

Mirjana Čalić, višja med. sestra
Doc. dr. Jože Drinovec
KC — TOZD Interne klinike
Nefrološka klinika, Center za dializo

Hepariniziranje med hemodializo

UDK 616.61-027.7-089.28:612.115.35

IZVLEČEK. *Avtorja v uvodnem delu pregledno prikazujeta lastnosti, način delovanja heparina in zunanje vplive na njegovo učinkovitost. Podrobneje predstavljata uporabo heparina pri hemodializi. Hepariniziranje med hemodializo sta razčlenila na regionalno, intermitentno in kontinuirano hepariniziranje. Podrobno opisujeta minimalno hepariniziranje, komplikacije zaradi neustrezne heparinizacije ter ocenjujeta metode za določanje heparinske aktivnosti v krvi.*

HEPARINIZATION AND HEMODIALYSIS. *The paper opens with a survey of the properties and action of heparin as well as the external factors influencing its effectiveness. The authors describe in detail the administration of heparin to patients on hemodialysis. The application can be either regional, intermittent or continuous. The authors present the minimal heparin therapy, point to the complications induced by inadequate heparinization and evaluate the techniques of determining heparin activity in blood.*

Heparin je kisli mukopolisaharid (pH 6—8), sestavljata ga D-glukozamin in heksuronska kislina. Vsaka od teh komponent je v obliki estra v različnih razmerjih. Heparin je močno kisel (najbolj kislina v organizmu), ki se nevtralizira samo z močnimi bazami, kot so: protamin (protamin sulfat), tuluidinsko modrilo in kinidin. Ti delujejo tako, da heparin ob reakciji z njimi izgubi anti-koagulantne lastnosti. Tako 1 ml protamin sulfata (vsebuje 10 mg protamina) nevtralizira 1000 IE heparina v 2 urah. Heparin, ki se uporablja v klinične namene, vsebuje številne frakcije, katerih molekulska masa varira od 5000 do 30 000 daltonov, zato heparin ne prehaja skozi hemodializno membrano. Sterilizira se s filtracijo.

Kako heparin preprečuje strjevanje krvi?

Sam heparin nima antikoagulantnega učinka. Učinkovit je šele, ko se v krvi spoji s proteinsko frakcijo in potem deluje tako, da preprečuje strjevanje v vseh treh stadijih normalne koagulacije:

- zavira aktivacijo faktorja X;
- inhibira pretvarjanje protrombina v trombin;
- inhibira pretvarjanje fibrinogena v fibrin.

Višek antikoagulantne aktivnosti doseže 5—10 minut po vbrizganju, kolikor traja vezava na beljakovine v plazmi. Razpolovni čas heparina pri običajnem odmerku heparina, ki ga uporabljamo pri hemodializi, je 90 minut. Za odmerke, ki so tri do šestkrat višji, se razpolovni čas podaljša za 50 odstotkov.

Kako se heparin inaktivira oziroma, kako po določenem času preneha njegovo antikoagulantno delovanje, ni povsem znano. Možno je, da se metabolizira v jetrih, veže za retikuloendotelni sistem in membrane eritrocitov ter izgublja v žilju. Po novejših dognanjih se heparin inaktivira predvsem zaradi reakcije s trombocitnim faktorjem 4. Heparin pridobivamo iz črevesne sluznice prašičev in govejih pljuč. Postopek za pridobivanje heparina je zapleten in drag, zato ga je treba racionalno uporabljati.

Vpliv pH na učinkovitost heparina — čim hujša je acidoza, manj je heparin učinkovit in lahko pride kljub velikemu odmerku heparina do strjevanja krvi. Nasprotno pa po korekciji acidoze lahko pride do kasnejših krvavitav zaradi aktiviranja vbrizganih velikih odmerkov heparina. To opažamo pri šokiranem bolniku, enoigelnem sistemu na dializi zaradi recirkulacije krvi, ko imamo kot spremljajoči klinični pojav še sindrom »črne krvi«.

Tetraciklini, hialuridaza, hidrokortizon, narkotiki, analgetiki in aminoglikozidni antibiotiki kot so streptomycin, kanamicin, gentamicin, tobramicin in amikacin zaradi bazičnosti nevtralizirajo heparin; 500 mg streptomicina na primer nevtralizira 2000 IE heparina.

Uporaba heparina pri hemodializi

Pri dializi uporabljamo heparin za preprečevanje strjevanja (koaguliranja) krvi v krvnem obtoku zunaj telesa. Odmerek heparina za vsakega bolnika, tako začetni kot nadaljevalni je individualen. Največji vbrizgani odmerek na začetku hemodialize je 2500 IE.

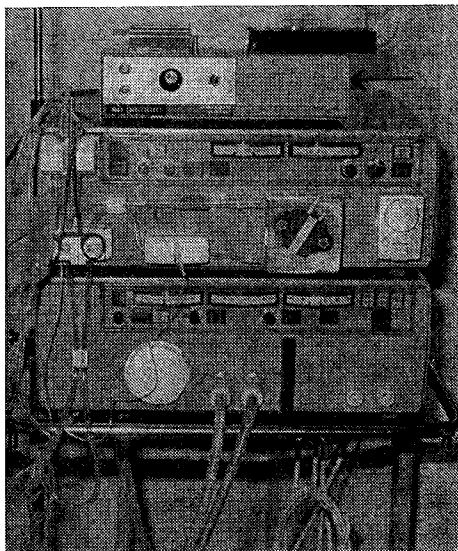
Bolnik dobi še približno 1000 IE v polnilni volumen v sistemu cevja in dializatorja s fiziološko raztopino. Skupni začetni odmerek heparina na začetku dialize je 3500 IE. Neredko uporabljamo tudi manjše začetne odmerke heparina, tj. 1000 IE ali celo 500 IE in manj (minimalni začetni odmerki heparina).

Heparinizacija se lahko izvaja na tri načine:

- **intermitentno;**
- **kontinuirano;**
- **regionalno.**

Regionalno hepariniziranje se izvaja pri bolnikih, pri katerih je velika nevarnost krvavitve. Na arterijski sistem cevja pred hemodializatorjem vbrizgamo heparin s pomočjo črpalke glede na koagulacijski čas, na venski sistem dializnega cevja (za hemodializatorjem) pa ustrezno količino protamin sulfata (s pomočjo črpalke), ki nevtralizira heparin. V 1 ml raztopine protamin sulfata je 10 mg protamina. Ta nevtralizira 1000 IE v dveh urah. Čas koagulacije kontroliramo v venskem in arterijskem sistemu. Postopek je zelo zapleten. Ta način hepariniza-

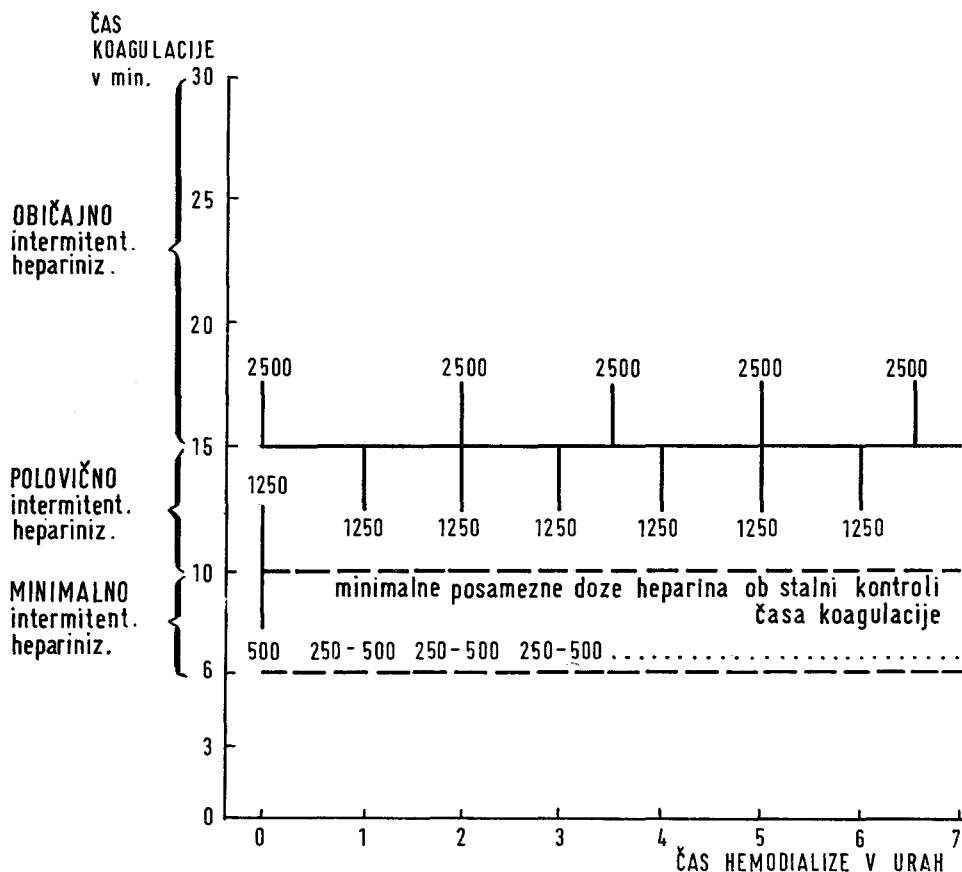
ranja opuščajo zaradi kasnejših krvavitev, ki nastajajo 5 do 6 ur po končanem hepariniziranju in so posledica različnega časa razgradnje heparina in protamin sulfata.



Slika 1. Hemodializni monitor s heparinsko črpalko — infuzorjem (na njem)

Intermitentno hepariniziranje se izvaja tako, da bolniku med hemodializo v določenih časovnih presledkih vbrizgamo določene odmerke heparina. Čas vbrizgavanja in posamezne odmerke heparina določamo na osnovi koagulacijskega časa oziroma z izbrano dolžino koagulacijskega časa, ki jo želimo ohraniti med hemodializiranjem. Koagulacijski čas določamo na urnem ali objektivnem stekelcu. Pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za krvavitev, predvidimo koagulacijski čas od 15 do 20 minut. To pomeni, da damo bolniku naslednji odmerek heparina, ko se koagulacijski čas zniža na okoli 20 minut. Po ponovni kontroli koagulacijskega časa vbrizgamo naslednji odmerek heparina. Kri za kontrolo koagulacijskega časa jemljemo iz venskega dializnega sistema, heparin pa praviloma vbrizgavamo v arterijski sistem. Kadar je koagulacijski čas daljši od 20 minut v prvem vzorcu, jemljemo drugi, kontrolni vzorec po 18 do 20 minutah in ponovno izmerimo čas koagulacije. Če je ta primeren (20 minut), vbrizgamo naslednji odmerek heparina. Vzorec krvi za koagulacijski čas moramo kontrolirati vsake 3 do 5 minut. Edino tako se izognemo temu, da kri v obtoku zunaj telesa ne koagulira in da se na dializnih membranah ne naberejo fibrinske usedline, ki zmanjšujejo učinkovitost hemodialize in ultrafiltracije hemodializne membrane. Zadnjo uro dialize ne dajemo polnega odmerka heparina. Če je glede na koagulacijski čas potrebno dati heparin, odmerek heparina zmanjšamo na 1000 ali 500 IE heparina, odvisno od časa, ki ostaja do konca hemodialize. Standardni, nadaljevalni odmerki heparina za bolnike, pri katerih ni nevarnosti za krvavitev, za ohranitev normalnega koagulacijskega časa med hemodializo, so 2500 IE, 1250 IE. Lahko so tudi manjši, 1000 ali 500 IE heparina za bolnike, ki potrebujejo za ohranitev normalnega koagulacijskega časa le malo heparina. Tako s kontro-

HEMA 1. INTERMITENTNO HEPARINIZIRANJE MED HEMODIALIZO

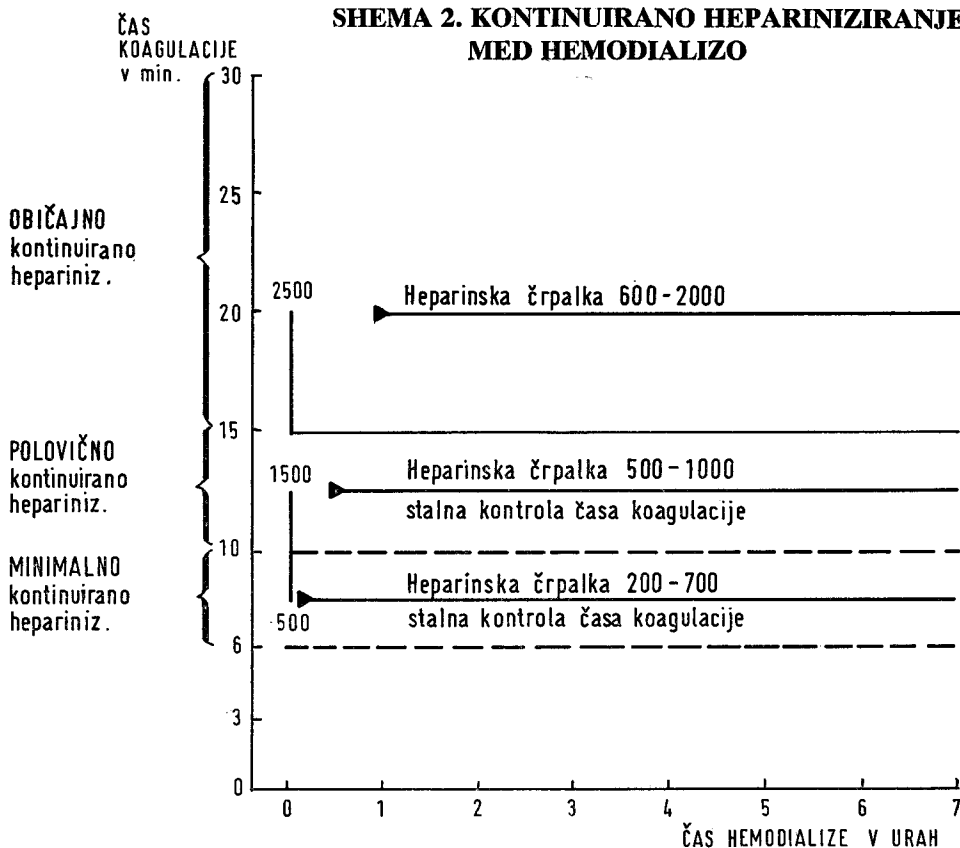


liranjem koagulacijskega časa med prvimi 5—6 hemodializami določimo odmere in časovne presledke med vbrzganji heparina pri večini bolnikov. Pri nekaterih bolnikih pa je lahko hepariniziranje varno in učinkovito samo ob stalni kontroli koagulacijskega časa. Potreba po heparinu se spreminja v febrilnem stanju, hipotenziji, različnem pretoku krvi celo pri istem bolniku. Zdravnik določi želeni čas koagulacije (strditve), ki ga med hemodializo ohranjamo z individualnim načinom hepariniziranja. Pri bolnikih, pri katerih se izvaja intermitentna heparinizacija po shemi, je treba kontrolirati koagulacijo 1—2 krat na mesec.

Intermitentno minimalno hepariniziranje se izvaja pri vseh dializnih bolnikih, akutnih in kroničnih, pri katerih je nevarnost, da bi s standardnim hepariniziranjem povzročili ali povečali krvavitev. To so bolniki po poškodbah, operacijah, akutnem pankreatitisu, septičnem splavu, po operacijah pri kroničnih dializnih bolnikih, pri nekaterih zastrupitvah, po nedavno vstavljenih »shuntih« oz. operativnem oblikovanju arteriovenskih fistul, celo pri hemodializi v času menstruacije. Minimalni začetki in nadaljevalni odmerek heparina znaša največ 500 IE, pa tudi bistveno manj. Koagulacijski čas je od 6 do 10 min. Kri za koagulacijski čas

odvzamemo vsakih 5—7 minut, vzorec krvi za koagulacijo pa pregledamo vsako 1—3 minute. Pri minimalnem hepariniziranju moramo tudi odmerek heparina, ki ga dajemo v fiziološko raztopino za polnjenje hemodializatorja, zmanjšati na polovico ali celo na četrtino običajnega odmerka v primerjavi z normalnim hepariniziranjem. To pomeni, da v 500 ml 0,9 % raztopine NaCl za polnjenje hemodializatorja ne damo 5000 IE heparina, temveč samo 1250. Tako ravnamo zato, da bolnik v začetku hemodialize ne bi dobil v nobenem primeru več kot 1000 IE heparina. Tudi tedaj ne, ko smo zaradi nizkega krvnega pritiska dali bolniku vso količino fiziološke raztopine (okrog 250 ml) iz polnilnega volumna hemodializatorja. Pri minimalnem hepariniziranju in pri ohranjanju tako majhnega koagulacijskega časa lahko samo ob stalnih natančnih kontrolah časa koagulacije na venskem sistemu in vbrizgavanju majhnih, posameznih odmerkov heparina (največ 500 IE) v arterijski dializni sistem preprečimo krvavitve pri bolniku in strjevanje krvi v hemodializnem sistemu in hemodializatorju. Žal pa ne moremo preprečiti nabiranja fibrinskih usedlin na hemodializni membrani in v zračnem lovilcu (razširjeni del venskega sistema). To zmanjšuje učinek hemodialize kot tudi ultrafiltracijo. Zato je potrebno pri minimalnem hepariniziranju za učinkovito hemodializo včasih uporabiti tudi dva hemodializatorja (zamenjava hemodializatorja med samo hemodializo).

SHEMA 2. KONTINUIRANO HEPARINIZIRANJE MED HEMODIALIZO



Kontinuirano hepariniziranje — z njim se zmanjša poraba heparina za 20—30 odstotkov pri bolnikih na hemodializi. Prednost takega načina heparinizacije je predvsem stalno enak odmerek in tudi enakomerna aktivnost heparina. Bolniku lahko ohranimo ves čas približno enak želeni čas koagulacije. Iz intermitentnega hepariniziranja na kontinuirano preidemo tako da po vbrizganem začetnem odmerku heparina (2500 IE) po 30 minutah kontroliramo koagulacijski čas in ko se ta zmanjšuje na želeni čas (za bolnike, pri katerih ni nevarnosti krvavitve okoli 20 minut), vključimo heparinsko črpalko. Odmerek heparina za vsako uro približno izračunamo glede na porabo pri intermitentnem hepariniziranju. Upoštevamo 20—30 odstotkov manjši odmerek na uro. Ob prehodu iz intermitentnega hepariniziranja na kontinuirano je treba čas koagulacije kontrolirati pri 2 do 4 hemodializah in odmerek heparina na vsako uro določiti glede na koagulacijski čas, ki ga želimo ohraniti. To dosežemo s spreminjanjem hitrosti vbrizgavanja heparina v fiziološki raztopini (ml/h) na heparinski črpalki. S kontrolo koagulacijskega časa določimo čas vključitve heparinske črpalke po začetnem heparinu, kot tudi čas izključitve pred koncem hemodialize. Heparinsko črpalko izključimo 30 ali 15 minut ali tik preden začnemo bolniku na koncu hemodialize vračati kri. Pri bolnikih, pri katerih delamo kontinuirano heparinizacijo in ohranjamo normalen koagulacijski čas, moramo 1 do 2 krat na mesec v času hemodialize kontrolirati koagulacijski čas.

Kontinuirano minimalno hepariniziranje izvajamo pri enakih indikacijah kot za minimalno intermitentno hepariniziranje. Po začetnem odmerku heparina 500 IE kontroliramo čas koagulacije in ko se ta zmanjša na minimalnega (6 do 10 min), vključimo heparinsko črpalko s hitrostjo dotoka 300—500 IE heparina/h. Ob kontroli koagulacijskega časa vsakih 5 do 8 minut določimo odmerek heparina s pomočjo spreminjanja hitrosti heparinske črpalke. Vzorce krvi za koagulacijo pregledamo vsake 1—3 mnute. Tako se izognemo manjšemu koagulacijskemu času od 5 in večjemu kot 10 minut. Izognemo se tudi krvavitvam ali strjevanju krvi v dializnem sistemu in hemodializatorju. Fibrinske usedline (obloge) se precej hitro naberejo na hemodializni membrani pri tako majhnih odmerkih heparina in tako vzdrževanem koagulacijskem času. Le-te se še hitreje nabirajo, če je pretok krvi manjši kot 250 ml/min. Zato se tudi pri kontinuirani minimalni heparinizaciji učinek hemodialize in ultrafiltracije zmanjšuje.

Če kontrolne določitve koncentracije kalijevega iona in sečnine to zahtevajo, je treba hemodializator med dializo zamenjati zaradi učinkovitosti hemodialize.

Minimalno hepariniziranje izvajamo tudi pri diabetičnih bolnikih, da se izognemo krvavitvam v očesnem ozadju. Pri bolnikih z dobro urejenim diabetesom je dovoljen nekoliko večji koagulacijski čas, tudi odmeriki heparina, tako začetni kot nadaljevalni, dosega 1000 IE heparina.

Komplikacije zaradi neustrezne heparinizacije pri dializnih bolnikih

Prevelike doze heparina so lahko pri bolnikih na dializi vzrok hudih komplikacij. Cerebrovaskularne komplikacije in uremični perikarditis so lahko ob ne-

ustreznih odmerkih heparina vzrok smrti. Podatki evropskega združenja za dializo in transplantacijo kažejo, da je bilo leta 1972 116 smrti zaradi možganske krvavitve, kar znaša 12,2 odstotka vseh smrti hemodializnih bolnikov v Evropi. Uremični perikarditis je bil vzrok 73 smrti ali 5,3 odstotka v Evropi. Stalen velik odmerek heparina pri bolnikih na hemodializi povzroča izpadanje las, lahko je tudi vzrok pospešene osteoporoze in trombocitopenije. Opazili so, da odmerki od 15000—20000 IE heparina na dan povzročajo spontane zlome hrbtenice in reber že po 6 mesecih hemodialize. Dnevni odmerek heparina na hemodializi v normalnih dializnih pogojih ne sme presežati 8000—10000 IE heparina.

Premajhni odmerki heparina med hemodializo, ob neustrezno vodeni kontroli koagulacije, so predvsem vzrok za strjevanje krvi v hemodializnem sistemu in hemodializatorju. Izgube krvi zaradi strditve pospešujejo že obstoječo anemijo ter povečujejo potrebo po transfuziji krvi. Ob premajhnem hepariniziranju lahko pride do tromboze arteriovenskega »shunta«, femoralnih katetrov, pa tudi arteriovenske fistule, redkeje je to lahko vzrok pljučne embolije.

Za določanje koncentracij heparina v krvi oziroma plazmi nimamo metod. Glede primerne ali neprimerne odmerka heparina se ravnamo po njegovih učinkih na strjevanje krvi. V glavnem zadošča preiskava časa strjevanja (koagulacije) vse krvi. Tudi v dializnih oddelkih ta metoda ob skrbnem kliničnem spremljanju hemodialize povsem zadošča. Poudarjava pa natančnost pri določanju časa koagulacije. Tudi ob primernem času koagulacije pride lahko, čeprav redko, do strditve krvi v cevju oziroma hemodializatorju. Posebej skrbno opazujemo pri zmanjšanem hepariniziranju venski lovilec. Če opazimo tudi najmanjše fibrinske obloge, vbrizgamo v sam lovilec dodatno 500 do 1000 IE heparina. Koaguliranje zmanjšujemo tudi z občasnim »izpiranjem« cevja in hemodializatorja s fiziološko raztopino.

Za natančnejšo določitev heparinske aktivnosti so v uporabi različni testi oziroma preiskave, s katerimi ocenjujemo koagulacijski sistem. Najnatančnejši je trombinski čas. Ta metoda zahteva dodatno aparaturo in opremo, če hočemo z njeno pomočjo uravnati odmerjanje heparina v dializnem oddelku. Posledica tega je poraba velike količine dragega uvoženega potrošnega materiala in zahteva v vsaki izmeni hemodialize vsaj enega delavca več. Meniva, da z laboratorijskimi preiskavami ne povečamo zanesljivosti hepariniziranja pri hemodializi. Koagulacijski testi pa so potrebni pri boleznih ali zdravlilih, ki pri bolniku dodatno vplivajo na strjevanje krvi. Prepričana sva, da je za ustrezno hepariniziranje bolnikov med hemodializo bistveno natančno delo medicinske sestre, ki mora imeti tudi dodatno teoretično znanje o heparinu in koagulacijskem sistemu.

Literatura:

1. Gutch C. F., M. H. Stoner: Review of Hemodialysis for Nurses and Dialysis Personnel, C. V. Mosby, St. Luis 1971.
2. Thurnher N., H. Tholen, F. Duckert: »Quantitative Heparin Determination and Periodic Extracorporeal Dialysis« *Helv. Med. Acta.*, vol. 33, (1967), 1, 334—243.
3. Martindale The Exstra Pharmacopoeia Twenty-seventh Edition Heparin and other Anticoagulen, 716—726.

VSAK DAN SE UČITE, DA BOSTE JUTRI POUČEVALI

Fagnet