najwyższymi stężeniami hemoglobiny (15,2 g/dl), a wynikają one z odpowiedzi na wysokie dawki erytropoetyny w poprzedzających miesiącach.

Tabela XIV. Wartości dla hematokrytu w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

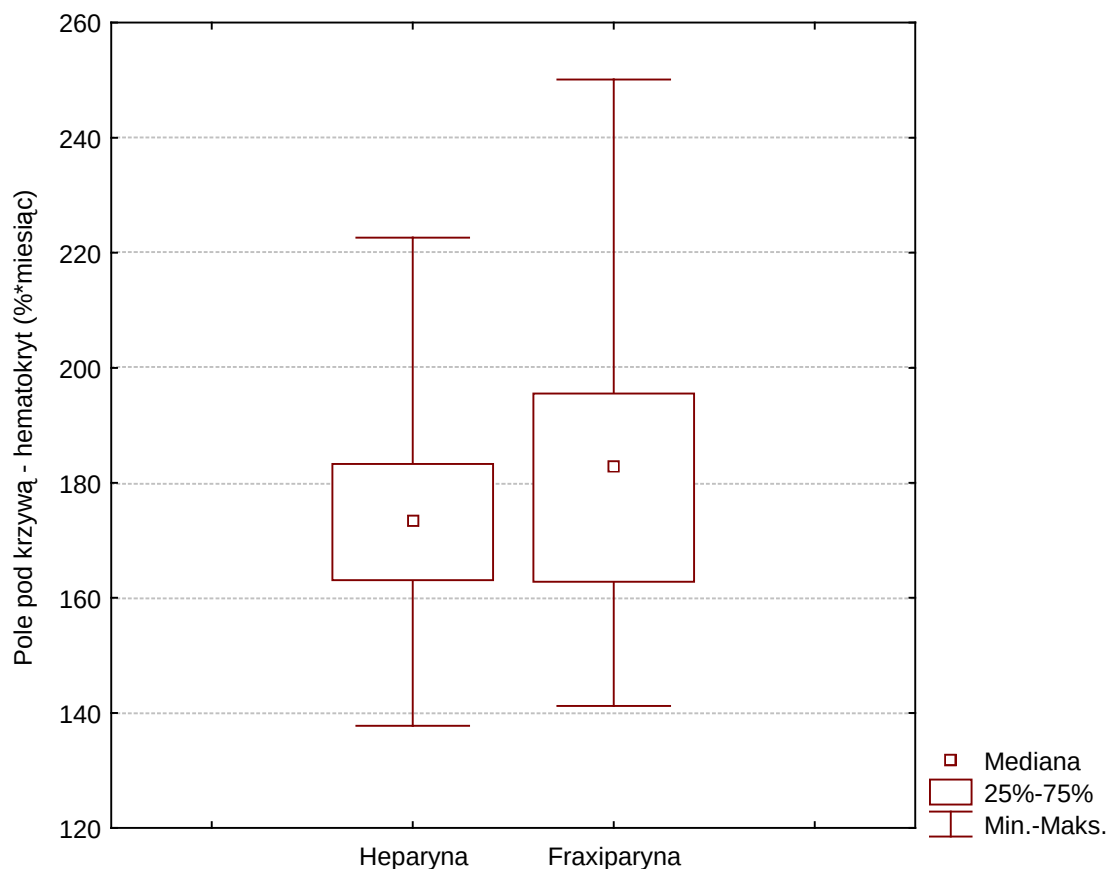
Hematokryt %	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	30,70	22,20	35,00	12,80	7,30
mies. 1	29,40	20,50	35,30	14,80	8,50
mies. 2	28,25	20,20	38,10	17,90	6,20
mies. 3	30,20	21,10	40,20	19,10	4,60
mies. 6	28,70	19,10	37,60	18,50	7,85
pole pod krzywą %*mies.	173,45	137,75	222,65	84,90	20,17
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	28,95	19,10	37,60	18,50	7,45
mies. 1	30,60	18,70	42,20	23,50	7,85
mies. 2	31,25	21,50	42,70	21,20	7,90
mies. 3	30,65	21,60	44,30	22,70	7,95
mies. 6	31,00	22,30	44,00	21,70	7,85
pole pod krzywą %*mies.	182,78	141,20	250,15	108,95	32,75

Tabela XV. Wartości dla hematokrytu w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Hematokryt %	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwart.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	31,25	24,00	39,80	15,80	2,45
mies. 1	31,70	21,60	40,00	18,40	5,80
mies. 2	32,10	21,40	39,90	18,50	4,15
mies. 3	32,05	22,10	38,60	16,50	4,90
mies. 6	32,25	17,90	45,00	27,10	4,95
pole pod krzywą %*mies.	191,05	145,35	222,90	77,55	20,80
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	32,25	17,90	45,00	27,10	4,95
mies. 1	32,20	19,00	44,60	25,60	6,50
mies. 2	31,50	17,80	43,40	25,60	5,65
mies. 3	33,10	23,00	45,80	22,80	5,90
mies. 6	32,45	24,70	41,00	16,30	5,25
pole pod krzywą %*mies.	193,50	141,05	244,25	103,20	18,90

W grupie Heparyna - Fraxiparyna poziom hematokrytu, określany polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie średnich wartości hematokrytu: w momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, oraz 6 miesiącu stosowania danego leku, nie zmienił się znamienne statystycznie, po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxona $p=0,056$) (ryc. 22).

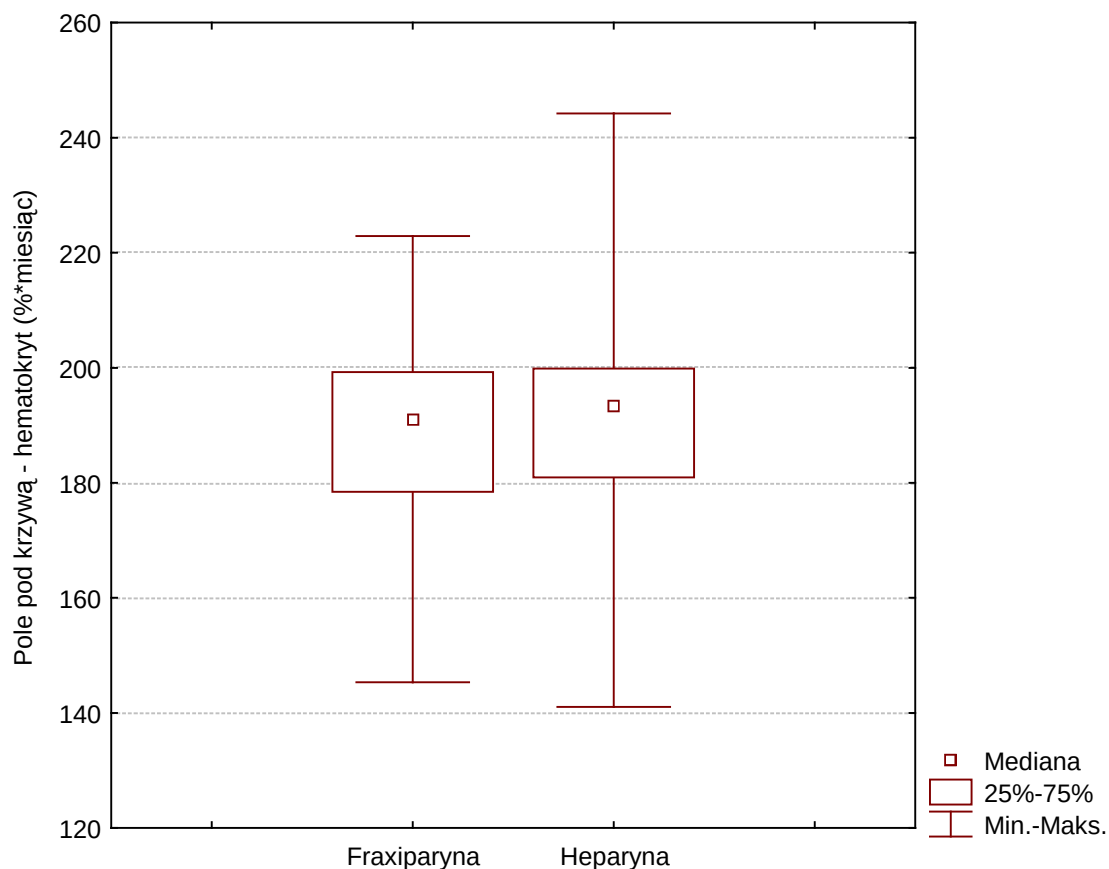
Zarówno podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną jak i Fraxiparyną w tej grupie wartości hematokrytu w kolejnych miesiącach nie zmieniały się znacząco (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 22. Pole powierzchni pod krzywą, opisujące poziom hematokrytu w czasie stosowania heparyny niefrakcjonowanej oraz Fraxiparyny, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna poziom hematokrytu, określany polem powierzchni pod krzywą opisaną jako funkcja w czasie średnich wartości hematokrytu: w momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, oraz 6 miesiącu stosowania danego leku, nie zmienił się znacząco statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxon $p=NS$) (ryc. 23).

Zarówno podczas leczenia Fraxiparyną jak i heparyną niefrakcjonowaną, w tej grupie wartości hematokrytu w kolejnych miesiącach nie zmieniały się znacząco (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 23. Pole powierzchni pod krzywą, opisujące poziom hematokrytu w czasie stosowania Fraxiparyny oraz heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono, że poziom hematokrytu określany polem powierzchni pod krzywą, podczas leczenia Fraxiparyną nie różnił się znacząco statystycznie w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p=NS$ w teście Manna - Whitney'a).

4.3.3. ERYTROCYTY.

Najniższą liczbę erytrocytów ($1,9 \text{ mln/mm}^3$) zanotowano u chorego po obustronnej nefrektomii z powodu raka jasnokomórkowego, w grupie Heparyna - Fraxiparyna, po 6 miesiącach stosowania heparyny niefrakcjonowanej. Nie była związana z żadnym uchwyconym klinicznie krwawieniem, a po przetoczeniu koncentratów krwinek czerwonych oraz zwiększeniu dawek erytropoetyny, wartości morfologii pozostawały u tego chorego stabilne. Odpowiada ona niskim (Ht - 19,1%, Hb - 6,9 g/dl), ale nie najniższym wartościom hemoglobiny i hematokrytu.

Najwyższą liczbę erytrocytów/ mm^3 ($5,93 \text{ ml/mm}^3$) zanotowano u chorej z nieznaną przyczyną niewydolności nerek, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, po 6 miesiącach stosowania heparyny, ze stabilnym dawkowaniem erytropoetyny, bez dożylnej suplementacji żelaza. Nie odpowiada ona najwyższym wartościom hemoglobiny i hematokrytu.

Tabela XVI. Wartości erytrocytów w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

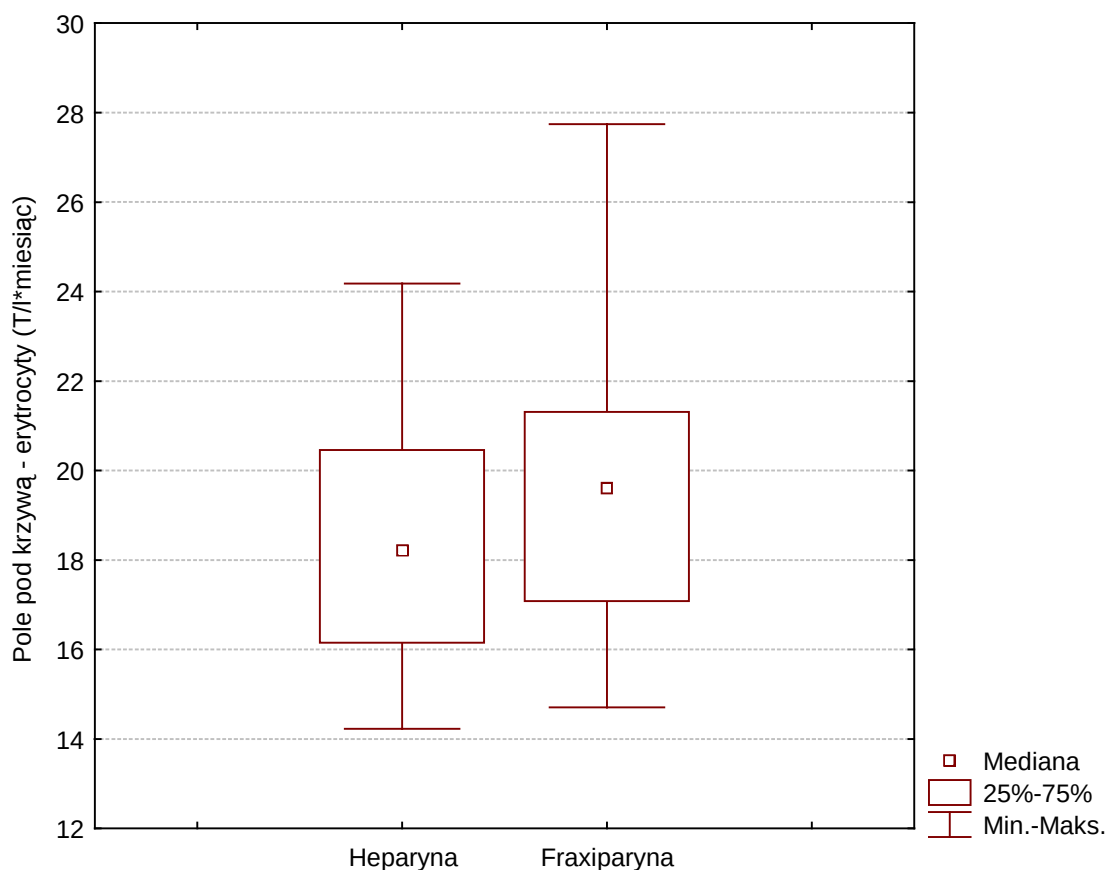
Erytrocyty T/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	3,25	2,30	3,95	1,65	0,96
mies. 1	3,19	2,01	5,85	3,84	0,79
mies. 2	3,02	2,08	4,02	1,94	0,85
mies. 3	3,12	2,20	4,24	2,04	0,83
mies. 6	2,88	1,90	4,67	2,77	0,72
pole pod krzywą T/l*mies.	18,21	14,23	24,18	9,95	4,31
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	2,89	1,90	4,67	2,77	0,72
mies. 1	3,15	2,10	5,18	3,08	0,95
mies. 2	3,35	2,33	4,66	2,33	0,87
mies. 3	3,19	2,23	4,88	2,65	0,94
mies. 6	3,44	2,45	4,66	2,21	0,94
pole pod krzywą T/l*mies.	19,63	14,71	27,75	13,04	4,23

Tabela XVII. Wartości erytrocytów w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Erytrocyty T/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	3,50	2,72	4,40	1,68	0,46
mies. 1	3,56	2,44	4,80	2,36	0,59
mies. 2	3,49	2,09	4,60	2,51	0,56
mies. 3	3,47	2,31	4,45	2,14	0,54
mies. 6	3,44	2,03	4,90	2,87	0,60
pole pod krzywą T/l*mies.	20,52	16,38	25,71	9,33	1,55
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	3,44	2,03	4,90	2,87	0,60
mies. 1	3,37	2,34	4,73	2,39	0,59
mies. 2	3,30	1,86	4,86	3,00	0,72
mies. 3	3,39	2,36	5,67	3,31	0,91
mies. 6	3,41	2,65	5,93	3,28	0,77
pole pod krzywą T/l*mies.	20,44	16,15	30,81	24,66	3,20

W grupie Heparyna - Fraxiparyna liczba erytrocytów/mm³ w badanym okresie, określona polem pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie liczby erytrocytów/mm³ surowicy: w momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, oraz 6 miesiącu stosowania leku, nie zmieniła się znamienne statystycznie po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxona p=NS) (rys. 24).

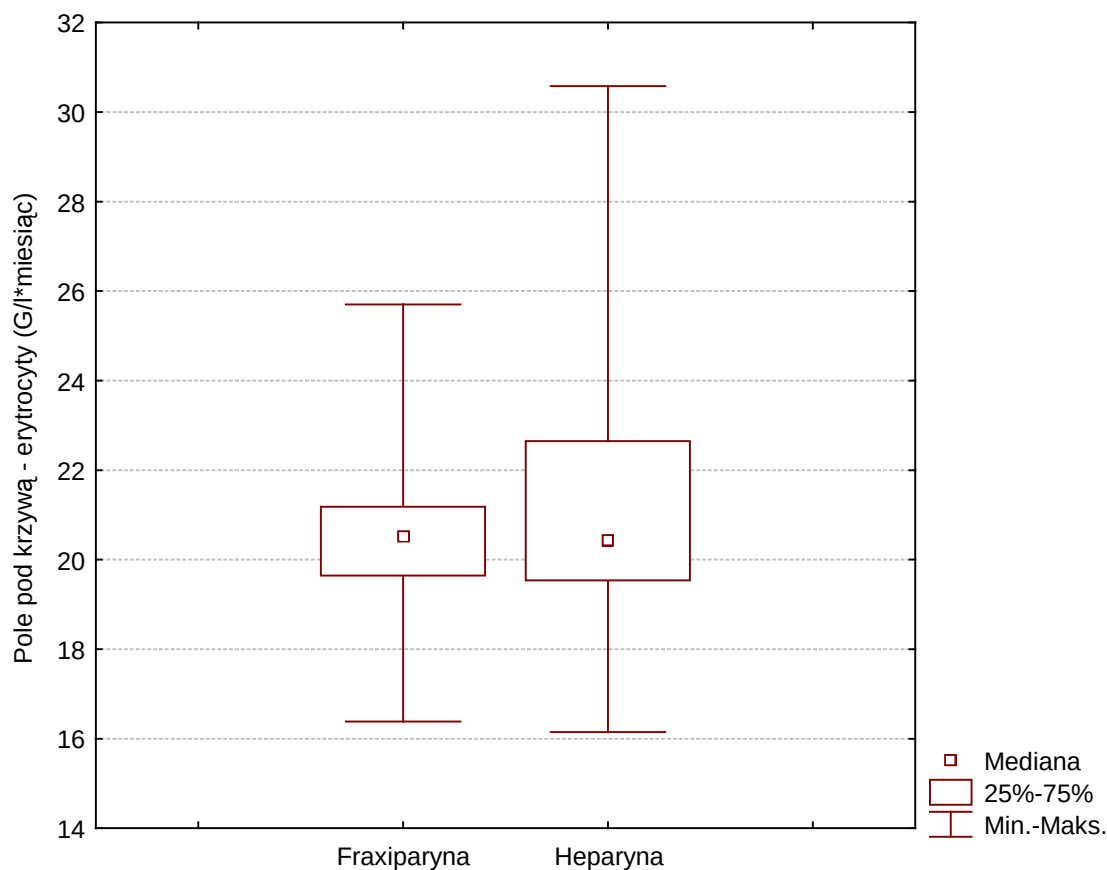
Zarówno podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną jak i Fraxiparyną, w tej grupie, liczba erytrocytów/mm³ surowicy nie zmieniała się znamienne w stosunku do wartości wyjściowej, w kolejnych miesiącach obserwacji (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 24. Pole powierzchni pod krzywą, opisujące liczbę erytrocytów w czasie stosowania heparyny niefrakcjonowanej oraz Fraxiparyny, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna liczba erytrocytów/mm³ w badanym okresie, określona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie liczby erytrocytów/mm³ surowicy w: momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, oraz 6 miesiącu stosowania leku, nie zmieniała się statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxona $p=NS$) (rys. 25).

Zarówno podczas leczenia Fraxiparyną jak i heparyną standardową, w tej grupie, liczba erytrocytów/mm³ surowicy nie zmieniała się znamienne w poszczególnych miesiącach obserwacji, w stosunku do wartości wyjściowej (ANOVA Friedmana p=NS).



Rycina 25. Pole powierzchni pod krzywą, opisujące liczbę erytrocytów w czasie stosowania Fraxiparyny oraz heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono, że liczba erytrocytów/mm³ surowicy w czasie stosowania danego leku, określona polem powierzchni pod krzywą, podczas leczenia Fraxiparyną nie różniły się statystycznie w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną (p=NS w teście Manna - Whitney'a).

4.4. ANALIZA GOSPODARKI WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ:

4.4.1. WAPŃ CAŁKOWITY.

Najwyższe stężenie wapnia (4,06 mmol/l) zanotowano w grupie Fraxiparyna - Heparyna, u 67 letniej chorej, leczonej hemodializami od 4 miesięcy z powodu schyłkowej niewydolności nerek o nieznanej etiologii (dgn: nephrocirrhosis), podczas antykoagulacji Fraxiparyną po 1 miesiącu obserwacji, przy prawidłowym stężeniu fosforanów (1,31 mmol/l) i fosfatazy alkalicznej (121 U/l) oraz podwyższonym stężeniu wapnia zjonizowanego (1,8 mmol/l). Pomimo zalecenia odstawienia preparatów wapnia, w następnym miesiącu zanotowano u tej chorej stężenie wapnia 3,09 mmol/l, a dopiero w kolejnych miesiącach wartości tego jonu mieściły się w zakresie norm laboratoryjnych.

Najniższe stężenie wapnia (1,08 mmol/l) zanotowano podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną, po 3 miesiącach obserwacji, w grupie Heparyna - Fraxiparyna, u 52 letniej chorej, od 13 miesięcy leczonej hemodializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek o nieznanej etiologii (dgn: nephrocirrhosis). Towarzyszyło mu wysokie stężenie fosforanów (2,57 mmol/l), prawidłowe stężenie wapnia zjonizowanego (0,8 mmol/l) i fosfatazy alkalicznej (195 U/l) w surowicy. W kolejnych miesiącach, pomimo utrzymujących się wysokich wartości fosforanów, stężenia wapnia wynosiły powyżej 2 mmol/l i mieściły się w zakresach normy laboratoryjnej.

Tabela XVIII. Wartości wapnia w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

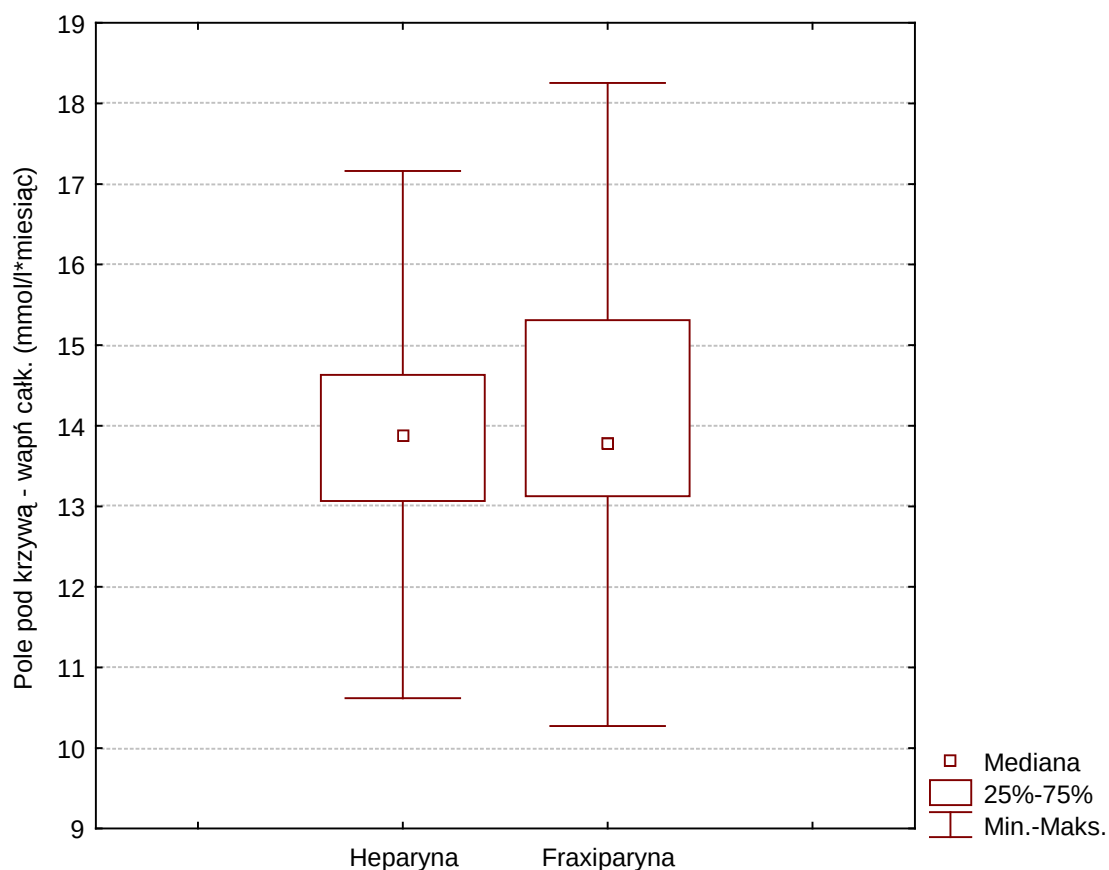
Wapń całk. mmol/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	2,34	1,89	2,80	0,91	0,23
mies. 1	2,31	1,86	2,90	1,04	0,21
mies. 2	2,38	1,85	2,80	0,95	0,33
mies. 3	2,26	1,08	2,96	1,88	0,39
mies. 6	2,32	1,84	2,99	1,15	0,31
Pole pod krzywą mmol/l*mies.	13,88	10,62	17,16	6,54	1,57
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	2,32	1,84	2,99	1,15	0,31
mies. 1	2,32	1,80	3,04	1,24	0,31
mies. 2	2,34	1,55	3,08	1,53	0,44
mies. 3	2,25	1,50	3,72	2,22	0,25
mies. 6	2,35	1,67	3,73	2,06	0,41
Pole pod krzywą mmol/l*mies.	13,78	10,28	18,25	7,97	2,19

Tabela XIX. Wartości wapnia w grupie Fraxiparyna – Heparyna.

Wapń całk. mmol/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	2,38	1,77	2,81	1,04	0,30
mies. 1	2,32	1,65	4,06	2,41	0,44
mies. 2	2,27	1,46	3,09	1,63	0,32
mies. 3	2,27	1,55	2,58	1,03	0,29
mies. 6	2,29	1,93	2,90	0,97	0,47
pole pod krzywą mmol/l*mies	13,75	9,99	16,14	6,15	1,80
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	2,29	1,93	2,90	0,97	0,47
mies. 1	2,28	1,83	2,92	1,09	0,25
mies. 2	2,30	1,98	2,68	0,70	0,35
mies. 3	2,34	1,68	2,96	1,28	0,36
mies. 6	2,27	1,21	3,16	1,95	0,42
pole pod krzywą mmol/l*mies	13,70	11,06	16,62	5,57	1,74

W grupie Heparyna - Fraxiparyna, zawartość wapnia całkowitego w surowicy (mmol/l/czas leczenia danym lekiem) określona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie stężenia wapnia całkowitego: w momencie rozpoczęcia, oraz po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania leku, nie zmieniła się znamienne statystycznie po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxona $p=NS$) (ryc. 26).

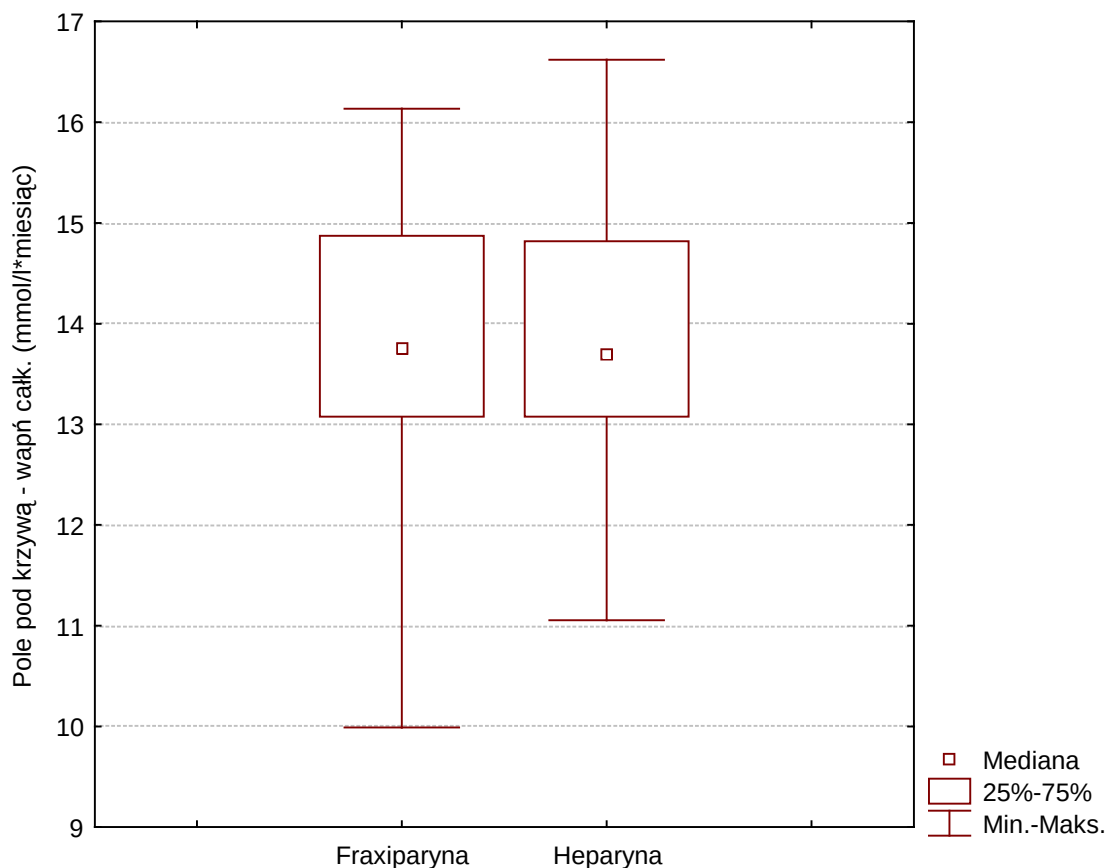
Zarówno podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną jak i Fraxiparyną, w tej grupie, stężenia wapnia całkowitego (mmol/l) w kolejnych miesiącach, nie zmieniały się znacząco w stosunku do wartości wyjściowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 26. Zawartość wapnia całkowitego dla heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, w grupie Heparina - Fraxiparyna, opisana polem powierzchni pod krzywą.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna, zawartość wapnia całkowitego w surowicy (mmol/l/czas leczenia danym lekiem) określona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie stężenia wapnia całkowitego: w momencie rozpoczęcia, oraz po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania leku, nie zmieniła się statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxon $p=NS$) (ryc. 27).

Zarówno podczas leczenia Fraxiparyną jak i heparyną niefrakcjonowaną, w tej grupie, stężenia wapnia całkowitego (mmol/l), w kolejnych miesiącach, nie zmieniły się statystycznie w stosunku do wartości wyjściowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 27. Zawartość wapnia całkowitego, dla Fraxiparyny oraz heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, opisany polem powierzchni pod krzywą.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono że, pole pod krzywą dla poziomu wapnia całkowitego (mmol/l/czas stosowania danego leku) podczas leczenia Fraxiparyną nie różniło się statystycznie w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną (p=NS w teście Manna - Whitney'a).

4.4.2. WAPŃ ZJONIZOWANY.

Tabela XX. Wartości wapnia zjonizowanego w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

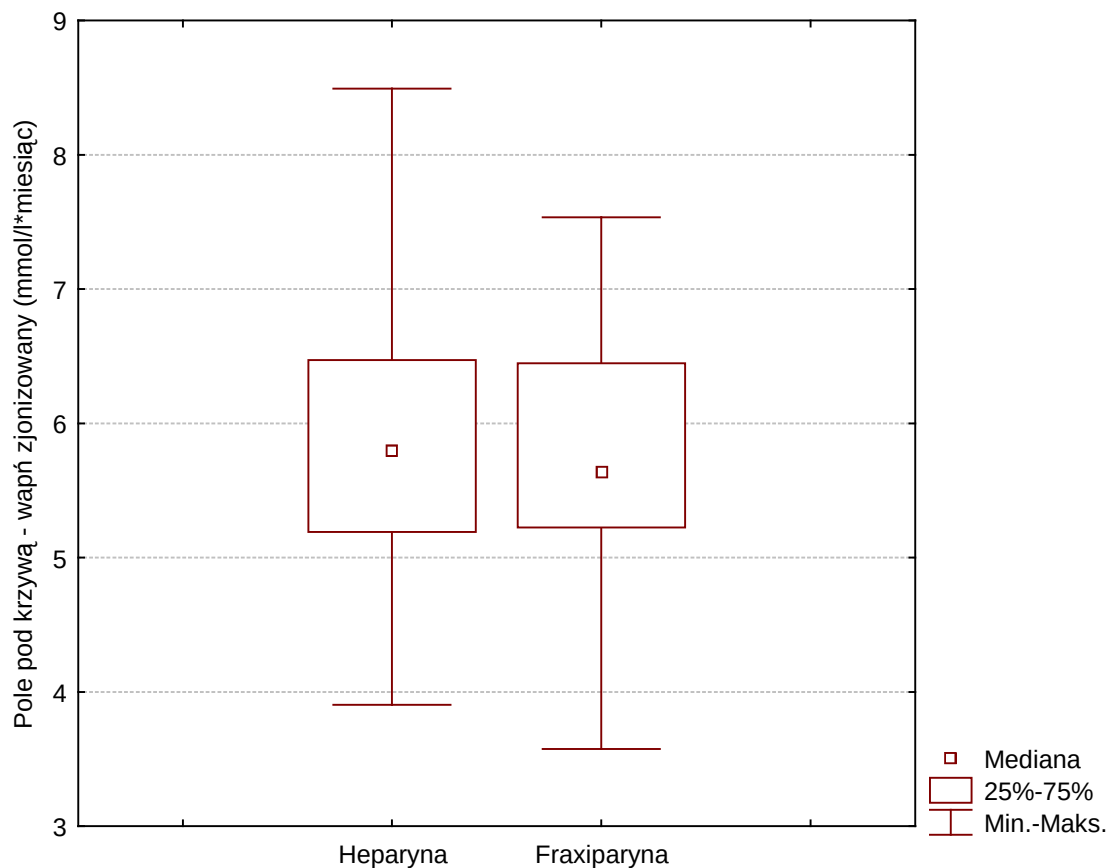
Wapń zjoniz. mmol/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwart.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	1,01	0,77	1,30	0,53	0,23
mies. 1	0,96	0,72	1,47	0,75	0,20
mies. 2	0,98	0,56	1,50	0,94	0,18
mies. 3	0,98	0,62	1,50	0,88	0,27
mies. 6	0,99	0,62	1,47	0,85	0,18
pole pod krzywą mmol/l*mies.	5,80	3,91	8,50	4,59	1,28
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	1,00	0,62	1,47	0,85	0,19
mies. 1	0,93	0,70	1,30	0,60	0,23
mies. 2	0,94	0,49	1,29	0,80	0,25
mies. 3	0,95	0,54	1,26	0,72	0,18
mies. 6	1,00	0,58	1,36	0,78	0,20
pole pod krzywą mmol/l*mies.	5,64	3,58	7,54	3,96	1,22

Tabela XXI. Wartości wapnia zjonizowanego w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Wapń zjoniz. mmol/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	1,01	0,80	1,35	0,55	0,11
mies. 1	1,00	0,70	1,80	1,10	0,25
mies. 2	0,94	0,72	1,32	0,60	0,25
mies. 3	0,98	0,55	1,21	0,66	0,22
mies. 6	1,01	0,60	1,30	0,70	0,26
pole pod krzywą mmol/l*mies.	6,06	4,28	7,21	2,93	1,23
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	1,01	0,60	1,30	0,70	0,26
mies. 1	0,98	0,65	1,40	0,75	0,27
mies. 2	0,92	0,65	1,16	0,51	0,18
mies. 3	1,00	0,65	1,40	0,75	0,27
mies. 6	0,99	0,55	1,54	0,99	0,26
pole pod krzywą mmol/l*mies.	5,93	4,21	7,15	2,94	1,15

W grupie Heparyna - Fraxiparyna zawartość wapnia zjonizowanego w surowicy (mmol/l/czas leczenia danym lekiem) określona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie stężenia wapnia całkowitego: w momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania leku, nie zmieniła się statystycznie po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxa $p=NS$) (ryc. 28).

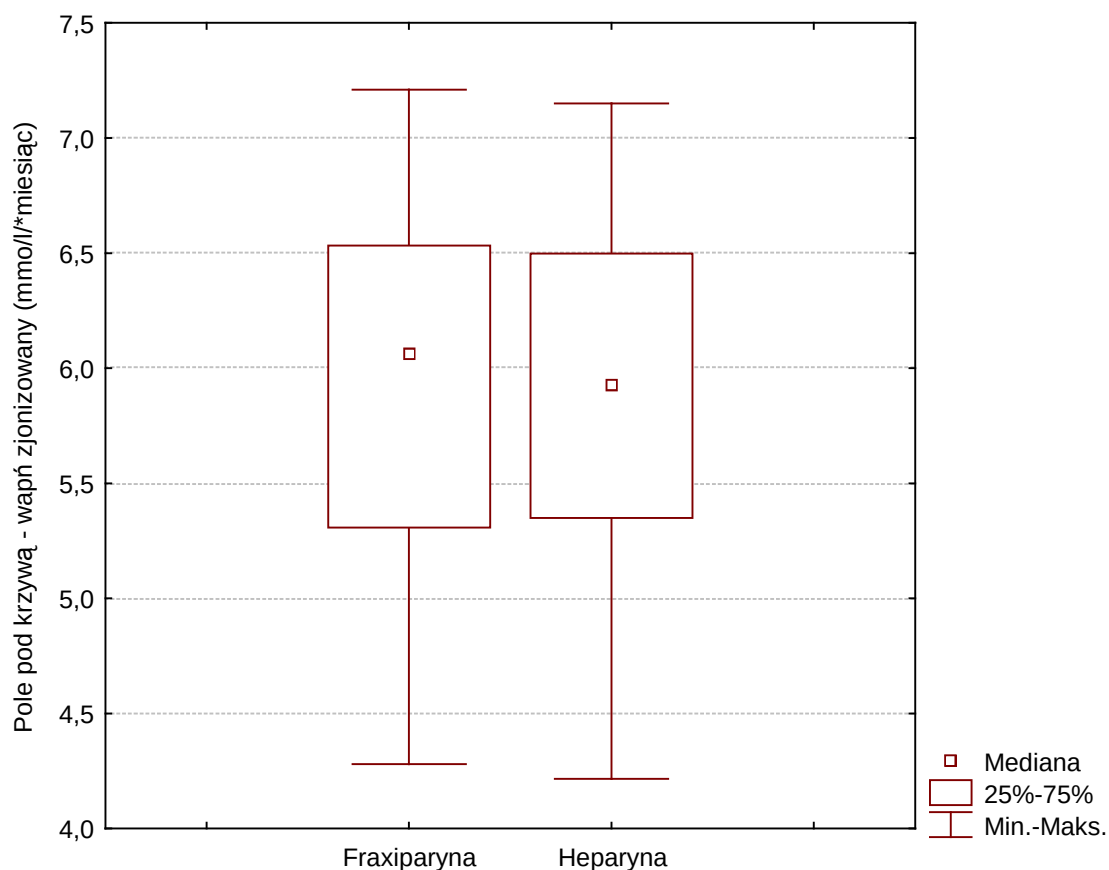
Zarówno podczas leczenia heparyną standardową jak i Fraxiparyną, w tej grupie, stężenia wapnia zjonizowanego (mmol/l) w kolejnych miesiącach nie zmieniały się znacząco w stosunku do wartości wyjściowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 28. Zawartość wapnia zjonizowanego dla heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, w grupie Heparyna - Fraxiparyna, opisana polem powierzchni pod krzywą.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna, zawartość wapnia zjonizowanego w surowicy (mmol/l/czas leczenia danym lekiem) określona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie stężenia wapnia całkowitego w: momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania leku, nie zmieniła się znacząco statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxona $p=NS$) (ryc. 29).

Zarówno podczas leczenia Fraxiparyną jak i heparyną standardową, w tej grupie, stężenia wapnia zjonizowanego, w kolejnych miesiącach nie zmieniały się znacząco w stosunku do wartości wyjściowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 29. Zawartość wapnia zjonizowanego dla Fraxiparyny i heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, określana polem powierzchni pod krzywą.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono, że pole pod krzywą dla poziomu wapnia zjonizowanego podczas leczenia Fraxiparyną (w całej badanej populacji) nie różniło się znacząco statystycznie w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p=NS$ w teście Manna - Whitney'a).

4.4.3. FOSFORANY.

Najniższe stężenie fosforanów (0,44mmol/l), zanotowano u chorej, w grupie Heparyna - Fraxiparyna, po 6 miesiącach stosowania Fraxiparyny, u 74 letniej chorej, z przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek, z prawidłowymi wartościami aktywności fosfatazy alkalicznej (339 U/l), stężeniem wapnia całkowitego (2,5 mmol/l) i zjonizowanego (0,98 mmol/l).

Najwyższe stężenia fosforanów w surowicy (4,03 mmol/l) zanotowano w grupie Fraxiparyna - Heparyna, po 6 miesiącach stosowania Fraxiparyny, u 58 letniej chorej, z rozpoznaniem: nephrocirrhosis, przy wartościach fosfatazy alkalicznej - 147 U/l, stężeniu wapnia całkowitego - 2,0 mmol/l i wapnia zjonizowanego - 0,83 mmol/l.

Tabela XXII. Wartości fosforanów w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

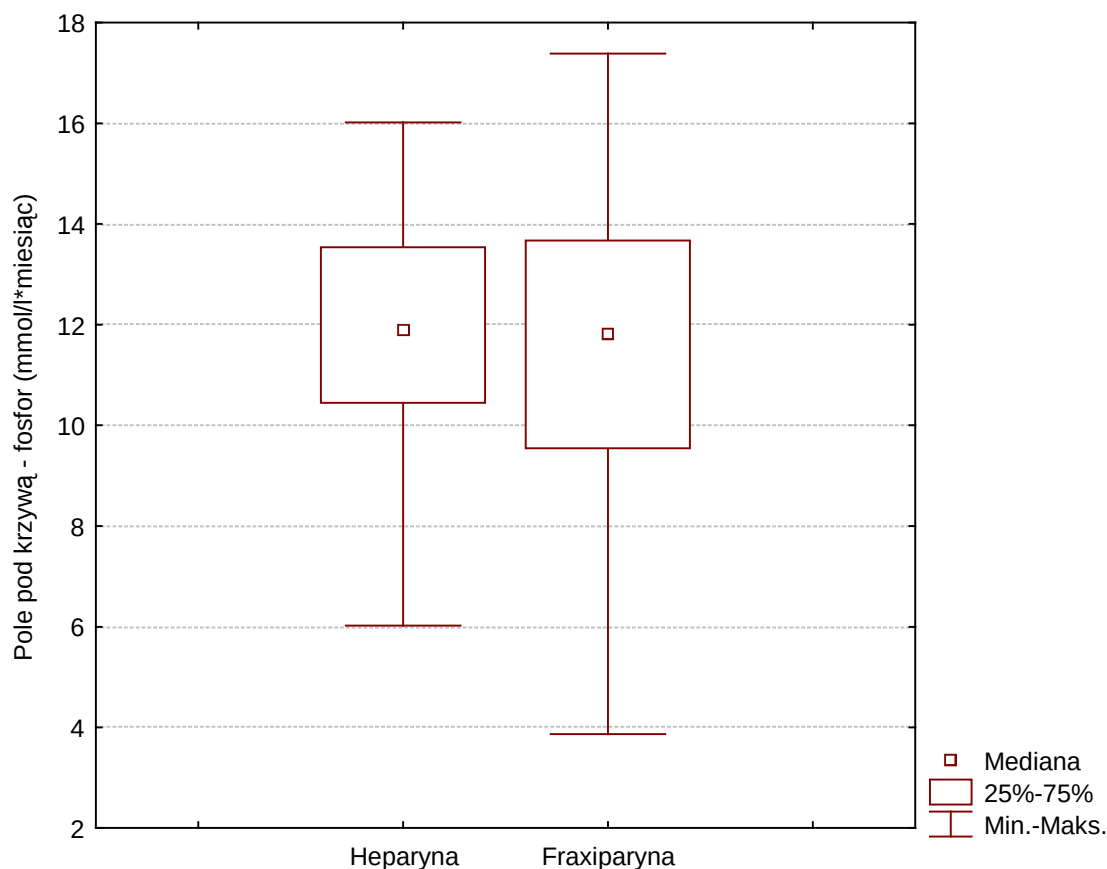
Fosfor mmol/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	2,10	0,60	2,80	2,20	0,66
mies. 1	2,07	0,46	3,13	2,67	0,77
mies. 2	2,15	0,68	3,03	2,35	0,85
mies. 3	1,92	0,57	3,44	2,87	0,60
mies. 6	1,85	0,87	3,34	2,47	0,73
pole pod krzywą mmol/l*mies.	11,90	6,02	16,02	10,00	3,09
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	1,85	0,87	3,34	2,47	0,70
mies. 1	1,88	0,49	3,28	2,79	0,57
mies. 2	1,94	0,71	2,76	2,05	0,77
mies. 3	2,00	0,56	3,64	3,08	0,61
mies. 6	1,99	0,44	2,99	2,55	0,87
pole pod krzywą mmol/l*mies.	11,81	3,87	17,40	13,53	4,13

Tabela XXIII. Wartości fosforanów w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Fosfor mmol/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwart.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	1,65	0,50	2,37	1,87	0,58
mies. 1	1,68	0,67	3,10	2,43	0,56
mies. 2	1,57	0,56	2,90	2,34	0,93
mies. 3	1,66	0,60	3,12	2,52	0,80
mies. 6	1,52	0,90	4,03	3,13	0,90
pole pod krzywą mmol/l*mies.	10,42	4,71	18,54	13,82	4,22
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	1,52	0,90	4,03	3,13	0,90
mies. 1	1,82	0,82	3,79	2,97	0,86
mies. 2	2,03	0,73	3,02	2,29	0,85
mies. 3	1,93	0,90	3,33	2,43	0,85
mies. 6	1,86	0,50	2,68	2,18	0,67
pole pod krzywą mmol/l*mies.	11,59	5,14	16,67	11,53	3,72

W grupie Heparyna - Fraxiparyna zawartość fosforanów w surowicy (mmol/l/czas leczenia danym lekiem) określona polem powierzchni pod krzywą opisaną jako funkcja w czasie stężenia fosforanów: w momencie rozpoczęcia, oraz po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania leku, nie zmieniła się statystycznie, po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxon $p=NS$) (ryc. 30).

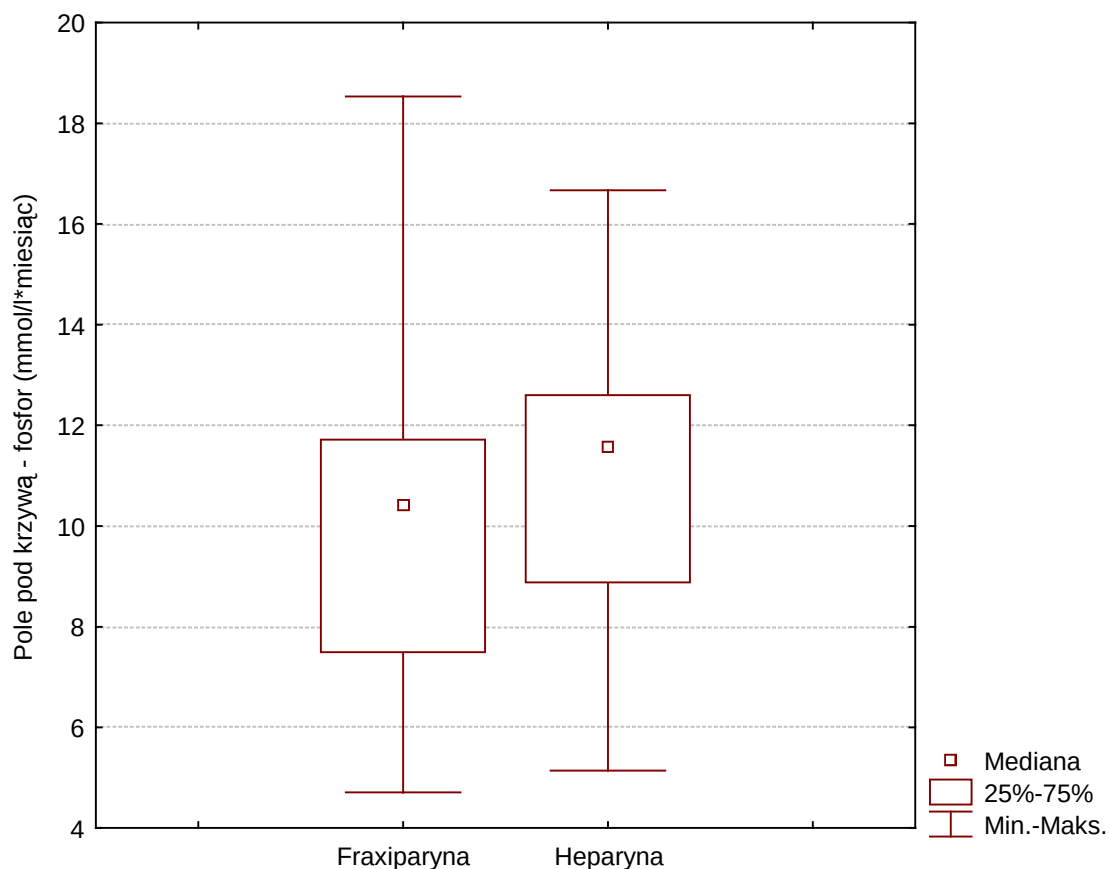
Zarówno podczas leczenia heparyną standardową jak i Fraxiparyną, w tej grupie, stężenia fosforanów, w kolejnych miesiącach, nie zmieniały się znacząco w porównaniu do wartości wyjściowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 30. Zawartość fosforanów dla heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, w grupie Heparyna - Fraxiparyna, opisana polem powierzchni pod krzywą.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna zawartość fosforanów w surowicy (mmol/l/czas leczenia danym lekiem) określona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie stężenia fosforu: w momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania leku, wzrosła po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną, ale wzrost nie osiągnął znaczącości statystycznej (w teście Wilcozona $p=0,052$) (ryc. 31).

Zarówno podczas leczenia Fraxiparyną jak i heparyną, w tej grupie, stężenia fosforanów, w kolejnych miesiącach nie zmieniały się znacząco w stosunku do wartości wyjściowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 31. Zawartość fosforanów dla Fraxiparyny i heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, określana polem powierzchni pod krzywą.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono, że pole pod krzywą dla zawartości fosforanów podczas leczenia Fraxiparyną nie różniło się znacząco statystycznie w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p=NS$ w teście Manna - Whitney'a).

Tabela XXIV. Rozkład stężeń fosforanów w zależności od rodzaju antykoagulacji, dla obu grup.

Antykoagulacja	Stężenia fosforanów	Odsetek chorych	Grupa
Heparyna	Poniżej 1,7mmol/l	32%	Heparyna – Fraxiparyna
		36,8%	Fraxiparyna – Heparyna
	1,7 - 2,42mmol/l	50%	Heparyna – Fraxiparyna
		45,8%	Fraxiparyna – Heparyna
	Powyżej 2,42mmol/l	18%	Heparyna – Fraxiparyna
		17,4%	Fraxiparyna – Heparyna
Fraxiparyna	Poniżej 1,7mmol/l	35,4%	Heparyna – Fraxiparyna
		55,5%	Fraxiparyna – Heparyna
	1,7 - 2,42mmol/l	47,2%	Heparyna – Fraxiparyna
		34%	Fraxiparyna – Heparyna
	Powyżej 2,42mmol/l	17,4%	Heparyna – Fraxiparyna
		10,5%	Fraxiparyna – Heparyna

4.5. ANALIZA AKTYWNOŚCI FOSFATAZY ALKALICZNEJ.

Skrajnie wysokie wartości aktywności fosfatazy alkalicznej, w grupie Heparyna - Fraxiparyna zanotowano u tej samej 43 letniej chorej, z kłębuszkowym zapaleniem nerek, z wieloletnią, wtórną nadczynnością przytarczyc, znaczną osteoporozą (potwierdzona badaniami densytometrycznymi), odmawiającej leczenia operacyjnego. Chora leczona była hemodializami od 70 miesięcy (w tym okresie poddana została jeden raz nieudanemu przeszczepowi nerki). Maksymalne wartości dla fosfatazy alkalicznej 3104 U/l zanotowano po 2 miesiącach obserwacji, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, podczas antykoagulacji Fraxiparyną, przy nieznacznie podwyższonych stężeniach wapnia całkowitego (2,64 mmol/l), fosforanów (1,6 mmol/l) i prawidłowych wapnia zjonizowanego (1,1 mmol/l).

Najniższe wartości (52 U/l) zanotowano w grupie Heparyna - Fraxiparyna u 17 letniej chorej, z niewydolnością nerek w przebiegu tocznia trzewnego, podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną, przy prawidłowych wartościach wapnia całkowitego (2,12 mmol/l), zjonizowanego (1,06 mmol/l) i podwyższonych stężeniach fosforanów (2,86 mmol/l), u której zarówno podczas antykoagulacji Fraxiparyną jak i heparyną niskocząsteczkową obserwowano niskie wartości enzymu (wszystkie wartości minimum w tej grupie dotyczą tej chorej).

Tabela XXV. Wartości dla aktywności fosfatazy alkalicznej w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

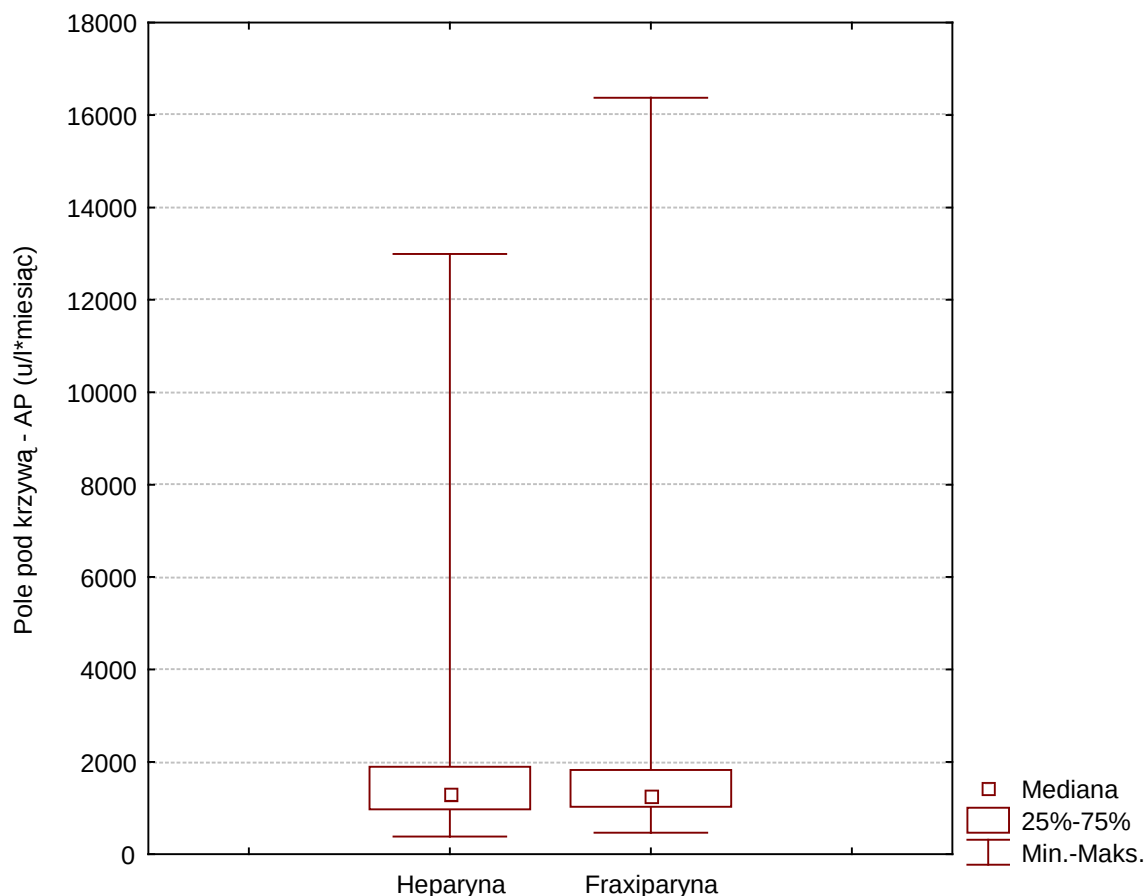
AP U/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	200,50	78,00	1856,00	1778,00	174,50
mies. 1	203,00	82,00	1540,00	1458,00	145,00
mies. 2	207,00	54,00	2228,00	2174,00	144,00
mies. 3	208,50	52,00	2169,00	2117,00	155,50
mies. 6	221,50	68,00	2641,00	2573,00	135,50
pole pod krzywą U/l*mies	1325,25	381,00	12995,50	12614,50	926,00
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	221,500	68,00	2641,00	2573,00	120,50
mies. 1	199,500	100,00	2723,00	2623,00	149,50
mies. 2	214,000	75,00	3104,00	3029,00	149,50
mies. 3	199,500	65,00	2921,00	2856,00	134,00
mies. 6	201,500	86,00	2258,00	2172,00	113,50
pole pod krzywą U/l*mies	1256,500	468,00	16376,50	15908,50	800,25

Tabela XXVI. Wartości dla aktywności fosfatazy alkalicznej w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

AP U/l	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 0	199,50	67,00	489,00	422,00	96,00
mies. 1	200,50	121,00	516,00	395,00	88,50
mies. 2	192,50	120,00	440,00	320,00	91,00
mies. 3	202,50	140,00	421,00	281,00	109,00
mies. 6	202,00	100,00	619,00	519,00	117,00
pole pod krzywą U/l*mies.	1244,00	775,50	2563,50	1788,00	564,25
Okres leczenia Heparyną					
mies. 0	238,00	91,00	498,00	407,00	129,50
mies. 1	221,50	100,00	501,00	401,00	124,50
mies. 2	209,00	118,00	695,00	577,00	116,50
mies. 3	210,50	135,00	579,00	444,00	85,50
mies. 6	221,50	114,00	767,00	653,00	115,50
pole pod krzywą U/l*mies.	1300,75	709,50	3753,50	3044,00	687,25

W grupie Heparyna - Fraxiparyna aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy (U/l/czas leczenia danym lekiem) określona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie aktywności fosfatazy alkalicznej: w momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania leku, nie zmieniła się znamienne statystycznie po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxona $p=NS$) (ryc. 32).

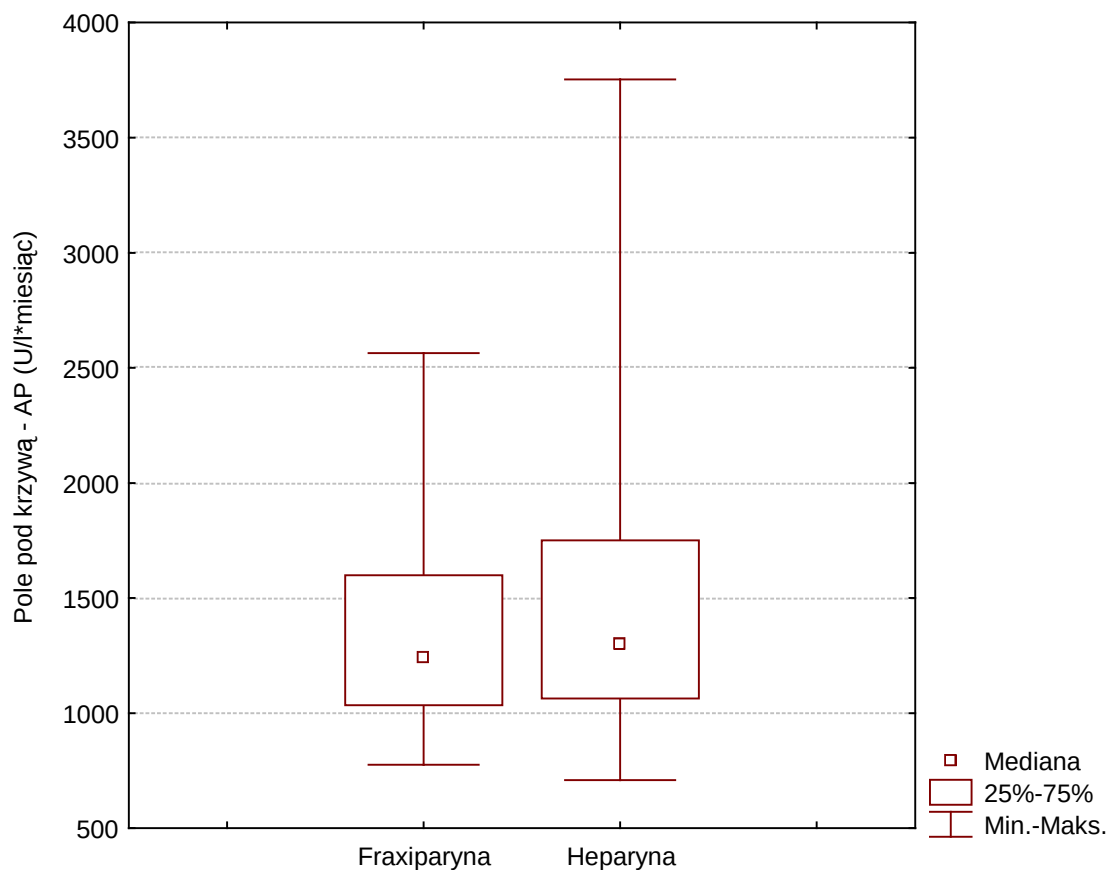
Zarówno podczas leczenia heparyną standardową jak i Fraxiparyną, w tej grupie, aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy (U/l), w kolejnych miesiącach nie zmieniały się znacząco w stosunku do wartości wyjściowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 32. Aktywność fosfatazy alkalicznej dla heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, w grupie Heparyna - Fraxiparyna, opisana polem powierzchni pod krzywą.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy (U/l/czas leczenia danym lekiem) określona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie aktywności fosfatazy alkalicznej: w momencie rozpoczęcia, po 1, 2, 3, 6 miesiącu stosowania leku, nie zmieniła się znacząco statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxona $p=NS$) (ryc. 33).

Zarówno podczas leczenia Fraxiparyną jak i heparyną standardową, w tej grupie, stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy (U/l) w kolejnych miesiącach nie zmieniały się znacząco w stosunku do wartości wyjściowej (w teście ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 33. Aktywność fosfatazy alkalicznej dla Fraxiparyny i heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, określona polem powierzchni pod krzywą.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono, że pole pod krzywą dla aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy (U/l/czas podawania danego leku) podczas leczenia Fraxiparyną, nie różniła się znacząco statystycznie, w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p=NS$ w teście Manna - Whitney'a).

4.6. ANALIZA WARTOŚCI Kt/V.

Tabela XXVII. Wartości Kt/V w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

Kt/V	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 1	1,03	0,60	1,50	1,50	0,28
mies. 2	1,09	0,70	1,88	1,18	0,31
mies. 3	1,07	0,61	1,60	0,99	0,24
mies. 4	1,09	0,87	1,61	0,74	0,21
mies. 5	1,10	0,61	1,80	1,19	0,16
mies. 6	1,09	0,80	1,94	1,14	0,16
pole pod krzywą	5,28	4,29	8,32	4,04	0,88
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 1	1,14	0,49	1,46	0,97	0,22
mies. 2	1,14	0,74	1,50	0,76	0,23
mies. 3	1,16	0,90	1,80	0,90	0,27
mies. 4	1,19	0,88	1,72	0,84	0,19
mies. 5	1,16	0,67	1,68	1,01	0,28
mies. 6	1,21	0,80	1,66	0,86	0,22
pole pod krzywą	5,86	4,42	7,07	2,65	0,94

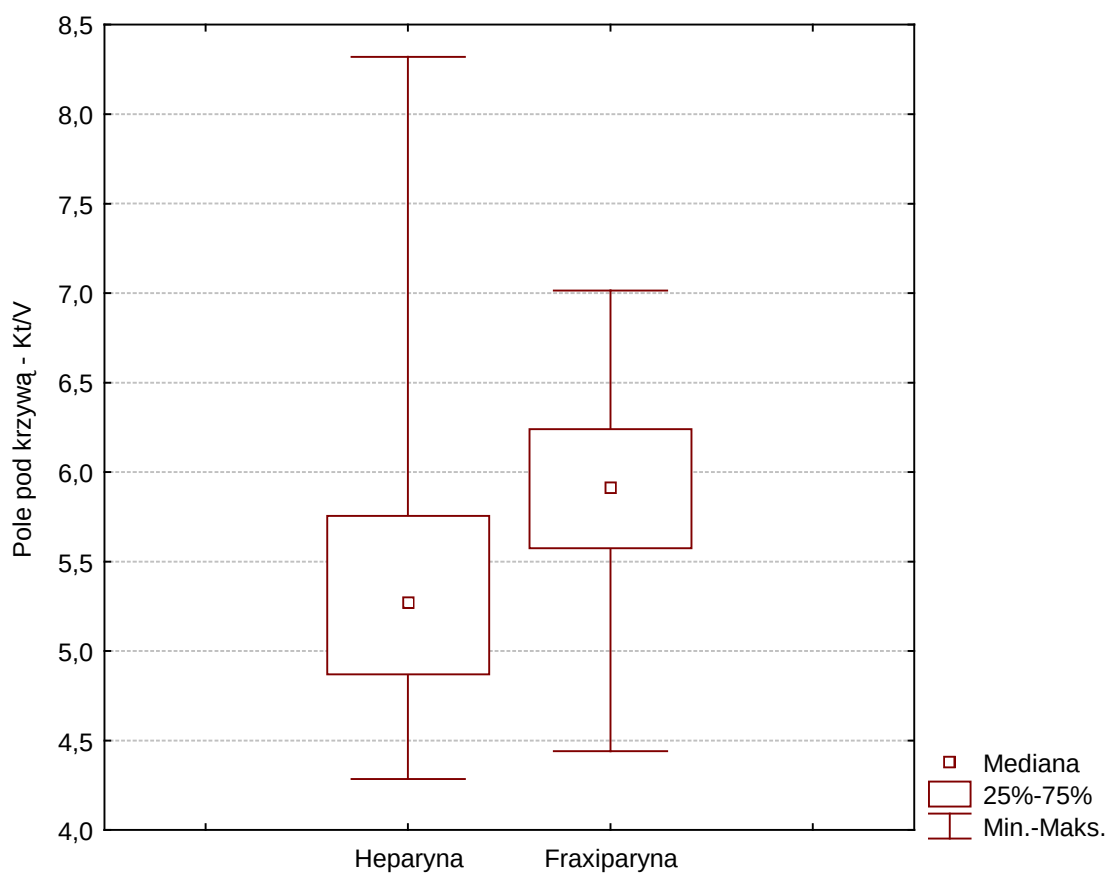
Tabela XXVIII. Wartości Kt/V w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Kt/V	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 1	1,20	0,57	1,88	1,31	0,19
mies. 2	1,15	0,83	1,80	0,97	0,21
mies. 3	1,20	0,77	1,78	1,01	0,29
mies. 4	1,20	0,69	2,18	1,49	0,21
mies. 5	1,19	0,89	1,97	1,08	0,26
mies. 6	1,22	0,90	1,80	0,90	0,19
pole pod krzywą	5,99	4,20	9,37	5,17	0,79
Okres leczenia Heparyną					
Mies. 1	1,20	0,66	1,46	0,80	0,26
Mies. 2	1,17	0,70	1,37	0,67	0,18
Mies. 3	1,20	0,90	1,58	0,68	0,24
mies. 4	1,20	0,80	1,37	0,57	0,14
mies. 5	1,17	0,93	1,60	0,67	0,15
mies. 6	1,20	0,80	1,68	0,88	0,17
pole pod krzywą	5,91	4,44	8,02	3,58	0,67

W grupie Heparyna - Fraxiparyna wartość Kt/V mierzona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie wartości Kt/V w kolejnych miesiącach stosowania danego leku, wzrosła znamienne statystycznie po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxona $p < 0,002$) (ryc. 34).

Różnice w Kt/V nie wynikały ze zmian czasu dializy, ponieważ czas dializy nie różnił się pomiędzy leczeniem Fraxiparyną i heparyną niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxona w obu przypadkach $p=NS$) (tab. III).

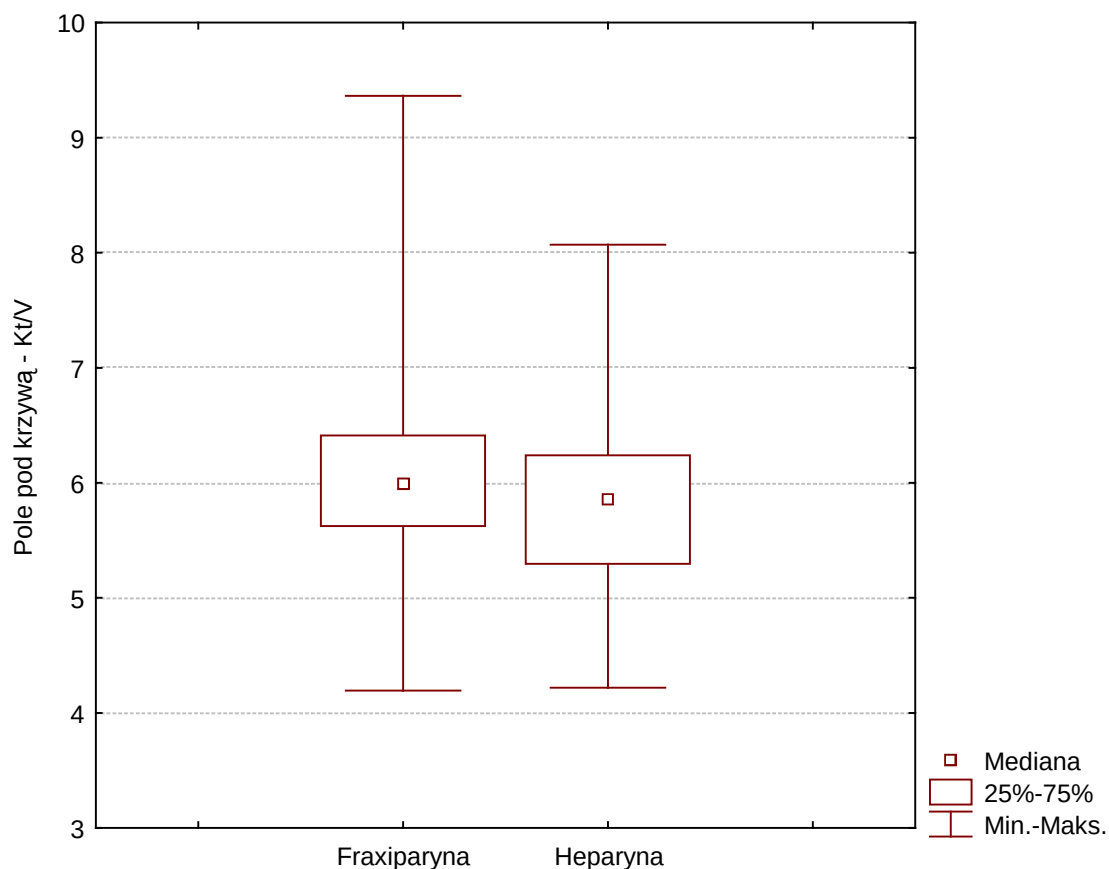
Zarówno podczas leczenia heparyną standardową jak i Fraxiparyną, w tej grupie, wartości Kt/V nie zmieniały się w kolejnych miesiącach znamienne (ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 34. Wartości Kt/V dla heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, w grupie Heparina - Fraxiparyna, wyznaczone z pola powierzchni pod krzywą.

W grupie Fraxiparyna - Heparina wartość Kt/V mierzona polem powierzchni pod krzywą, opisaną jako funkcja w czasie wartości Kt/V w kolejnych miesiącach stosowania danego leku, nie zmieniła się znamienne statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxona $p=NS$) (ryc. 35).

Zarówno podczas leczenia Fraxiparyną jak i heparyną niefrakcjonowaną w tej grupie wartości Kt/V nie zmieniały się w kolejnych miesiącach znamienne (ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 35. Wartości Kt/V dla Fraxiparyny i heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, wyznaczone z pola powierzchni pod krzywą.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono, że pole pod krzywą dla wartości Kt/V, podczas leczenia Fraxiparyną, nie różniło się znamienne statystycznie w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p=NS$ w teście Manna - Whitney'a).

4.7. ANALIZA DAWKOWANIA ERYTROPOETYNY.

Tabela XXIX. Wartości dla dawek erytropoetyny, w kolejnych miesiącach, w grupie Heparyna - Fraxiparyna.

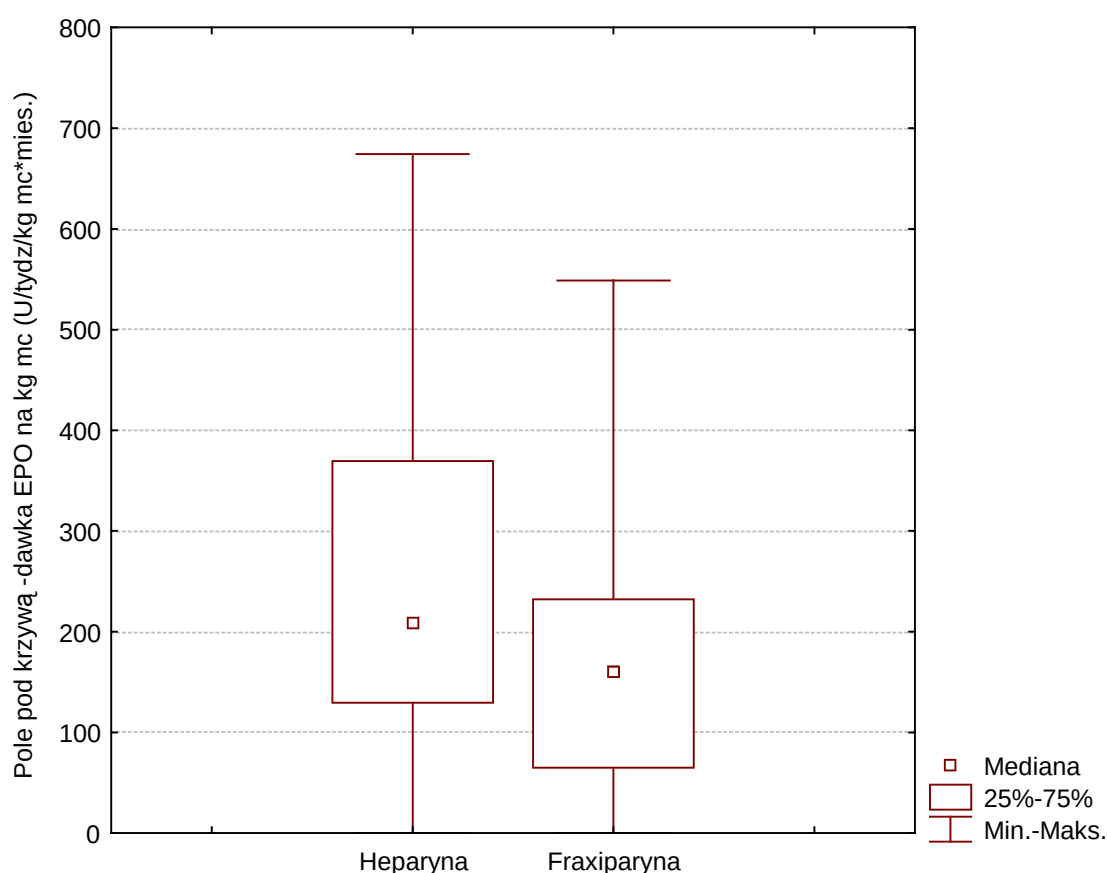
Dawka EPO U/tydz/kg	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
mies. 1	44,32	0,00	222,22	222,22	78,53
mies. 2	56,74	0,00	139,53	139,53	67,74
mies. 3	36,20	0,00	139,53	139,53	78,95
mies. 4	40,97	0,00	171,43	171,43	70,22
mies. 5	55,95	0,00	144,93	144,93	67,35
mies. 6	49,81	0,00	139,53	139,53	81,24
Pole pod krzywą U/tydz/kg*mies.	209,14	0,00	674,42	674,42	240,15
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 1	18,50	0,00	146,79	146,79	41,40
mies. 2	23,56	0,00	165,14	165,14	41,37
mies. 3	22,00	0,00	146,34	146,34	59,47
mies. 4	16,35	0,00	146,34	146,34	46,29
mies. 5	35,10	0,00	146,34	146,34	52,63
mies. 6	24,92	0,00	178,57	178,57	44,45
Pole pod krzywą U/tydz/kg*mies.	159,79	0,00	548,78	548,78	167,26

Tabela XXX. Wartości dla dawek erytropoetyny, w kolejnych miesiącach, w grupie Fraxiparyna - Heparyna.

Dawka EPO U/tydz/kg	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwart.
Okres leczenia Fraxiparyną					
mies. 1	41,24	0,00	195,12	195,12	60,04
mies. 2	29,63	0,00	146,34	146,34	55,24
mies. 3	30,01	0,00	146,34	146,34	59,43
mies. 4	27,98	0,00	146,34	146,34	38,43
mies. 5	28,71	0,00	146,34	146,34	41,63
mies. 6	29,73	0,00	165,14	165,14	48,36
pole pod krzywą U/tydz/kg*mies.	167,42	0,00	756,10	756,10	170,57
Okres leczenia Heparyną					
mies. 1	38,00	0,00	188,98	188,98	59,50
mies. 2	34,02	0,00	188,98	188,98	69,57
mies. 3	36,06	0,00	188,98	188,98	86,44
mies. 4	47,12	0,00	188,98	188,98	86,34
mies. 5	17,25	0,00	188,98	188,98	76,35
mies. 6	32,70	0,00	188,98	188,98	63,25
pole pod krzywą U/tydz/kg*mies.	216,54	0,00	944,88	944,88	252,07

W grupie Heparyna - Fraxiparyna dawki erytropoetyny/tydzień/kg masy ciała wyznaczone polem powierzchni pod krzywą opisaną jako: funkcja w czasie dawek erytropoetyny/tydzień/kg masy ciała, po kolejnych miesiącach stosowania danego leku, spadły statystycznie, po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcozona $p < 0,05$) (ryc. 36).

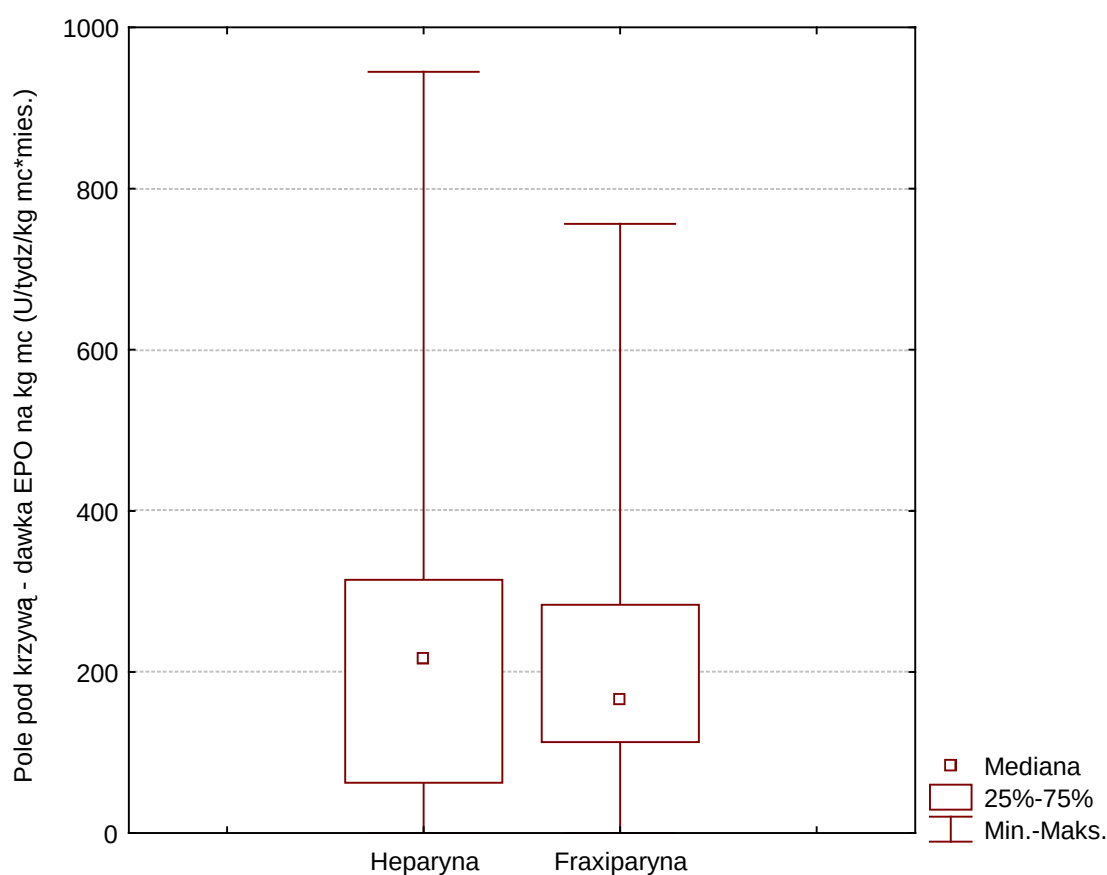
Zarówno podczas leczenia heparyną jak i Fraxiparyną, w tej grupie, dawki erytropoetyny/tydzień/kg masy ciała nie zmieniały się statystycznie w kolejnych miesiącach (ANOVA Friedmana $p = \text{NS}$).



Rycina 36. Dawki erytropoetyny/tydzień/kg masy ciała dla heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, w grupie Heparyna - Fraxiparyna, wyznaczone z pola powierzchni pod krzywą.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna dawki erytropoetyny/na tydzień/kg masy ciała, wyznaczone z pola powierzchni pod krzywą opisaną jako: funkcja w czasie dawek erytropoetyny/tydzień/kg masy ciała, po kolejnych miesiącach stosowania danego leku, nie zmieniły się statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxona $p=NS$) (ryc. 37).

Zarówno podczas leczenia Fraxiparyną jak i heparyną standardową, w tej grupie, dawki erytropoetyny/tydzień/kg masy ciała nie zmieniły się statystycznie w kolejnych miesiącach (ANOVA Friedmana $p=NS$).



Rycina 37. Dawki erytropoetyny/tydzień/kg masy ciała dla heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, w grupie Fraxiparyna - Heparyna, wyznaczone z pola powierzchni pod krzywą.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono: dawki erytropoetyny U/tydzień/kg masy ciała/czas stosowania danego leku, wyznaczana z pole powierzchni pod krzywą, podczas leczenia Fraxiparyną nie różniły się znamienne statystycznie w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p=NS$ w teście Manna - Whitney'a).

4.8. ANALIZA DLA PRZETOCZEŃ KONCENTRATÓW KRWINEK CZERWONYCH (KKCz).

Tabela XXXI. Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych podczas stosowania heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, w obu grupach.

GRUPA	Antykoagulacja	Przetoczenia KKKCz 1j = 220ml
HEPARYNA – FRAXIPARYNA	Heparyna	12j
	Fraxiparyna	12j
FRAXIPARYNA – HEPARYNA	Fraxiparyna	7j
	Heparyna	8j

W grupie Heparyna - Fraxiparyna zapotrzebowanie na przetoczenia krwi nie zmieniło się znamienne statystycznie po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcoxona $p=NS$).

W grupie Fraxiparyna - Heparyna zapotrzebowanie na przetoczenia krwi nie zmieniło się znamienne statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcoxona $p=NS$).

4.9. ANALIZA DOŻYLNÝCH DAWEK ŹELAZA.

Tabela XXXII. Dożylna suplementacja żelaza, podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną i Fraxiparyną w obu grupach.

GRUPA	Antykoagulacja	Żelazo (amp*/tyg)
HEPARYNA - FRAXIPARYNA	Heparyna	90,5
	Fraxiparyna	85
FRAXIPARYNA – HEPARYNA	Fraxiparyna	83
	Heparyna	89

* 1 ampulka = 100 mg Fe³⁺

W grupie Heparyna - Fraxiparyna zapotrzebowanie na dożylną suplementację żelaza nie zmieniło się znamienne statystycznie po zmianie leczenia z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę (w teście Wilcozona p=NS).

W grupie Fraxiparyna - Heparyna zapotrzebowanie na dożylną suplementację żelaza nie zmieniło się znamienne statystycznie po zmianie leczenia z Fraxiparyny na heparynę niefrakcjonowaną (w teście Wilcozona p=NS).

4.9. ANALIZA KROTNOŚCI REUTYLIZACJI DIALIZATORÓW.

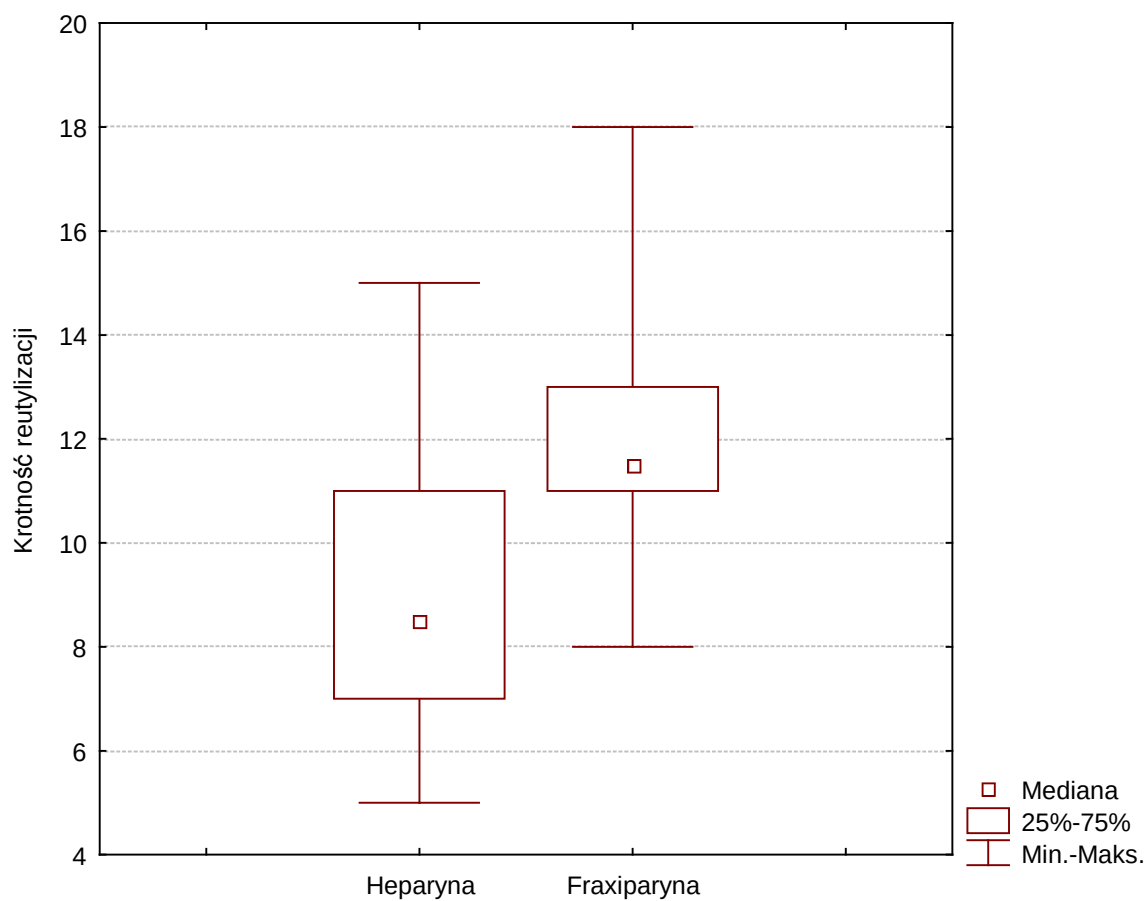
Każdy chory na początku antykoagulacji danym lekiem otrzymywał nowy dializator, który był używany do czasu, aż podczas kolejnej reutilizacji FBV spadło poniżej 80% wartości wyjściowej. Dializatory, których FBV wynosiło powyżej 80% wartości wyjściowej w momencie zmiany antykoagulacji były eliminowane i nie poddawane analizie statystycznej.

Tabela XXXIII. Wartości krotności reutilizacji dializatorów w grupie Heparyna – Fraxiparyna po sześciomiesięcznej antykoagulacji danym lekiem.

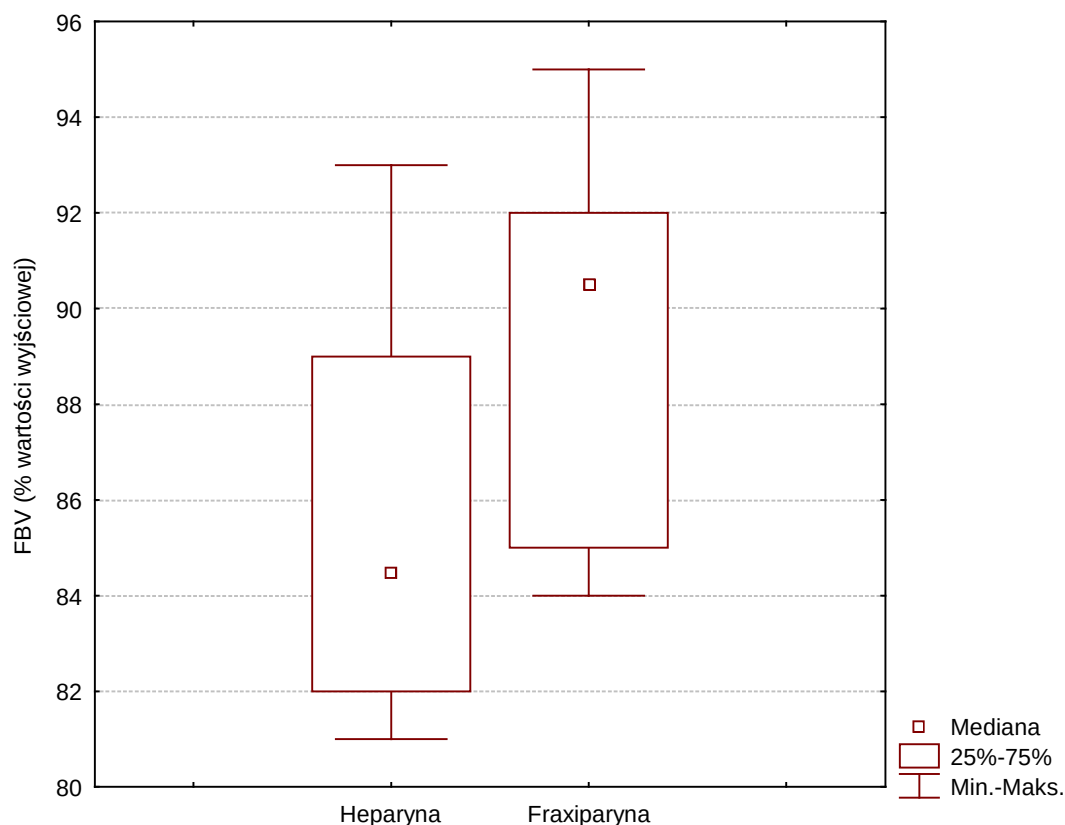
Krotność reutilizacji	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Heparyną					
Po 6 mies.	8,25	5,00	15,00	10,00	4,00
Okres leczenia Fraxiparyną					
Po 6 mies.	11,25	8,00	18,00	10,00	2,00

Tabela XXXIV. Wartości krotności reutilizacji dializatorów w grupie Fraxiparyna – Heparyna po sześciomiesięcznej antykoagulacji danym lekiem.

Krotność reutilizacji	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp	Rozstęp międzykwar.
Okres leczenia Fraxiparyną					
Po 6 mies.	12,00	8,00	20,00	12,00	5,00
Okres leczenia Heparyną					
Po 6 mies.	9,00	5,00	12,00	7,00	4,00

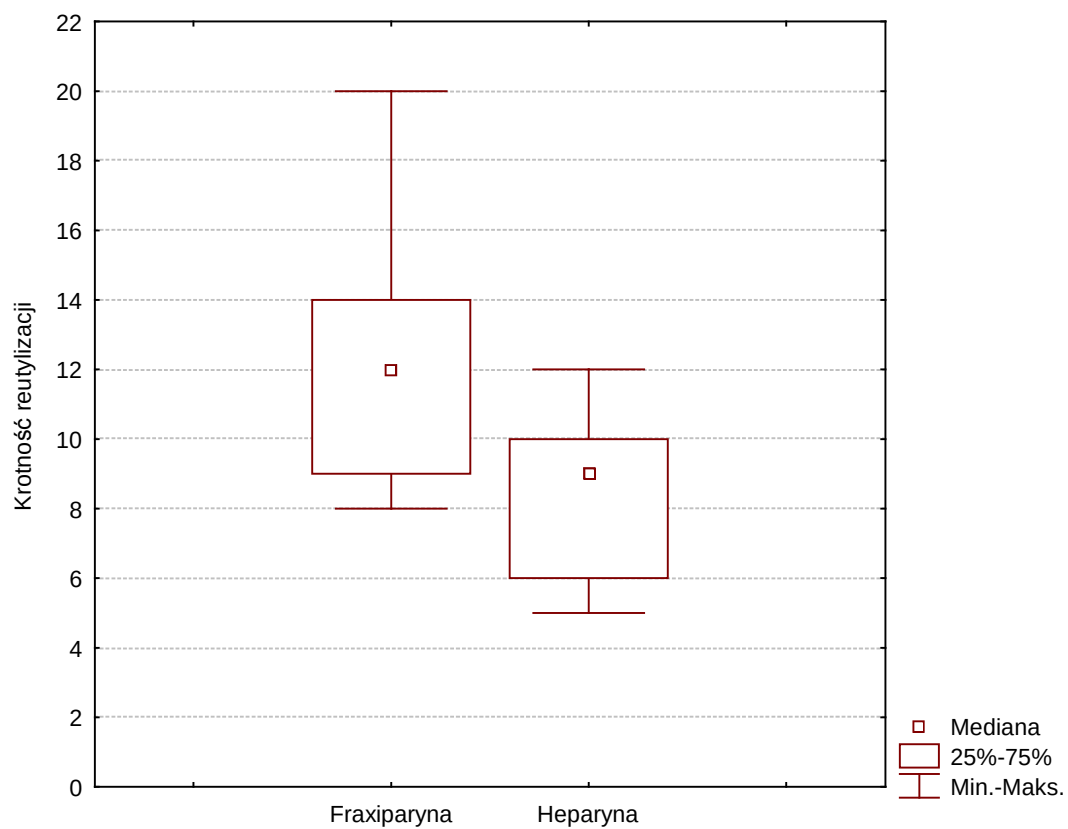


Rycina 38. Krotności reutilizacji dializatorów podczas stosowania heparyny niefrakcjonowanej oraz Fraxiparyny, w grupie Heparyna – Fraxiparyna.

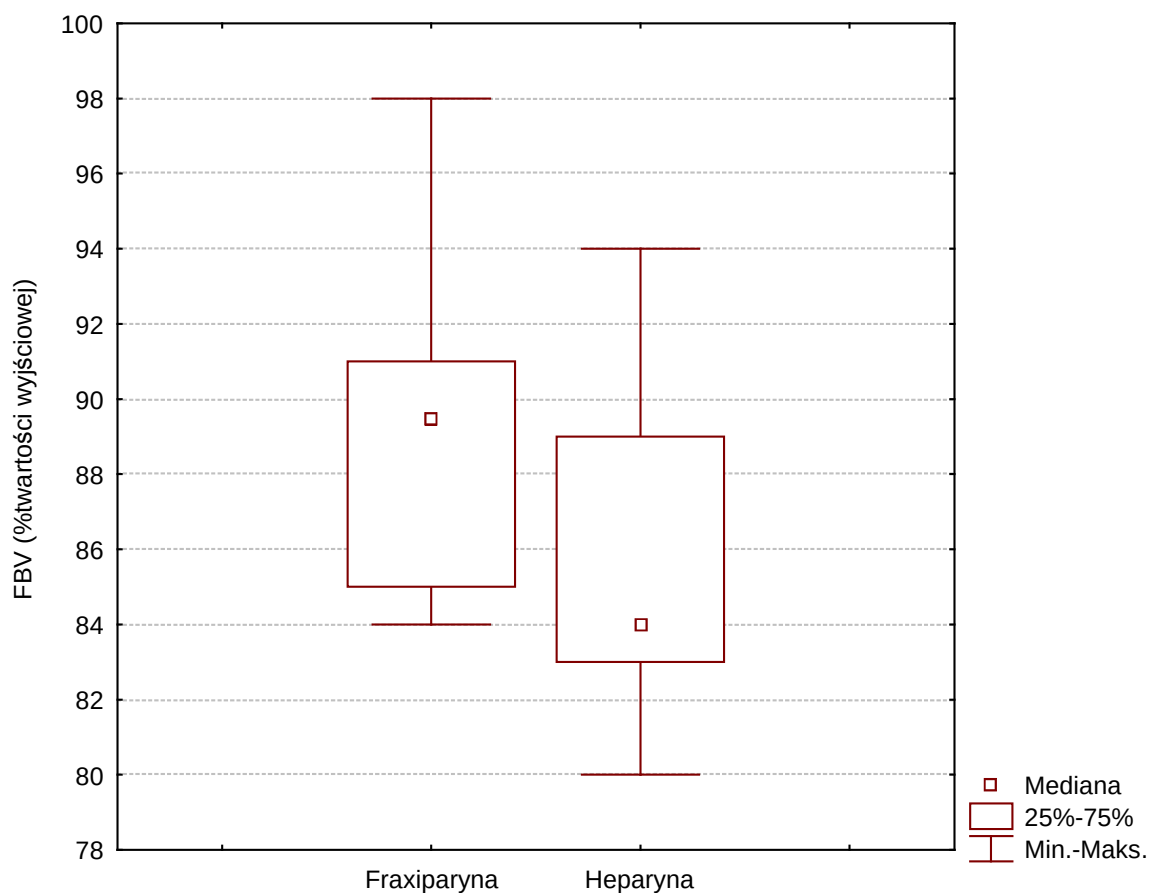


Rycina 39. FBV dializatorów podczas stosowania heparyny niefrakcjonowanej oraz Fraxiparyny, w grupie Heparyna – Fraxiparyna.

W grupie Heparyna – Fraxiparyna, stwierdzono, że krotności reutilizacji dializatorów podczas stosowania danego leku, w okresie antykoagulacji Fraxiparyną były statystycznie wyższe w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p < 0,04$ w teście Manna - Whitney'a) (ryc. 38). Wzrost ilości dializ przeprowadzonych na jednym dializatorze wynikał z wyższych wartości FBV uzyskanych w trakcie reutilizacji ($p < 0,05$ w teście Manna-Whitney'a) (ryc. 39).

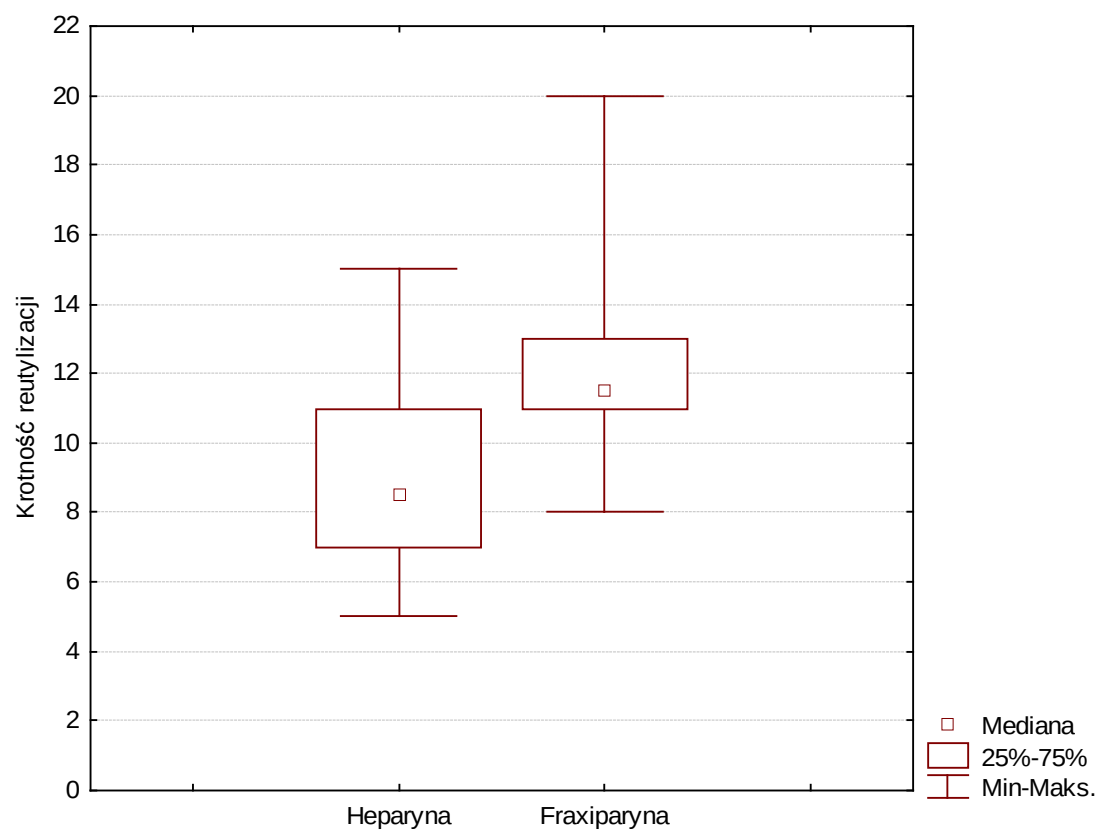


Rycina 40. Krotności reutilizacji dializatorów podczas stosowania Fraxiparyny oraz heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna – Heparyna.

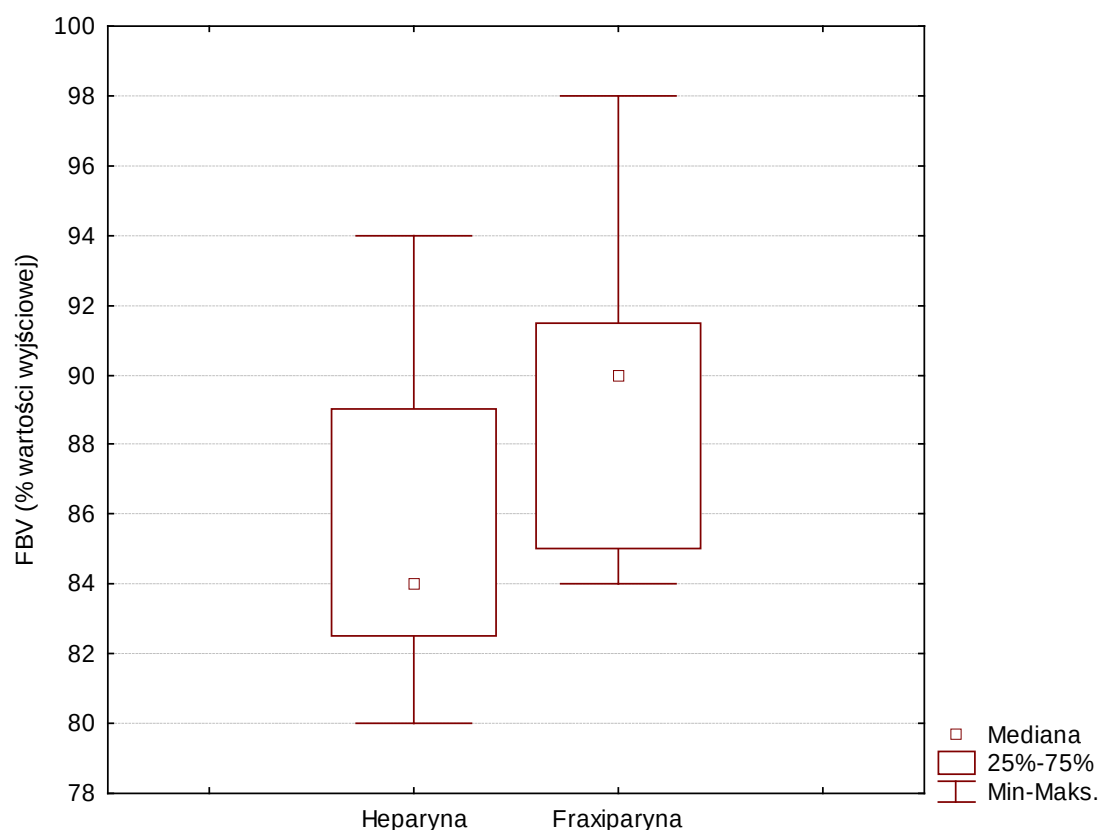


Rycina 41. FBV dializatorów podczas stosowania Fraxiparyny oraz heparyny niefrakcjonowanej, w grupie Fraxiparyna – Heparyna.

W grupie Fraxiparyna - Heparyna, stwierdzono, że krotności reutilizacji dializatorów podczas stosowania danego leku, w okresie antykoagulacji Fraxiparyną były znamienne statystycznie wyższe w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p < 0,04$ w teście Manna-Whitney'a) (ryc. 40). Wzrost ilości dializ przeprowadzonych na jednym dializatorze wynikał z wyższych wartości FBV uzyskanych w trakcie reutilizacji ($p < 0,05$ w teście Manna-Whitney'a) (ryc. 41).



Rycina 42. Krotności reutilizacji dializatorów podczas stosowania heparyny niefrakcjonowanej i Fraxiparyny, dla całej badanej populacji.



Rycina 43. FBV dializatorów podczas stosowania Fraxiparyny oraz heparyny niefrakcjonowanej, dla całej badanej populacji.

Porównując wyniki całej badanej populacji stwierdzono, że krotność reutilizacji dializatorów podczas stosowania Fraxiparyny była statystycznie wyższa w stosunku do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p < 0,005$ w teście Manna - Whitney'a) (ryc. 42). Wzrost ilości dializ przeprowadzonych na jednym dializatorze wynikał z wyższych wartości FBV uzyskanych w trakcie reutilizacji ($p < 0,005$ w teście Manna - Whitney'a) (ryc. 43).

5. DYSKUSJA.

Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w hemodializach jest elementem naturalnej ewolucji dializoterapii. Nowe leki, tak jak nowe technologie zapewniają stały rozwój tej metody leczenia, a dzięki temu wydłużenie i poprawę jakości życia pacjentów. Obserwacja coraz większej ilości chorych z ponad 20 letnim przeżyciem leczenia hemodializami, dostarcza nam nowej wiedzy na temat efektów ubocznych stosowanych do tej pory leków i technologii. Odmienny metabolizm w tej grupie chorych, nie pozwala na proste przeniesienie wyników badań klinicznych z populacji innych chorych, i wymaga oddzielnych obserwacji przy wprowadzaniu nowych preparatów czy procedur.

Celem niniejszej pracy była próba porównania na podstawie comiesięcznych badań okresowych przeprowadzanych rutynowo w naszej Klinice skuteczności antykoagulacji śróddializacyjnej heparyną niefrakcjonowaną i heparyną drobnocząsteczkową. Tzw. badania okresowe, poza badaniem klinicznym i wywiadem, są w codziennej praktyce podstawą zaleceń terapeutycznych, oraz stanowią drogowskaz co do dalszego postępowania z chorym.

PŁYTKI KRWI.

Analizując w badanej grupie chorych, przeddializacyjną liczbę płytek krwi, zaobserwowano korzystny wpływ leczenia LMWH. W obu grupach, jak również w całej populacji badanej, ilości trombocytów/mm³, w okresie obserwacji, (mierzone jako: pole powierzchni pod krzywą, będącą funkcją w czasie liczby płytek krwi/mm³), były znamienne statystycznie wyższe podczas stosowania Fraxiparyny w porównaniu do okresu stosowania heparyny niefrakcjonowanej (ryc. 1, ryc. 4, ryc. 7). Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań na temat wpływu heparyn drobnocząsteczkowych na liczbę i funkcję płytek są sprzeczne, chociaż zdecydowana większość opisuje mniejszą ilość epizodów małopłytkowości po LMWH (2, 69, 130). Pierwsze entuzjastyczne publikacje,

dotyczące leczenia heparynami drobnocząsteczkowymi, pochodzą od Warkentin'a i wsp. z 1995 r. Definiując małopłytkowość jako spadek liczby płytek krwi w surowicy poniżej 150 000/ mm³ i dodatni wynik testów na obecność heparynozależnych przeciwciał IgG, opisywali oni, wśród chorych po zabiegach plastyki biodra, brak wpływu heparyny drobnocząsteczkowej na liczbę płytek krwi, w porównaniu do małopłytkowości obserwowanej wśród 2,7% pacjentów otrzymujących heparyną niefrakcjonowaną. U 8 z 9 chorych spełniających wyżej opisane kryteria małopłytkowości wystąpiły epizody zakrzepicy tętniczej lub żyłnej. Przyjmując nową definicję małopłytkowości jako spadek o 50% wartości wyjściowej lub poniżej 150 000/mm³, analizując tę samą grupę chorych, autorzy ci zanotowali trombocytopenię u 4,8% chorych leczonych UH i u 0,6% otrzymujących LMWH (130). Opierając się na badaniach prowadzonych przez Amiral'a i wsp. którzy w grupie 100 pacjentów, podczas terapii jedną z trzech heparyn drobnocząsteczkowych (Fragmin, Fraxiparine, Lovenox), wykazali wzrost liczby płytek krwi zarówno wśród chorych u których występowały przeciwciała przeciw PF4, jak i w grupie bez tych przeciwciał (2), wysunięto hipotezę wyjściową o bezpośrednim korzystnym wpływie heparyn niskocząsteczkowych na liczbę płytek krwi. Otrzymane wyniki własne (ryc. 3, ryc. 5) skłaniają do przyjęcia wniosku, że zaobserwowana większa liczba płytek krwi w okresie terapii LMWH wynika najprawdopodobniej z braku (w grupie Fraxiparyna - Heparyna) lub zniesienia (w grupie Heparyna - Fraxiparyna) niekorzystnego działania heparyny niefrakcjonowanej (ryc. 2, ryc. 6). Po zmianie metody antykoagulacji, w kolejnych miesiącach obserwowano (w porównaniu do wartości wyjściowej): w grupie Heparyna - Fraxiparyna znamienne statystycznie wzrosty (ryc. 3), a w grupie Fraxiparyna - Heparyna znamienne statystycznie spadki (ryc. 6) liczby płytek krwi.

Brak korzystnego wpływu na liczbę płytek podczas stosowania LMWH zanotował Borm i wsp. (15). Martel i wsp. analizując publikacje z lat 1984 - 2004, wykazali, że w 15 opublikowanych badaniach (obejmujących łącznie 7 287 pacjentów), przeprowadzonych wśród chorych głównie po zabiegach ortopedycznych, otrzymujących leczniczo lub profilaktycznie heparyny frakcjonowane lub standardowe, u wszystkich chorych zanotowano spadek liczby płytek krwi w porównaniu do wartości wyjściowej. HIT zdefiniowany jako zmniejszenie liczby płytek o 50% poniżej wartości wyjściowej,

lub poniżej 100 000/mm³, potwierdzony laboratoryjnie obecnością przeciwciał przeciw czynnikowi płytkowemu 4, wystąpił u 2,6% chorych otrzymujących heparynę niefrakcjonowaną i u 0,2% chorych stosujących heparynę niskocząsteczkową (74).

Brak publikacji dotyczących definicji małopłytkowości związanej z HIT wśród chorych z niewydolnością nerek. Stwierdzenie przeciwciał przeciw PF4 nie jest obligatoryjnie związane z wystąpieniem HIT. W cytowanej wcześniej pracy Amiral'a i wsp. w grupie 209 chorych z wydolnymi nerkami, otrzymujących UH lub LMWH pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciw PF4 (u 17% leczonych UH i u 8% otrzymujących LMWH), u żadnego pacjenta nie zanotowano spadku liczby płytek krwi poniżej 150 000/mm³ (2). W doniesieniach z prac, przeprowadzonych wśród chorych zarówno chirurgiczno - ortopedycznych jak i internistycznych, małopłytkowość definiowana była jako zmniejszenie liczby płytek krwi od poniżej 40 000/mm³ do poniżej 100 000/mm³ (69). Badaniami laboratoryjnymi można wykazać obecność przeciwciał przeciw czynnikowi płytkowemu 4, obserwować wahania liczby płytek krwi podczas antykoagulacji, oraz ewentualne powikłania kliniczne. Brak jednak jednoznacznej odpowiedzi, którą wartość liczby trombocytów/mm³ przyjąć za graniczną dla małopłytkowości wśród chorych leczonych hemodializami. Wg. Rutkowskiego prawidłowa liczba płytek dla tej grupy chorych, mieści się w dolnym zakresie normy laboratoryjnej, a nieliczne przypadki małopłytkowości są związane ze stosowaniem heparyny (103). W badaniach własnych, u żadnego chorego liczba płytek krwi nie spadała poniżej 50 000/mm³ (tab. IV, tab.V), nie obserwowano również powikłań zakrzepowych, klinicznych objawów skazy małopłytkowej, czy innych objawów klinicznych sugerujących HIT. Najniższa ilość płytek krwi wyniosła 87 000/mm³. Odsetek chorych z trombocytopenią poniżej normy laboratoryjnej (tab. XXXIII w aneksie) zanotowano u 12,1% chorych otrzymujących antykoagulację heparyną niefrakcjonowaną i u 5,2% chorych leczonych Fraxiparyną. Wahania liczby płytek wynosiły średnio do ok. 30% wartości wyjściowej. Największy procentowy spadek liczby płytek; o 62% w stosunku do wartości wyjściowej; zanotowano podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną, po 6 miesiącach jej stosowania, oraz o 55% u tego samego chorego po pierwszym miesiącu stosowania UH, w grupie Fraxiparyna - Heparyna (tab. VI). W badaniach Amiral'a i wsp. znaczący spadek liczby trombocytów

(o 36%, 40%, 70% wartości wyjściowej), podczas stosowania różnych preparatów heparyn, wystąpił u 3 ze 100 badanych. Z obawy przed późniejszym wystąpieniem HIT II odstąpiono u tych chorych, od podawania heparyny, pomimo faktu, że liczba płytek krwi, u żadnego chorego nie spadała poniżej 150 000/mm³ (2). W badanej grupie własnej, pomimo kontynuacji antykoagulacji daną heparyną w następnych miesiącach, liczba płytek krwi była stabilna i nie obserwowano objawów klinicznych związanych z małopłytkowością.

POTAS.

Porównanie poziomu potasu (opisane polem powierzchni pod krzywą) w okresie 6 miesięcznej antykoagulacji danym lekiem, określone na podstawie przeddializacyjnych stężeń potasu w surowicy - zgodnie z protokołem badania, wykazało znamienne statystycznie niższe jego wartości w okresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej, zarówno globalnie, w całej badanej populacji (w teście Manna - Whitney'a $p < 0,00001$, ryc. 16), jak i w poszczególnych grupach (ryc. 10, ryc. 13). Otrzymane wyniki korelują z wynikami badań prowadzonych przez Hottelart'a i wsp., którzy w grupie 11 chorych leczonych hemodializami, zanotowali już po 2 tygodniach stosowania LMWH znamienne statystycznie ($p = 0,01$) niższe stężenia potasu w porównaniu do antykoagulacji UH (44). W badaniach prowadzonych przez Kramera i wsp. (58) stwierdzono bezpośrednią zależność między stężeniem aldosteronu, potasu i angiotensyny II przy mniejszej zależności od stężenia sodu w surowicy. Wzrost stężenia potasu w surowicy, podczas stosowania heparyny niefrakcjonowanej może wynosić od 0,2 mEq/ml do 1,7 mEq/ml (24).

W grupie Heparyna - Fraxiparyna, w okresie stosowania heparyny niefrakcjonowanej, stężenia potasu/mm³ surowicy, podczas 6 miesięcy obserwacji, w stosunku do wartości wyjściowej (oznaczonej w momencie rozpoczęcia obserwacji) nie ulegały istotnym statystycznie zmianom w poszczególnych miesiącach (ryc. 11). Po zmianie preparatu na Fraxiparynę zawartość potasu (oznaczana polem pod krzywą) znamienne statystycznie zmalała ($p < 0,002$ w teście Wilcoxon, ryc. 10), zanotowano

również znamienne statystycznie spadki przeddializacyjnych stężeń tego jonu w poszczególnych miesiącach, w porównaniu do wartości wyjściowej (oznaczanej w momencie rozpoczęcia stosowania heparyny drobnocząsteczkowej, ryc. 12). Otrzymane wyniki potwierdzają doniesienia z piśmiennictwa o powrocie wartości potasu do zakresu wyjściowego (normokalemii) po odstawieniu heparyny niefrakcjonowanej (28).

W grupie Fraxiparyna - Heparyna w okresie antykoagulacji Fraxiparyną nie obserwowano znamienych statystycznie różnic w stężeniach potasu w stosunku do wartości wyjściowej (ryc. 14), natomiast po przestawieniu chorych na heparynę niefrakcjonowaną zanotowano znamieny statystycznie (w teście Wilcoxona $p < 0,01$) wzrost poziomu tego jonu oznaczanego z pola powierzchni pod krzywą (ryc. 13). Porównując przeddializacyjne stężenia potasu w surowicy w poszczególnych miesiącach antykoagulacji heparyną standardową, w porównaniu do wartości wyjściowej zanotowano wzrosty w kolejnych miesiącach (ryc. 15).

Obserwowane zależności tłumaczone mogą być mechanizmem działania heparyn na gospodarkę elektrolitową, poprzez zahamowanie syntezy aldosteronu (4, 28, 44). We wspomnianym powyżej badaniu prowadzonym przez Hottelart'a i wsp. niższe wartości stężenia potasu podczas stosowania LMWH korelowały z wyższymi stężeniami aldosteronu i aktywnością reninową osocza (44). Aldosteron zwiększa wydalanie potasu przez nerki, skórę, przewód pokarmowy. Mniejszy hamujący wpływ LMWH na syntezę aldosteronu powoduje „normalną”, a być może u chorych z bezmoczem zwiększoną sekrecję jonu potasowego, głównie przez przewód pokarmowy, w mniejszym stopniu przez skórę. Dlatego w okresie stosowania Fraxiparyny obserwowano niższe stężenia tego jonu w surowicy.

U chorych po obustronnej nefrektomii, (grupa 3 pacjentów) z egzogenną suplementacją mineralokortykoidów (Fludrocortison) wystąpiła odwrotna zależność - w okresie stosowania heparyny niefrakcjonowanej obserwowano niższe średnie stężenia (6,06 mmol/l) w porównaniu do okresu z LMWH (6,13 mmol/l). Ponieważ u tych chorych źródłem mineralokortykoidów jest egzogenna ich podaż, rodzaj stosowanej antykoagulacji nie powinien mieć wpływu na przeddializacyjne stężenie potasu, wynikające z wydalania tego jonu drogą alternatywną. Stężenia tego jonu powinny raczej korelować bezpośrednio z podażą (przy stałej dawce mineralokortykoidu, i względnie

stabilnym stanie klinicznym pacjenta). Próba porównania dawki leku (mineralokortykoidu) ze stężeniem potasu w surowicy przyniosła nieoczekiwane, sprzeczne z publikowanymi, wyniki. W badaniach Furuya i wsp. 4 tygodniowa obserwacja 15 chorych leczonych hemodializami, otrzymujących doustnie mineralokortykoidy w dawce 0 - 0,20 mg/dobę wykazała bezpośrednią zależność pomiędzy dawką leku a osoczym stężeniem aldosteronu i stężeniem potasu w surowicy (34). W trakcie prowadzenia własnej obserwacji, u chorej otrzymującej najwyższą dawkę mineralokortykoidu przeliczoną na kgmc zanotowano najwyższe stężenia jonu potasowego w surowicy (tab. X, ryc. 17). Biorąc pod uwagę duże trudności chorej w zaadoptowaniu się do leczenia nerkozastępczego, przejawiające się (zwłaszcza w początkowym okresie) dużymi przyrostami masy ciała (przekraczające znacznie 5%), i wysokimi bezwzględnymi wartościami stężeń potasu i fosforanów, sugerującymi nieprzestrzeganie zalecanej diety, brak objawów klinicznych wskazujących na istnienie stanu hiperkatabolicznego, można przypuszczać, że podaż drogą doustną znacznie przekraczała możliwości wydalania tego jonu z organizmu. Ze względu na małą ilość pacjentów, oraz krótki okres obserwacji nie można wysnuć jednoznacznych wniosków dotyczących mechanizmów zaobserwowanego zjawiska; odwrotnej korelacji pomiędzy dawką mineralokortykoidu a przeddializacyjnymi stężeniami potasu. Ponadto na podstawie posiadanej dokumentacji nie można autorytatywnie określić zakresu usunięcia nadnerczy, a tym samym udziału własnych mineralokortykoidów, ponieważ chorzy byli operowani w różnych ośrodkach, w różnym czasie i z różnych przyczyn.

Odsetek chorych z hiperkalemią równą lub powyżej 6 mmol/l, w badanej populacji wynosił 20,3% i jest porównywalny z danymi publikowanymi z badań DOPPS (20%; od 10% w Anglii do 30% we Włoszech) (39). Najniższe wartości zanotowano wśród chorych rozpoczynających leczenie hemodializami z LMWH, najwyższe podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną (24,3%) zarówno w grupie rozpoczynającej UH, jak również po konwersji (tabela IX).

Opierając się na doniesieniach z piśmiennictwa (4, 28) wysunięto hipotezę wyjściową o wyższych przeddializacyjnych stężeniach potasu w grupie chorych z nefropatią cukrzycową, wynikającą z nałożenia się blokowania syntezy aldosteronu w wyniku antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną, z brakiem możliwości

kompensacyjnego zwiększenia produkcji reniny u tych chorych, i korzystnym wpływie LMWH na jego stężenia. Analizując grupę chorych z cukrzycą (6 chorych w grupie Fraxiparyna - Heparyna i 3 chorych w grupie Heparyna - Fraxiparyna) wykazano: niższe przeddializacyjne stężenia potasu w okresie antykoagulacji heparyną niskocząsteczkową w porównaniu do okresu leczenia heparyną niefrakcjonowaną (tab. XI). Nie potwierdzono hipotezy wyjściowej: obserwowane wartości kaliemii we wszystkich grupach wśród chorych z nefropatią cukrzycową były niższe niż wśród chorych z inną przyczyną niewydolności nerek. Wszyscy pacjenci leczeni byli insuliną, która może tłumaczyć przesunięcie jonu potasowego do komórek i w związku z tym niższe bezwzględne wartości stężenia tego jonu w surowicy.

W grupie rozpoczynającej leczenie hemodializami, otrzymujących LMWH zanotowano najniższe bezwzględne wartości K (tab. VII, tabl. VIII). Doniesienia o magazynowaniu UH w kościach i braku odbudowy masy kostnej po 6 miesiącach od zaprzestania dawkowania leku, (113) sugerują, że być może niewielkie ilości pozostając w organizmie pacjenta na długo po zakończeniu jej podawania mogą wywierać różne, szcążkowe działanie. W badaniu Stephena Shaughnessy'ego i wsp. na modelu zwierzęcym, wykazano akumulację cząsteczek heparyny niefrakcjonowanej w kościach, najprawdopodobniej przez wiązanie z komórkami szpiku kostnego lub na powierzchni kości gąbczastych. Zaprzestanie stosowania leku (w przeciwieństwie do zmian wywołanych unieruchomieniem czy glikokortykosterdydami) nie spowodowało szybkiej odbudowy masy kostnej. Heparynę (znakowaną J 125) można było znaleźć w kościach badanych szczurów, po 56 dniach od jej odstawienia. Podobne obserwacje dotyczą ludzi. U 5 z 14 kobiet leczonych przewlekłe heparyną w okresie ciąży, wystąpił 10% lub większy spadek gęstości kości udowej, a po 6 miesiącach od zaprzestania stosowania leku nie zanotowano znaczącej poprawy w badaniu densytometrycznym (113). Szcążkowa aktywność zmagazynowanej w kościach heparyny najprawdopodobniej nie dotyczy całego spektrum jej działania, i pomimo normalizacji parametrów krzepnięcia przejawiać się może, poza miejscowym oddziaływaniem na metabolizm kości np. na hamowaniu syntezy aldosteronu, powodując wyższe niż oczekiwane stężenia elektrolitów zależnych od tego hormonu, w okresie antykoagulacją Fraxiparyną, po wcześniejszym okresie stosowania heparyny (ryc. 10).

MORFOLOGIA, ERYTROPOETyna, ŻELAZO, KONCENTRATY KRWINEK CZERWONYCH.

Przyczyna niedokrwistości wśród chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami jest wieloczynnikowa (115). Podstawowym elementem jest niedobór erytropoetyny, ale w erze powszechnie dostępnej suplementacji tego hormonu coraz większą rolę odgrywa wiele innych czynników m.in: subkliniczny, przewlekły stan zapalny, choroby współistniejące, oraz utrata krwi związana z samym procesem dializ (pobieranie krwi do badań, wykrzepianie krwi w dializatorach oraz drenach, różnie nasilone krwawienie z miejsc wkłuc igieł dializacyjnych), utajona utrata z przewodu pokarmowego, układu moczowo - płciowego. Właściwa antykoagulacja jest jednym z istotnych czynników wpływających na wartości morfologii, dawkowanie erytropoetyny, zapotrzebowanie na koncentraty krwinek czerwonych oraz dożylną suplementację żelaza. Badania wśród chorych leczonych hemodializami (3, 7, 8, 36, 45, 48, 52, 54, 62, 63, 65, 66, 110, 111, 112, 117) wykazały całkowite bezpieczeństwo stosowania heparyn niskocząsteczkowych podczas hemodializ, chociaż wciąż trwają programy mające na celu ustalenie optymalnego dawkowania LMWH ze wskazań innych niż antykoagulacja podczas leczenia nerkozastępczego, wśród chorych z różnie zaawansowaną niewydolnością nerek (36, 37, 40). W badaniu TIMI 11A dla chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 40 ml/min, zlecona dawka lecznicza enoxaparyny wynosiła 0,5 - 0,75 mg/kg mc. (40).

Schrader i wsp., już w latach osiemdziesiątych, poza korzystnym wpływem na gospodarkę lipidową, w 12 miesięcznej obserwacji 70 chorych leczonych hemodializami, wykazali brak powikłań krwotocznych i porównywalne tworzenie skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas stosowania LMWH (110).

Opierając się na doniesieniach z piśmiennictwa (57, 110, 112) wysunięto hipotezę o braku wpływu rodzaju, optymalnie dobranej antykoagulacji na wartości morfologii, podczas stosowania UH i LMWH. Badania Schrader'a i wsp. w grupie 30 chorych leczonych hemodializami, oceniające w 30 tygodniowej obserwacji wpływ heparyny drobnocząsteczkowej (Fragminy) i niefrakcjonowanej na parametry krzepnięcia, wykazały brak powikłań krwotocznych, oraz stabilne wartości hemoglobiny i

hematokrytu w obu grupach (112). Również w badaniu Koutsikos'a i wsp. nie zanotowano znaczących zmian wartości hematokrytu podczas hemodializ z heparyną standardową i Logiparyną (57).

Oceniając wartości morfologii w badaniu własnym, wykazano znamienne statystycznie wyższe wartości hemoglobiny po zmianie antykoagulacji z heparyny niefrakcjonowanej na Fraxiparynę w grupie Heparyna - Fraxiparyna (w teście Wilcozona $p < 0,05$), (ryc. 18) i wyższe, ale nieznamiennie statystycznie (w teście Wilcozona $p = 0,056$), wartości hematokrytu (ryc. 22). Ponadto podczas stosowania LMWH, wśród tych chorych, zanotowano w kolejnych miesiącach znamieny statystycznie wzrost stężeń hemoglobiny w porównaniu do wartości wyjściowej (ryc. 20), przy znamienne statystycznie mniejszym dawkowaniu (U/kgmc/tyg) erytropoetyny (ryc. 36). W pozostałych grupach różnice w dawkowaniu erytropoetyny (ryc. 37), stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu i liczby erytrocytów, podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną jak i niskocząsteczkową, nie różniły się znamienne statystycznie zarówno podczas antykoagulacji danym lekiem, jak i po zmianie antykoagulacji (ryc. 19, ryc. 21, ryc. 22, ryc. 23, ryc. 24, ryc. 25). W obu grupach dawkowanie żelaza (tab. XXXII) jak i przetoczenia masy erytrocytarnej (tab. XXXI) nie różniły się znamienne statystycznie.

Ze względu na różne punkty uchwytu kaskady krzepnięcia, w celu bezpośredniego określenia adekwatności dawki danego leku antykoagulacyjnego, konieczne są różne, nieraz bardzo skomplikowane i kosztowne oznaczenia (32, 35, 40, 41, 42, 43). Dla LMWH, na szczycie aktywności heparynowej osocza, wartości referencyjne stężenia anty Xa wynoszą 0,5 - 0,8 j/ml (72) 0,2 - 0,3 U/ml (41, 42, 43). Działanie UH można monitorować oznaczając m.in. ACT, APTT, czas trombinowy (40, 72, 110). Pośrednim sposobem oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej antykoagulacji (co bezpośrednio wpływa na wartości morfologii i zapotrzebowanie na erytropoetynę), jest poza brakiem powikłań krwotocznych i zakrzepowych, ocena czasu ucisku miejsc wkłuc igieł dializacyjnych oraz wykrzepiania w kapilarach dializatora i/lub drenach. W badaniu przeprowadzonym przez Przedlackiego i wsp. (98) podczas hemodializ w grupie 42 pacjentów otrzymujących podczas hemodializ heparynę standardową, a następnie enoksaparynę, oceniano wykrzepianie w dializatorze i/lub

drenach oraz tamowanie krwawienia z miejsc wkłucia po dializie. U ponad połowy pacjentów wykazano przewagę Clexanu ze względu na: zmniejszenie liczby zakrzepów w dializatorze (6,3% dla UH vs. 2% dla LMWH), a po optymalizacji dawki leku, skrócenie czasu tamowania krwi po hemodializie z miejsc wkłucia igieł (5,9 +/- 3,4 min dla UH vs. 4,4 +/- 1,6 min dla LMWH). Wieloośrodkowe obserwacje 781 pacjentów otrzymujących enoksaparynę podawaną w bolusie na początku hemodializy, wykazały wykrzepianie w kapilarach dializatora w 0,3% przypadków (54). Analizując otrzymane wyniki własne można przyjąć, że lepsze wartości morfologii podczas antykoagulacji Fraxiparyną, w grupie Heparyna - Fraxiparyna wynikać mogą z mniejszej ukrytej utraty krwi związanej z samą dializą, spowodowane bardziej stabilnym i przewidywalnym efektem działania LMWH (40).

Inną przyczyną zaobserwowanych różnic w wartościach morfologii, w grupie Heparyna - Fraxiparyna może być lepsze dodializowanie chorych po zmianie antykoagulacji, w wyniku poprawy klirensów reutilizowanych dializatorów. Mniejsze wahania w działaniu antykoagulacyjnym Fraxiparyny w porównaniu do heparyny, powodować mogą poza mniejszą utratą, w wyniku mniej nasilonego krwawienia z miejsc wkłuc igieł dializacyjnych, mniejsze wykrzepianie w kapilarach dializatora (76, 85, 98, 106), co z jednej strony również zapobiega utracie krwi, a z drugiej korzystnie wpływa na usuwanie toksyn mocznicowych. Przedstawione poniżej rozważania dotyczące wartości Kt/V pozwalają wysunąć hipotezę, że chorzy ci otrzymując znamienne statystycznie większą dawkę dializy, lepiej odpowiadają na erytropoetynę. Mniejsze śróddializacyjne stężenie toksyn mocznicowych, powoduje mniejszą supresję szpiku i lepszą odpowiedź na egzogennie podawany lek. Niedobór erytropoetyny, w wyniku zahamowania jej wytwarzania, jest najistotniejszą przyczyną niedokrwistości wśród chorych dializowanych. Zmienne zapotrzebowanie na Epo wynika ze spadku jej syntezy wraz z utratą funkcji nerek, przewlekłej utraty krwi, a z drugiej strony zmniejszonej odpowiedzi na jej egzogenną podaż wynikającą z chorób współistniejących jak: wtórna nadczynność przytarczyc, ostry lub przewlekły stan zapalny, zatrucie glinem, zaburzenia trawienia i wchłaniania, nieadekwatna dializa, oraz obecność przeciwciał przeciweerytropoetynowych (56). W przeprowadzonym badaniu własnym, porównując średnie dawki erytropoetyny wykazano znamienne statystycznie niższe dawkowanie leku po zmianie antykoagulacji z

heparyny na heparynę niskocząsteczkową, w grupie Heparyna - Fraxiparyna (ryc. 36). W drugiej grupie (Fraxiparyna – Heparyna), po zmianie antykoagulacji, jak również w obu badanych grupach, podczas antykoagulacji danym lekiem, nie zanotowano znamiennych statystycznie różnic w dawkowaniu erytropoetyny (ryc. 37). Biorąc pod uwagę wartości morfologii, oraz przedstawione powyżej rozważania można wysunąć tezę, że przyczyną zmniejszonego zapotrzebowania na erytropoetynę, w grupie Heparyna - Fraxiparyna, jest zarówno zmniejszona utrata krwi (zarówno w wyniku mikrowykrzepiania w kapilarach dializatora, jak i najprawdopodobniej w wyniku mniejszej utraty krwi z miejsc wkłuć igieł dializacyjnych oraz przez przewód pokarmowy i układ moczowo - płciowy), oraz lepsza odpowiedź na ten lek. Przeprowadzając badanie założono, że erytropoetyna wpływa na wartości morfologii, nie wpływając istotnie na parametry krzepnięcia, a tym samym nie istnieje potrzeba zmiany dawki leku antykoagulacyjnego w zależności od dawkowania Epo. Badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym przez Pham Tourreau i wsp. (90) nie wykazały zwiększonego ryzyka zakrzepów w grupie otrzymującej erytropoetynę w jednorazowym bolusie lub w 4 dawkach podzielonych, w porównaniu do grupy otrzymującej transfuzję do analogicznych wartości hematokrytu. W badaniach Opatrny i wsp. nie wykazano bezpośredniego wpływu erytropoetyny na zaburzenia krzepnięcia obserwowane podczas hemodializ (87). Myśliwiec i Małyszko opisują brak lub korzystny wpływ leczenia Epo na obserwowane w mocznicę zaburzenia w układzie krzepnięcia i fibrynolizy (79), a ewentualna zwiększona skłonność do wykrzepiania w dializatorach i liniach krwi wynika ze wzrostu liczby erytrocytów (35). W badaniu własnym podczas 12 miesięcznej obserwacji nie wykazano bezpośredniego związku dawek erytropoetyny z dawkowaniem UH i LMWH. Erytropoetyna podawana była tak, aby utrzymać stabilne wartości morfologii w zakresie zalecanym. Dawka UH czy LMWH dobierana była w pierwszym miesiącu stosowania danego leku antykoagulacyjnego i nie zanotowano konieczności zmiany jego dawki wynikającej z włączenia lub zmiany dawkowania erytropoetyny.

Analizując łącznie z obu grup, 3 chorych po obustronnej nefrektomii wykazano znamienne statystycznie wyższe zapotrzebowanie na erytropoetynę w okresie dializ na UH (dla Heparyny - 101 U/kgmc/tyg vs. dla Fraxiparyny - 74,4 U/kgmc/tyg), wyższe zapotrzebowanie na dożylną suplementację żelaza (dla Heparyny - 0,6 mg/kgmc/tyg vs.

dla Fraxiparyny - 0,2 mg/kgmc/tyg). Również w tej grupie chorych zmniejszone zapotrzebowanie na Epo w trakcie dializ na LMWH wynikać może z mniejszej ilości traconej krwi podczas dializ oraz lepszej jakości dializy w wyniku poprawy klirensów reutilizowanych dializatorów.

Próba interpretacji otrzymanych różnic w wynikach w obu grupach, skłania do przyjęcia, że poza wyżej wymienionymi, możliwymi do uchwycenia przyczynami, bezpośrednio wpływającymi na wartości morfologii, wynikającymi z dawki leku antykoagulacyjnego, istnieją inne mechanizmy wpływające na jego efektywność. Jedną z nich może być przewlekły, nieswoisty stan zapalny (41, 42, 43). Z badań epidemiologicznych wynika, że wśród pacjentów oddziałów hemodializ u 32 - 65% występuje stan zapalny (103). Ten przewlekły nieswoisty stan mikrozapalenia, związany jest ze zwiększoną produkcją białek stanu zapalnego (m.in.: CRP, fibrynogen, czynnik VII, Lp(a), ferrytyna), część z nich wiążąc heparynę, zmniejsza jej działanie antykoagulacyjne. Indywidualne, osobniczo zmienne zapotrzebowanie na heparynę, jest dodatkowo zaburzone w tej grupie chorych, zmiennym, niestabilnym stężeniem białek stanu zapalnego (120), powodując duże wahania w odpowiedzi antykoagulacyjnej na tę samą dawkę leku, u tego samego chorego, podczas kolejnych dializ. Fraxiparyna jako heparyna drobnocząsteczkowa jest mniej podatna na wiązanie między innymi z różnymi proteinami, w tym białkami stanu zapalnego (41, 42, 43). W przeprowadzonym badaniu własnym, dawka leku antykoagulacyjnego dobierana była w ciągu pierwszego miesiąca jego stosowania, tak więc zmienne stężenia białek wiążących heparynę mogą być odpowiedzialne za różny efekt antykoagulacyjny. Stosunkowo krótszy czas leczenia hemodializami chorych w grupie Fraxiparyna - Heparyna [średnia poniżej 2 lat (tab. I)], może powodować mniejsze nasilenie nieswoistego, przewlekłego stanu zapalnego, a tym samym mniejsze stężenia białek wiążących heparynę. Dlatego w tej grupie, optymalizując w pierwszym miesiącu dawkę leku antykoagulacyjnego, nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w wartościach morfologii. W badaniu Fujino i wsp. (33) wykazano w pierwszych 2 latach leczenia hemodializami wzrost, a następnie spadek masy tłuszczowej. Zmiany te znamienne statystycznie ujemnie korelowały z przeddializacyjnym stężeniem CRP. Procedury dializacyjne związane z bioniezgodnością używanych materiałów, oraz niedostatecznym oczyszczaniem wody do

dializ, są w dużej mierze odpowiedzialne za aktywację procesu zapalnego (16, 120). Tak więc można oczekiwać, że wraz z dłuższym okresem narażenia chorych na czynniki perdysonujące do wystąpienia stanu zapalnego, jego częstość i nasilenie będzie większe. W dostępnych publikacjach opisywana jest jedynie zmienność w oznaczeniach wartości CRP wśród chorych bez klinicznych cech stanu zapalnego, bez korelacji wartości CRP z czasem leczenia hemodializami. W ponad 18 miesięcznej obserwacji znaczące wahania zanotowano u około 30% chorych, zaś w 12 tygodniowym badaniu uzyskano współczynnik rozproszenia zmiennej na poziomie 51% (120). Z drugiej strony opierając się na wynikach badań populacyjnych Framingham, już wśród chorych z miernie zaawansowaną niewydolnością nerek rozpoznać można częściej niż wśród chorych z prawidłową ich funkcją, różnego stopnia dysfunkcję układu krążenia i „ostre” epizody wieńcowe. Stężenia białek ostrej fazy bezpośrednio dodatnio korelują zarówno wśród chorych z niewydolnymi jak i wydolnymi nerkami, z ryzykiem powikłań chorób sercowo - naczyniowych, co sugeruje, że już w okresie przeddializacyjnym istnieje różnie nasilony stan zapalny (121). W grupie Heparyna – Fraxiparyna, gdzie średni czas leczenia hemodializami wynosił 20 miesięcy (tab. I) jest znacznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia swoistego odczynu zapalnego (często bez- lub skąpoobjawowego), między innymi ze względu na relatywnie dłuższe nakłuwanie przetok tętniczo – żylnych. Tak więc nasilenie swoistego jak i nieswoistego stanu zapalnego może być tylko jedną z przyczyn zanotowanych wyników.

Otrzymane wyniki w grupie Heparyna - Fraxiparyna nie potwierdziły hipotezy wyjściowej o braku wpływu rodzaju antykoagulacji na wartości morfologii, wykazując korzystny wpływ Fraxiparyny na stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Wśród tych chorych, po zmianie antykoagulacji z heparyny niefrakcjonowanej na drobnocząsteczkową zanotowano znamienne statystycznie zmniejszone dawkowanie erytropoetyny (ryc. 36) przy braku istotnych statystycznie zmian w dawkowaniu dożylnych preparatów żelaza (tab. XXXII) i przetoczeniach koncentratów krwinek czerwonych (tab. XXXI). Z drugiej strony w grupie Fraxiparyna - Heparyna nie wykazano wpływu rodzaju antykoagulacji na wartości morfologii, dawkowanie erytropoetyny (ryc. 37), dożylnych preparatów żelaza (tab. XXXII), czy przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych (tab. XXXI). Na podstawie

przeprowadzonych badań nie można więc jednoznacznie określić wpływu rodzaju antykoagulacji na wartości morfologii, dawkowanie erytropoetyny, przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i dożylną suplementację żelaza.

W przeprowadzonym badaniu własnym nie potwierdzono doniesień z lat osiemdziesiątych Schrader'a i wsp. którzy donosili o mniejszym zapotrzebowaniu na preparaty erytrocytów w okresie 12 miesięcznej obserwacji stosowania LMWH podczas hemodializ, w porównaniu do UH (110). Otrzymane wyniki nie korespondują również z wynikami Saltisi i wsp. którzy w grupie 36 chorych, w trakcie 24 tygodniowej obserwacji, trzem chorym otrzymujących Clexane i dwóm leczonych UH przetaczali preparaty krwinek czerwonych, żelazo suplementowali podczas 10 hemodializ na enoksaparynie i 8 na UH (106). W badaniu własnym dawkowanie dożylnych preparatów żelaza i przetaczania koncentratów krwinek czerwonych nie uległo znamienym statystycznie zmianom podczas antykoagulacji LMWH i UH.

WAPŃ, FOSFORANY, FOSFATAZA ALKALICZNA.

Już we wczesnym okresie upośledzonej funkcji nerek, zaburzona eliminacja fosforanów doprowadza do wtórnej nadczynności przytarczyc i wielu zaburzeń metabolicznych, przejawiających się w schyłkowej fazie niewydolności nerek nieprawidłowymi wartościami stężeń fosforanów i wapnia. U większości naszych chorych występuje osteodystrofia nerkowa ze zwiększonym obrotem kostnym, objawiająca się hiperfosfatemią przy zmiennym stężeniu jonów wapniowych w surowicy. Biorąc pod uwagę opisywany korzystny wpływ LMWH na metabolizm kości (44) i fakt, że 88% zasobów ustrojowych fosforu znajduje się w kościach (poza hydroksyapatytem, szczególnie w nowo powstałych, mineralizowanych kościach, gromadzony jest fosforan wapnia), a 99% wapnia zdeponowanego jest również w kościach (hydroksyapatyt stanowi ok. 95% składników mineralnych kości) wysunięto hipotezę wyjściową o korzystnym wpływie Fraxiparyny na gospodarkę wapniowo - fosforanową wśród chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami. Przeprowadzone badanie nie wykazało jednak znamienych statystycznie różnic w stężeniach wapnia

całkowitego (ryc. 26, ryc. 27), wapnia zjonizowanego (ryc. 28, ryc. 29), oraz aktywności całkowitej fosfatazy alkalicznej (ryc. 32, ryc. 33) po zmianie antykoagulacji, jak również w trakcie stosowania danego leku w kolejnych miesiącach, w stosunku do wartości wyjściowych. W grupie Fraxiparyna – Heparyna oznaczenia stężeń fosforanów, po zmianie antykoagulacji wykazały wzrost, ale na granicy znamienności statystycznej ($p=0,052$) (ryc. 31), nie zanotowano różnic ich stężeń w grupie Heparyna - Fraxiparyna (ryc. 30). Otrzymane wyniki są zgodne z doniesieniami Hottelart'a i wsp., którzy w okresie 2 tygodniowej obserwacji, w grupie 11 chorych nie wykazali znamiennych statystycznie różnic w stężeniu fosforanów podczas antykoagulacji UH i LMWH (44). Zaobserwowana w grupie Fraxiparyna - Heparyna tendencja do niższych wartości fosforanów w okresie leczenia heparyną niskocząsteczkową, wynikać mogła ze zmiany diety, poprawnego zażywania zaleconych leków (preparatów wapnia, witaminy D, oraz wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym), poprawy właściwości reutilizowanych błon dializacyjnych, oraz mniej nasilonych zaburzeń metabolizmu kości. Chorzy przez cały badany okres byli szczególnie dokładnie informowani o wynikach badań okresowych i zalecanych zmianach w leczeniu. Można więc założyć, że nie dieta czy brak współpracy były przyczyną obserwowanych zmian. Tym bardziej, że przeddializacyjne wartości poziomu potasu (zależnego w dużym stopniu od podaży czyli diety) wykazały wyraźną korelację z rodzajem antykoagulacji (tab. VII, tab. VIII) i nie znaleziono bezpośredniej zależności pomiędzy stężeniami obu jonów. Zmniejszenie wykrzepiania w kapilarach dializatora może korzystnie wpływać na klirensy poszczególnych substancji, tak więc usuwanie fosforanów podczas dializ jest efektywniejsze. W przeprowadzonym badaniu własnym, obserwowano korzystny wpływ heparyn niskocząsteczkowych na wzrost ilości dializ wykonanych na jednym dializatorze, w wyniku uzyskania wyższych wartości FBV podczas kolejnych reutilizacji (ryc. 38, ryc.39, ryc. 40, ryc. 41), oraz wzrost wartości współczynnika Kt/V [zanotowany jednak tylko w grupie Heparyna – Fraxiparyna (tab. XXVII)], co przemawia za tym, że poprawa klirensów reutilizowanych dializatorów mogła być przyczyną zanotowanej tendencji.

Odsetek chorych z hiperfosfatemią w całej badanej populacji pozostaje w zgodzie z doniesieniami z badań DOPPS. Ogółem odsetek wyników fosfatemii przekraczającej

2,42 mmol/l (7,5 mg%) w badanej grupie, w 12 miesięcznym okresie obserwacji wynosił 17%. Analizując otrzymane dane, zwraca uwagę duża różnica w odsetku chorych z hiperfosfatemią w grupie Fraxiparyna - Heparyna, przy w miarę porównywalnym rozkładzie w grupie Heparyna - Fraxiparyna (tab. XXIV). Ponownie, opierając się na doniesieniach z piśmiennictwa o utrzymywaniu się heparyny w kościach po 6 miesiącach od zaprzestania jej podaży (113) przyjąć można założenie, o możliwym szczątkowym, poza antykoagulacyjnym jej działaniu. Podana w początkowym okresie, heparyna niefrakcjonowana być może wywiera szczątkowe działanie na czynność osteocytów i/lub osteoblastów, zwiększając uwalnianie i hamując odkładanie między innymi jonu fosforanowego w kościach, po zakończeniu jej stosowania tj. w okresie antykoagulacji heparyną niskocząsteczkową. Brak zmian w stężeniach wapnia całkowitego i zjonizowanego skłania do przyjęcia tezy, że za zanotowane wyniki odpowiada zarówno zmiana w mineralizacji kości, jak i poprawa klirensów reutilizowanych dializatorów (co dotyczy głównie usuwania jonu fosforanowego i tłumaczy brak zmian w oznaczeniach wapnia).

Potwierdzenie hipotezy o wpływie antykoagulacji na stężenie jonu fosforanowego poprzez komórki kostne wymagałoby badań densytometrycznych i biopsyjnych kości, oraz określenia zawartości poszczególnych pierwiastków w kościach. Publikowane przez Folwarczną i wsp. wyniki badań wpływu nadroparyny i enoksaparyny na histomorfometryczne parametry kości szczurów nie wykazały wpływu LMWH na zawartość wapnia w kościach, chociaż zawartość składników mineralnych w stosunku do masy kostnej uległa zmniejszeniu (znamienną statystycznie zanotowano tylko w L4) w porównaniu do grupy kontrolnej (30, 31).

Jeżeli obserwowana w pracy własnej korzystna tendencja w gospodarce fosforanowej byłaby szerzej zauważalna, przyczyny należałoby szukać w innych mechanizmach odpowiedzialnych za gospodarkę fosforanową np. bezpośrednim korzystnym wpływie LMWH na przytarczyce.

Fosfataza alkaliczna (FA) w osoczu ludzi zdrowych występuje w postaci 3 izoenzymów: wątrobowego, kostnego, jelitowego. Postać wątrobową i jelitową u dorosłych występują w równoważnych ilościach, postać jelitowa może nie występować u części osób. Jest białkiem zewnętrznej strony błon plazmatycznych, lub tworzącym

kompleksy z fosfolipidami błony. Fizjologiczna rola fosfatazy alkalicznej nie jest do końca poznana, przypisuje się jej wpływ na transport jonów fosforanowych przez błony komórkowe. Frakcja kostna FA, produkowana i uwalniana po aktywacji osteoblastów, dzięki zdolności wiązania kolagenu prawdopodobnie uczestniczy w interakcji osteoblast - macierz nieorganiczna i bierze udział w mineralizacji kości. U osób zdrowych oznaczenia frakcji kostnej FA w surowicy dobrze korelują z późniejszymi oznaczeniami gęstości kości (29).

U chorych leczonych hemodializami ponad 50% zaburzeń kostnych związanych jest z osteodystrofią z wysokim obrotem kostnym wynikającym z wtórnej nadczynności przytarczyc (103). Zaburzenia kostne związane z wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzą przede wszystkim do wzrostu aktywności osteoklastów. Parathormon, podobnie jak aktywna witamina D, podnosi stężenie cAMP w osteoklastach prowadząc do ich aktywacji i lizy kości. Z drugiej strony hormon ten pobudzając osteoblasty powoduje zwiększone uwalnianie IL-6, która działając parakrynnie pobudza osteoklasty.

Aktywność fosfatazy alkalicznej, badana na modelu szczurzym, bezpośrednio zależy od długości łańcucha i wielkości ujemnego ładunku heparynu. Zarówno heparyna niefrakcjonowana jak i drobnocząsteczkowa hamują funkcję osteoblastów, ale dla osiągnięcia podobnych efektów stężenie LMWH musi być 6 – 8 razy wyższe. Wzrost liczby i aktywności osteoklastów związany jest z działaniem tylko UH (10). Przewlekłe stosowanie heparyny niefrakcjonowanej powoduje utratę masy kostnej, a po jej odstawieniu (w przeciwieństwie do osteoporozy wywołanej unieruchomieniem czy stosowaniem glikokortykosterydów) nie następuje odbudowa masy kostnej (113). Badania prowadzone przez Shaughnessy'ego i wsp. wykazały tym większy spadek aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy szczurów, im wyższa była dawka heparyny niefrakcjonowanej. Po 28 dniach od zaprzestania podawania leku, stężenie tego enzymu było nadal obniżone, a po 56 dniach wynosiło od 44,3% +/- 5,1% do 33,2% +/- 7% wartości wyjściowej, co potwierdza doniesienia o gromadzeniu heparyny w kościach, i działaniu na funkcję komórek kostnych po jej odstawieniu. W badaniu Lai i wsp. 40 chorych leczonych w programie przewlekłych hemodializ, otrzymujących UH co najmniej przez 24 miesiące, poddanych zostało obserwacji, w której przez 8 miesięcy leczenia byli Fraxiparyną, a następnie kontynuowano antykoagulację UH przez 12

miesiący. W co 4 miesięcznej kontroli laboratoryjnej wykazano w trakcie stosowania UH: wzrost frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej świadczący o aktywności osteoblastów u 65% chorych, oraz podniesiony poziom kwaśnej fosfatazy odpornej na winian świadczący o aktywności osteoklastów u 35% chorych. Nadczynność przytarczyc przejawiająca się podwyższonymi wartościami PTH zanotowano u 88% chorych. Zastosowanie LMWH spowodowało redukcję o 13% poziomu kwaśnej fosfatazy odpornej na winian. Ponowna konwersja chorych na UH spowodowała powrót parametrów do wartości wyjściowych (61). W przeprowadzonym badaniu własnym nie wykazano wpływu rodzaju stosowanej podczas dializ antykoagulacji na aktywność całkowitej fosfatazy alkalicznej w okresie stosowania danego leku. Gromadzeniem heparyny niefrakcjonowanej w kościach i jej szczątkowym działaniem można tłumaczyć brak zmian w wartościach fosfatazy alkalicznej w grupie Heparyna - Fraxiparyna. Brak zmian w grupie Fraxiparyna - Heparyna, podczas stosowania LMWH, wynikać może z małej stosunkowo dawki heparyny drobnocząsteczkowej stosowanej podczas hemodializ, i braku jej wpływu na osteoblasty (10). Sześciomiesięczne zastosowanie heparyny niefrakcjonowanej w tej grupie powinno przejawiać się wzrostem wartości fosfatazy alkalicznej. Brak zmian wynikać może z mniej nasilonych, ze względu na relatywnie krótszy okres leczenia nerkozastępczego, nakładających się zaburzeń kostnych spowodowanych wtórną nadczynnością przytarczyc, adynamiczną chorobą kości, czy stosowanymi lekami.

Reasumując, na podstawie otrzymanych wyników nie wykazano korzystnego wpływu Fraxiparyny na gospodarkę wapniowo - fosforanową mierzoną stężeniami wapnia całkowitego, wapnia zjonizowanego, fosforanów i aktywnością całkowitej fosfatazy alkalicznej.

MODELOWANIE KINETYCZNE MOCZNIKA, REUTYLIZACJA.

Opierając się na doniesieniach z literatury (91, 92, 93, 94, 135) wyniki Kt/V analizowano w oparciu o model jednoprzedziałowy. Znamienny statystycznie wzrost wartości Kt/V, po zmianie antykoagulacji, zanotowano w grupie Heparyna - Fraxiparyna (ryc. 34). W drugiej grupie badanych, wartości Kt/V nie uległy znamiennej statystycznie zmianie (ryc. 35). Zarówno podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną jak i drobnocząsteczkową, w obu grupach wartości Kt/V nie zmieniały się znamienne statystycznie. Wyniki modelowania kinetycznego nie wynikały z wydłużenia czasu dializy (tab. III). Biorąc pod uwagę szczególnie ważne kliniczne monitorowanie badanej grupy i brak istotnych powikłań [znamiennego spadku czy wzrostu „suchej” masy ciała, stanowcze reagowanie na znaczne (powyżej 5%) międzodializacyjne przyrosty] za przyczynę można przyjąć zmiany stężenia mocznika. W miarę stała podaż białka w diecie i brak stanów hiperkatabolicznych, przy utrzymującej się na jednakowym poziomie aktywności fizycznej, pozwala uwzględnić jako znaną zmienną, poprawę klirensów mocznika. W okresie prowadzenia badania, czynnikiem mogącym wpływać na klirens, była zmiana antykoagulacji. Na podstawie otrzymanych wyników badań i przeprowadzonych powyżej rozważań, można przyjąć za prawdziwą hipotezę o poprawie właściwości filtracyjnych błon dializacyjnych, wynikającej z mniejszego wykrzepiania w kapilarach dializatora, i korzystnym wpływie na klirens mocznika, będącego w tym przypadku wzorcową toksyną mocznicową. Znamienny statystycznie wzrost krotności reutylizowanych dializatorów w obu grupach podczas antykoagulacji Fraxiparyną (ryc. 38, ryc. 39), jak również obserwacje dotyczące przeddializacyjnych stężeń potasu i fosforanów w surowicy, dodatkowo przemawiają na korzyść w/w hipotezy. Korzystny wpływ na mniejsze tworzenie skrzepów w kapilarach dializatorów podczas dializ z LMWH vs. UH opisywany jest przez szereg autorów (76, 85, 106, 117). Morinier i wsp. określali wykrzepianie w kapilarach dializatorów podczas hemodializ, prowadzonych przy użyciu Fraxiparine vs. UH metodą optyczną w 3 stopniowej skali, a potwierdzali oznaczeniem stężenia fibrynopeptydu A w próbkach krwi pobranych z miejsca wpływu i wypływu krwi z dializatora. W okresie antykoagulacji LMWH uzyskano znamienne

statystycznie mniejszą ilość skrzepów po zakończeniu hemodializy zarówno przed jak i po redukcji dawki leku w skali od 1-3, w porównaniu do UH (76). W badaniach prowadzonych przez Saltissi i wsp. ocenę skuteczności antykoagulacji Clexanem w grupie 36 pacjentów, w ciągu 12 tygodniowej obserwacji, przeprowadzano w 10 punktowej skali (1 - brak skrzepu, 10 - całkowity skrzep), po oddaniu krwi z linii żyłnej i przepłukaniu układu solą fizjologiczną. Zmniejszone wykrzepianie w kapilarach dializatorów podczas stosowania LMWH, w przytoczonej pracy nie wykazało wpływu na wartości Kt/V w grupie 20 chorych leczonych Clexanem vs. UH (106). Stefoni i wsp. w badaniu porównującym Fraxiparynę i heparynę niefrakcjonowaną, wykazali brak wpływu rodzaju antykoagulacji na wartości Kt/V, oraz brak różnic w optycznie ocenianym wykrzepianiu w dializatorach (117).

Znamienny statystycznie wzrost wartości Kt/V zanotowano w grupie Heparyna – Fraxiparyna, chorych dłużej leczonych nerkozastępczo. Stosunkowo niskie wartości współczynnika (tab. XXVII), wśród tych pacjentów podczas antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną wynikać mogą z opisywanego powyżej, zmiennego nasilenia stanu zapalnego. Wraz z czasem trwania leczenia hemodializami prawdopodobieństwo stanu zapalnego wydaje się większe, ze względu na dłuższe nakłuwanie przetok tętniczo - żylnych, spadek odporności, bezobjawowy często przebieg infekcji w drogach moczowych (anuria). Wzrasta również ryzyko rozwoju chorób nowotworowych wraz z wiekiem chorych, oraz czasem trwania niewydolności nerek, co dodatkowo może nasilać zaburzenia krzepnięcia. Zastosowanie w tej grupie Fraxiparyny, ze względu na jej mniejsze wiązanie z białkami, a także działanie immunomodulacyjne może być odpowiedzialne za mniejsze wykrzepianie w kapilarach i poprawę klirensu.

Na podstawie publikacji (76, 85, 106, 117) wysunięto hipotezę roboczą, że zastosowanie LMWH podczas hemodializ, w wyniku mniejszego mikrowykrzepiania w kapilarach dializatorów korzystnie wpływa na klirensy, a więc na wyniki modelowania kinetycznego mocznika oraz powoduje bardziej efektywną reutilizację, przejawiającą się wzrostem krotności reutilizacji, przy zachowanych parametrach dializatora. W badaniu własnym obserwowano znamienne statystycznie różnice w krotnościach reutilizacji dializatorów, w obu badanych grupach po zmianie antykoagulacji (ryc. 38, ryc. 39). Zastosowanie LMWH zwiększa ilość użyc danego dializatora, ze względu na relatywnie

wyższe wartości FBV podczas kolejnych reutilizacji (ryc. 40, ryc.41). W badaniu Kerr i wsp. wykazano w grupie 34 pacjentów, podczas obserwacji 3 sesji hemodializ przy użyciu reutilizowanych dializatorów, brak znamienne statystycznie różnic FBV i klirensów mocznika dla antykoagulacji Fragminą w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej (52). Lai i wsp. wykazali 3% spadek FBV dializatorów użytych podczas dializ z nadroparyną podawaną w dawkach 125 antyXaIC/kgmc i brak różnic w oznaczeniach FBV dla dawek od 150 - 200 anty XaIC/kgmc. Na każdej z w/w dawek nadroparyny przeprowadzono 2 kolejne hemodializy i nie zanotowano znamienne statystycznie różnic w klirensach mocznika dla wszystkich badanych dawek, jak i w porównaniu do hemodializ prowadzonych na heparynie niefrakcjonowanej (63). Zanotowane różnice pomiędzy własnymi wynikami a doniesieniami z piśmiennictwa wynikać mogą z dłuższego okresu prowadzenia obserwacji przy użyciu danego dializatora (większa krotność reutilizacji) oraz dłuższym okresem prowadzenia obserwacji.

Analizując dane, zwraca uwagę fakt, że podczas prowadzenia badania w obu grupach wzrosła „średnia sucha” masa ciała pacjentów, (w grupie Heparyna - Fraxiparyna: dla heparyny wyniosła – 65,7 kg vs. dla Fraxiparyny – 65,9 kg, w grupie Fraxiparyna – Heparyna, dla Fraxiparyny – 72,4 kg vs. Heparyna – 72,8 kg) co dowodzi, że adekwatnie prowadzone dializy sprzyjają prawidłowemu funkcjonowaniu chorych i zapobiegają wyniszczeniu. Mniejszy przyrost w grupie Heparyna - Fraxiparyna w porównaniu do grupy Fraxiparyna - Heparyna wynikać mogą ze wspomnianego powyżej niekorzystnego wpływu czasu leczenia nerkozastępczego na zaburzenia metaboliczne (33), co znajduje także wyraz w wyższych bezwzględnych wartościach dawek erytropoetyny.

6. WNIOSKI.

1. Zastosowanie podczas hemodializy Fraxiparyny w miejsce heparyny niefrakcjonowanej wykazuje ochronne działanie na płytki krwi i zmniejsza tendencje do hiperkalemii przed zabiegiem.
2. Stosowana podczas zabiegu hemodializ Fraxiparyna wpływa korzystnie na proces reutilizacji dializatorów co przejawia się większą częstością ich uzdatnienia.
3. Obserwowany u pacjentów hemodializowanych korzystny wpływ Fraxiparyny na wartości hemoglobiny i hematokrytu, może wynikać z mniejszej utraty krwi podczas zabiegu (wykrzepianiu w dializatorach, powikłaniach krwotocznych) oraz z lepszej odpowiedzi na erytropoetynę dzięki poprawie adekwatności hemodializ.
4. Rodzaj stosowanej antykoagulacji (Faxiparyna, heparyna niefrakcjonowana) nie wpływa na zachowanie się stężeń wapnia i fosforanów, oraz aktywności fosfatazy alkalicznej, zapotrzebowanie na koncentraty krwinek czerwonych i dożylną suplementację żelaza.

7. ANEKS.

Tabela XXXIII. Wartości referencyjne Pracowni Biochemicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie:

Parametr	Jednostki/ Zakresy
Hemoglobina (Hb)	(Mężczyźni) 12 – 17 g/dl (Kobiety) 11-15 g/dl
Hematokryt (Ht)	(Mężczyźni) 40 – 54 % (Kobiety) 37 – 47 %
Erytrocyty (E)	(Mężczyźni) 4 500 000 – 5 000 000/mm ³ (Kobiety) 3 500 000 – 5 000 000/mm ³
Płytki krwi	125 000 – 340 000/mm ³
Potas	3,5 – 5,5 mmol/l
Wapń całkowity (Ca)	2,02 – 2,61 mmol/l
Wapń zjonizowany (Ca zj.)	0,98 – 1,13mmol/l
Fosfor (P)	0,87 – 1,45 mmol/l
Mocznik	1,7 – 8,31 mmol/l
Fosfataza alkaliczna (FA)	91 – 258 U/l

8. PIŚMIENNICTWO:

1. Ambuhl P. M., Wuthrich R. P., Schmid L., Krapf R.: Plasma hypercoagulability in hemodialysis patients: impact of dialysis and anticoagulation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 2355-64.
2. Amiral J., Peynaud-Debayle E., Wolf M., Bridey F., Vissac A.M., Meyer D.: Generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low - molecular - weight heparin. *Am. Hematol.* 1996, 52, 90-5.
3. Anastassiades E., Lane D.A., Ireland H., Flynn A., Curtis J.R.: A low molecular weight heparin ("fragmin") for routine hemodialysis: a crossover trial comparing three dose regimens with a standard regimen of commercial unfractionated heparin. *Clin. Nephrol.* 1989, 32, 290-6.
4. Aull L., Chao H., Coy K.: Heparin - induced hypercalemia. *DICP* 1990, 24, 244-6.
5. Bambauer R., Rucker S., Weber U., Kohler M.: Comparison of low molecular weight heparin and standard heparin in hemodialysis. *ASAIO Trans.* 1990, 36, 646-9.
6. Barradell L.B., Buckley M.M.: Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 1992, 44, 858-88.
7. Baumelou A., Singlas E., Petitclerc T., Desmichels D., Jacobs C., Soria J.: Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (reviparine) in hemodialyzed patients. *Nephron* 1994, 68, 202-6.
8. Beijering R.J., ten Cate H., Nurmohamed M.T., ten Cate J.W.: Anticoagulants and extracorporeal circuits. *Semin. Thromb. Hemost.* 1997, 23, 225-33.
9. Bergqvist D.: Low molecular weight heparins. *J. Intern. Med.* 1996, 240, 63-72.
10. Bhandari M., Hirsh J., Weitz J.I., Young E., Venner T.J., Shaughnessy S.G.: The effects of low molecular weight heparin on bone module formation in vitro. *Thromb. Haemost.* 1998, 80, 413-7.

11. Borawski J., Myśliwiec M.: Analiza morfologii krwinek białych, czerwonych i płytkowych oraz zmian wywołanych leczeniem erytropoetyną u pacjentów hemodializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2001, 5, 137-41.
12. Borawski J., Naumnik B., Mysliwiec M.: Activation of hepatocyte growth factor/activinA/follistatin system during hemodialysis: role of heparin. *Kidney Int.* 2003, 64, 2229-37.
13. Borawski J., Rydzewski A., Pawlak K., Azzadin A., Buczek W., Myśliwiec M.: Long-term effects of erythropoietin on platelet serotonin storage and platelet aggregation in hemodialysis patients with reference to ketanserin treatment. *Thromb. Res.* 1998, 15, 171-80.
14. Borawski J.: Plejotropowe działanie heparyn. *Probl. Lek.* 2004, 4, 21.
15. Borm J.J., Krediet R., Sturk A., ten Cate J.W.: Heparin versus low molecular weight heparin K 2 165 in chronic hemodialysis patients: a randomized cross-over study. *Haemostasis* 1986, 16, 59-68.
16. Bosch J.P., Stein J.H.: Hemodializa techniki wysokiej wydajności. Wyd. Med. Sanmedica. Warszawa 1996.
17. Bredlich R.O., Stracke S., Gall H., Proebstle T.M.: Heparin-associated platelet aggregation syndrome with skin necrosis during haemodialysis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1997, 14, 328-32.
18. Camsari T., Cavdar C., Ozure H., Onvural B., Semin I., Celik A., Kavukcu S.: Effects of conventional heparin and low-molecular-weight heparin treatment on lipid metabolism during a single hemodialysis session. *Nephron* 1999, 82, 286-288.
19. Cheung A.K., Lawrence Y., Agodoa L.Y., Daugirdas J.T., Depner T.A., Gotch F.A., Greene T., Levin N.W., Leypoldt K., and The Hemodialysis (HEMO) Study Group : Effects of Hemodialyzer Reuse on Clearances of Urea and β_2 - Microglobulin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 117-127.
20. Chong B.H., Magnani H.N.: Orgaran in heparin-induced thrombocytopenia. *Haemostasis* 1992, 22, 85-91.
21. Chong B.H.: Heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemostasis*, 2003, 1, 1471-8.

22. Collins A.J., Liu J., Ebben J.P.: Dialyser reuse - associated mortality and hospitalization risk in incident Medicare haemodialysis patient 1998-1999. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 1245-51.
23. Daugirdas J.T., Schneditz D.: Overstimulation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency (K/V) by regional blood flow and conventional 2 - pool urea kinetic analysis. *ASAIO J.* 1995, 41, 719-24.
24. Day J.R.S., Chaudhry A.N., Hunt I., Taylor K.M.: Heparin - induced hypercalemia after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2002, 74, 1698-700.
25. Depner T.A.: Quantifying hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 1996, 16, 17-28.
26. Dieval J., Moriniere P., Gross S., d Azemar P., Fournier A., Delobel J.: Influence of thromboembolism prophylaxis by low molecular weight heparin CY 216 (Fraxiparine) on several parameters of haemostasis in patients under dialysis and receiving either unfractionated heparin or CY 216. *Thromb. Res.* 1990, 15, 555-60.
27. Drożdż M., Gellert R., Rutkowski B.: Standardowe postępowanie w podstawowych procedurach diagnostycznych i terapeutycznych w nefrologii. Standard 20. (W): Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek. Pod red. Rutkowskiego B. i Czekalskiego S. Wyd. Med. MAKmed. Gdańsk 2001, 278-96.
28. Edes T.E.: Heparin- induced hyperkalemia. *Postgrad. Med.* 1990, 87, 104-6.
29. Fedak D., Anyszek T., Korkosz M.: Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń metabolizmu kostnego. (W): Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Pod red. Dębińska - Kieć A. Nastalski W. Wyd. II. Urban & Partner. Wrocław 2002, 271-6.
30. Folwarczna J., Janiec W., Barej M., Cegięła U., Pytlik M., Kaczmarczyk-Sedlak I.: Effects of Nadroparin on bone histomorphometric parameters in rats. *Pol. J. Pharmacol.* 2004, 56, 337-43.
31. Folwarczna J., Janiec W., Gawor M., Pytlik M., Kaczmarczyk-Sedlak I., Nowińska B.: Effects of Enoxaparin on histomorphometric parameters of bones in rats. *Pol. J. Pharmacol.* 2004, 56, 451-7.
32. Frank R.D., Brandenburg V.M., Lanzmich R., Floege J.: Factor Xa - activated whole blood clotting time (Xa - ACT) for bedside monitoring of dalteparin anticoagulation during haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 1552.

33. Fujino Y., Ishimura E., Okuno S., Tsuboniowa N., Maekawa K., Izumotani T., Yamakawa T., Inaba M., Nishizawa Y.: C - reactive protein is a significant predictor of decrease in fat mass in hemodialysis patients. *Biomed. Pharmacother.* 2005, 59, 264-8.
34. Furuya R., Kumagi H., Sakao T., Maruyama Y., Hishida A.: Potassium lowering effect of mineralocorticoid therapy in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 2002, 92, 576-81.
35. Grau E., Siguenza F., Maduell F., Linares M., Olaso M.A., Martinez R., Caridad A.: Low molecular weight heparin (CY - 216) versus unfractionated heparin in chronic hemodialysis. *Nephron* 1992, 62, 13-7.
36. Guillet B., Simon N., Sampol J.J., Lorec-Penet A.M., Portugal H., Berland Y., Dussol B., Brunet P.: Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 2348-53.
37. Gurfinkel E.P., Perel C., Pombo G.: Nadroparine calcium or enoxaparine in acute coronary syndrome patients suffering renal insufficiency: The nadroparin versus enoxaparin (NaVe) study design. *Throm. J.* 2004, 8, 2-6.
38. Hall A.V., Clark W.F., Parbtani A.: Heparin - induced thrombocytopenia in renal failure. *Clin. Nephrol.* 1992, 38, 86-9.
39. Hecking E., Bragg-Gresham J.L., Rayner H.C., Pisoni R.L., Andreucci V.E., Combe C., Greenwood R., McCullough K., Feldman H.I., Young E.W., Held P.J., Port F.K.: Hemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transpl.* 2004, 19, 100-107.
40. Hetzel G.R., Sucker Ch.: The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2005, 20, 2036-42.
41. Hirsh J., Levine M.N.: Low molecular weight heparin. *Blood* 1992, 79, 1-17.
42. Hirsh J., Warkentin T.E., Raschke R., Granger C.B., Ohman E.M., Dalen J.E.: Heparyna niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa. *Med. Prakt.* 2000, 3, 12-5.
43. Hirsh J.: Heparyny drobnocząsteczkowe. *Wyd. Via Medica, Gdańsk* 1998.

44. Hottelard C., Achard J. M., Moriniere P., Zoghbi F., Dieval J., Fournier A.: Heparin - induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: comparison of low molecular weight and unfractionated heparin. *Artif. Organs*, 1998, 22, 614-7.
45. Ireland H., Lane D.A., Flynn A., Pegrum A.C., Curtis J.R.: Low molecular weight heparin in haemodialysis for chronic renal failure: dose finding study of CY222. *Thromb. Haemost.* 1988, 8, 240-7.
46. Jaar B., Denis A., Viron B., Verdy E., Chamma F., Siohan P., Mignon F.: Effects of long-term treatment with recombinant human erythropoietin on physiologic inhibitors of coagulation. *Am. J. Nephrol.* 1997, 17, 399-405.
47. Juźwiuk J., Popławski A., Mazerska M., Pawlak K.: The influence of multiple dialyzer reuse on selected coagulation parameters. *Przegl. Lek.* 1997, 54, 6-9.
48. Kalinowski M., Pawlak K., Mysliwiec M., Popławski A.: Zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dializoterapii. *Pol. Merk. Lek.* 1997, 2, 208-10.
49. Kario K., Matsuo T., Yamada T., Matsuo M.: Increased tissue factor pathway inhibitor levels in uremic patients on regular hemodialysis. *Thromb. Haemost.* 1994, 71, 275-9.
50. Kaysen G.A., Dubin J.A., Muller H.G., Rosales L.M., Levin N.W.: The acute - phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int.* 2000, 58, 346-52.
51. Kelton J.G., Smith J.W., Warkentin T.E., Hayward C.P. M., Denomme G.A., Horsewood P.: Immunoglobulin G from patients with Heparin Induced Thrombocytopenia binds to complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994, 11, 3232-9.
52. Kerr P.G., Mattingly S., Lo A., Atkins R.C.: The adequacy of fragmin as a single bolus dose with reused dialyzers. *Artif. Org.* 1994, 18, 416-9.
53. Kim Y.G.: Anticoagulation during haemodialysis in patients at high - risk of bleeding. *Nephrology* 2003, 8, 23-7.
54. Klingel R., Schwarting A., Lotz J., Eckert M., Hohmann V., Hafner G.: Safety and efficacy of single bolus anticoagulation with enoxaparin for chronic hemodialysis. Results of an open -label post - certification study. *Kidney Blood Press. Res.* 2004, 27, 211-7.

55. Koide M., Yamamoto S., Matsuo M., Suzuki S., Arima N., Matsuo T.: Anticoagulation for heparin - induced thrombocytopenia with spontaneous platelet aggregation in patient requiring haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10, 2137-40.
56. Kokot F., Rutkowski B.: Oporność na erytropoetynę u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. (W:) *Niedokrwistość u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego*. Pod red. F. Kokota, E. Franka, Medical Press wyd. I, Gdańsk 2003, 39-48.
57. Koutsikos D., Fourtounas C., Kapetanaki A., Dalamanga A., Tzanatos H., Agroyannis B., Kopelias I., Bosiolis B., Rammos G., Bovoleti O., Sallum G., Darema M.: A cross - over study of a new low molecular weight heparin (Logiparin) in hemodialysis. *Int. J. Artif. Organs.* 1996, 19, 467-71.
58. Kramer B.K., Ulshofer T.M., Muller G.A., Ress K.M., Risler T.: Regulation of plasma aldosterone during hemodialyses. *Int. J. Artif. Org.* 1990, 13, 32-8.
59. Krawczyk W., Ledwożyw A., Dmoszyńska A., Krzywicka A., Różyk P.: The effect of human recombinat erythropoietin on distribution of membrane phospholipid in blood platelets of patients with uremia treated repeated hemodialysis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997, 97, 120-5.
60. Kronenberg F., Konig P., Neyer U., Auinger M., Pribasnik A., Meisl T., Pinter G.: Dieplinger H.: Influence of various heparin preparations on lipoproteins in hemodialysis patients: a multicentre study. *Thromb. Haemost.* 1995, 74, 1025-8.
61. Lai K.N., Ho K., Cheung R.C., Lit L.C., Lee S.K., Fung K.S., Tong M.K., Lam C.W.: Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int. J. Artif. Org.* 2001, 24, 447-55.
62. Lai K.N., Ho K., Li M., Szeto C.C.: Use of single dose low – molecular - weight heparin in long haemodialysis. *Int. J. Artif. Org.* 1998, 21, 196-200.
63. Lai K.N., Wang A.Y., Ho K., Szeto C.C., Li M., Wong L.K., Yu A.W.: Use of low - dose low molecular weight heparin in hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1996, 28, 721-6.

64. Leittenne P., Fouque D., Rigal D., Adeleine P., Trzeciak M.C., Laville M.: Heparins and blood polymorphonuclear stimulation in haemodialysis: an expansion of the biocompatibility concept. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 1631-7.
65. Leu J.G., Chiang S.S., Lin S.M., Pai J.K., Jiang W.W.: Low molecular weight heparin in hemodialysis patients with a bleeding tendency. *Nephron* 2000, 86, 499-501.
66. Lim W., Cook D.J., Crowther M.A.: Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end - stage renal failure: a meta - analysis of randomized trials. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 3192-206.
67. Lizakowski S., Zdrojewski J., Górski J., Rutkowski B.: Czynnik tkankowy (TF) i inhibitor zewnątrzpoходnej drogi krzepnięcia u chorych leczonych hemodializą. *Nefrol. Dial. Pol.* 2001, 5, 63.
68. Locatelli F., Buoncristiani U., Canaud B., Kohler H., Petitclerc T., Zucchelli P.: Dialysis dose and frequency. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 20, 285-94.
69. Locke Ch. F. S., Dooley J., Gerber J.: Rates of clinically apparent heparin - induced thrombocytopenia for unfractionated heparin vs. low molecular weight heparin in non surgical patients are low and similar. *Thromb. J.* 2005, 4, 4-8.
70. Lowrie E.G., Li Z., Ofsthun N., Lazarus J. M.: Reprocessing dialysers for multiple uses: recent analysis of death risk for patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 2823-30.
71. Lubenow N., Greinacher A.: Drugs for the prevention and treatment of thrombosis in patients with heparin - induced thrombocytopenia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2001, 1, 429-43.
72. Łopaciuk S.: Zakrzepy i zatory. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1996.
73. Małyszko J., Małyszko J. S., Hryszko T., Pawlak K., Myśliwiec M.: Comparison of effects of different heparin on trombin activatable fibrinolysis inhibitor in hemodialyzed patients. *Am. J. Nephrol.* 2004, 17, 624-9.
74. Martel N., Lee J., Wells P.S.: Risk of heparin induced thrombocytopenia with unfractionated and low molecular weight heparin thromboprophylaxis: a meta - analysis. *Blood*, 2005, 15, 270-5.
75. Monhart V., Petru K.: Use of the low-molecular heparin, Fraxiparine, during haemodialysis *Cas. Lek. Cesk.* 1998, 12, 18-21.

76. Moriniere P., Dieval J., Bayrou B., Roussel B., Renaud H., Fournier A., Delobel J.: Low – molecular - weight heparin Fraxiparin in chronic hemodialysis. A dose - finding study. *Blood Purif.* 1989, 7, 301-8.
77. Musiał J., Undas A., Sysło K.: Lipid metabolism abnormalities in patients on maintenance hemodialysis. *Przegl. Lek.* 1994, 51, 264-7.
78. Myśliwiec M., Borawski J.: Heparyny a śródbłonek naczyń u chorych dializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2001, 5, 42-4.
79. Myśliwiec M., Małyszko J.: Wpływ leczenia erytropoetyną na układ krzepnięcia. (W:) *Erytropoetyna od odkrycia do zastosowań klinicznych.* Pod red. B. Rutkowskiego. Wyd. Med. MAKmed. Gdańsk 2001, 177-87.
80. Myśliwiec M., Zdrojewski Z., Borawski J.: Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów dializowanych. *Prob. Lek.* 2004, 4, 14-21.
81. Myśliwiec M.: Heparyna nie frakcjonowana i wpływ leczenia erytropoetyną na antykoagulację w czasie hemodializy. *Nefrol. Dial. Pol.* 2001, 5, 170-72.
82. Naumnik B., Borawski J., Myśliwiec M.: Different effects of enoxaparin and unfractionated heparin on extrinsic blood coagulation during haemodialysis: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1376-82.
83. Naumnik B., Małyszko J., Myśliwiec M.: The role of tissue factor and its inhibitor in hemostasis. *Przegl. Lek.* 1998, 55, 68-73.
84. Neuhaus T.J., Goetschel P., Schmutz M., Leumann E.: Heparin - induced thrombocytopenia type II on hemodialysis: switch to danaparoid. *Pediatr. Nephrol.* 2000, 14, 713–716.
85. Nurmohamed M.T., ten Cate J., Stevens P., Hoek J.A., Lins R.L., ten Cate J.W.: Long-term efficacy and safety of a low molecular weight heparin in chronic hemodialysis patients. A comparison with standard heparin. *ASAIO Trans.* 1991, 37, 459-61.
86. Olszowska A., Zelichowski G.: Enoxaparin in haemodialysis *Pol. Merk. Lek.* 2002, 13, 433-6.
87. Opatrny K.Jr., Vit L., Opatrny S., Polakovic V., Sefrna F., Sulkova S., Opatrny K.: Hemocompatibility in hemodialysis and erythropoietin therapy. *Artif. Org.* 1995, 19, 814-20.

88. Ouseph R., Brier M. E., Ward R. A.: Improved dialyzer reuse after use a population pharmacodynamic model to determine heparin doses. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 35, 89-94.
89. Parody R., Oliver A., Souto J.C., Fontcuberta J.: Fondaparinux (Arixtra), as an alternative anti-thrombotic prophylaxis when there is hypersensitivity to low molecular weight and unfractionated heparins. *Haematologica* 2003, 88, 32-4.
90. Pham T.S., Fattorutto M., Bonnin P., Mazoyer E., Raphael M., Morin F., Cupa M., Samama C.M.: Direct and indirect effects of epoietin alpha in an experimental model of thrombosis and bleeding in the rabbit. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2003, 22, 870-8.
91. Pietrzyk J.A.: Ocena skuteczności dializy u dzieci na podstawie parametrów modelowania kinetycznego mocznika. Rozprawa habilitacyjna, Kraków 1994.
92. Pietrzyk J.A., Korohoda P.: Czy oznaczenie KT/V jest nadal uzasadnione? W: Więcek A., Kokot F. (red): Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna* 2003, 187-99.
93. Pietrzyk J.A., Korohoda P.: Współczesne modele dializoterapii. *Prob. Lek.* 2004, 4, 108-110.
94. Pietrzyk J., Sułowicz W., Drożdż M: Adequacy of haemodialysis in children and adults. *Przegl. Lek.* 1996, 53, 19-23.
95. Polkinghorne K.R., McMahon L.P., Becker G.J.: Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 990-5.
96. Port F.K., Wolfe R.A., Hulbert-Shearon T.E., Daugirdas J.T., Agodoa L.Y., Jones C., Orzol S.M., Held P.J: Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the usrds dialysis morbidity and mortality study. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37, 276-86.
97. Pouplard C., May M.A., Iochman S., Amiral J., Vissac A.M., Marchand M., Gruel Y.: Antibodies to platelet factor 4 - heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low – molecular - weight heparin. Clinical implications for heparin - induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999, 18, 2530-2536.

98. Przedlacki J., Bogdańska - Straszyńska B., Sawicka B., Włodarczyk D., Śladowska B., Ajewski M., Wasiak K., Gellert R.: Antithrombotic activity of low molecular weight heparin (enoxaparin) during hemodialysis in patients with terminal kidney failure. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1994, 91, 438-45.
99. Puka J., Rutkowski B., Lichodziejewska - Niemirko M., Grenda R., Czekalski S., Lao M., Rowiński W., Bautembach S.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2003.
100. Reach I., Thebaud H.E., Dupuy C.A., Kuntziger H., Debure A., Fievet P., Thoumazou G., de Groc F., Teboulle D., Combe S., et al.: Optimization of enoxaparin dose in the prevention of coagulation in the circuits of hemodialysis: results of a multicenter study *Nephrologie* 1994, 15, 395-401.
101. Reeves J.H., Cumming A.R., Gallagher L., O'Brien J.L., Santamaria J.D.: A controlled trial of low - molecular - weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit. Care Med.* 1999, 27, 2224-8.
102. Rops A.L., van der Vlag J., Lensen J.F., Wijnhoven T.J., van der Heuvel L.P., van Kuppevelt T.H., Berden J.H.: Heparan sulfate proteoglycans in glomerular inflammation. *Kidney Int.* 2004, 65, 768-85.
103. Rutkowski B.: Dializoterapia w codziennej praktyce. Wyd. III. A. Matys. MAKmedia. Gdańsk 2004.
104. Ryan K.E., Lane D.A., Flynn A., Shepperd J., Ireland H.A., Curtis J.R.: Dose finding study of a low molecular weight heparin, Innohep, in haemodialysis. *Thromb. Haemost.* 1991, 2, 277-82.
105. Sagedal S., Hartmann A.: Low molecular weight heparins as thromboprophylaxis in patients undergoing hemodialysis/hemofiltration or continuous renal replacement therapies. *Eur. J. Med. Res.* 2004, 30, 125-30.
106. Saltissi D., Morgan C., Westhuyzen J., Healy H.: Comparison of low molecular - weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 2698-704.
107. Salzman E. W., Rosenberg R. D., Smith M. H., Lindon J. N., Favreau L.: Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J. Clin. Invest.* 1980, 65, 64-73.

108. Schmitt Y., Schneider H.: Low – molecular - weight heparin (LMWH): influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993, 8, 438-42.
109. Schrader J, Valentin R, Tonniss HJ, Hildebrand U, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Kosterling H, Quellhorst E.: Low molecular weight heparin in hemodialysis and hemofiltration patients. *Kidney Int.* 1985, 28, 823-9.
110. Schrader J., Kandt M., Zurcher C., Kosterling H., Scheler F.: Comparison of unfractionated heparin and low molecular weight heparin during long - term use in chronic haemodialysis and haemofiltration patients. *Haemostasis* 1986, 16, 48-58.
111. Schrader J., Stibbe W., Armstrong V.W., Kandt M., Muche R., Kosterling H., Seidel D., Scheler F.: Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int.* 1988, 33, 890-6.
112. Schrader J., Stibbe W., Kandt M., Warneke G., Armstrong V., Muller H.J., Scheler F.: Low molecular weight heparin versus standard heparin. A long-term study in haemodialysis and hemofiltration patients. *ASAIO Trans.* 1990, 36, 28-32.
113. Shaughnessy S.G., Hirsh J., Bhandari M., Muir J.M., Young E., Weitz J.I.: A histomorphometric evaluation of heparin-induced bone loss after discontinuation of heparin treatment in rats. *Blood* 1999, 93, 1231-6.
114. Siebels M., Andrassy K., Vecsei P., Selling H.P., Back T., Nawroth P., Weber E.: Dose dependent suppression of mineralocorticoid metabolism by different heparin fractions. *Thromb. Res.* 1992, 66, 467-73.
115. Sitter T., Bergner A., Schiffel H.: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patient. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2000, 15, 1207-11.
116. Skotnicki A.B., Jabłoński A.: Płytkotwórczy czynnik wzrostu – trombopoetyna. Właściwości molekularne i biologiczne. *Przegl. Lek.* 1996, 53, 826-9.
117. Stefoni S., Cianciolo G., Donati G., Coli L., La Manna G., Raimondi C., Dalmastri V., Orlandi V., D'Addio F.: Standard heparin versus low - molecular - weight heparin. A medium - term comparison in hemodialysis. *Nephron* 2002, 92, 589-600.

118. Steinbach G., Bosc C., Caraman P.L., Azoulay E., Olry L.D., Azemar P., Chopin J.: Use in hemodialysis and hemofiltration of CY 216 (Fraxiparine) administered via intravenous bolus in patients with acute and chronic renal insufficiency with and without hemorrhagic risk. *Nephrologie* 1990, 11, 17-21.
119. Stiekema J.C.: Heparin and its biocompatibility. *Clin. Nephrol.* 1986, 26, 3-8.
120. Stigant C.E., Djurdjev O., Levin A.: C - reactive protein levels in patients on maintenance hemodialysis: Reliability and reflection on the utility of single measurements. *Int. Urol. and Nephrol.* 2005, 37, 133-40.
121. Stompór T., Sułowicz W.: Zespół Malnutrition – Inflammation - Atherosclerosis (MIA) - istotna przyczyna zwiększonej chorobowości śmiertelności pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nephrol. Dial. Pol.* 2002, 6, 65-73.
122. Sułowicz W., Pietrzyk J.A.: Kliniczne znaczenie monitorowania adekwatności dializy. W: Rutkowski: Dializoterapia w codziennej praktyce. MAKMed, Gdańsk 1996, 139-48.
123. Suzuki T., Ota K., Naganuma S., Koshikawa S., Hirasawa Y., Nakagawa S., Otsubo O., Akizawa T.: Clinical application of Fragmin (FR - 860) in hemodialysis: multicenter cooperative study in Japan. *Semin. Thromb. Hemost.* 1990, 16, 46-54.
124. Taal M.W., Masud T., Green.D., Cassidy M.J.: Risk factor for reduced bone density in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 1922-8.
125. Tobu M., Iqbal O., Fareed D., Chatha M., Hoppensteadt D., Bansal V., Fareed J.: Erythropoietin - induced thrombosis as result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2004, 10, 225-32.
126. Veys N., Vanholder R., DeCuper K., Ringor S.: Influence of erythropoietin on dialyzer reuse, heparin need, and urea kinetics in maintenance hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1994, 23, 52-9.
127. Visentin G.P., Ford S.E., Scott J.P., Aster R.H.: Antibodies from patients with heparin - induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complex with heparin or bound to endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1994, 93, 81-8.
128. Wallentin L.: New trials of LMW heparins - light and heavy weight as good on short but what about longer distances?. *Eur. Heart J.* 1999, 20, 1522-4.

129. Warkentin T.E., Kelton J.G.: Temporal aspects of heparin - induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 1286-92.
130. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., Horsewood P., Roberts R.S., Gent M., Kelton J.G.: Heparin - induced thrombocytopenia in patients treated with low – molecular - weight heparin or unfractionated heparin. *N. Engl. J. Med.* 1995, 18, 1330-5.
131. Weiss G.: Iron and anemia of chronic disease. *Kidney Int.* 1999, 55, 12-7.
132. Yamamoto S., Koide M., Matsuo M., Suzuki S., Ohtaka M., Saika S., Matsuo T.: Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1996, 28, 82-5.
133. Yang C., Wu T., Huang C.: Low molecular weight heparin reduces trigliceryde VLDL and cholesterol/HDL levels in hyperlipidemic diabetic patients on hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 1998, 18, 384-7.
134. Zdrojewski Z.: Powikłania antykoagulacji w czasie hemodializy i antykoagulanty inne niż heparyna. *Nefrol. Dial. Pol.* 2001, 5, 178-80.
135. Ziółko M., Pietrzyk J.A., Komorowska M.: Kinetyczne modele hemodializy. *Nefrol. Dial. Pol.* 1997, 1, 145-52.
136. Zwaginga J.J., IJsseldijk M.J., de Groot P.G., Kooistra M., Vos J., van Es A., Koomans H.A., Struyvenberg A., Sixma J.J.: Treatment of uremic anemia with recombinant erythropoietin also reduces the defects in platelet adhesion and aggregation caused by uremic plasma. *Thromb. Haemost.* 1991, 66, 638-47.

9. STRESZCZENIE.

Leczenie nerkozastępcze umożliwia życie milionom chorych na całym świecie, jednak wysoka śmiertelność wśród chorych dializowanych (10 - 26%), skłania do ciągłych poszukiwań przyczyn zwiększonej umieralności w tej grupie chorych. Poza ciągłym doskonaleniem materiałów używanych w liniach krwi i kapilarach dializatorów, oraz nowymi rozwiązaniami technicznymi, nadzieja na wydłużenie życia wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wiązana jest ze stosowaniem nowych leków. Hemodializa jest najczęściej stosowaną metodą leczenia nerkozastępczego, w Polsce w 2003r aż 90% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, było leczonych tą metodą. Oczyszczanie krwi w układzie pozaustrojowym naraża pacjentów na kontakt krwi ze sztucznymi tworzywami, z których wykonane są dreny oraz kapilary dializatora, a ponadto, przez półprzepuszczalne błony dializatora, na drodze osmozy, konwekcji i dyfuzji, dochodzi do wymiany substancji pomiędzy przedziałem krwi, a przedziałem wody. Pacjent poddawany 4 godzinnej hemodializie 3 razy w tygodniu, kontaktuje się z 1 200 litrami wody tygodniowo, co daje około 62 400 litrów rocznie. Brak biozgodności używanych materiałów oraz niedostateczny stopień mikrobiologicznego oczyszczenia wody są istotną przyczyną występowania nieswoistego stanu zapalnego o zmiennym nasileniu. Zastosowanie czynników zapobiegających wykrzepianiu krwi w układzie drenów i kapilar dializatora jest niezbędnym warunkiem każdego zabiegu hemodializy. Najczęściej stosowanym lekiem jest heparyna niefrakcjonowana, ale z jej użyciem związanych jest wiele wad i powikłań. Podstawową niedogodnością stosowania UH jest brak bezpośredniej korelacji pomiędzy dawką leku a efektem antykoagulacyjnym. Istnieją duże osobnicze różnice w osiągnięciu podobnego efektu działania. Złożoność problemu nasila fakt, że ustalenie u danego pacjenta optymalnej dawki na początku leczenia nie gwarantuje podobnej skuteczności podczas kolejnych zabiegów hemodializ, między innymi ze względu na zmienne stężenia białek ostrej fazy i wiązanie przez nie heparyny. W celu ustalenia optymalnego dawkowania heparyny niefrakcjonowanej pożądane jest monitorowanie parametrów krzepnięcia (APTT, ACT). Nieodpowiednia dawka leku naraża chorych na przedłużone krwawienia z miejsc wkłucia igieł dializacyjnych, utajone krwawienia z przewodu pokarmowego, układu moczowo -

płciowego, a z drugiej strony na wykrzepianie w układzie pozanaczyniowym – drenach, kapilarach dializatorów. Przewlekła, nawet niewielka utrata krwi, w połączeniu z pobieraniem krwi do niezbędnych badań laboratoryjnych, powoduje zwiększone zapotrzebowanie na erytropoetynę, a w skrajnych przypadkach wymaga przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych. Ponadto ze stosowaniem UH związane jest ryzyko wystąpienia małopłytkowości (immunologicznej z wytworzeniem przeciwciał przeciwko PF4 wymagającej odstawienia wszystkich preparatów heparyny, w skrajnych przypadkach zagrażającej życiu, oraz nieimmunologicznej ustępującej po kilku dniach pomimo dalszego leczenia heparyną), hiperkalemii (w wyniku zahamowania syntezy aldosteronu), zaburzeń lipidowych (związanych ze wzrostem aktywności lipazy lipoproteinowej, wątrobowej lipazy triglicerydowej oraz zmniejszeniem aktywności acylo - transferazy lecytyno - cholesterolowej), zaburzeń kostnych (przez zahamowanie aktywności osteoblastów, pobudzenie i zwiększenie liczby osteoklastów, nasilenie heparynozależnej kolagenazy), oraz różnie nasilonych reakcji alergicznych. Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych wydaje się naturalną ewolucją dializoterapii na drodze poszukiwań udoskonaleń tej metody leczenia. Badania przeprowadzone wśród chorych po zabiegach ortopedycznych oraz wśród pacjentów oddziałów internistycznych wykazały bezpieczeństwo, skuteczność, oraz mniejszą ilość lub mniej nasilone objawy uboczne związane ze stosowaniem LMWH. Nie jest możliwe proste przeniesienie wyników obserwacji przeprowadzonych badań wśród chorych z prawidłową funkcją nerek, na grupę chorych dializowanych, ze względu na odmienny metabolizm, oraz nie znane jak dotąd problemy związane z przewlekłym stosowaniem leku.

Doniesienia o coraz szerszym stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych podczas hemodializ stały się inspiracją do przeprowadzenia obserwacji własnej. Analizie poddano comiesięczne tzw. badania okresowe czyli przeddializacyjne oznaczenia jeden raz w miesiącu, przed środkową dializą w tygodniu, wartości morfologii, stężeń wapnia całkowitego i zjonizowanego, aktywności fosfatazy alkalicznej, wyników modelowania kinetycznego, dawkowania erytropoetyny i dożylniej suplementacji żelaza, przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych, oraz wyniki krotności reutilizowanych dializatorów. Badanie przeprowadzono w 2 grupach po 36 pacjentów każda. Każdy chory poddany

został 12 miesięcznej obserwacji. Chorzy losowo przydzielani byli do grupy otrzymującej podczas pierwszych 6 miesięcy antykoagulację UH lub LMWH. Po 6 miesiącach następowała zmiana antykoagulacji z UH na LMWH i odwrotnie.

Niniejsza praca miała na celu: porównanie wpływu antykoagulacji przy użyciu heparyny niefrakcjonowanej i frakcjonowanej na:

1. adekwatność dializy określaną średnią wartością Kt/V
2. skuteczność reutilizacji dializatorów określaną jako średnia ilość dializ wykonanych przy użyciu jednego dializatora
3. występowanie powikłań przewlekłej heparynizacji:
 - małopłytkowości
 - hiperkalemii
 - zaburzeń metabolizmu kości, wynikających z zaburzenia aktywności osteoklastów i osteoblastów, określanych gospodarką wapniowo - fosforanową i aktywnością fosfatazy alkalicznej
 - powikłań krwotocznych mierzonych średnim zapotrzebowaniem na erytropoetynę, żelazo, wartościami Hb, Ht, liczbą erytrocytów w surowicy krwi.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono korzystny (znamienny statystycznie) wpływ Fraxiparyny na przeddializacyjną liczbę płytek krwi, oraz stężenia potasu, w kolejnych miesiącach stosowania leku w stosunku do wartości początkowej, w obu badanych grupach, a także ilość płytek i zawartość potasu w ciągu 6 miesięcy stosowania heparyny drobnocząsteczkowej, w porównaniu do antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną. Wykazano także wzrost krotności reutilizowanych dializatorów, w wyniku uzyskania wyższych wartości FBV podczas kolejnych reutilizacji, w obu badanych grupach, jak również w całej badanej populacji. Zanotowane wyniki osiągnęły znamienność statystyczną. Wyższe wartości hemoglobiny (znamiennie statystycznie w teście Wilcoxa $p < 0,05$) i hematokrytu (niezamiennie statystycznie, w teście Wilcoxa $p = 0,056$), przy niższym dawkowaniu erytropoetyny (znamiennie statystycznie), i wyższych wartościach Kt/V (znamiennie statystycznie) wynikają najprawdopodobniej z mniejszego wykrzepiania w kapilarach dializatorów. Wzrost (znamienny statystycznie) wartości FBV w obu grupach, jak i w całej badanej populacji, podczas kolejnych

reutilizacji w czasie 6 - miesięcznego okresu stosowania Fraxiparyny w porównaniu do okresu antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną, poprawia klirensy reutilizowanych dializatorów. Poprzez lepsze dodializowanie i mniejsze śróddializacyjne stężenie toksyn mocznicowych powodować może lepsza odpowiedź na egzogennie podaną erytropoetynę. Korzystne wyniki zanotowano w jednej grupie, Heparyna - Fraxiparyna, co nie pozwala na jednoznaczne postawienie wniosku o korzystnym wpływie Fraxiparyny na wartości morfologii i dawkowanie erytropetyny. Wraz z dłuższym czasem leczenia nerkozastępczego w porównaniu do grupy Fraxiparyna - Heparyna, w grupie Heparyna - Fraxiparyna istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia swoistego (przetoka, układ moczowo - płciowy, błona śluzowa przewodu pokarmowego) i nieswoistego stanu zapalnego, z większym stężeniem białek ostrej fazy wiążących heparynę niefrakcjonowaną, co może być przyczyną otrzymanych różnic w wynikach, w obu grupach. Tak więc większe korzyści z zastosowania heparyny niefrakcjonowanej odnosić będą chorzy dłużej (ponad 2 lata) leczeni w programie hemodializ, z przewlekłymi stanami zapalnymi, nowotworami. Nie zanotowano znamienych statystycznie różnic w stężeniach wapnia całkowitego, zjonizowanego, fosforanów oraz całkowitej fosfatazy alkalicznej. W grupie Fraxiparyna - Heparyna zaobserwowano korzystną tendencję w zawartości fosforanów w surowicy podczas 6 - ciu miesięcy stosowania heparyny drobnocząsteczkowej. Chociaż wzrost nie osiągnął znamienności statystycznej (w teście Wilcoxona $p=0,052$) to obserwowana tendencja przemawia za poprawą klirensów dializatorów w wyniku mniejszego wykrzepiania w kapilarach podczas stosowania Fraxiparyny. Zarówno Fraxiparyna jak i heparyna niefrakcjonowana, we właściwie dobranej dawce i odpowiednim monitorowaniu chorego, zastosowane do antykoagulacji podczas hemodializ są skuteczne i bezpieczne. W trakcie prowadzenia 4 - letniej obserwacji nie zanotowano powikłań wynikających z przedawkowania tych leków.

ABSTRACT.

Hemodialysis treatment enables millions of people to live all over the world; however high death rate among chronic renal insufficient patients (10 - 26%) encourages us to search for causes of mortality in this patient group. Apart from continuous improvement of medical materials used in blood tubing and dialyzer capillaries, modern technological solutions and application of new medications provide hope in prolonging life of patients with renal failure. Hemodialysis is the most frequent treatment method. In Poland, in the year 2003 up to 90% of patients with end stage renal failure were treated by this method. Purifying blood in an extracorporeal circuit exposes patients' blood to contact with synthetic materials. Moreover, there is an exchange of substances between the blood and water compartments threw semi porous dialyzer membranes by processes of osmosis, convection and diffusion. The patient treated with hemodialysis (4 hours, 3 times/week) has contact with 12 00 litres of water/week (which equals about 62 400 litres/year). Essential causes of varying inflammation intensity are due to lack of biocompatibility of used materials and insufficient microbiological water purifying processes. The use of anticoagulation preparations in blood tubing and dialyzer capillary systems is required during each hemodialysis session. The most frequently used preparation is unfractionated heparin; however its' use has many disadvantages and may cause complications. The most significant inconvenience while using UH is the lack of direct correlation between its dose and the anticoagulation effect. There are substantial differences between patient dose and expected effect. The problem is even more complicated than it appears; finding the appropriate patient dose at the beginning of treatment does not assure long - lasting effectiveness during the next hemodialysis sessions. This effect is due to the varying concentrations of acute faze inflammation proteins and heparin binding. In order to find the optimal dose of unfractionated heparin, one should continuously monitor coagulation parameters (APTT, ACT). Inappropriate dosages may cause prolonged bleeding from injection sites and occult bleeding from the digestive/genitourinary systems; while on the other side coagulation in the extracorporeal circuit. Chronic, small blood loss in addition to blood sampling for necessary patient

evaluation causes increased demand for erythropoietin, and in some cases may lead to blood transfusions. Moreover, use of UH is connected with the risk of thrombocytopenia (immunological causes are due to production of antibodies against PF4, in some cases life - threatening, requiring the discontinuation of heparin; non - immunological causes that pass after a few days even with further treatment of heparin), hiperkalemia (as a result of aldosterone synthesis inhibition), lipid abnormalities (due to increased lipase lipoprotein, hepatic triglyceride lipase activity and decreased cholesterolecithin acylotransferase activity), abnormalities of bone metabolism (inhibition of osteoblast function, increase of osteoclast number/activity and increased heparin dependent collagenase) and accompanying allergic reactions. In search of new improvements of dialysis therapy, the use of low molecular weight heparin seems to be the natural evolution of this method. Research performed on orthopaedic and internal ward patients showed safety, efficiency and a lower number and/or less intensive side effects due to the use of LMW. It is impossible to directly transfer research results of patients with properly functioning kidneys to dialyzed patients (due to altered metabolism, as well as problems associated with prolonged drug use).

The fact that low molecular weight heparin has begun to be more frequently applied during hemodialysis, has inspired further research. In the present work, analyzed monthly were the following parameters: blood morphology, ion concentrations, alkaline phosphatase, Kt/V value, dosing of erythropoietin and iron, transfusion requirements and quantity of reused dialyzers. The patients were divided into 2 groups, comprised of 36 patients each. Every patient was observed for 12 months. Patients were randomized into a group treated first with anticoagulant UH or LMWH for 6 months. After 6 months there was an exchange of anticoagulant treatment with UH to LMWH and reversely.

The aim of this work was to compare the effect of anticoagulation obtained by unfractionated and low molecular heparin on:

1. hemodialysis adequacy determined by the mean Kt/V value
2. effects of hemodialyser reuse defined as number of hemodialysis sessions performed by one dialyser

3. complications of chronic heparinisation:

- thrombocytopenia
- hiperkalemia
- bone metabolism disturbances, connected with osteoclast and osteoblast activity, measured by calcium - phosphorus metabolism and alkaline phosphatase activity
- haemorrhage measured by mean demand of erythropoietin (U/kg body weight/week), iron concentration, concentration of Hb, Ht value and erythrocyte count.

Research showed that Fraxiparine has a positive effect on the thrombocyte number and potassium concentration before dialysis, in successive months compared to initial value, as well as on the amount of thrombocyte and potassium concentration during six months of therapy. We also observed an increase in the number of dialyser reuse. This effect was caused by higher FBV values during successive reutilizations. The results were obtained in both groups and were statistically significant. Lower coagulation in dialyzer capillaries probably caused higher hemoglobin concentration (statistically significant $p < 0,05$), hematocrit value (statistically non - significant $p = 0,056$), lower erythropoietin dose (statistically significant) and higher Kt/V value (statistically significant). Increase (statistically significant) of FBV values in both groups, as well as in the entire study population, during the use of Fraxiparine compared to unfractionated heparin enhanced clearance of reused dialysers. Due to better dialysis quality and lower interdialytic uremic and toxin concentrations, erythropoietin response was improved. These results were observed only in one group (Heparin - Fraxiparine). That is why no conclusion can be drawn concerning the positive effect of Fraxiparine on morphology and erythropoietin dosage. Longer hemodialysis treatment in this group compared with Fraxiparine - Heparine group causes higher probability of specific (a-v fistula, genitourinary system, mucose digestive tract) and non specific (MIA) inflammation, which is connected with higher concentrations of acute phase proteins (binding heparine) – what may cause the difference in both groups. Patients treated by hemodialysis longer than 2 years, with chronic inflammation and neoplasm may have greater advantages from administered unfractionated heparin. There were no statistically

significant differences between the concentrations of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase. In the group Fraxiparine - Heparine we noticed a positive influence of LMWH on phosphorus level. Although this influence is not statistically significant ($p=0,052$) this fact may suggest an increased dialyzer clearance. Both Fraxiparine and unfractionated heparin in appropriate doses, with adequate patient monitoring, used during hemodialysis proved to be efficient and safe. During the 4 year observation period, no side effects connected with drug overdosing were noted.