

Ocena stosowania fondaparynuksu jako alternatywnej metody antykoagulacji w hemodializoterapii

Wybór optymalnego sposobu postępowania antykoagulacyjnego podczas zabiegu hemodializy (HD) jest trudny. Szczególnie dotyczy to chorych, u których niemożliwe jest zastosowanie standardowej heparynizacji z powodu wygenerowania trombocytopenii indukowanej heparynami (HIT).

Celem pracy jest ocena skuteczności antykoagulacyjnej fondaparynuksu podczas zabiegu HD. Przedstawiono wyniki oryginalnej długoterminowej obserwacji 3 przewlekle hemodializowanych pacjentów z potwierdzonym HIT, u których wdrożono przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą preparatem fondaparynuksu. Stosowano dawki od 1,25 do 2,5 mg podczas każdego zabiegu HD. Analizowano przebieg HD pod kątem występowania powikłań zakrzepowych i krwotocznych. Skuteczność antykoagulacyjnej terapii oceniono jako dobrą przy zastosowaniu dawki 2,5 mg szczególnie w połączeniu z dializatorami niskoprzepływowymi. Nie obserwowano powikłań krwotocznych terapii podczas całego czasu obserwacji.

Uzyskane wyniki potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność dożylnego podania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg do linii drenów podczas zabiegów HD. (NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 40-43)

Evaluation of fondaparinux as an alternative method of anticoagulation in hemodialysotherapy

Optimal anticoagulation therapy during hemodialysis (HD) is still difficult. It causes problems especially in patients with heparin-induced-thrombocytopenia (HIT), when heparins can not be given. The aim of the study is the evaluation of fondaparinux using as an antithrombotic drug during HD. The results of long-term study of 3 HD patients with confirmed HIT on anticoagulation fondaparinux therapy were shown. Doses from 1.25 mg till 2.5 mg were used on each HD. Courses of HD were analyzed in terms of thrombotic and bleeding complications. The effectiveness of anticoagulation therapy was evaluated at the optimal level during dosing 2.5 mg per HD mainly connected with low-flux dialyzers. Any serious bleeding were observed. The results confirmed safety and effectiveness of intravenous dosing 2.5 mg of fondaparinux by dialysis catheters during HD. (NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 40-43)

Wstęp

Prawidłowe przeprowadzenie zabiegu HD wymaga postępowania antykoagulacyjnego. Stosuje się przede wszystkim heparyny: niefrakcjonowaną (HNF) lub drobnocząsteczkową (HDCz), a także doustne antykoagulanty - antagonistów witaminy K (Witamin K Antagonists -VKA - warfaryna, sintrom), heparynoidy (siarczany dermatanu, danaparoid, sulodeksyd), inhibitory czynnika X (fondaparynuks, idraparynuks, rivaroxaban, apixaban) oraz bezpośrednie inhibitory trombiny (argatroban, hirudyna, lepirudyna, bivalirudyna, ximelagatran, melagatran, dabigatran) [1]. Jednym z najniebezpieczniejszych powikłań stosowania heparyn jest trombocytopenia (HIT-heparin induced trombocytopenia), której częstość występowania szacuje się od około 0,1-0,5% przy dawkach profilaktycznych, do 5% przy zastosowaniu terapii pełnodawkowej. Śmiertelność tego powikłania sięga 20% głównie z powodu powikłań zatorowych [2]. Podstawą terapii HIT jest natychmiastowe zaprzestanie podaży heparyn oraz zmiana sposobu antykoagulacji na fondaparynuks, argatroban, pentasacharyd, lepirudinę, danaparoid lub VKA [3,4]. Skuteczne postępo-

wanie przeciwzakrzepowe podczas zabiegu HD wymaga dożylnego podażu leku.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności antykoagulacyjnej fondaparynuksu podawanego dożylnie u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek podczas zabiegu hemodializy.

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną, jednoosobową ocenę terapii fondaparynuksu, jako metody antykoagulacji podczas zabiegu HD, stosowanej u 3 pacjentów w czasie 50 miesięcy obserwacji w Ośrodku Dializ Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM. Chorzy stanowili około 1,5% populacji chorych poddawanych hemodializoterapii w tym okresie. Chorych włączono w program HD w okresie schyłkowym bez możliwości pogłębienia diagnostyki choroby nerek. U chorych nie stwierdzono wyjściowej choroby o podłożu hematologicznym. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli I.

U chorych wykonywano zabiegi HD z wykorzystaniem buforu wodorowęglanowe-

Wojciech KLIMM
Jerzy SMOSZNA
Stanisław NIEMCZYK

Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nefrologii i Dializoterapii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny
Ministerstwa Obrony Narodowej,
Kierownik:
Dr hab. med. prof. nadzw. WIM *Stanisław Niemczyk*

Słowa kluczowe:

- Fondaparynuks
- niewydolność nerek
- hemodializa
- trombocytopenia
- antykoagulacja

Key words:

- Fondaparinux
- renal failure
- hemodialysis
- thrombocytopenia
- anticoagulation

Adres do korespondencji:

Dr Wojciech Klimm
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony
Narodowej,
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska
tel.: +48-22-6-816-811, +48-22-6-817-212
fax.: +48-22-6-816-811
e-mail: wklimm@wim.mil.pl

Tabela I
Charakterystyka pacjentów.
Characteristic of the patients.

	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Średnio
Wiek (lata)	90	77	90	85,67
Płeć	męska	męska	męska	
Sucha waga (kg)	73	64	66	67,67
Przyczyna niewydolności nerek	nieznana	nieznana	nieznana	
Choroby towarzyszące	przewlekła niewydolność serca, stenozą aortalną, przerost gruczołu krokowego, zapalenie błony śluzowej żołądka	nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienne serca, przewlekła niewydolność serca, zapalenie błony śluzowej żołądka, stan po udarze mózgu	utrwalone AF, choroba niedokrwienne serca, przewlekła niewydolność serca, cukrzyca t. 2, stan po udarze mózgu	
Przyjmowane leki przeciwkrzepliwne	-	-	-	
Przyjmowane leki przeciwplatekcyjne	-	-	ASA 75 mg/dobę, Clopidogrel 75 mg/dobę	

Tabela II
Powikłania zakrzepowe ogółem.
Thrombotic complications in all.

	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Średnio
Liczba HD	96	484	342	307
Liczba powikłań zakrzepowych	5	10 (w tym 1 objawowa żylna zakrzepica kończyny górnej)	10	8
Częstość powikłań zakrzepowych	5,21%	2,07%	2,92%	3,40%

Tabela III
Powikłania zakrzepowe w zależności od dawki fondaparinyksu.
Thrombotic complications depending on the dose of fondaparinux.

	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Średnio
Liczba HD (dawka 1,25 mg)	-	-	15	
Liczba powikłań (dawka 1,25 mg)	-	-	4	
Częstość powikłań (dawka 1,25 mg)	-	-	26,67%	26,67%
Liczba HD (dawka 1,5 mg)	-	16	-	
Liczba powikłań (dawka 1,5 mg)	-	4 (w tym 1 objawowa żylna zakrzepica kończyny górnej)	-	
Częstość powikłań (dawka 1,5 mg)	-	25,00%	-	25,00%
Liczba HD (dawka 2,0 mg)	-	-	166	
Liczba powikłań (dawka 2,0 mg)	-	-	6	
Częstość powikłań (dawka 2,0 mg)	-	-	3,61%	3,61%
Liczba HD (dawka 2,5 mg)	96	468	161	
Liczba powikłań (dawka 2,5 mg)	5	6	0	
Częstość powikłań (dawka 2,5 mg)	5,21%	1,28%	0,00%	2,16%
Częstość powikłań (całk.)	5,21%	2,07%	2,92%	3,40%

Tabela IV
Powikłania zakrzepowe w zależności od rodzaju dializatora.
Thrombotic complications depending on the type of dialyzer.

	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Średnio
Liczba HD (low-flux)	-	204	342	
Liczba powikłań (low-flux)	-	5	10	
Częstość powikłań (low-flux)	-	2,45%	2,92%	2,69%
Liczba HD (high-flux)	96	280	-	
Liczba powikłań (high-flux)	5	5 (w tym 1 objawowa żylna zakrzepica kończyny górnej)	-	
Częstość powikłań (high-flux)	5,21%	1,79%	-	3,50%
Częstość powikłań (całk.)	5,21%	2,07%	2,92%	3,40%

go w schemacie 2 lub 3 zabiegi w tygodniu. Czas pojedynczego zabiegu HD wahał się pomiędzy 3 a 4,25 godziny, średnio 4,0 godziny. Wykorzystywano dializatory

niskoprzepływowe (low flux) oraz wysokoprzepływowe (high flux). Przepływ krwi wynosił od 250 do 280 ml/min. Przepływ płynu dializacyjnego był stały i wynosił 500 ml/min.

U wszystkich chorych wykorzystywano długoterminowe centralne cewniki dializacyjne typu perm-cath, u jednego chorego wytworzono w czasie obserwacji dializacyjną przetokę tętniczo-żylną na przedramieniu zmieniając typ dostępu naczyniowego. Do zabezpieczenia kanałów cewnika używano preparat zawierający dwie substancje czynne - (cyklo)tauroolidynę i cytrynian. Wszyscy chorzy podczas HD otrzymywali leki stymulujące erytropoezę oraz preparaty żelaza dożylnie w dawkach pozwalających na utrzymanie stężenia hemoglobiny pomiędzy 9 a 11 g/dl. U jednego chorego przewlekłe podawano leki przeciwplatekcyjne: kłopidogrel, a następnie kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75 mg/dobę.

Czas od rozpoczęcia programu przewlekłych hemodializ do wdrożenia terapii fondaparinyksem wynosił od 33 do 154 (średnio 80) dni. W tym czasie wykonano od 15 do 52 (średnio 28) zabiegów z wykorzystaniem antykoagulacji heparynowej (HNF lub HDCz). Przyczyną zmiany stosowanego uprzednio postępowania przeciwkrzepliwego na terapię fondaparinyksem było rozpoznanie HIT typu II. Potwierdzono obecność przeciwciał przeciwplatekcyjnych skierowanych przeciw kompleksowi heparyna/PF4 (test enzymatyczny Gen-Probe Lifecodes® PF4 ENHANCED® ELISA) oraz wystąpienie objawów klinicznych pod postacią uogólnionych reakcji alergicznych, zatorów wewnątrznaczyniowych (głównie w liniach obiegu krwi) i trombocytopenii. W momencie rozpoczęcia programu przewlekłych dializ liczba krwinek płytkowych w surowicy krwi (PLT) wynosiła u poszczególnych chorych: 148; 199 i 146 tys./mm³. Po włączeniu heparynizacji zanotowano ich spadek do wartości odpowiednio do 70; 77 i 90 tys./mm³ (odpowiednio o 52,7%; 61,3% i 38,3% wartości wyjściowej). Lek podawano dożylnie bez rozcieńczenia roztworem soli fizjologicznej do linii tętniczej drenów obiegu krwi natychmiast po rozpoczęciu każdego zabiegu HD. Dawka leku wahała się w granicach od 1,25 do 2,5 mg. W trakcie obserwacji monitorowano stan kliniczny chorych, w tym epizody zakrzepów i krwawień w czasie HD i pomiędzy nimi oraz wykonywano rutynowe badania laboratoryjne. Z przyczyn technicznych nie wykonano oznaczeń aktywności czynnika Xa.

Wyniki

Po zmianie sposobu antykoagulacji osiągnięto ustąpienie wyżej wymienionych

objawów klinicznych HIT oraz stopniową normalizację liczby PLT. Po około 4 tygodniach u poszczególnych chorych uzyskano wzrost do wartości odpowiednio 149; 180 i 102 tys./mm³ (100,6; 90,4; 68% wartości wyjściowej). Wykonano odpowiednio 96, 342 i 484 (śr. 307/osobę) zabiegów HD z wykorzystaniem fondaparynuksu (Tab. II-V).

W 3,40 % wykonanych zabiegów HD obserwowano pojawianie się widocznych skrzepów wewnątrz dializatora i linii drenów. U wszystkich chorych dializowanych w wieku powyżej 75 lat w stacji dializ wartość ta wynosiła około 3% (Tab. II).

Przeprowadzono analizę występowania powikłań w zależności od ilości podanego leku. Stosowanie dawek poniżej 2 mg skutkowało formowaniem się skrzepów w liniach drenów i wewnątrz dializatora. 1 epizod objawowej żylną zakrzepicy kończyny górnej wymagał podania 2,5 mg fondaparynuksu, co zapewniło skuteczny poziom antykoagulacji (Tab. III).

Analizowano częstość incydentów wykrzepień w zależności od rodzaju stosowanego dializatora. Najniższe ryzyko (2,69%) zanotowano przy stosowaniu dializatorów niskoprzepływowych i było zbliżone do wykrzepiania przy zastosowaniu klasycznej heparynizacji (2,59%). Ryzyko powikłań wzrastało do 3,50% podczas stosowania dializatorów wysokoprzepływowych (high-flux) (Tab. IV).

Oceniano wpływ rodzaju stosowanego długoterminowego dostępu naczyniowego na występowanie powikłań zakrzepowych. Prowadzenie zabiegu HD z wykorzystaniem cewnika centralnego wiązała się z ponad 5-krotnym wzrostem ryzyka pojawiania się skrzepów i częstą koniecznością wymian układu drenów w porównaniu z przetoką tętniczo-żylną (5,99% vs 1,15%) (Tab. V). Zależność ta jest zbliżona jak podczas stosowania klasycznej heparynizacji (5,42% vs 1,11%). Nie zanotowano ani jednego istotnego klinicznie powikłania krwotocznego. Tolerancja leku przez pacjentów była dobra. Nie stwierdzono biochemicznych cech ostrego uszkodzenia wątroby. Wartość składowych biał i czerwonych krwinek pozostawały stabilne.

Omówienie

HIT typu II ma etiologię immunologiczną związaną z wytwarzaniem przeciwciał przeciwko kompleksowi heparyna-PF4 [5]. Przyłączenie heparyny do PF4 prowadzi do powstania wielkocząsteczkowych kompleksów z odsłonięciem determinant antygenowych stymulujących łańcuch odpowiedzi immunologicznej i produkcji swoistych przeciwciał z aktywacją krwinek płytkowych [2]. Wyłącznie serokonwersja do klasy IgG, co jest charakterystyczne dla terapii HNF i rzadziej HDCZ, odpowiada za wygenerowanie objawowego HIT [6]. Multimery złożone z wytworzonych przeciwciał, heparyny i PF4 aktywują receptory Fc na powierzchni płytek stymulując ich nadmierną agregację. Wynikiem tego procesu jest gwałtowne zwiększenie wewnątrznaczyniowej gotowości prozakrzepowej, stymulacja produkcji trombin i zmniejszenie PLT. Dodatkowo przeciwciała pobudzają receptory Fc monocytów do produkcji czynników tkankowych zmagając adhezję płytek [7].

Tabela V

Powikłania zakrzepowe w zależności od typu dostępu naczyniowego.

Thrombotic complications depending on the type of vascular access.

	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Średnio
Liczba HD (cewnik)	96	48	342	
Liczba powikłań (cewnik)	5	5 (w tym 1 objawowa żylna zakrzepica kończyny górnej)	10	
Częstość powikłań (cewnik)	5,21%	10,42%	2,92%	5,99%
Liczba HD (przetoka)	-	436	-	
Liczba powikłań (przetoka)	-	5	-	
Częstość powikłań (przetoka)	-	1,15%	-	1,15%
Częstość powikłań (całk.)	5,21%	2,07%	2,92%	3,40%

Za znamienny spadek PLT płytek przyjmuje się wartość > 50% wyjściowej lub < 100 tys./ml. Podczas monitorowania chorych trombocytopenia wahała się u poszczególnych chorych od 70 do 90 tys./ml (średnio 79 tys.), co odpowiada zmniejszeniu PLT od 61,3% do 38,0% (średnio o 45,91%) wartości wyjściowej.

Do trombocytopenii dochodzi zwykle pomiędzy 5 a 10 dniem leczenia, lub nawet szybciej u chorych uprzednio leczonych heparynami [8-11]. Podczas analizowanej obserwacji czas wygenerowania trombocytopenii wynosił od 2 do 4 tygodni. Wydłużenie okresu generacji objawów HIT należy upatrywać w specyficznym interwałowym trybie podażi heparyny wyłącznie podczas zabiegów HD (tj. co 2 lub 3 dzień).

Diagnostyka HIT obejmuje ocenę objawów klinicznych, miana swoistych przeciwciał oraz zmiany liczby płytek [12]. W celu weryfikacji rozpoznania można dodatkowo wykonać badania czynnościowe, jak test uwalniania serotoniny (SRA-Serotonin Release Assay), badania poheparynowej aglutynacji płytek (HIPA – Heparin-Induced Agglutination Assay) i testu agregacji płytek [13]. Podstawę rozpoznania w naszej obserwacji stanowiło jednoczesowe współwystępowanie u wszystkich chorych wymienionych wyżej objawów klinicznych, laboratoryjnych (znamienna trombocytopenia) oraz immunologicznych (dodatnie miano swoistych przeciwciał).

Fondaparynuks jest pentasacharydem, syntetycznym analogiem heparyny. Posiada zdolność do łączenia się z antytrombiną, a następnie z czynnikiem Xa kaskady krzepnięcia. Utworzony kompleks powoduje utratę aktywności czynnika Xa i hamowanie wytwarzania trombin. Po podaniu podskórnym biodostępność leku wynosi 100%. Metabolizm zachodzi prawie całkowicie przez nerki w stanie niezmiennym [9,14]. U chorych z zachowaną czynnością wydalniczą nerek maksymalna terapeutyczna dawka dobową wynosi od 7,5 do 10 mg [15]. Podczas terapii fondaparynuksiem może dochodzić do produkcji przeciwciał przeciwopłytkowych podobnie jak po podaniu heparyny [6]. Przeciwciała te jednak nie ulegają serokonwersji do klasy IgG i nie dochodzi do rozwoju objawów zespołu HIT [11,13,16]. Skuteczność kliniczną mierzy się oznaczając aktywność czynnika anty-Xa [14]. Prawidłowy indeks terapeutyczny poziomu aktywności wynosi od 0,30 do 0,50 IU/ml [17]. W chwili obecnej brak jest znanego czynnika odwracającego działanie leku, choć trwają próby kliniczne z

zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa [18,19].

Wybór optymalnej terapii przeciwkrzepliwnej u chorych z upośledzeniem czynności wydalniczej nerek z rozpoznaniem HIT jest skomplikowany. Konieczność prowadzenia przewlekłej skutecznej antykoagulacji przy jednoczesnym zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań krwotocznych warunkuje ścisły dobór dawki i sposób podania preparatu. Wyniki dostępne w rejestrze IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) potwierdzają, że trombocytopenia jest jednym z najsilniejszych predyktorów powikłań krwotocznych [20].

Zastosowanie fondaparynuksu u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek budzi kontrowersje. Aktywność czynnika Xa znacząco wzrasta przy spadku klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min, zwłaszcza u chorych z masą ciała poniżej 50 kg. Równolegle rośnie ryzyko występowania istotnych klinicznie powikłań krwotocznych [21]. Zaawansowana niewydolność nerek powoduje nawet pięciokrotne zmniejszenie klirensu osoczowego dla leku skutkujące wydłużeniem czasu metabolizmu leku. Dla uzyskania bezpiecznego stężenia w surowicy postulowane jest zmniejszenie dobowej dawki przynajmniej o połowę [22]. Jednakże nawet redukcja dawki do 1,5 mg może wywołać zagrożenie dla życia powikłania [23]. W związku z wysokim ryzykiem powikłań wynikających z zaburzonego metabolizmu leku wskazana jest szczególna ostrożność podczas stosowania leku, gdy klirens kreatyniny wynosi poniżej 30 ml/min [10,24,25].

U chorych w stadium schyłkowej niewydolności narządu, leczonych nerkozastępczo, stosowanie fondaparynuksu stanowi problem terapeutyczny. Z uwagi na dotychczasowe incydentalne wykorzystanie leku w tej grupie brak jest wielośrodkowych badań i jasno sformułowanych wytycznych.

Podstawowy problemem stanowi dobór właściwej dawki leku. W części prac wykazano wzrost powikłań krwotocznych do około 50% przy stosowaniu fondaparynuksu w dawce 0,05 mg/kg masy ciała w porównaniu z równoważnymi dawkami HDCz [26]. Jednocześnie inne doniesienia potwierdzają długoterminowe bezpieczne stosowanie leku u chorych dializowanych z HIT typu II, mimo wzrostu aktywności czynnika Xa nawet do 0,6 IU/ml [4,17,27]. Postulowane jest wykorzystanie fondaparynuksu jako alternatywnej formy leczenia do

VKA u chorych, u których nie jest możliwe wygenerowanie i utrzymanie terapeutycznych wartości wskaźników krzepnięcia. Skuteczność antykoagulacji oceniono na około 96% bez zwiększonego ryzyka zagrażających krwawień [28]. Podczas naszej obserwacji skuteczność antykoagulacyjną osiągnięto przy stosowaniu dawki od 2,0 do 2,5 mg. Objawy niepożądane i powikłania nie występowały.

Rodzaj i typ błony dializacyjnej może wpływać na skuteczność leczenia antykoagulacyjnego. Średnica kanałów w błonie półprzepuszczalnej warunkuje przenikalność dla cząsteczek leku wpływając zasadniczo na jego klirens podczas zabiegu HD, a co za tym idzie osiągnięte stężenie w surowicy oraz generowaną skuteczność przeciwzakrzepową. Szczególne znaczenie nabiera coraz szersze stosowanie membran typu high-flux z wysokimi współczynnikami odciążenia wynoszącymi do 35 kDa [4]. Zastosowanie dializatora wysokoprzepływowego może prowadzić do zbyt wczesnej i szybkiej dyfuzji cząsteczek leku poprzez błonę dializacyjną, co skutkuje spadkiem stężenia w osoczu, indukacją wykrzepiania krwi wewnątrz układu drenów i przymusowym przedwczesnym zakończeniu zabiegu HD [29]. Wyniki przeprowadzonego badania potwierdzają zwiększone ryzyko formowania skrzepów podczas stosowania dializatorów high-flux w porównaniu z low-flux (3,5% vs 2,69%).

Fondaparynuks może być skutecznie stosowany nie tylko jako metoda antykoagulacji podczas HD, ale również jako roztwór do wypełnienia i zabezpieczenia końcówek cewników centralnych po zakończeniu zabiegu HD [30]. W naszym badaniu wykorzystywaliśmy preparat taurolidyny z cytrynianem bez zawartości fondaparynuksu.

Możliwe jest również łączenie terapii fondaparynuksiem z zabiegami hemodiafiltracji (HDF). Zalecana dawka leku wynosi od 0,03 do 0,04 mg/kg masy ciała i zależy od optymalnej aktywności czynnika anty-Xa (0,4 IU/ml) [31]. U chorych badanych wykonywane były wyłącznie klasyczne zabiegi HD. HDF nie były stosowane.

Ograniczenia pracy

Do badania włączono tylko 3 chorych. Obserwacja miała charakter retrospektywny. Analizy dotyczące występowania powikłań oparto na informacjach zawartych w protokołach hemodializacji. Z uwagi na brak możliwości laboratoryjnych nie badano poziomu aktywności czynnika Xa.

Wnioski

Fondaparynuks w dawce 2,5 mg może stanowić alternatywny wariant przewlekłej antykoagulacji u chorych hemodializowanych z przeciwwskazaniami do stosowania heparyn, w tym z HIT. Stosowanie leku podczas zabiegu hemodializacji wydaje się

być skuteczne i bezpieczne.

Iniekcja dożylna do linii drenów nie powoduje wystąpienia powikłań klinicznych.

W celu ustalenia dokładnych wytycznych stosowania leku w tej grupie chorych konieczne wydaje się przeprowadzenie wieloośrodkowych badań klinicznych z uwzględnieniem dużej liczby pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Dróżdż M, Sułowicz W, Grzeszczak W: Rodzaje błon dializacyjnych i problemy biogodności w dializoterapii. (W) Rutkowski B. (red.): Leczenie nerkozastępcze. 2007: 53-57.
2. Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, Reilly MP, Arepally G. et al: Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2005; 105: 131-138.
3. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL. et al: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2): 495-530.
4. Haase M, Bellomo R, Rocktaeschel J, Ziemer S, Kiesewetter H. et al: Use of fondaparinux (ARIXTRA) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 444-446.
5. Warkentin TE: Think of HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 408-414.
6. Motokawa S, Torigoshi T, Maeda Y, Maeda K, Jiuchi Y. et al: IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 22.
7. Ortel TL: Heparin-induced thrombocytopenia: when a low platelet count is a mandate for anticoagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 225-232.
8. Burch M, Cooper B: Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012; 25: 13-15.
9. Nowicka A, Kandziara M, Szymanowska K, Michalski M, Piatkowska A. i wsp: Małopłytkowość indukowana heparyną w przebiegu leczenia masywnej zatorowości płucnej u kobiety z kardiomiopatią rozstrzeniową skutecznie leczona fondaparynuksiem – opis przypadku. *Kardiologia Pol*. 2008; 66: 1306-1308.
10. Sakr Y: Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview. *Crit Care* 2011; 15: 211.
11. Warkentin TE: How I diagnose and manage HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 143-149.
12. Bakchoul T, Greinacher A: Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemostasis*. 2012; 3: 237-251.
13. Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG. et al: Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005; 105: 139-144.
14. Weitz JI: New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 110 (Suppl. 1): 19-26.
15. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J. et al: Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): 152-184.
16. Schindewolf M, Scheuermann J, Kroll H, Garbaraviciene J, Hecking C. et al: Low allergenic potential with fondaparinux: results of a prospective investigation. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85: 913-919.
17. Wester JP, Leyte A, Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI. et al: Low-dose fondaparinux in suspected heparin induced thrombocytopenia in the critically ill. *Neth J Med*. 2007; 65: 101-108.
18. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H. et al: Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106: 2550-2554.
19. Schulman S: Pharmacologic tools to reduce bleeding in surgery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012: 517-521.
20. Di Nisio M, Porreca E: Prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients: focus on the clinical utility of (low-dose) fondaparinux. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 7: 973-980.
21. Mahe I, Gouin-Thibault I, Drouet L, Simoneau G, Di Castillo H. et al: Elderly medical patients treated with prophylactic dosages of enoxaparin: influence of renal function on anti-Xa activity level. *Drugs Aging* 2007; 24: 63-71.
22. Parody R, Oliver A, Souto JC, Fontcuberta J: Fondaparinux (ARIXTRA) as an alternative anti-thrombotic prophylaxis when there is hypersensitivity to low molecular weight and unfractionated heparins. *Haematologica* 2003; 88: ECR32.
23. Solak Y, Demircioglu S, Polat I, Biyik Z, Gaipov A. et al: Heparin-induced thrombocytopenia in a hemodialysis patient treated with fondaparinux: nephrologists between two fires. *Hemodial Int*. 2013; 17: 320-323.
24. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI: Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl. 6): 141-159.
25. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righin M: Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 165-177.
26. Kalicki RM, Aregger F, Alberio L, Lammle B, Frey FJ, Uehlinger DE: Use of the pentasaccharide fondaparinux as an anticoagulant during haemodialysis. *Thromb Haemostasis*. 2007; 98: 1200-1207.
27. Wellborn-Kim JJ, Mitchell GA, Terneus WF, Stowe CL, Malias MA. et al: Fondaparinux therapy in a hemodialysis patient with heparin-induced thrombocytopenia type II. *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67: 1075-1079.
28. Speeckaert MM, Devreese KM, Vanholder RC, Dhondt A: Fondaparinux as an alternative to vitamin K antagonists in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 3090-3095.
29. Sombolus KI, Fragia TK, Gionanlis LC, Veneti PE, Bamichas GI. et al: Use of fondaparinux as an anticoagulant during hemodialysis: a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008; 46: 198-203.
30. Montagnac R, Brahimi S, Janian P, Melin JP, Bertocchio JP, Wynckel A: Use of fondaparinux during hemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia. About a new observation. *Nephrol Ther*. 2010; 6: 581-584.
31. Mahieu E, Claes K, Jacquemin M, Evenepoel P, Op De Beek K. et al: Anticoagulation with fondaparinux for hemodiafiltration in patients with heparin-induced thrombocytopenia: dose-finding study and safety evaluation. *Artif Organs* 2013; 37: 482-487.