

# Učinkovitost malih doza nadroparina u bolesnika s rizikom krvarenja liječenih hemodijalizom

---

Šain, Milenka

Doctoral thesis / Disertacija

2011

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:851004>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-01**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mr. sc. MILENKA ŠAIN, dr. med.**

**UČINKOVITOST MALIH DOZA NADROPARINA U BOLESNIKA S  
RIZIKOM KRVARENJA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM**

**Doktorski rad**

**Rijeka, 2011.**

Mentor rada :

PROF. DR. SC. DRAGAN LJUTIĆ

Doktorski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/n \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ pred Povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

Rad ima 107 stranica.

UDK: \_\_\_\_\_

## **PREDGOVOR**

Ovo istraživanje provedeno je u cijelosti u Kliničkom odjelu za nefrologiju s dijalizom Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split u Splitu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Dragana Ljutića, internista nefrologa, kojemu zahvaljujem na velikoj podršci i pomoći pri izradi ovog rada.

Zahvalnost dugujem doc. dr. sc. Ilzi Salamunić i mr. sc. Branki Pauković Sekulić iz Kliničkog laboratorija Kliničkog bolničkog centra Split u Splitu uz čiju je pomoć provedeno ovo istraživanje.

Posebne izraze zahvalnosti upućujem kolegi dr. sc. Vedranu Kovačiću iz Kliničkog odjela za nefrologiju s dijalizom Kliničkog bolničkog centra Split u Splitu koji mi je dao korisne savjete pri statističkoj obradi podataka i interpretaciji rezultata.

Na kraju zahvaljujem svim medicinskim sestrama i bolesnicima Kliničkog odjela za nefrologiju s dijalizom Kliničkog bolničkog centra Split u Splitu koji su svojom suradnjom omogućili provedbu ovog istraživanja.

Ovaj rad je dio projekta "Imunološka, hematološka, reološka i druga obilježja uremijskog sindroma", broj 216-0000000-0520 koji se provodi potporom Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske. Proizvođač nadroparina nije financirao autora ovog istraživanja.

## Učinkovitost malih doza nadroparina u bolesnika s rizikom krvarenja liječenih hemodijalizom

### SAŽETAK

**Cilj:** Bolesnici sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti koji se liječe hemodijalizom (HD) imaju povećan rizik od krvarenja. Uporaba sistemske protukoagulacije s heparinom za vrijeme HD može prouzročiti ozbiljne komplikacije. Cilj ovog prospektivnog istraživanja bila je procjena učinkovitosti najmanje pojedinačno prilagođene bolus doze niskomolekularnog heparina nadroparina za provođenje sigurne i učinkovite HD u bolesnika s rizikom krvarenja (dijabetičara i nedijabetičara).

**Ispitanici i metode:** Četrdeset ispitanika (18 žena i 22 muškarca) u dobi  $64,93 \pm 12,34$  godine (raspon 36 – 84) liječenih kroničnom HD prosječno  $61,63 \pm 53,97$  mjeseci (raspon 5 – 196) bilo je uključeno u ovo 12-tjedno istraživanje. Ispitanici su bili podijeljeni u 4 skupine sa deset: dijabetičara sa i bez rizika krvarenja i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja. Stvarna početna bolus doza nadroparina (koja je primjenjivana u našem Centru najmanje 2 mjeseca s preporukom proizvođača) tijekom perioda istraživanja smanjena je za 25 % poslije prva 4 tjedna, i dalje smanjena za 25 % od početne doze poslije sljedeća 4 tjedna. Period održavanja doze nadroparina smanjene za 50 % bio je 4 tjedna. Tijekom istraživanja određivani su: čimbenik anti-Xa, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), trombin-antitrombin kompleks (TAT) i D-dimeri, i to na početku, poslije 2 i 4 sata postupka HD (na početku istraživanja, nakon 4, 8 i 12 tjedana). Za procjenu učinkovitosti protukoagulacije bilježeni su učestalost i stupanj zgrušavanja dijalizatora, venske i arterijske kapaljke nakon završetka postupka svake HD (i ocjenjivani ocjenom od 0 = bez zgrušavanja do 4 = zgrušan čitav sistem). Mjereno je i vrijeme zaustavljanja krvarenja na arterijskom i venskom dijelu arterijsko-venske fistule/grafta poslije izvlačenja fistulina nakon završetka postupka HD. Sigurnost protukoagulacije određivana je bilježenjem epizoda "velikih" ili "malih" krvarenja poslije i između postupaka HD.

**Rezultati:** Trideset osam ispitanika završilo je istraživanje, dvoje je transplantirano, nitko nije umro. Sigurno i učinkovito smanjenje početne bolus doze nadroparina (bez komplikacija) zabilježeno je u: dijabetičara s rizikom krvarenja ( $49,66 \pm 12,33$  naprama  $28,78 \pm 9,60$  IU/kg/HD;  $p < 0,001$ ); dijabetičara bez rizika krvarenja ( $50,70 \pm 15,23$  naprama  $33,95 \pm 16,97$  IU/kg/HD;  $p < 0,001$ ); i nedijabetičara s rizikom krvarenja ( $61,25 \pm 18,68$  naprama  $32,96 \pm 10,06$  IU/kg/HD;  $p < 0,001$ ). Sveukupno smanjenje početne bolus doze nadroparina bilo je u: dijabetičara s rizikom krvarenja 42,05 %, dijabetičara bez rizika krvarenja 33,04 %, i nedijabetičara s rizikom krvarenja

46,19 %. U nedijabetičara bez rizika krvarenja nije bilo statistički značajne razlike u dozi nadroparina na početku i kraju istraživanja ( $47,45 \pm 10,87$  naprama  $41,75 \pm 10,91$  IJ/kg/HD;  $p = 0,484$ ). Zabilježeno je 7 epizoda "malih" krvarenja u 4 bolesnika i samo jedna epizoda "velikog" (gastrointestinalnog) krvarenja. Zabilježena je statistički značajna razlika u zgrušavanju dijalizatora samo poslije 8 tjedana istraživanja (HD3): u ispitanika s rizikom krvarenja (dijabetičara i nedijabetičara) stupanj 1 (7 slučajeva), stupanj 2 (4 slučaja); te u ispitanika bez rizika krvarenja (dijabetičara i nedijabetičara): stupanj 1 (11 slučajeva) ( $\chi$  square test = 4,701;  $p = 0,048$ ). Druge statistički značajne razlike u zgrušavanju izvantjelesnog krvotoka među skupinama nisu zabilježene. Unatoč činjenici da je čimbenik anti-Xa bio niži od 0,4 IJ/ml nakon završetka postupka HD na završetku istraživanja (u ispitanika dijabetičara i nedijabetičara bez rizika krvarenja), nisu zabilježena značajna zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je najmanja pojedinačno prilagođena bolus doza niskomolekularnog heparina nadroparina za dijabetičare s rizikom krvarenja  $28,78 \pm 9,60$  IJ/kg/HD, a za nedijabetičare s rizikom krvarenja  $32,96 \pm 10,06$  IJ/kg/HD. Ovo istraživanje pokazalo je da je smanjenje stvarne početne bolus doze nadroparina u dijabetičara s rizikom krvarenja za 42,05 % dovoljno za učinkovitu i sigurnu HD (u nedijabetičara s rizikom krvarenja doza je bila manja za 46,19 %, a u dijabetičara bez rizika krvarenja za 33,04 %). Dalja istraživanja s većim brojem ispitanika pokazat će je li ovaj protukoagulacijski protokol obvezatan za bolesnike s rizikom krvarenja.

**Ključne riječi:** Čimbenik anti-Xa; Hemodijaliza; Nadroparin; Niskomolekularni heparin; Početna bolus doza nadroparina; Pojedinačno prilagođena bolus doza nadroparina; Protukoagulacija; Rizik krvarenja; Trombin-antitrombin III kompleks; Zgrušavanje.

# The efficacy of low nadroparin doses in haemodialysed patients with bleeding risk

## SUMMARY

**Introduction:** Patients on haemodialysis (HD) have known high risk of bleeding. The use of systemic anticoagulation with heparin during HD can cause serious problems. The aim of this prospective study was to find out what is the lowest single bolus dose of nadroparin for safe and effective HD in patients with bleeding risk (diabetics and non-diabetics).

**Methods:** Forty adult patients (18 females and 22 males) aged  $64.93 \pm 12.34$  years (range 36 – 84), who were on intermittent HD for a mean period of  $61.63 \pm 53.97$  months (range 5 – 196), were enrolled in this 12-weeks long prospective study. Patients were divided into four subgroups with 10 participants (diabetics with and without bleeding risk, non-diabetics with and without bleeding risk). The actual starting bolus dose of nadroparin (which was used in our Center for a minimum of two months according to the manufacturer's recommendation), was decreased twice by 25%: after the initial 4 weeks (HD2 nadroparin), and again after an additional 4 weeks (HD3 nadroparin). The maintenance period was 4 weeks during which time this dose was adjusted due to clotting of the extracorporeal circuit (HD4 nadroparin). We investigated four dialysis sessions: HD1 (the beginning of the study), HD2 (after 4 weeks), HD3 (after 8 weeks), and HD4 (the end of the study). The levels of factor anti-Xa, activated partial thromboplastin time (aPTT), thrombin-antithrombin complex (TAT) and D-dimers were determined at the beginning, after 2 hours and at the end of investigated HD sessions. The clottings of the extracorporeal circuit and vascular access compression time were noted at the end of the HD sessions. The efficacy was assessed by scoring the dialysers and arterial/venous chambers separately (from 0 = no clot formation to 4 = coagulation of the whole system). The safety was assessed by noting all bleeding episodes: "major" (required hospitalization/transfusion, bleeding into critical organ or space, cause of death) or "minor" (vascular access site, epistaxis, subconjunctival bleeding)

**Results:** Thirty eight patients completed study, two were transplanted, none died. A safe and significant reduction of nadroparin (first vs last HD session) was observed in: diabetics with bleeding risk ( $49.66 \pm 12.33$  vs  $28.78 \pm 9.60$  IU/kg/HD;  $p < 0.001$ ), diabetics without bleeding risk ( $50.70 \pm 15.23$  vs  $33.95 \pm 16.97$  IU/kg/HD;  $p < 0.001$ ), and non-diabetics with bleeding risk ( $61.25 \pm 18.68$  vs  $32.96 \pm 10.06$  IU/kg/HD;  $p < 0.001$ ). All together the reduction of nadroparin dose in these groups was: 42.05 %; 33.04 % and 46.19 %, respectively. In non-diabetics without

bleeding risk there were no significant differences between nadroparin doses at the beginning and at the end of the study ( $47.45 \pm 10.87$  vs  $41.75 \pm 10.91$  IU/kg/HD;  $p = 0.484$ ). There were 7 minor and 1 major bleeding episodes (all in patients with bleeding risk). There was significant difference in clot formation of dialyser only in HD3: grade 1 (7 cases), and grade 2 (4 cases) in patients with bleeding risk; and grade 1 (11 cases) in patients without bleeding risk ( $\chi$  square test = 4.701;  $p = 0.048$ ). There were no other differences in clott formation in examined groups. Despite anti-Xa at hour 4 at the end of the study was lower than 0.4 IU/ml in our diabetic and non-diabetic patients without risk of bleeding, serious clottings in extracorporeal circuit and vascular access thromboses were not found.

**Conclusons:** From results of this study it seems that the lowest dose of nadroparin for diabetics with bleeding risk is  $28.78 \pm 9.60$  IU/kg/HD and for non-diabetics with bleeding risk is  $32.96 \pm 10.06$  IU/kg/HD. This study demonstrated for the first time that decreased actual starting bolus dose of nadroparin by 42.05 % is sufficant for safe and effective HD in diabetic patients with bleeding risk (in non-diabetics with bleeding risk by 46.19 %, and diabetics without bleeding risk by 33.04 %).

**Key words:** Actual starting bolus dose of nadroparin; Anticoagulation; Coagulation; Bleeding risk; Factor anti-Xa; Haemodialysis; Individually optimised bolus dose of nadroparin; Low molecular weight heparin; Nadroparin; Thrombin-antithrombin III complex.



# SADRŽAJ

<b>PREDGOVOR</b>	iii
<b>SAŽETAK</b>	iv
<b>SUMMARY</b>	vi
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b>	<b>1</b>
1.1. Zatajenje bubrega i hemodijaliza	1
1.1.1. Zatajenje bubrega	1
1.1.2. Hemodijaliza	1
1.2. Sklonost zgrušavanju i krvarenju	4
1.2.1. Sklonost zgrušavanju	4
1.2.2. Sklonost krvarenju	6
1.3. Protukoagulacija	8
1.3.1. Heparini	8
1.3.2. Nefrakcionirani heparini	9
1.3.3. Niskomolekularni heparini	10
1.4. Laboratorijsko praćenje učinka heparina	15
1.4.1. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)	15
1.4.2. Anti-Xa aktivnost plazme (anti-Xa)	15
1.4.3. Trombin-antitrombin kompleks (TAT)	16
1.4.4. D-dimeri	17
1.4.5. Nadroparin kalcij (Fraxiparine®)	17
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b>	<b>19</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE</b>	<b>22</b>
3.1. Ispitanici	22
3.2. Metode	23
3.3. Statistička obrada podataka	27
<b>4. REZULTATI</b>	<b>28</b>
4.1. Ukupne mjere ishoda u svih ispitanika na početku istraživanja	28
4.2. Doze nadroparina	29
4.2.1. Doze nadroparina u svih ispitanika	29
4.2.2. Doze nadroparina u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	36
4.2.3. Doze nadroparina u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara	37

4.2.4.	Doze nadroparina u skupinama dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	38
4.3.	Utjecaj doze nadroparina na laboratorijske i kliničke pokazatelje	39
4.3.1.	Utjecaj doze nadroparina na laboratorijske pokazatelje zgrušavanja u svih ispitanika	39
4.3.2.	Utjecaj doze nadroparina na anti-Xa i aPTV u skupini svih ispitanika	41
4.3.3.	Utjecaj doze nadroparina na D-dimere i TAT kompleks u skupini svih ispitanika	41
4.3.4.	Utjecaj doze nadroparina na laboratorijske pokazatelje zgrušavanja u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	42
4.3.5.	Utjecaj doze nadroparina na anti-Xa i aPTV u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	42
4.3.6.	Utjecaj doze nadroparina na D-dimere i TAT kompleks u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	44
4.3.7.	Utjecaj doze nadroparina na laboratorijske pokazatelje zgrušavanja u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara	46
4.3.8.	Utjecaj doze nadroparina na anti-Xa i aPTV u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara	46
4.3.9.	Utjecaj doze nadroparina na D-dimere i TAT kompleks u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara	48
4.3.10.	Utjecaj doze nadroparina na anti-Xa i aPTV u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	50
4.3.11.	Utjecaj doze nadroparina na D-dimere i TAT kompleks u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	52
4.4.	Utjecaj doze nadroparina na kliničke pokazatelje tijekom istraživanja	54
4.4.1.	Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u svih ispitanika	54
4.4.2.	Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	54
4.4.3.	Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara	56
4.4.4.	Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara sa i bez rizika krvarenja i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	58
4.4.5.	Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	58

4.4.6.	Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	58
4.4.7.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka tijekom i nakon završetka postupka HD	60
4.4.8.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka tijekom i nakon završetka postupka HD u svih ispitanika	60
4.4.9.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	60
4.4.10.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje dijalizatora nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	60
4.4.11.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	63
4.4.12.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje venske kapaljke nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	64
4.4.13.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje dijalizatora nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanikadijabetičara i nedijabetičara	65
4.4.14.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara	66
4.4.15.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje venske kapaljke tijekom i nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara	67
4.4.16.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	68
4.4.17.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje dijalizatora nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	68
4.4.18.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	69
4.4.19.	Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje venske kapaljke nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanikadijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	70
4.4.20.	Utjecaj doze nadroparina na "velika" i "mala" krvarenja u svih ispitanika	70
4.4.21.	Utjecaj doze nadroparina na doze eritropoietina u svih ispitanika	70
4.4.22.	Utjecaj doze nadroparina na doze eritropoietina u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja	72
4.4.23.	Utjecaj doze nadroparina na doze eritropoietina u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja	73
4.4.24.	Krvožilni pristup u svih ispitanika	75

4.4.25.	Vrijednosti Kt/V	75
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b>	<b>76</b>
5.1.	Doze nadroparina	76
5.2.	Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)	80
5.3.	Anti-Xa aktivnost plazme (anti-Xa)	82
5.4.	Trombin-antitrombin kompleks (TAT)	85
5.5.	D-dimeri	88
5.6.	Zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka	89
5.7.	Vrijeme zaustavljanja krvarenja iz krvožilnog pristupa	90
5.8.	"Velika" i "mala" krvarenja	91
5.9.	Doze eritropoietina	92
5.10.	Vrijednosti Kt/V	93
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	<b>94</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>97</b>
<b>8.</b>	<b>POPIS SKRAĆENICA</b>	<b>102</b>
<b>9.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b>	<b>103</b>

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. Zatajenje bubrega i hemodijaliza

### 1.1.1. Zatajenje bubrega

**Zatajenje bubrega** je kataboličko stanje obilježeno zadržavanjem tekućine i drugih proizvoda metabolizma u organizmu. Supstancije koje se nakupljaju u krvi i tkivima, uporedo s napredovanjem zatajenja bubrega i utječu na biološke/biokemijske funkcije, nazivaju se **uremijski toksini**. Uremijski toksini izazivaju pogoršanje biokemijskih, fizioloških i staničnih aktivnosti, uključujući više organa i organskih sustava (neurološki, kardiovaskularni, hematološki, imunološki, endokrinološki) rezultirajući kombinacijom složenih i različitih simptoma koji karakteriziraju **uremijski sindrom** (1,2).

Do sad je poznato više od 90 različitih uremijskih toksina koji se dijele prema njihovim fizikalnim i kemijskim osobinama na:

1. male vodotopive supstancije [molekulska težina (MT) <500 Da];
2. supstancije vezane na bjelančevine;
3. srednje molekule (MT >500 Da).

Fizikalne i kemijske osobine uremijskih toksina važne su za objašnjenje ponašanja supstancija tijekom HD: male vodotopive supstancije lako se uklanjaju svim dijaliznim tehnikama, dok se srednje molekule uklanjaju konvekcijom uz primjenu dijaliznih membrana velikih pora (visokoprotodne membrane). Supstancije vezane za bjelančevine teško se uklanjaju unatoč niskoj MT (3).

### 1.1.2. Hemodijaliza

Liječenje **dijalizom (hemodijaliza-HD ili peritonejska dijaliza-PD)** treba započeti u **konačnom zatajenju bubrega (KZB)** kad je **glomerulska filtracija (GFR)** ispod 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stupanj V zatajenja bubrega), uz prisustvo jednog od sljedećih: simptomi i znaci uremijskog sindroma, nemogućnost kontroliranja arterijskog tlaka i izlučivanja suviška tekućine, ili pogoršanje stanja uhranjenosti. Dijalizu treba započeti prije nego se GFR spusti ispod 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a cilj je započeti kod GFR 8 – 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, unatoč dobroj preddijaliznoj skrbi i kada nema simptoma (4).

U mnogim državama HD je glavni oblik nadomjesnog liječenja KZB. Krajem 2007. godine više od 1 400 000 bolesnika diljem svijeta liječeno je HD, s procjenom rasta na 2 000 000 u 2010. godini (5).

**Hemodijaliza** (grč. *haima*: krv; *dialysis*: rastavljanje) je transport uremijskih toksina i proizvoda metabolizma iz krvi bolesnika kroz polupropusnu membranu dijalizatora, kojim se umanjuju simptomi i posljedice uremijskog sindroma (6).

Hemodijaliza se sastoji od dva procesa: difuzije (kretanje supstancija male MT niz koncentracijski gradijent) i ultrafiltracije (uklanjanje vode). Tijekom HD oba procesa odvijaju se u interakciji dijalizne membrane i krvi.

Osnovne komponente **dijaliznog sustava** su:

1. izvantjelesni krvotok;
2. dijalizator;
3. dijalizna mašina;
4. sustav pročišćavanja vode.

Kroz polupropusnu membranu **dijalizatora** omogućeno je uklanjanje vode i uremijskih toksina, te obnova filtriranih komponenti (bikarbonati) iz krvi bolesnika s KZB. Za uspješno liječenje bitan je odabir dijalizatora (kojih je na tržištu preko 950 vrsta) i membrana (preko 20 različitih polimera).

Prema **kemijskom sastavu** i vrsti polimera membrane dijalizatora dijele se na:

1. Nemodificirana celuloza (niskoprotodne, bioinkompatibilne): kuprofan, celulozni diacetat, celulozni triacetat;
2. Modificirana/regenerirana celuloza (niskoprotodne, biokompatibilne): hemofan;
3. Sintetske (niskoprotodne, biokompatibilne): polisulfon, polikarbonat;
4. Modificirana regenerirana celuloza (visokoprotodne, biokompatibilne): celulozni triacetat;
5. Sintetske (visokoprotodne, biokompatibilne): polisulfon, poliamid, polietersulfon, poliakrilnitril, polimetilmetakrilat (7).

Prema **osobinama** membrane dijele se na:

1. Niskoprotodne (engl. *low-flux*) pretežito zasnovane na difuziji što omogućava nisku permeabilnost pri HD (uklanjaju se supstancije MT 500 – 5000 Da), ultrafiltracioni koeficijent (Ufcoef) <8 – 10 ml/h/mmHg,
2. Visokoprotodne (engl. *high-flux*) uz difuziju prisutna je i konvekcija što omogućava visoku permeabilnost pri HD (uklanjaju se supstancije MT 500 – 15000 Da) Ufcoef 10 – 20 ml/h/mmHg,
3. Membrane s visokom performansom (engl. *mid-flux*), Ufcoef >10 ml/h/mmHg (7).

Ultrafiltracioni koeficijent može se povećati na račun veće površine i/ili broja pora dijalizne membrane.

Učinkovitost dijalize ranije je ocjenjivana određivanjem doze dijalize, dok sada uključuje široki spektar rješavanja komplikacija i komorbiditeta koji utječu na ishod KZB. Iz kliničke perspektive, najbolji dokaz učinkovitosti HD je: fizički aktivan, dobro uhranjen, normotenzivan bolesnik, uredne krvne slike, i bez drugih tegoba. Ostvarena doza dijalize je ona koja je dovoljna da omogući dugoročno optimalan ishod (5).

Ureja služi kao surogatni biljeg za u vodi topive uremijske toksine male MT, i u kliničkoj praksi, doza dijalize označava se kao smanjenje omjera ureje (engl. *Urea Reduction Ratio* – URR) ili kao indeks učinkovitosti dijalize Kt/V (normalizirani terapijski omjer). Pratiti samo predijalizni BUN (engl. *Blood Urea Nitrogen*) nije dovoljno jer niske vrijednosti BUN češće ukazuju na nedovoljan unos bjelančevina kao posljedicu neuhranjenosti, nego kao zadovoljavajuće uklanjanje ureje tijekom HD (5).

Dijalizatori su učinkoviti u uklanjanju ureje iz krvi: koncentracija ureje pri prvom prolasku smanjuje se za 80 – 90 %. Za vrijeme HD, koncentracija ureje u krvi uvijek je niža nego u tkivima. Vraćanje ureje (engl. *urea rebound*) nakon HD je period izjednačavanja između krvi i tkiva i traje 30 – 60 minuta. U svakodnevnoj praksi, uzorci krvi za postdijaliznu ureju uzimaju se odmah poslije završetka HD (5).

Odnos smanjenja ureje jednostavan je ali i neprecizan način mjerenja doze HD: **URR (%) = (1 – Ct/Co) x 100 %**, gdje je **Ct** = postdijalizna i **Co** = preddijalizna koncentracija ureje. Preporučena razina URR iznosi >70 % (1). URR korelira dobro s ishodom liječenja HD, i unatoč ograničenjima, prihvatljiv je metod za određivanje učinkovitosti HD (5).

Učinkovitost HD može se izračunati prema Daugirdasovoj formuli druge generacije (engl. *single-pool Kt/V* – spKt/V) koja je radi svoje jednostavnosti našla široku primjenu: **spKt/V = – ln[R – 0,008 x t] + [4 – 3,5 x R] x UF/W**, gdje je **K** klirens dijalizatora (ml/min), **V** volumen distribucije ureje (ml), **ln** prirodni logaritam, **R** je postdijalizni/preddijalizni omjer ureje, **t** je efektivno vrijeme liječenja (u satima), **UF** je ultrafiltracioni volumen (u litrima), i **W** je postdijalizna težina bolesnika (u kilogramima). Po ovoj formuli Kt/V varira od 0,8 – 2,0. Preporučeni minimalni Kt/V po HD (pri liječenju HD tri puta tjedno najmanje po 4 sata) treba iznositi ≥1,2 (8).

Smjernice Europskih nefroloških društava ERA-EDTA (engl. *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) preporučuju minimalni ekvilibrirani Kt/V ≥ 1,2 (što odgovara Kt/V 1,4 određenim kao spKt/V) (1). Isporučenu dozu HD treba određivati najmanje jedanput mjesečno u svih bolesnika na HD.

Preporuke za određivanje doze HD u SAD su:

- Minimalni  $\text{spKt/V} \geq 1,2$  za odrasle i djecu na HD. Koristeći URR, doza dijalize od  $\geq 65\%$  je ekvivalent  $\text{spKt/V} \geq 1,2$ ;
- Da se spriječi smanjenje doze HD ispod poželjnog minimuma, isporučena doza treba biti:  $\text{spKt/V} 1,3$  koji odgovara URR od  $70\%$ ;
- Isporučenu dozu HD treba određivati najmanje jedanput mjesečno u svih bolesnika na HD (djeca i odrasli) (5).

Čimbenici koji utječu na ostvaren  $\text{Kt/V}$  su: protok krvi i dijalizne otopine, KoA dijalizatora, efektivna površina dijalizatora, hematokrit, protukoagulacija i recirkulacija. Trajanje HD je važno za postizanje ciljnog  $\text{Kt/V}$ , što se može postići produljenjem trajanja HD. Dozu dijalize treba prilagoditi pri povećanju volumena distribucije. Pri gubitku tjelesne mase, koja je udružena sa smanjenjem volumena distribucije,  $\text{Kt/V}$  treba prilagoditi prema bolesniku idealne tjelesne mase (5).

## **1.2. Sklonost zgrušavanju i krvarenju**

Bolesnici liječeni HD skloni su dvama suprotnim hemostatskim procesima: pojačanom zgrušavanju i učestalijem krvarenju koji su multifaktorijalni i još uvijek nedovoljno poznati.

### **1.2.1. Sklonost zgrušavanju**

Skлонost zgrušavanju u bolesnika s KZB je stečeno i reverzibilno stanje koje se pogoršava s pogoršanjem funkcije bubrega (9). Bolesnici s KZB koji se liječe HD razvijaju takvo biokemijsko stanje koje rezultira pojačanim zgrušavanjem: povišene su vrijednosti protrombinskih fragmenata 1+2 (PF 1+2) i trombin-antitrombin kompleksa (TAT), koji su senzitivni biljezi aktivacije zgrušavanja (10). Patogeneza tromboze na površini izvantjelesnog krvotoka tijekom HD uključuje oba mehanizma: zgrušavanje plazme i aktiviranje trombocita. Na Tablici 1 prikazani su biokemijski čimbenici rizika za pojačano zgrušavanje u bolesnika na HD.



**Tablica 1.** Biokemijski čimbenici rizika za pojačano zgrušavanje u bolesnika na HD

<b>Povišeni</b>	<b>Sniženi</b>
TAT PF 1+2 D-dimeri Fibrinogen von Willebrandov čimbenik Ciklički adenozin monofosfat (cAMP) Ciklički gvanozin monofosfat (cGMP)	Protein C Protein S Antitrombin III Plazminogen Aktivator tkivnog plazminogena

Unatoč stalnom poboljšanju tehnologije u HD, dodir između krvi i površine membrane dijalizatora pokreće aktiviranje serumskih čimbenika i stanica krvi, rezultirajući takozvanom bioinkompatibilnosti u izvantjelesnom krvotoku uz stvaranje ugruška (11). Na to utječu uremijski poremećaji trombotičkog sustava, osobine pumpi, konzervansa, intravenoznih fistulina, plastičnih cijevi, kapaljki (njihove neravne površine, električno punjenje, osobine i količina adsorbiranih bjelančevina) (12). Ove površine pokazuju različiti stupanj trombogenosti, mogu pokrenuti unutarnji i vanjski put koagulacije, osobito vezane uz izloženost krvi zraku u kapaljkama. Formiranje ugruška može biti značajno i uzrokovati okluziju u izvantjelesnom krvotoku, i utjecati na nedovoljnu učinkovitost HD (13,14).

Čimbenici koji pogoduju zgrušavanju izvantjelesnog krvotoka su:

1. Smanjen protok krvi u izvantjelesnom krvotoku;
2. Neravnomjeran (turbulentan) protok;
3. Visok hematokrit;
4. Visoka količina ultrafiltracije;
5. Recirkulacija u arteriovenskom pristupu (AV pristupu) za HD;
6. Transfuzije krvi i krvnih pripravaka tijekom HD;
7. Infuzija lipida tijekom HD;
8. Osobine kapaljki (izloženost zraku, stvaranje pjene);
9. Visoko trenje (13).

Stvaranje ugruška u izvantjelesnom krvotoku počinje stvaranjem trombina i pretvaranjem fibrinogena u fibrin, trombin stimulira oslobađanje čimbenika koji povećavaju prijanjanje i nagomilavanje trombocita. Cirkulirajući trombociti prijanjaju na površinu izvantjelesnog krvotoka, oslobađaju adenozin difosfat (ADP), tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), kao i druge proizvode njihovih granula. Nagomilani trombociti aktiviraju protrombin (čimbenik II) na njihovoj površini.

Dodatno, trombociti se aktiviraju visokim trenjem, kao i interakcijom s adsorbiranim fibrinogenom (13,14).

Ne samo dijalizatori, već i ostali dijelovi izvantjelesnog krvotoka (fistuline, plastične cijevi, arterijske i venske kapaljke) utječu na trombogenezu. U pojedinim dijelovima izvantjelesnog krvotoka protok krvi se usporava, dok je ponegdje prisutna čak i staza. Dodatno, dodir zraka i krvi uz turbulenciju u kapaljkama pokretači su kaskade zgrušavanja. Ovome pogoduju usporen protok krvi, visok hematokrit i transfuzije krvi primjenjene tijekom HD (15).

Ateroskleroza, s druge strane, svojim aktiviranjem trombocita i zgrušavanja krvi uz povećano pretvaranja fibrina može direktno uzrokovati vensku trombozu. Također je moguće da je rizik trenja odgovoran za istovremene arterijske i venske tromboze (komplikacije vezane za krvožilni pristup i srčanožilne komplikacije) (15).

Terapija humanim rekombinantnim eritropoietinom (EPO) povećava prijanjanje trombocita (što može poticati trombozu, osobito u AV graftu). S uporabom EPO u liječenju anemije raste potreba za dozom heparina (16).

### 1.2.2. Sklonost krvarenju

Krvarenje, kao ozbiljnu komplikaciju kroničnog zatajenja bubrega, prvi put je opisao Reisman 1907. godine. Nakupljanje uremijskih toksina uzrokuje složene poremećaje u sustavu zgrušavanja i utječe na sklonosti krvarenju, osobito zbog poremećaja funkcije trombocita, koja se dodatno pogoršava uporabom protukoagulacije za održavanje izvantjelesnog krvotoka (15).

**Uremijski sindrom krvarenja** prepoznata je posljedica zatajenja bubrega koja može rezultirati klinički značajnim posljedicama. Patologija ovog multifaktorijskog stanja još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (17). Neki od uremijskih toksina koji uzrokuju složene poremećaje nakupljanja trombocita, a udruženi su s uremijskim krvarenjem, su: ureja, kreatinin, gvanidinsukcinilna kiselina, fenolna kiselina i metilgvanidin (3).

Krvarenja se klasificiraju kao "velika", značajna, opasna ili ozbiljna (lat. *maior*) i "mala", neznačajna ili neopasna (lat. *minor*). Velika krvarenja se definiraju kao klinički jasna krvarenja koja zahtijevaju hospitalizaciju i/ili transfuzije koncentrata eritrocita, krvarenja u vitalne organe i tjelesne šupljine, ili ona koja prouzroče smrt. Sva druga krvarenja se klasificiraju kao mala, uključujući ona iz krvožilnog pristupa, epistaksu i supkonjunktivalna krvarenja (18).

Klinički značaj krvarenja u bolesnika s KZB je u tome što ga je teško procijeniti, osobito zbog različitih HD tehnika, komorbidnih stanja i primjene lijekova za koje se zna da utječu na nakupljanje trombocita i/ili kaskadu zgrušavanja.

Kombinacija više aterosklerotskih čimbenika rizika također je povezana s povećanim rizikom krvarenja. Stijenke krvnih žila su fragilnije u starijih bolesnika, osobito u onih s više kroničnih bolesti (19).

U dijabetičara liječenih HD rizik krvarenja raste. Najčešća krvarenja u ovoj skupini su gastrointestinalna, cerebrovaskularna i intraokularna (u mrežnicu i staklovinu). Dijabetes i arterijska hipertenzija su udruženi s cerebralnim krvarenjem i predskazatelj su lošeg ishoda nakon hemoragijskog moždanog udara (20,21). U skupini dijabetičara liječenih HD do sad nisu rađene randomizirane studije s ciljem istraživanja rizika krvarenja i doza heparina.

Anemija u bolesnika s KZB posljedica je smanjene proizvodnje EPO i skraćnog života eritrocita. Normalan hematokrit usmjerava protok eritrocita centralno, što utječe na pomak trombocita bliže endotelu krvne žile i omogućava njihovu brzu reakciju na oštećenje krvne žile. U anemiji, trombociti se nalaze više centralno, udaljeniji od endotela, što otežava njihovu reakciju na endotelno oštećenje. Eritrociti također oslobađaju adenzin difosfat (ADP) i TxA<sub>2</sub>, što u slučaju anemije, uzrokuje smanjeno nakupljanje trombocita. I hemoglobin ima važnu ulogu: on ima veliki afinitet za nitrički oksid (NO), te je u anemiji manje hemoglobina dostupno za uklanjanje NO. Poremećena interakcija i neregulirani unutarstanični put u uremiji rezultiraju smanjenom proizvodnjom TxA<sub>2</sub>, smanjenjem ADP-om potpomognutog nakupljanja trombocita, smanjenim oslobađanjem adhezivnih bjelančevina, čimbenika rasta i koagulacije iz  $\alpha$ -granula, smanjeno je i mijenjanje oblika trombocita, što je sve neophodno za formiranje trombocitnog tromba (17). Pri postignutom hematokritu od 30 % manja je učestalost krvarenja u bolesnika na HD (22).

Kako je priroda sindroma uremijskog krvarenja multifaktorijalna, prevencija i liječenje uključuju jednu od mogućnosti ili kombinaciju: HD, EPO, krioprecipitat, dezmopresin i konjugirane estrogene (17).

Rekombinantni humani EPO može biti od koristi kako u akutnom krvarenju (poboljšavajući prijanjanje i nakupljanje trombocita) tako i u sprječavanju uremijskog krvarenja (uz druge mogućnosti liječenja) (17).

Mnogobrojne intervencije koje istovremeno utječu na razna patofiziološka zbivanja uremijskog krvarenja mogu učinkovito spriječiti krvarenje u bolesnika s visokim rizikom i smanjiti učestalost aktivnog krvarenja onih u kojih je gubitak krvi rizičan. Stoga se ne smije zanemariti rana identifikacija bolesnika s visokim rizikom krvarenja. Također je važno na vrijeme uočiti rane znakove krvarenja radi brze i potpune intervencije (17).

### 1.3. Protukoagulacija

Rutinska protukoagulacija za vrijeme HD provodi se ciljano da bi se spriječila aktivacija kaskade zgrušavanja tijekom same procedure (15).

Protukoagulacijski lijekovi za HD mogu se podijeliti u različite skupine prema specifičnim osobinama:

1. Protukoagulacijski lijekovi razlikuju se po kemijskom sastavu: heparini i danaparoid su glikozaminoglikani (GAG), direktni trombin inhibitor lepirudin je polipeptid velike MT, a direktni trombin inhibitor (argatroban) je sintetski derivat arginina.
2. Protukoagulacijski lijekovi mogu ispoljiti svoju inhibiciju kaskade zgrušavanja indirektno vezivanjem na fiziološke protukoagulate. Ovo je slučaj heparina i danaparoida, čija akcija uglavnom ovisi o prisustvu antitrombina. Nasuprot tome, direktni trombin inhibitori (argatroban) ne zahtijevaju prirodne kofaktore za svoje djelovanje.
3. Protukoagulant se mogu razlikovati u svojim ciljnim čimbenicima kaskade zgrušavanja ili mogu ispoljiti različitu inhibitornu sposobnost za isti čimbenik: nefrakcionirani heparin (NFH) inhibira jednako čimbenike Xa i IIa, dok danaparoid i niskomolekularni heparini (NMH) pretežito inhibiraju čimbenik Xa (15).

#### 1.3.1. Heparini

**Heparinizacija** izvantjelesnog krvotoka za vrijeme HD u svrhu protukoagulacije uobičajena je praksa. Nefrakcionirani heparin bio je dugo vremena lijek izbora. Zadnjih 20-ak godina NMH se sve češće upotrebljavaju u protukoagulaciji izvantjelesnog krvotoka tijekom HD i čine značajan terapijski napredak zbog svojih prednosti i jednostavne primjene (23).

Prema preporukama Europskog postupnika za dobru medicinsku praksu u hemodijalizi u poglavlju V.2.: "Prevenција zgrušavanja u hemodijaliziranih bolesnika s normalnim rizikom krvarenja" u skladu s postupnicima V.2.1. i V.2.2. navedeno je sljedeće:

- A. U bolesnika bez povećanog rizika krvarenja potrebno je koristiti niske doze NFH ili NMH za sprječavanje zgrušavanja krvi u sustavu izvantjelesnog krvotoka tijekom postupka HD (razina dokaza A).
- B. Zbog sigurnosti (razina dokaza: A) i jednake učinkovitosti (razina dokaza: A) i jednostavne primjene (razina dokaza: C) prednost treba dati NMH u poređenju s NFH. Ostale prednosti NMH su: bolji profil lipida (razina dokaza: B), rjeđa hiperkalemija (razina dokaza: B) i manji gubitak krvi (razina dokaza: C) (11).

Za otkriće heparina zaslužan je Jay McLean, student profesora William Henry Howella, koji je 1916. godine otkrio "jedan jetreni trombofosfatid koji je djelom pokazivao značajnu moć u inhibiranju zgrušavanja". Godine 1918. Howell je detaljno opisao heparin i nazvao ga po organu iz kojeg je izoliran. Heparin je prvi put testiran u kliničkim pokusima nakon 1930. godine, a priznat za uporabu 1937. godine (24).

### 1.3.2. Nefrakcionirani heparini (NFH)

Protukoagulacija s NFH standardna je metoda u sprječavanju tromboze izvantjelesnog krvotoka. Heparin je prirodni protukoagulant, proizvode ga bazofilni leukociti i mastociti, dok su heparinu slične supstancije prisutne na površini endotelnih stanica (25). Heparin djeluje vezujući se za inhibitor antitrombina III (AT-III) i tako uzrokuje njegovo aktiviranje. Aktivirani AT-III dalje inaktivira trombin i druge proteaze uključene u zgrušavanje krvi, pretežito čimbenik Xa (13).

NFH sastoje se od naizmjeničnih lanaca uronijske kiseline i polimera GAG, disaharida sulfatiranih do različitog stupnja. Molekularna težina kreće se od 5000 – 35000 Da. Noviji preparati komercijalno se proizvode iz pluća goveda i crijeva svinja (MT 13000 – 15000 Da, specifične aktivnosti od 180 – 220 IJ/mg) (26).

NFH proizvode se u obliku kalcijevih ili natrijevih soli. Ne postoje značajne razlike među dostupnim NFH glede njihove farmakologije i protukoagulacijskog profila (27). NFH se primjenjuju i.v. i s.c., poluvrijeme raspada je 60 – 90 min. Bioraspoloživost nakon supkutane injekcije je 30 %.

NFH djeluju jednako na čimbenik Xa (anti-Xa aktivnost) i trombin (anti-IIa aktivnost). Omjer anti-Xa/anti-IIa je 1:1. Postoje interindividualne razlike u stupnju nespecifičnog vezivanja NFH za bjelančevine plazme u cirkulaciji što rezultira nepredvidljivim protukoagulacijskim učinkom i potrebom za monitoriranjem aktiviranog tromboplastinskog vremena (aPTV) radi određivanja odgovarajuće doze NFH.

Protamin sulfat značajno neutralizira protukoagulacijski učinak NFH.

Klirens heparina nije linearan i eliminacija se odvija preko dva odvojena procesa: brzim mehanizmom, koji se brzo saturira u terapijskim koncentracijama, i sporim procesom koji uključuje kinetiku prvog reda. Brza faza klirensa heparina je rezultat stanične razgradnje u makrofagima i endotelnim stanicama, i metabolizma unutar retikuloendotelskog sustava (heparin se unosi unutar stanice i nastaje depolimerizacija i disulfatacija). Kad nastane saturacija svih receptora, dalji klirens ovisi o sintezi novih receptora. Ovaj process objašnjava slabu bioraspoloživost heparina poslije supkutano primijenjene male doze: spora resorpcija prelazi

kapacitet stanične razgradnje. Značajna razina u plazmi može biti dostignuta tek saturiranjem svih receptora bolus dozom. Spora faza eliminiranja heparina rezultat je jetrenog i bubrežnog izlučivanja. Ovaj kompleksni mehanizam eliminacije označava da se povećanjem doze heparina, poveća i poluživot eliminacije. Bolus doza NFH od 25 IJ/kg<sup>-1</sup> ima poluživot od 30 minuta, pri dozi od 100 IJ/ kg<sup>-1</sup> poluživot se povećava na 60 minuta, dok se dozom od 400 IJ/kg<sup>-1</sup> poluživot dalje povećava na 150 minuta. Bioraspoloživost NFH nakon prve bolus doze je samo ≈30 %, a nakon supkutane primjene NMH gotovo 100 % (28).

Doza NFH na HD razlikuje se od bolesnika do bolesnika. Mogu se koristiti tablice doziranja po tjelesnoj težini, u dijabetičara i nedijabetičara, kao i prema pušačkim navikama (29). Može se započeti s bolus dozom (500 – 2000 IJ), i kako je potrebno vrijeme za aktiviranje AT-III, neophodno je pričekati najmanje 5 minuta prije priključivanja bolesnika. Bolesnici veće tjelesne težine zahtijevaju veće doze. Može se koristiti i sljedeća formula:

$$\text{Bolus doza heparina (IJ)} = 1600 + (10 \times \text{tt u kg} - 76) \text{ (29).}$$

Potrebno je postići 1,5 – 2 puta dulje aPTV ili aktivirano vrijeme zgrušavanja (AVZ). Tijekom vremena dolazi do promjene doze NFH u pojedinih bolesnika na HD. Može se koristiti i kompjutorski model heparinizacije (30).

Termin "rezistencija na heparin" koristi se u bolesnika u kojih se primjenjuju visoke doze heparina da bi se postigla terapijska razina aPTV (>40 000 IJ/24 sata). Navodi se nekoliko mehanizama njegovog nastanka: nedostatak AT, pojačan klirens heparina, povišene bjelančevine koje vezuju heparin, povišene vrijednosti čimbenika VIII i fibrinogena.

### 1.3.3. Niskomolekularni heparini (NMH)

Idealan protukoagulant mora imati optimalni protukoagulacijski učinak, vrlo rijetka krvarenja, kratki poluživot, dobre mogućnosti laboratorijskog praćenja, mogućnost brzog antagoniziranja učinka, nisku cijenu, i da je bez sistemskih komplikacija. Glede svih ovih osobina, NFH su dobar izbor (29,31).

No zadnjih 20-ak godina, zbog niza prednosti, NMH sve češće se upotrebljavaju u protukoagulaciji tijekom HD.

NMH se koriste u HD od 1980-ih godina. Nastaju iz NFH različitim metodama kontrolirane depolimerizacije bilo kemijskim (nitrička kiselina ili alkalna hidroliza) ili enzimatskim metodama (heparinaze) da bi se dobili fragmenti MT 3000 – 6500 Da. NMH razlikuju se međusobno po farmakokinetičkim i farmakodinamskim osobinama (32). Kraći lanci NMH, u usporedbi s NFH, manje se vezuju za bjelančevine plazme u krvotoku. Kao rezultat toga,

učinak NMH je predvidljiviji, a doziranje prema tjelesnoj težini nužno ne zahtijeva laboratorijsko praćenje. Učinak NMH može se pratiti određivanjem vrijednosti anti-Xa (33,34).

NMH ispoljavaju svoju protukoagulacijsku aktivnost uglavnom inhibirajući čimbenik Xa i trombin (IIa). Relativna anti-Xa i anti-IIa aktivnost NMH, izražena kao omjer anti-Xa/anti-IIa, ovisi o rasporedu MT svake molekule. Anti-IIa aktivnost zahtijeva dugu molekulu od najmanje 18 monosaharida (>5400 Da), dok molekule heparina bilo koje dužine (a tako i kraće) mogu inaktivirati čimbenik Xa (32). Na Tablici 2 prikazane su MT i anti-Xa/anti-IIa omjer danas dostupnih NMH (26).

**Tablica 2.** Osobine NMH

<b>Preparat</b>	<b>Srednja MT (Da)</b>	<b>Anti-Xa/anti-IIa omjer</b>
Tinzaparin	4800	1,6
Enoksaparin	3200	3,9
Dalteparin	5000	2,5
Certoparin	3100	2,4
Parnaparin	3700	2,3
Reviparin	3600	4,2
Bemiparin	2900	9,6
Nadroparin	3600	3,3

Poluvrijeme raspada NMH nakon supkutane primjene iznosi do 4 sata, a nakon intravenske do 2 sata. Uočeno je da su bolesnici s anti-Xa aktivnošću 0,4 IJ/ml nakon HD izloženi riziku krvarenja 10 sati nakon bolusa enoksaparina, jer se toliko dugo zadržava preporučena terapijska vrijednost čimbenika anti-Xa. U narednih 24 sata nakon HD vrijednost anti-Xa održava se iznad 0,1 IJ/ml. Ovo treba imati na umu ukoliko je neophodno kirurško liječenje ili invazivna dijagnostička procedura nakon završenog postupka HD (35).

NMH eliminiraju se putem bubrega uz slabo vezivanje za stanice, kao i neznatnim eliminiranjem putem jetre i slezene. Tako se može predvidjeti eliminacija NMH pri zatajenju bubrega (36). Bioraspoloživost NMH nakon supkutane primjene je blizu 100 % (28). Tijekom HD NMH ne prelazi iz krvi u dijalizat, dok se putem velikih pora filtera za plazmaferezu gubi oko 40 % početne bolus doze (37).

Doziranje različitih NMH korelira bolje s anti-Xa nego s anti-IIa aktivnosti, te se iz praktičnih razloga, u njihovom monitoriranju određuje anti-Xa.

NMH su danas našli široku primjenu zahvaljujući poboljšanoj farmakokinetici u odnosu na NFH, što omogućava doziranje po tjelesnoj težini bez potrebe za stalnim laboratorijskim

praćenjem. Pružaju sigurnu, dostatnu, praktičnu i moguće skuplju protukoagulaciju za HD u odnosu na NFH, s manje neželjenih djelovanja. NMH se u odnosu na NFH manje vezuju za bjelančevine plazme, trombocite i endotel, što poboljšava njihovu bioraspodjivu i time smanjuje mogućnost komplikacija (38,39).

Kako NMH nastaju cijepanjem dugih lanaca NFH, struktura pojedinih farmaceutskih pripravaka NMH razlikuje se unutar ove obitelji (što je i navedeno u preporukama FDA – engl. *Food Drug Administration*). NFH imaju izraženiju aktivnost na nižim razinama kaskade zgrušavanja, na razini trombina (čimbenik IIa), dok NMH djeluju na višoj razini, na razini čimbenika Xa (40).

Razne preparate NMH dostupne na tržištu nije moguće zamijeniti u istim dozama, jer se razlikuju po MT (1000 – 10000 Da), a imaju i različitu aktivnost u odnosu na čimbenike AT-III, Xa i IXa (39).

NFH i NMH primjenjuju se i u drugim stanjima. Na Tablici 3 prikazana su ograničenja NFH i prednosti NMH u akutnom koronarnom sindromu (40).

**Tablica 3.** Ograničenja NFH i prednosti NMH u akutnom koronarnom sindromu

Ograničenja NFH	Prednosti NMH
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nepredvidljiv protukoagulacijski učinak: <ul style="list-style-type: none"> <li>– značajno vezivanje za bjelančevine</li> <li>– zasićen mehanizam klirensa</li> <li>– inaktivacija trombocitnim čimbenikom 4 (PF4)</li> <li>– &lt;25 % bolesnika je u terapijskom rasponu 12 sati nakon započinjanja Rx (TIMI 9B)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predvidljiv protukoagulacijski odgovor: <ul style="list-style-type: none"> <li>– slabije vezivanje za bjelančevine</li> <li>– slabija inaktivacija s PF4</li> </ul> </li> </ul>
• Monitoriranje neophodno	• Monitoriranje nije neophodno
• I.v. primjena	• S.c. primjena
• Značajna aktivacija trombocita	• Slabija aktivacija trombocita
• Rizik od nastanka HIT	• Manji rizik nastanka HIT

Utjecaj pojedinih lijekova na terapiju heparinom prikazan je na Tablici 4.



**Tablica 4.** Utjecaj pojedinih lijekova na terapiju heparinom

<b>Smanjuju učinak</b>	<b>Pojačavaju učinak</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• digoksin</li><li>• i.v. infuzija nitroglicerina</li><li>• tetraciklini</li><li>• antihistaminici</li><li>• nikotin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• nesteroidni protuupalni lijekovi</li><li>• acetilsalicilna kiselina</li><li>• tiklopidin</li><li>• dekstran</li><li>• dipiridamol</li><li>• hidroksiklorokin</li><li>• sulfinpirazon</li></ul>

Nedovoljna protukoagulacija nosi rizik zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka tijekom postupaka HD. Prekomjerna primjena heparina u bolesnika liječenih HD može izazvati okultno ili manifestno krvarenje, najčešće iz probavnog sustava (14).

Četiri značajke utječu na nastanak krvarenja tijekom primjene heparina:

1. Doza;
2. Protukoagulacijski odgovor bolesnika;
3. Način primjene;
4. Osobitosti pojedinačnog bolesnika (41).

Moguće ozbiljne komplikacije uporabe NFH tijekom HD utjecale su na prihvaćanje NMH, jer imaju predvidljiviju farmakokinetiku, i omogućavaju primjenu samo bolus doze uz manje komplikacija. Pored krvarenja, heparini izazivaju i druge neželjene učinke:

1. Heparinom izazvana **trombocitopenija (HIT)** može se podijeliti na neimunološki oblik – tip 1 (HIT 1) i imunološki oblik – tip 2 (HIT 2). U HIT 1 pojavljuje se blaga tranzitorna trombocitopenija 14 dana nakon početka primjene heparina, a broj trombocita rijetko je manji od  $100\ 000 \times 10^9/L$ . Oblik HIT 2 mnogo je ozbiljniji, pojavljuje se 5 – 10 dana nakon započinjanja primjene heparina, broj trombocita se smanjuje za >50 % do manje od  $50\ 000 \times 10^9/L$ . Nastaje kompleks IgG protutijela s kompleksom PF4 – heparin što uzrokuje hiperkoagulabilno stanje i nastanak tromboza. Apsolutni rizik za nastanak HIT je samo 0,2 % s NMH i 2,6 % s NFH (42,13).
2. **Osteoporoza** nastaje pri dugotrajnoj uporabi heparina. NMH imaju manji rizik u odnosu na NFH. Heparin se vezuje za matriks kosti, usporeno je dozrijevanje osteoblasta, nastaje osteopenija. Osteoblasti dalje oslobađaju čimbenike koji aktiviraju osteoklaste, te nastaje smanjeno stvaranje i pojačana razgradnja kosti (34).

3. U nekoliko studija s NMH opisane su povišene **serumske transaminaze** (2 – 5 puta). Povišenje je najizraženije u prvih 7 dana primjene, a vrijednosti se vraćaju u normalne za 7 – 14 dana. Incidencija je 2 – 5 % (43).
4. Asimptomatska **trombocitoza** opisana je pri uporabi NMH (44).
5. Objavljeni su kontradiktorni podatci o učinku NMH na nastanak **hiperkalemije**, no za sada se ne preporučuje rutinsko određivanje kalija (45).
6. **Alergijske reakcije** na NFH i NMH su: odloženi tip kožne reakcije, alergijski vaskulitis, hipereozinofilija i akutna hipersenzitivnost. U akutne reakcije spadaju anafilaktička ili anafilaktoidna reakcija koju karakterizira angioedem (otok usana, usne šupljine, jezika, očnih kapaka) ili urtikarija. Ranije su se akutne alergijske reakcije pripisivale tipu membrane dijalizatora, sterilizaciji s etilenoksidom, primjeni inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi), i reuporabi dijalizatora (46).
7. **Sniženje vrijednosti arterijskog krvnog tlaka** nastaje preko dva povezana mehanizma: 1) endotelnim stanicama prouzročena vazodilatacija (uključujući stvaranje nitričkog oksida – NO), i 2) kratkotrajna promjena kontraktilnosti glatkih mišića krvnih žila (47).
8. Rijetki slučajevi reverzibilnog **hipoaldosteronizma** asimptomatskog ili udruženog s hiperkalemijom i/ili hiponatremijom.
9. **Snižen broj leukocita** na početku postupka HD, koji se normalizira tijekom iste HD.
10. **Eozinofilija** reverzibilna nakon prestanka uporabe heparina.
11. **Dislipidemija** (poremećen katabolizam trigliceridom bogatih lipoproteina zbog smanjenja vrijednosti lipoprotein lipaze tijekom HD (48).
12. **Aritmije** nastaju zbog povišenih vrijednosti slobodnih masnih kiselina nakon oslobađanja lipoprotein lipaze iz endotela kapilara, rjeđa pojavnost pri uporabi NMH (49).
13. Rijetki slučajevi **priapizma**.
14. **Nekroza kože** je rijetka ali ozbiljna komplikacija koja zahtijeva prekid terapije (11).
15. **Alopecija**.
16. U eksperimentalnim radovima s **Alzheimerovom bolešću** dokazan je dvostruki učinak NMH enoksaparina: prvo, u CNS interakcijom s amiloidnim proteinom sprječavaju deponiranje  $\beta$ -amiloida ( $A\beta$ ) u mozgu i strukturalne promjene neophodne za formiranje fibrila. Drugo, u krvotoku enoksaparin reagira s cirkulirajućim  $A\beta$  i tako ometa njegovo deponiranje u mozgu NFH (50).

Nakon odluke o dozi i vrsti pripravka heparina, za svakog bolesnika treba uzeti u obzir 3 potencijalna rizika propisane terapije:

1. Rizik bolesnika: hemostatski poremećaj koji uzrokuje trombozu ili krvarenje;
2. Rizik stanja bolesnika ili terapijske/dijagnostičke procedure kojoj je izložen;
3. Rizik primjene heparina: različita učinkovitost pojedinih preparata heparina i različitih doza, te relativni rizik krvarenja vezan za ove čimbenike (26).

#### **1.4. Laboratorijsko praćenje učinka heparina**

Je li laboratorijsko praćenje primjene NMH neophodno? DA! (51). Ovo su bili pitanje i odgovor Harenberga koji su uzeti u obzir, te su tijekom smanjivanja doze nadroparina u ovom istraživanju praćeni klinički i laboratorijski pokazatelji njegovog učinka.

Za određivanje aktivnosti NMH koriste se aPTV i anti-Xa, dok se za određivanje aktiviranja koagulacije plazme koriste TAT, D-dimeri i PF 1+2, te biljeg aktiviranja trombocita  $\beta$ -tromboglobulin ( $\beta$ -TG).

##### **1.4.1. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)**

Kako NMH tek neznatno inhibiraju učinak trombina i uzrokuju tek blago produljenje aPTV, ovaj test nije prikladan za određivanje protukoagulacijskog učinka. Unatoč toj spoznaji, isti test je korišten u nizu studija s NMH i uspoređivan s vrijednostima anti-Xa (52-58).

##### **1.4.2. Anti-Xa aktivnost plazme (anti-Xa)**

Jedini testovi koji mogu pratiti protukoagulacijski učinak NMH su oni koji određuju anti-Xa aktivnost plazme.

Učinkovite doze NMH, koje rezultiraju terapijskim rasponom protukoagulacije, određuju se vrijednostima anti-Xa. Razina anti-Xa označava količinu NMH prisutnog u krvi, odnosno stupanj sposobnosti plazme da inhibira čimbenik Xa. Esej kojim se to određuje poznat je kao anti-Xa protukoagulacija. Dostupne su dvije metode: kromogena i koagulatorna metoda.

Određivanje anti-Xa neophodno je da bi se izbjegla nedovoljna ili prekomjerna protukoagulacija. Mada minimalna terapijska anti-Xa vrijednost nije još određena, neki autori smatraju da je to 0,5 IU/ml ili više na kraju HD, što može uzrokovati krvarenje. Smatra se da treba dati manje doze NMH u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega i u onih s rizikom

krvarenja (18,37,59–62). Sve dok ne budu dostupni rezultati ispitivanja u specijalnim skupinama bolesnika s povećanim rizikom krvarenja (bolesnici sa zatajenjem bubrega, stariji bolesnici, trudnice), preporuča se praćenje čimbenika anti-Xa, kako bi se uočilo predoziranje ili nakupljanje NMH (32).

Općenito, NMH imaju značajne prednosti u usporedbi s NFH. Najviše saznanja stečeno je u protukoagulaciji tijekom HD uporabom dalteparina, nadroparina, enoksaparina i tinzaparina. Zna se da je njihova uporaba u HD sigurna i učinkovita. U mnogim istraživanja spominje se vrijednost anti-Xa 0,4 – 0,5 IJ/ml na kraju HD koja je dovoljna za sprječavanje zgrušavanja (63).

Brojne studije su i do sada bile usmjerene na definiranje indeksa anti-Xa na kraju HD radi pokušaja smanjivanja doze NMH. Jedna od tih studija usmjerena na smanjivanje rizika krvarenja je u izradi (64).

NMH se ne uklanjaju iz plazme tijekom HD (65). Stoga pri primjeni NMH postoji rizik bioakumulacije i krvarenja kod ponavljanja HD. Do sad nisu objavljene meta analize koje zbrajaju učinkovitost i/ili rizik krvarenja pri uporabi NMH u bolesnika s KZB (18).

Do sad nije jasno definiran terapijski raspon za NMH koji osigurava učinkovitost i nizak rizik krvarenja. Empirijski prilagođene doze ili manje doze namijenjene za profilaksu ili HD vjerojatno ne pokazuju istu razinu akumulacije, no do sad rađene studije su malobrojne i ograničenog trajanja. Stoga određivanje anti-Xa ostaje neophodno (66).

Istraživanje s bolusom dalteparina pokazalo je da vrijednost anti-Xa 0,4 IJ/ml na kraju HD učinkovito sprječava zgrušavanje tijekom postupka HD. Kako su NMH heterogena skupina, ova se vrijednost ne može jednostavno primijeniti na ostale preparate. I pri vrijednosti anti-Xa >0,4 IJ/ml može biti prisutno hiperkoagulabilno stanje s povišenim rizikom zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka (37).

U bolesnika na HD mogu se nakupiti aktivni metaboliti heparina koji se ne mogu otkriti s anti-Xa esejem. Iz tog razloga potrebna su nova sveobuhvatnija istraživanja kako bi se izbjegao rizik nastanka krvarenja (67).

### **1.4.3. Trombin-antitrombin kompleks (TAT)**

Stvaranje trombina, mjereno TAT kompleksom, pokazuje učinkovitost vezivanja heparina na membrane.

U bolesnika s KZB, koji se liječe HD, stvara se biokemijski milje koji može u konačnici imati hiperkoagulabilnost. Ovi bolesnici imaju povišene vrijednosti TAT kompleksa (i PF 1+2), koji predstavljaju biljege aktiviranja koagulacije (10). Korisni podatci o aktiviranju koagulacije u

HD mogu se uočiti tijekom primjene izvantjelesnog krvotoka. Tako ovi biljezi aktiviranja koagulacije omogućavaju rano otkrivanje hiperkoagulabilnosti i osobito su važni pri promjeni vrste ili doze heparina (NFH ili NMH) (37,68).

Treba naglasiti da su TAT kompleks i PF 1+2 samo surogati kliničkog zbivanja, te njihove vrijednosti unutar referentnih ne moraju nepobitno odražavati i bolju protukoagulacijsku zaštitu (12).

#### 1.4.4. D-dimeri

Za procjenu učinkovitosti NMH mogu se određivati D-dimeri kao pokazatelji aktualne tromboze. D-dimer antigen je jedinstveni biljeg razgradnje fibrina koji nastaje sekvencijskim djelovanjem tri enzima: trombina, čimbenika XIIIa i plazmina. D-dimer antigen prisutan je kod razgradnje proizvoda nastalih iz topivog fibrina prije nego se on ugradi u ugrušak i razgradi djelovanjem plazmina (69).

#### 1.4.5. Nadroparin kalcij (Fraxiparine®)

Prema farmakokinetici nadroparin kalcij pokazuje sljedeće osobine: trajanje djelovanja 18 sati, apsorpcija (nakon supkutane primjene) 89 %, vrijeme do najviše koncentracije 3 – 5 sati, poluvrijeme izlučivanja 3,5 sata (u bubrežnom zatajenju 6 sati), izlučivanje putem urina. Nakon i.v. primjene poluživot iznosi 2 – 4 sata. Nadroparin dat u arterijsku liniju na početku HD u svrhu sprječavanja zgrušavanja u bolesnika bez rizika krvarenja dozira se prema preporuci proizvođača (Tablica 5).

**Tablice 5.** Doziranje Fraxiparine® (nadroparin kalcij) u HD

<b>Doziranje Fraxiparine® za sprječavanje zgrušavanja krvi tijekom HD</b>		
Tjelesna težina (kg)	Fraxiparine®	
< 50	0,3 ml	2850 IJ
50 – 69	0,4 ml	3800 IJ
≥ 70	0,6 ml	5700 IJ

Slijedeći upute proizvođača, prosječna izračunata doza nadroparina je 50 – 100 IJ/kg/HD. U svakog bolesnika preporučuje se pojedinačno određivanje doze. U bolesnika s rizikom krvarenja potrebno je, prema preporuci proizvođača, dozu nadroparina prepoloviti.

U slučaju predoziranja nadroparina, prema preporuci proizvođača, protamin sulfat može se dati samo u slučajevima ozbiljnih krvarenja. Mada protamin sulfat značajno neutralizira protukoagulacijski učinak Fraxiparine®, ipak zaostaje izvjesna anti-Xa aktivnost (neutralizira oko 60 % anti-Xa). Pri primjeni 6 mg protamin sulfata neutralizira se oko 0,1 ml (950 IJ anti-Xa) nadroparina. Da bi se izbjegla ozbiljna hipotenzivna i anafilaktoidna reakcija, brzina primjene protamina ne smije prelaziti 20 mg/min (70).

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Poznato je da su bolesnici na HD izloženi djelovanju heparina godinama, nekad i doživotno. Znajući za povećanu mogućnost nastanka brojnih hemoragijskih i nehemoragijskih komplikacija primjene heparina, ispravno doziranje je od velikog značaja.

Kako do sad nije bilo standardiziranog postupka protukoagulacije u bolesnika s KZB liječenih HD koji imaju od ranije poznata krvarenja ili povećan rizik krvarenja, postavljen je cilj ovog istraživanja: odrediti pojedinačno prilagođenu bolus dozu nadroparin kalcija (Fraxiparine®) umanjenju za približno 50 % od standardne i preporučene od proizvođača, koja je primjenjivana u našem Centru za hemodijalizu najmanje 2 mjeseca. Pretpostavka je da je smanjena doza nadroparina jednako sigurna i učinkovita kao i doza ranije korištena u našem Centru pri postupcima redovitih HD u smislu sprječavanja komplikacija: krvarenja i tromboza izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

Drugi cilj ovog istraživanja bio je odrediti kliničke i laboratorijske pokazatelje učinkovitosti i sigurnosti pojedinačno prilagođenih doza nadroparina u bolesnika s rizikom krvarenja liječenih HD.

Od početka primjene NMH u HD (1985. godina) prva istraživanja rađena su u svrhu određivanja njihove sigurnosti i učinkovitosti. Posljednjih godina istraživanja su bila usmjerena na doziranje NMH (i uspoređivanje s dozama NFH) (18,39,71). Neka istraživanja su u tijeku (64).

Mnogi postupci, koji istovremeno utječu na patofiziologiju uremijskog krvarenja, mogu se učinkovito spriječiti u bolesnika s visokim rizikom krvarenja i smanjiti aktivno krvarenje u onih u kojih je gubitak krvi od iznimnog značaja (bolesnici s cerebrovaskularnom ili kardiovaskularnom bolešću) (19,70,72). Korist od ranog identificiranja bolesnika s visokim rizikom krvarenja ne smije se nikako zanemariti (17).

Za bolesnike na HD s rizikom krvarenja ili one koji aktualno krvare postoje i druge mogućnosti provođenja postupka HD. Tako za sve one bolesnike na HD koji su krvarili unutar 3 dana, za one koji su liječeni operativno, imali moždano ili retinalno krvarenje unutar 2 tjedna, liječili proliferativnu dijabetičku retinopatiju, ili imaju uremijski perikarditis, može se provesti HD bez heparina, HD s regionalnom primjenom prostaciklina, mesilata ili citrata, a kao opcija ostaje i peritonejska dijaliza (19). Guillet i suradnici preporučuju minimalnu kontinuiranu heparinizaciju ili HD bez heparina u visoko rizičnih bolesnika (35).

Unatoč spoznaji o postojanju rizika krvarenja, bez primjene heparina nije moguće provesti zadovoljavajuće, uspješno i redovito liječenje metodom HD. U izvjesnog broja ovih bolesnika

tijekom dugog perioda liječenja HD razvijaju se nove bolesti praćene rizikom krvarenja ili se pojavljuju manifestna krvarenja.

Kad se odrede bolesnici s visokim rizikom krvarenja, slijedi određivanje ispravne doze NMH.

Pretpostavka ovog istraživanja bila je da najmanja pojedinačno prilagođena doza NMH nadroparina, primijenjena u vidu bolusa na početku postupka HD, može smanjiti rizik krvarenja bez povećanog rizika zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

Iz ovih razloga u istraživanje su uključeni bolesnici sa i bez rizika krvarenja, unatoč činjenici da su u brojnim dosadašnjim istraživanjima bolesnici s poznatim rizikom krvarenja (uključujući ranija krvarenja i lijekove koji mogu utjecati na nastanak krvarenja) ili rizikom tromboze bili isključeni (18,64,72,73). Samo je nekoliko studija rađeno s ovom posebnom skupinom bolesnika (39,75,76). U drugim istraživanjima korištene su doze NFH i NMH smanjene i do 50 %, ali su iz njih isključeni bolesnici s bilo kakvim hemostatskim poremećajem (krvarenja ili zgrušavanja), uporabom varfarina, aspirina, dipiridamola ili drugih lijekova koji interferiraju sa zgrušavanjem, bolesnici s anginom pectoris ili kongestivnim zatajivanjem srca, kao i oni koji uzimaju ACEi (71).

Randomizirana istraživanja koja upućuju na pitanje povećanog rizika krvarenja ograničena su jer se pri procjeni učinkovitosti i sigurnosti NMH ili isključuju bolesnici sa zatajenjem bubrega ili u tim istraživanjima nije naznačeno jesu li ovi bolesnici bili uključeni (77).

Druga istraživanja koriste membrane dijalizatora koje su više biokompatibilne, što omogućava značajno smanjenje potrebe za heparinom. Istraživanje s heparinom obloženim AN69ST membranama uz uporabu 50 % manjih doza NFH nije zabilježilo povećan rizik zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka (68).

Jedno od novijih istraživanja, započeto u listopadu 2008., godine imalo je za cilj smanjenje doze heparina uz određivanje indeksa anti-Xa na kraju postupka HD, kao predskazatelja rizika krvarenja, uz mjerenja TAT kompleksa i aPTV, te praćenje ozbiljnih neželjenih događaja (64).

Kako slična istraživanja sa smanjenim dozama nadroparina u bolesnika dijabetičara i nedijabetičara s poznatim krvarenjima ili rizikom krvarenja liječenih HD u dostupnoj literaturi (Medline, CC, SCI) nisu nađena, ovo istraživanje provedeno je sa sljedećim ciljevima:

1. Definirati hemodijalizirane bolesnike dijabetičare i nedijabetičare u kojih je već od ranije poznato krvarenje ili postoji rizik krvarenja.
2. Odrediti najmanju pojedinačno prilagođenu bolus dozu nadroparina za provođenje učinkovite i sigurne HD u bolesnika s rizikom krvarenja (dijabetičara i nedijabetičara).



3. Nadalje, određivanjem najmanje pojedinačno prilagođene bolus doze nadroparina, pri kojoj se provodi redovito liječenje HD u bolesnika dijabetičara i nedijabetičara s rizikom krvarenja, omogućiti smanjenje broja komplikacija, a time pogoršanje zdravstvenog stanja ove skupine kroničnih bolesnika.
4. Smanjenjem broja i vrste komplikacija, smanjiti dodatne troškove liječenja (smanjenje broja i duljine trajanja hospitalizacija) ovom izrazito skupom, ali i učinkovitom metodom koja bolesnicima s KZB omogućava kvalitetan i dug život.
5. Određivanjem anti-Xa kao najpouzdanijeg laboratorijskog testa protukoagulacije kod primjene najmanje pojedinačno prilagođene bolus doze nadroparina u bolesnika dijabetičara i nedijabetičara s rizikom krvarenja dati doprinos sigurnosti i učinkovitosti liječenja HD.
6. Na osnovi rezultata ovog istraživanja predložiti preporuke za izradu novih smjernica protukoagulacije ove visoko rizične skupine bolesnika, kako dijabetičara tako i nedijabetičara.
7. I konačno, na osnovi dosadašnjih spoznaja i izvedbom ovog istraživanja znanstveni doprinos bio bi bazičnog karaktera, odnosno ovo istraživanje bilo bi temelj razumijevanja rizika zgrušavanja dijaliziranih bolesnika s rizikom krvarenja (dijabetičara i nedijabetičara) i putokaz odgovarajuće protukoagulacijske terapije.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ispitanici

U ovo prospektivno istraživanje trajanja 12 tjedana uključeno je 40 odraslih ispitanika, od toga 18 žena (45 %) i 22 muškarca (55 %) prosječne dobi  $64,93 \pm 12,34$  godina (raspon 36 – 84), koji su se liječili kroničnom HD  $61,63 \pm 53,97$  mjeseci (raspon 5 – 196). Istraživanje je provedeno u Kliničkom odjelu za nefrologiju s hemodijalizom Kliničkog bolničkog centra Split u Splitu.

U trideset osam ispitanika istraživanje je završeno, 2 ispitanika su transplantirana, nitko nije umro.

**Krvožilni pristup** bio je putem:

1. AV fistule u 29 ispitanika (72,5 %),
2. AV grafta u 2 ispitanika (5 %),
3. Netuneliranih CV katetera u 2 ispitanika (5 %),
4. Tuneliranih CV katetera u 7 ispitanika (17,5 %).

**Uzroci KZB** u ispitanika bili su:

1. kronični pijelonefritis (n = 9),
2. dijabetička nefropatija (n = 9),
3. kronični glomerulonefritis (n = 7),
4. hipertenzivna nefropatija (n = 6),
5. policistička bolest bubrega (n = 2),
6. vezikoureteralni refluks (VUR) (n = 2),
7. neoplazma bubrega (n = 1),
8. lupus nefritis (n = 1),
9. cisplatin nefropatija (n = 1),
10. nefrokalcinoza (n = 1),
11. nepoznato (n = 1).

U ovo istraživanje **uključeni** su ispitanici koji su zadovoljavali sljedeće kriterije:

1. stariji od 18 godina,
2. liječeni HD tri puta tjedno po 4 sata ili dulje,
3. trajanje liječenja hemodijalizom najmanje 60 dana,
4.  $Kt/V \geq 1,2$  i  $URR \geq 65 \%$ ,
5. koji su razumjeli protokol istraživanja i potpisali informirani pristanak o sudjelovanju u istraživanju.

Iz istraživanja su **isključeni** sljedeći ispitanici:

1. s akutnim infekcijama,
2. s terminalnom malignom ili drugom kroničnom bolesti kod kojih se očekuje preživljenje kraće od 3 mjeseca,
3. koji nisu bili u stanju razumijeti protokol istraživanja i potpisati informirani pristanak o sudjelovanju u istraživanju.

Ovih 40 ispitanika bilo je podijeljeno u **4 skupine** s jednakim brojem ispitanika (n = 10):

1. dijabetičari s ranije zabilježenim krvarenjima ili rizikom nastanka krvarenja,
2. dijabetičari bez ranijih krvarenja ili rizika nastanka krvarenja,
3. nedijabetičari s ranije zabilježenim krvarenjima ili rizikom nastanka krvarenja,
4. nedijabetičari bez ranijih krvarenja ili rizika nastanka krvarenja.

U skupinu ispitanika s **rizikom krvarenja** liječenih HD bili su uključeni oni koji imaju: vrijed želuca ili dvanaestnika koji može prokrvariti, upalne bolesti crijeva i druge bolesti gastrointestinalnog sustava (angiodisplaziju i divertikulozu crijeva), povećanu kapilarnu propustljivost karcinoma unutarnjih organa, malignu arterijsku hipertenziju, proliferativnu dijabetičku retinopatiju, teško oštećenje jetre, varikozitete jednjaka, nodozni periarteritis, policističku bolest bubrega, uremijski perikarditis, ranije intracerebralno krvarenje i politraumu, nedavnu neurokiruršku operaciju, operaciju uha i oka, rizik krvarenja povezan s poremećajima zgrušavanja krvi i osobe tjelesne težine <40 kg i >100 kg (19,72).

Dodatni rizik krvarenja imali su ispitanici s primjenom lijekova: acetilsalicilne kiseline, dipiridamola, tiklopidina, klopidogrela i kumarina (koji su ordinirani za sprječavanje tromboze AV fistule/grafta, CV katetera te kod kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bolesti perifernih krvnih žila), nesteroidnih protuupalnih lijekova, hidroklorokina, kortikosteroida, preparata digitalisa, dekstrana, protuhistaminika i tetraciklina (19,38).

Svi ispitanici bili su informirani o protokolu istraživanja, razumjeli ga i dobrovoljno potpisali informirani pristanak u skladu s Helsinškom deklaracijom.

Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC Rijeka i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

### 3.2. Metode

Svih 40 ispitanika tijekom istraživanja liječeno je kroničnom HD trajanja 4 sata i dulje, po rasporedu 3 puta tjedno, koristeći bikarbonatnu dijaliznu otopinu uz protok 500 ml/min, i protok krvi 250 – 350 ml/min. Korišteni su niskoprotočni dijalizatori F6 i FX 8 (UF <20 ml/mmHg/sat)

sterilizirani vodenom parom proizvođača Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Njemačka; monitori su bili Fresenius 4008 S (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Njemačka). Slijedeći standardni protokol u našem Centru za hemodijalizu, prije postupka HD izvantjelesni krvotok je ispran s 2000 ml 0,9 % NaCl i 5000 IJ NFH, a prije priključenja bolesnika gotovo sva otopina je ispuštena. Temperatura dijalizata održavana je na 36 – 37° C. Dijalizna otopina sastojala se od bikarbonata 32 – 35 mmol/L, natrija 138 – 145 mmol/L, kalija 2 mmol/L, i kalcija 1,25 – 1,5 mmol/L. Nije bilo ponovne uporabe dijalizatora.

U istraživanju je korišten nadroparin kalcij (Fraxiparine®) proizvođača Glaxo Wellcome Production, Notre Dame de Bondeville, Francuska koji se u našem Centru za hemodijalizu upotrebljava kao standardni NMH. Prethodno upotrebljavana bolus doza nadroparina izražena u IJ/kg/HD (prema preporuci proizvođača) smanjena je za 25 % nakon prva 4 tjedna, i ponovo smanjena za 25 % od početne bolus doze nakon druga 4 tjedna istraživanja. Period održavanja približno 50 % manje početne bolus doze nadroparina bio je 4 tjedna (trajanje istraživanja ukupno 12 tjedana).

Tijekom istraživanja bilježena su neželjena zbivanja kao što su krvarenja i tromboze bilo za vrijeme, neposredno nakon ili između HD.

**Krvarenja** su klasificirana kao "velika" ili "mala". "**Velika**" krvarenja su definirana kao ona koja su klinički evidentna, zahtijevaju hospitalizaciju, uzrokuju pad hemoglobina za  $\geq 30$  g/l, zahtijevaju liječenje s najmanje jednom dozom koncentrata eritrocita unutar 48 sati, krvarenja u organe i šupljine (intraokularno, retroperitonealno, intrakranijalno, gastrointestinalno) ili ona koja uzrokuju smrt. "**Mala**" krvarenja su ona koja ne zahtijevaju intervenciju (krvarenje ili sukrvavi iscjedak iz ubodnog mjesta AV pristupa nakon ili između HD, supkonjunktivalno krvarenje, epistaksa, hemoptizija) (18).

Klinički **zgrušavanja** izvantjelesnog krvotoka određivana su vizualnim pregledom poslije isključivanja ispitanika nakon završetka postupka HD i odvojeno bodovana: **venske i arterijske kapaljke** (0 = bez zgrušavanja; 1 = diskretni ugrušci 0,5 x 1 cm ili u obliku prstena debljine do 0,5 cm; 2 = ugrušci mali 0,5 x 1 cm do ugruška koji zauzima 1/3 volumena; 3 = ugrušak veći od 1/3, a manji od 2/3 volumena; 4 = zgrušan čitav sistem), i **dijalizatori** nakon završetka postupka svake HD (0 = dijalizator bijeli ili nekoliko crvenih kapilara, volumen ispiranja dijalizatora >90 ml; 1 = dijalizator bijeli sa 2 – 3 crvene skupine kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, volumen ispiranja >90 ml; 2 = 1/3 kapilara crvena, vidljive skupine bijelih kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, volumen ispiranja >50 ml; 3 = 1/3 do 1/2 kapilara crvena, svega nekoliko bijelih kapilara, volumen ispiranja dijalizatora 30 – 50 ml; 4 = zgrušan čitav dijalizator, dijalizator crven u cijelosti bez vidljivih bijelih kapilara, volumen ispiranja <30 ml). Bilježeni su

broj i vrsta zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka tijekom promjene doze i tijekom perioda praćenja.

Hemodijalize su označene brojevima: HD1 (HD na početku istraživanja); HD2 (HD nakon 4 tjedna); HD3 (HD nakon 8 tjedana) i HD4 (HD na kraju istraživanja). Vrijeme uzimanja uzoraka krvi je označeno kao: HD -0 (vrijednosti na početku HD); HD -2 (vrijednosti nakon 2 sata HD) i HD -4 (vrijednosti nakon završetka postupka HD).

Tijekom istraživanja praćena su sljedeća događanja i laboratorijski pokazatelji:

1. broj ispitanika koji su imali epizode krvarenja,
2. broj postupaka HD s pojavom zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa,
3. promjene vrijednosti laboratorijskih pokazatelja (aPTV, anti-Xa, D-dimera i TAT kompleksa),
4. promjena vremena zaustavljanja krvarenja iz krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su natašte tijekom druge tjedne dijalize (srijeda ili četvrtak) i to kako slijedi: vrijeme -0 (prvi uzorak uziman je iz arterije prije priključivanja bolesnika na krvnu crpku i prije davanja bolusa nadroparina kako bi se izbjegao utjecaj dijalize ili razrjeđenja krvi bilo heparinom ili 0,9 % NaCl); vrijeme -2 (nakon 2 sata HD krvna crpka je usporena na 50 ml/min, nakon čekanja od 2 minute uzorak krvi uziman je iz arterijskog dijela izvantjelesnog krvotoka); vrijeme -4 (pred kraj postupka HD krvna crpka je usporena na 50 ml/min, nakon čekanja od 2 minute uzorak krvi uziman je iz arterijskog dijela izvantjelesnog krvotoka) (engl. *slow flow technique*).

Na početku HD (vrijeme -0) određivani su: leukociti (L), eritrociti (E), trombociti (Tr), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), aPTV, anti-Xa, TAT kompleks, D-dimeri, ureja, kreatinin, glukoza u krvi, ukupni kolesterol, lipoproteini visoke gustoće (engl. *high density lipoproteins* – HDL), lipoproteini niske gustoće (engl. *low density lipoproteins* – LDL), trigliceridi, kalij (K), natrij (Na), klor (Cl), kalcij (Ca), fosfor (P), intaktni paratireoidni hormone (iPTH), C-reaktivni protein (CRP) i albumini. Nakon 2 sata postupka HD (vrijeme -2) određivani su: aPTV, anti-Xa, TAT kompleks i D-dimeri. Na kraju HD (vrijeme -4) određivani su: ureja, kreatinin, K, Na, Cl, Ca, P, aPTV, anti-Xa, TAT kompleks i D-dimeri.

Laboratorijski pokazatelji kontrolirani su prema sljedećem rasporedu tijekom perioda istraživanja:

1. Na početku postupka HD, na početku istraživanja i svaka 4 tjedna određivana je **KKS** (E, Hgb, Hct, Tr, L) svakih 15 dana (metodom Advia 120 Hematology System Bayer Corporation, Tarrytown, New York, SAD).

2. Na početku istraživanja i svaka 4 tjedna određivan je **aPTV (s)** (25 – 35 s) tijekom HD i to: 0, 120 i 240 min., iz uzorka plazme koagulacijskom metodom uz uporabu testova Dade Behring Actin FS (B 428-100) na analizatoru Behring Coagulation Timer (BCT), Version 1,7; Dade Behring Marburg, Njemačka.
3. Na početku istraživanja i svaka 4 tjedna određivan je **čimbenik anti-Xa** (IJ/ml) tijekom HD i to: 0, 120 i 240 min. Upotrijebljena je kinetička metoda s kromogenim supstratom uz uporabu testova Dade Behring Berichrom Heparin (OWLD 11) na analizatoru BCT, Dade Behring Marburg, Njemačka.
4. Na početku istraživanja i svaka 4 tjedna određivan je **TAT kompleks** (<5 µg/L) tijekom HD i to: 0, 120 i 240 min. Primijenjena je enzimimunokemijska metoda (ELISA) uz uporabu testova Enzygost TAT micro® (OWMG 15), Dade Behring Marburg, Njemačka.
5. Na početku istraživanja i svaka 4 tjedna određivani su **D-dimeri** (<200 mg/L) tijekom HD i to: 0, 120 i 240 min. Primijenjena je turbidimetrijska metoda uz uporabu testova Dade Behring D-dimer Plus (OQWW 11) na analizatoru BCT, Dade Behring Marburg, Njemačka.
6. Na početku postupka HD, na početku istraživanja i svaka 4 tjedna određivani su **ukupni kolesterol, LDL, HDL i trigliceridi** standardnim tehnikama pomoću automatskog analizatora (Olympus AU560, Hamburg, Njemačka). Vrijednost LDL kolesterola je izračunata Friedwaldovom formulom.
7. Na početku i kraju postupka HD, na početku istraživanja i svaka 4 tjedna određivani su **ureja, kreatinin, glukoza, Na, K, Cl, Ca i P** standardnim tehnikama pomoću automatskog analizatora (Olympus AU560, Hamburg, Njemačka).
8. Intaktni PTH na početku postupka HD određivan je imunoradiometrijskim esejem na početku i kraju istraživanja.
9. CRP na početku postupka HD određivan je turbidimetrijskom metodom na početku i kraju istraživanja.

Nakon završetka postupka HD izvađene su fistuline iz arterijskog i venskog dijela AVF/AVG. Vrijeme zaustavljanja krvarenja iz ubodnih mjesta mjereno je štopericom. Po završenom postupku HD, CV kateteri odvojeni su od izvantjelesnog krvotoka i heparinizirani NFH po protokolu.

Arterijski krvni tlak mjereno je živinim tlakomjerom u ležećem položaju prije početka postupka HD, svaki sat tijekom HD i nakon završetka postupka HD. Faza I i faza V Korotkoffovih šumova uzeti su kao sistolički tlak (engl. *systolic blood pressure* – SBP) i dijastolički tlak (engl. *diastolic blood pressure* – DBP). Srednji arterijski tlak (engl. *mean blood*

*pressure* – MAP) i pulsni tlak (engl. *pulse pressure* – PP) izračunati su po formulama:  $MAP = DBP + (SBP - DBP/3)$  i  $PP = SBP - DBP$ . Određivane su vrijednosti preddijaliznog i postdijaliznog MAP i PP.

Učinkovitost HD određivana je metodama URR i  $spKt/V$ . Omjer smanjenja ureje izračunat je po formuli:  $URR (\%) = (1 - Ct/Co) \times 100 \%$ , gdje je  $Ct$  = postdijalizna i  $Co$  = preddijalizna koncentracija ureje (5).

Učinkovitost HD izračunata je prema Daugirdasovoj formuli druge generacije: (engl. *single-pool Kt/V* –  $spKt/V$ ):  $spKt/V = -\ln[R - 0,008 \times t] + [4 - 3,5 \times R] \times UF/W$ , gdje je  $K$  klirens dijalizatora (ml/min),  $V$  volume distribucije ureje (ml),  $\ln$  prirodni logaritam,  $R$  postdijalizni/preddijalizni omjer ureje,  $t$  efektivno vrijeme liječenja (u satima),  $UF$  ultrafiltracioni volume (u litrima), i  $W$  postdijalizna težina bolesnika (u kilogramima). Po ovoj formuli  $Kt/V$  u bolesnika na HD varira od 0,8 – 2,0 (8).

Doze EPO propisane tijekom svakog tjedna bilježene su u terapijske liste bolesnika.

### 3.3. Statistička obrada podataka

Svi podatci u ovom istraživanju prikazani su kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro-Willkovim  $W$  testom. Neparometrijski podatci prikazani su kao medijan uz raspon. Za testiranje razlika između dvaju skupina parametrijskih podataka koristili smo Studentov  $t$  test za neovisne uzorke. Za testiranje razlika između više od dvije skupine parametrijskih podataka korišten je test analize varijanci jednokračni i za ponavljana mjerenja (ANOVA), i Friedmanov test s Wilcoxonovim testom usklađenih parova (kao *post hoc* test). Za određivanje povezanosti među varijablama korišten je test značajnosti Pearsonovog koeficijenta korelacije, odnosno Spearmanov koeficijent korelacije. Za distribuciju učestalosti upotrijebljen je  $\chi$  kvadrat test. Vrijednost  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom. Za statističku obradu podataka korišten je kompjutorski program SPSS for Windows, verzija 12.0 (SPSS Software, Chicago, IL, USA).

## 4. REZULTATI

U ovo istraživanje bilo je uključeno četrdeset ispitanika liječenih hemodijalizom. Trideset osam ispitanika završilo je istraživanje, dvoje je transplantirano, nitko nije umro.

### 4.1 Ukupne mjere ishoda u svih ispitanika na početku istraživanja

Opis mjera ishoda na početku istraživanja u svih ispitanika prikazan je na Tablici 6.

**Tablica 6.** Opis mjera ishoda na početku istraživanja u svih ispitanika (n = 40) (aritmetička sredina±standardna devijacija, najmanja i najveća vrijednost)

	X±SD		Minimum	Maksimum
<b>Dob (godine)</b>	64,93±	12,34	36,00	84,00
<b>Duljina liječenja HD (mjeseci)</b>	61,63±	53,97	5,00	196,00
<b>Diureza (ml/24 h)</b>	302,50±	499,61	0,00	2000,00
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,92±	3,29	18,36	33,20
<b>PreHD RR sistolički (mmHg)</b>	131,00±	25,02	80,00	180,00
<b>PreHD RR dijastolički (mmHg)</b>	73,88±	11,57	60,00	110,00
<b>PostHD RR sistolički (mmHg)</b>	116,50±	22,96	80,00	170,00
<b>PostHD RR dijastolički (mmHg)</b>	69,48±	9,61	50,00	90,00
<b>Nadroparin (IJ/kg/HD)</b>	53,19±	15,18	30,42	92,35
<b>Hemoglobin (g/l)</b>	110,28±	12,65	78,00	132,00
<b>Hematokrit</b>	0,33±	0,04	0,23	0,40
<b>Trombociti (x10<sup>9</sup>)</b>	201,78±	52,19	118,00	324,00
<b>Ureja (mmol/l)</b>	25,57±	4,53	14,90	35,70
<b>Glukoza (mmol/l)</b>	6,92±	3,09	4,10	18,90
<b>Ca x P (mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>)</b>	4,24±	1,11	2,09	7,05
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	2,07±	1,09	0,70	4,80
<b>Kolesterol (mmol/l)</b>	4,19±	1,24	2,16	7,77
<b>HDL kolesterol (mmol/l)</b>	1,06±	0,34	0,61	2,53
<b>LDL kolesterol (mmol/l)</b>	2,36±	1,13	0,70	5,44
<b>URR</b>	0,65±	0,06	0,52	0,79
<b>spKt/V</b>	1,26±	0,22	0,89	1,85
<b>iPTH (pg/ml)</b>	406,66±	345,25	23,30	1459,00
<b>CRP (mg/l)</b>	8,49±	18,96	0,20	121,60
<b>Albumini (g/l)</b>	39,88±	2,65	34,00	44,00

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; HD: hemodijaliza; RR: arterijski tlak; CaxP: umnožak serumskih koncentracija kalcija i fosfora; HDL: lipoproteini visoke gustoće (engl. *high density lipoproteins*); LDL: lipoproteini niske gustoće (engl. *low density lipoproteins*); URR: omjer smanjenja ureje hemodijalizom (engl. *urea reduction ratio*); spKt/V: normalizirani terapijski omjer za ureju; iPTH: intaktni paratireoidni hormon; CRP: C-reaktivni protein.

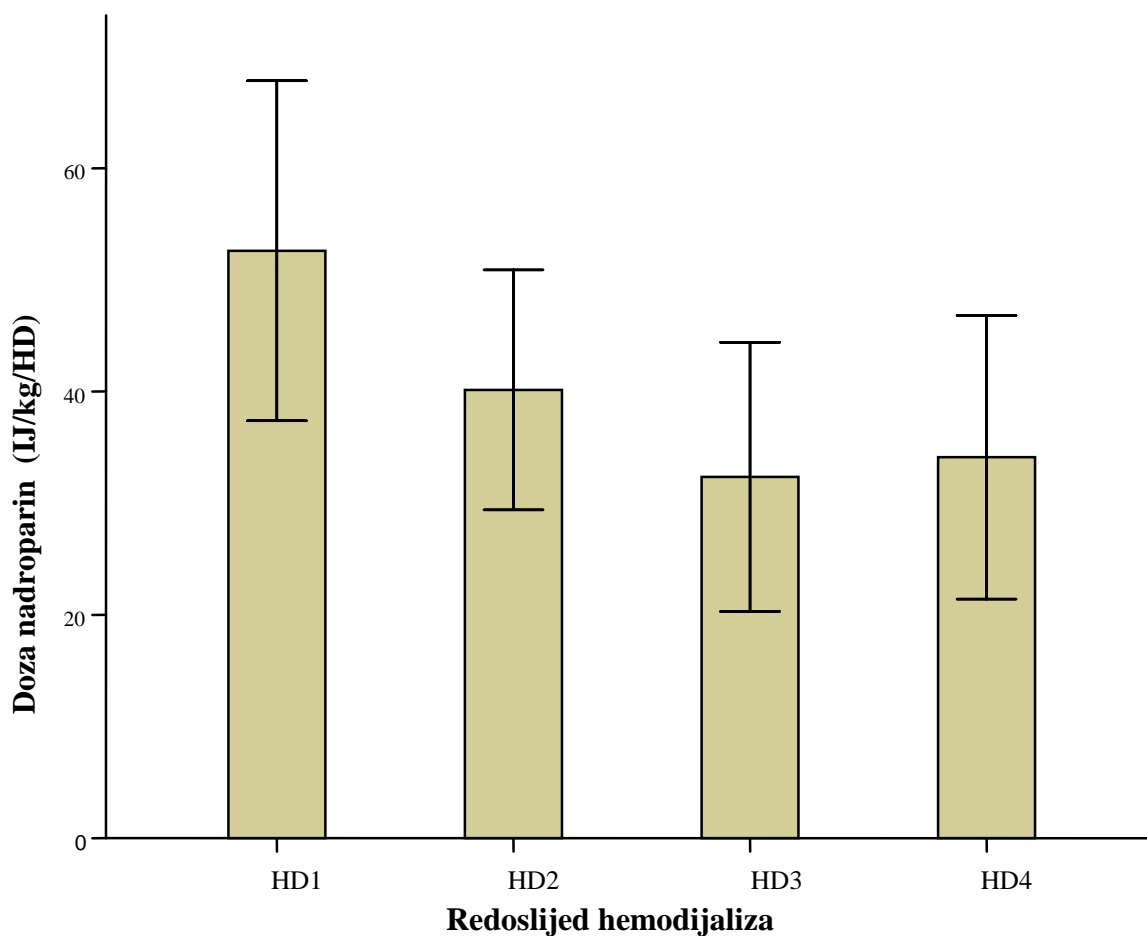


Kt/V na početku istraživanja bio je  $1,201 \pm 0,157$ , a na kraju istraživanja  $1,18 \pm 0,171$  što nije bilo statistički značajno ( $p = 0,151$ ).

## 4.2. DOZE NADROPARINA

### 4.2.1. Doze nadroparina u svih ispitanika

Na Slici 1 i Tablici 7 prikazane su doze nadroparina izražene u IJ/kg/HD u svih ispitanika ( $n = 40$ ) tijekom istraživanja.



**Slika 1.** Doze nadroparina u svih ispitanika tijekom istraživanja (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija).

**Legenda:** HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana

**Tablica 7.** Kretanje vrijednosti doza nadroparina (IJ/kg/HD) u svih ispitanika tijekom istraživanja (n = 40) (aritmetička sredina± standardna devijacija, najmanja i najveća doza)

Hemodijaliza-nadroparin (IJ/kg/HD)	Aritmetička sredina± standardna devijacija	Minimum	Maksimum
<b>HD1 nadroparin (IJ/kg /HD)</b>	53,19± 15,18	30,42	92,35
<b>HD2 nadroparin (IJ/kg /HD)</b>	40,53± 10,74	22,81	69,26
<b>HD3 nadroparin (IJ/kg /HD)</b>	32,61± 12,00	16,63	60,00
<b>HD4 nadroparin (IJ/kg /HD)</b>	33,84± 12,64	16,63	60,00

**Legenda:** HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana

Na Slici 2 i Tablici 8 prikazane su doze nadroparina izražene u IJ/HD u svih ispitanika tijekom istraživanja (n = 40).

**Tablica 8.** Kretanje vrijednosti doza nadroparina (IJ/HD) u svih ispitanika tijekom istraživanja (n = 40) (aritmetička sredina± standardna devijacija, najmanja i najveća doza)

Hemodijaliza-nadroparin (IJ/HD)	Aritmetička sredina± standardna devijacija	Minimum	Maksimum
<b>HD1 nadroparin (IJ/HD)</b>	3847,50± 1359,76	1900	7600
<b>HD2 nadroparin (IJ/HD)</b>	2932,90± 1024,25	1900	5700
<b>HD3 nadroparin (IJ/HD)</b>	2326,28± 1162,46	1425	5700
<b>HD4 nadroparin (IJ/HD)</b>	2326,28± 1159,08	1425	5700

**Legenda:** HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana

Tijekom ovog istraživanja početna bolus doza nadroparina u svih ispitanika prikazana u Tablicama 7 i 8 (HD1 nadroparin) smanjena je za 25 % nakon 4 tjedna (HD2 nadroparin), i ponovo za 25 % od početne bolus doze nakon 8 tjedana (HD3 nadroparin). Tijekom posljednja 4 tjedna istraživanja ova doza mijenjana je u nekih, ali ne svih ispitanika, ovisno o zgrušavanju (izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa) i krvarenju (neposredno nakon i između HD). Tako je pojedinačno prilagođena bolus doza nadroparina u svih ispitanika nakon 12 tjedana (HD4 nadroparin) nešto veća u odnosu na dozu nadroparina nakon 8 tjedana (HD3 nadroparin) (bez statistički značajne razlike).

Srednja početna bolus doza nadroparina u svih ispitanika na početku istraživanja bila je 53,19±15,18 IJ/kg/HD, a na kraju istraživanja pojedinačno prilagođena bolus doza nadroparina bila je 33,84±12,64 IJ/kg/HD, što je statistički značajna razlika (p <0,001). Ovako smanjena doza za 35,67 % znatno je manja od one koju preporuča proizvođač ili doza primijenjenih u drugim

istraživanjima. Nadroparin primijenjen u ovoj pojedinačno prilagođenoj bolus dozi bio je siguran i učinkovit za HD trajanja 4 sata ili dulje.

Doza nadroparina u skupini svih ispitanika utjecala je i na druge pokazatelje (Tablica 9). Tako je uz veću dozu nadroparina, i porast anti-Xa bio značajniji u HD1-2, HD1-4 i HD2-4. Promjena doze nadroparina na početku istraživanja bila je veća kako su bile veće vrijednosti anti-Xa (delta nadroparin).

Samo su veće vrijednosti aPTV u HD1-0 i veće doze nadroparina bile značajno povezane (delta nadroparin).

Doza nadroparina imala je ujecaj na TAT kompleks (delta nadroparin): viši TAT u HD1-4 bio je povezan s većom dozom nadroparina u HD4, viši TAT u HD2-2 bio je povezan s manjom mogućnošću promjene doze nadroparina, viši TAT u HD4-4 bio je povezan s većom dozom nadroparina (Tablica 9).

Početna doza nadroparina bila je značajno povezana s promjenom doze (delta nadroparin) ( $r = 0,607$ ;  $p < 0,001$ ) (Tablica 8).

Viši hemoglobin u HD2 utjecao je na manju promjenu doze nadroparina (delta nadroparin) (Tablica 9).

Doze nadroparina bile su značajno povezane s promjenama doza EPO u svim postupcima HD tijekom istraživanja: što su doze EPO bile veće, promjene doza nadroparina bile su veće (delta nadroparin) (Tablica 9).

Na Tablici 9 prikazane su povezanosti doza nadroparina i ostalih pokazatelja.

**Tablica 9.** Korelacije između doza nadroparina na početku i kraju istraživanja, promjene doza i ostalih pokazatelja u svih ispitanika (n = 40) (Pearsonov test korelacije, jednokračne značajnosti)

	HD1 nadroparin		HD4 nadroparin		Delta nadroparin	
	r	p	r	p	r	p
<b>HD1-2 anti-Xa</b>	<b>0,408</b>	<b>0,004*</b>	0,239	0,074	0,208	0,105
<b>HD1-4 anti-Xa</b>	<b>0,446</b>	<b>0,002*</b>	0,217	0,095	<b>0,301</b>	<b>0,033*</b>
<b>HD2-4 anti-Xa</b>	0,225	0,081	<b>0,317</b>	<b>0,026*</b>	-0,029	0,432
<b>HD2-0 aPTT</b>	-0,126	0,220	<b>-0,307</b>	<b>0,030*</b>	0,152	0,182
<b>HD2 hemoglobin</b>	-0,197	0,112	0,018	0,458	<b>-0,324</b>	<b>0,023*</b>
<b>HD1-4 TAT</b>	-0,235	0,072	<b>0,323</b>	<b>0,024*</b>	<b>-0,541</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>HD2-2 TAT</b>	-0,124	0,222	0,181	0,139	<b>-0,284</b>	<b>0,042*</b>
<b>HD4-4 TAT</b>	<b>0,336</b>	<b>0,020*</b>	<b>0,332</b>	<b>0,021*</b>	0,064	0,351
<b>HD1 EPO</b>	<b>0,298</b>	<b>0,041*</b>	-0,020	0,456	<b>0,419</b>	<b>0,007*</b>
<b>HD2 EPO</b>	<b>0,341</b>	<b>0,023*</b>	-0,078	0,330	<b>0,511</b>	<b>0,001*</b>
<b>HD3 EPO</b>	<b>0,484</b>	<b>0,002*</b>	0,100	0,284	<b>0,453</b>	<b>0,003*</b>
<b>HD4 EPO</b>	<b>0,417</b>	<b>0,006*</b>	0,158	0,179	<b>0,321</b>	<b>0,028*</b>

**Legenda:** r: Pearsonov koeficijent korelacije; p: značajnost; \*: p < 0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji na kraju HD; Krv A (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja nakon završetka postupka HD na arterijskom dijelu AV fistule; Krv V (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja nakon završetka postupka HD na venskom dijelu AV fistule; aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; TAT: trombin-antitrombin III kompleks; EPO: eritropoietin

	HD1 nadroparin		HD4 nadroparin		Delta nadroparin	
	r	p	r	p	r	p
HD1-0 aPTV	0,104	0,262	-0,091	0,294	0,232	0,081
HD1-2 aPTV	0,078	0,316	-0,078	0,322	0,150	0,184
HD1-4 aPTV	0,076	0,321	-0,091	0,293	0,179	0,142
HD1-0 D-dimeri	0,164	0,156	0,171	0,153	0,044	0,396
HD1-2 D-dimeri	0,123	0,224	0,218	0,094	-0,040	0,406
HD1-4 D-dimeri	0,113	0,243	0,226	0,086	-0,071	0,336
HD1-0 anti-Xa	0,069	0,336	0,089	0,297	0,014	0,467
HD1-2 anti-Xa	<b>0,408</b>	<b>0,004</b>	0,239	0,074	0,208	0,105
HD1-4 anti-Xa	<b>0,446</b>	<b>0,002</b>	0,217	0,095	<b>0,301</b>	<b>0,033</b>
HD1-0 TAT	-0,128	0,216	-0,266	0,053	0,127	0,223
HD1-2 TAT	0,096	0,278	0,166	0,160	-0,009	0,478
HD1-4 TAT	-0,235	0,072	<b>0,323</b>	<b>0,024</b>	<b>-0,541</b>	<b>&lt;0,001</b>
HD1	-0,083	0,306	0,092	0,292	-0,231	0,082
HD1 EPO	<b>0,298</b>	<b>0,041</b>	-0,020	0,456	<b>0,419</b>	<b>0,007</b>
HD2-0 aPTV	-0,126	0,220	<b>-0,307</b>	<b>0,030</b>	0,152	0,182
HD2-2 aPTV	0,037	0,411	0,127	0,224	-0,075	0,327
HD2-4 aPTV	0,034	0,418	-0,020	0,453	0,065	0,350
HD2-0 D-dimeri	0,130	0,212	0,207	0,106	-0,026	0,438
HD2-2 D-dimeri	0,107	0,255	0,188	0,129	-0,037	0,413
HD2-4 D-dimeri	0,059	0,358	0,009	0,477	0,074	0,329
HD2-0 anti-Xa	-0,159	0,163	-0,224	0,088	0,040	0,406
HD2-2 anti-Xa	0,150	0,178	0,207	0,106	-0,046	0,393
HD2-4 anti-Xa	0,225	0,081	<b>0,317</b>	<b>0,026</b>	-0,029	0,432
HD2-0 TAT	-0,035	0,415	0,258	0,059	-0,253	0,063
HD2-2 TAT	-0,124	0,222	0,181	0,139	<b>-0,284</b>	<b>0,042</b>
HD2-4 TAT	-0,045	0,392	0,133	0,213	-0,145	0,192
HD2	-0,197	0,112	0,018	0,458	<b>-0,324</b>	<b>0,023</b>
HD2 EPO	<b>0,341</b>	<b>0,023</b>	-0,078	0,330	<b>0,511</b>	<b>0,001</b>
HD3-0 aPTV	0,003	0,492	-0,232	0,081	0,224	0,089
HD3-2 aPTV	-0,018	0,456	-0,042	0,400	0,021	0,451
HD3-4 aPTV	-0,026	0,436	-0,079	0,318	0,046	0,392
HD3-0 D-dimeri	0,188	0,125	0,250	0,065	-0,020	0,453
HD3-2 D-dimeri	0,132	0,211	0,246	0,068	-0,086	0,305
HD3-4 D-dimeri	0,038	0,409	0,078	0,321	-0,032	0,425
HD3-0 anti-Xa	0,067	0,342	-0,043	0,398	0,118	0,240
HD3-2 anti-Xa	0,021	0,450	0,233	0,080	-0,201	0,113
HD3-4 anti-Xa	0,109	0,255	0,261	0,057	-0,130	0,218
HD3-0 TAT	0,065	0,346	0,160	0,169	-0,075	0,327
HD3-2 TAT	0,098	0,277	0,186	0,132	-0,058	0,364
HD3-4 TAT	0,065	0,347	0,028	0,434	0,040	0,406
HD3	-0,124	0,226	-0,239	0,074	0,058	0,364
HD3 EPO	<b>0,484</b>	<b>0,002</b>	0,100	0,284	<b>0,453</b>	<b>0,003</b>
HD4-0 aPTV	0,171	0,153	-0,054	0,374	0,245	0,069
HD4-2 aPTV	0,105	0,265	0,089	0,297	0,034	0,419
HD4-4 aPTV	0,008	0,482	-0,075	0,328	0,080	0,317
HD4-0 D-dimeri	0,212	0,100	0,181	0,139	0,069	0,341
HD4-2 D-dimeri	0,138	0,204	0,242	0,072	-0,074	0,329
HD4-4 D-dimeri	0,132	0,215	0,239	0,074	-0,078	0,321
HD4-0 anti-Xa	0,000	0,500	0,019	0,454	-0,018	0,457
HD4-2 anti-Xa	0,092	0,290	-0,071	0,336	0,173	0,150
HD4-4 anti-Xa	0,160	0,168	0,021	0,450	0,162	0,166
HD4-0 TAT	-0,045	0,393	-0,079	0,319	0,023	0,445
HD4-2 TAT	-0,188	0,129	-0,255	0,061	0,030	0,429
HD4-4 TAT	<b>0,336</b>	<b>0,020</b>	<b>0,332</b>	<b>0,021</b>	0,064	0,351
HD4	-0,005	0,487	-0,042	0,401	0,034	0,420
HD4 EPO	<b>0,417</b>	<b>0,006</b>	0,158	0,179	<b>0,321</b>	<b>0,028</b>

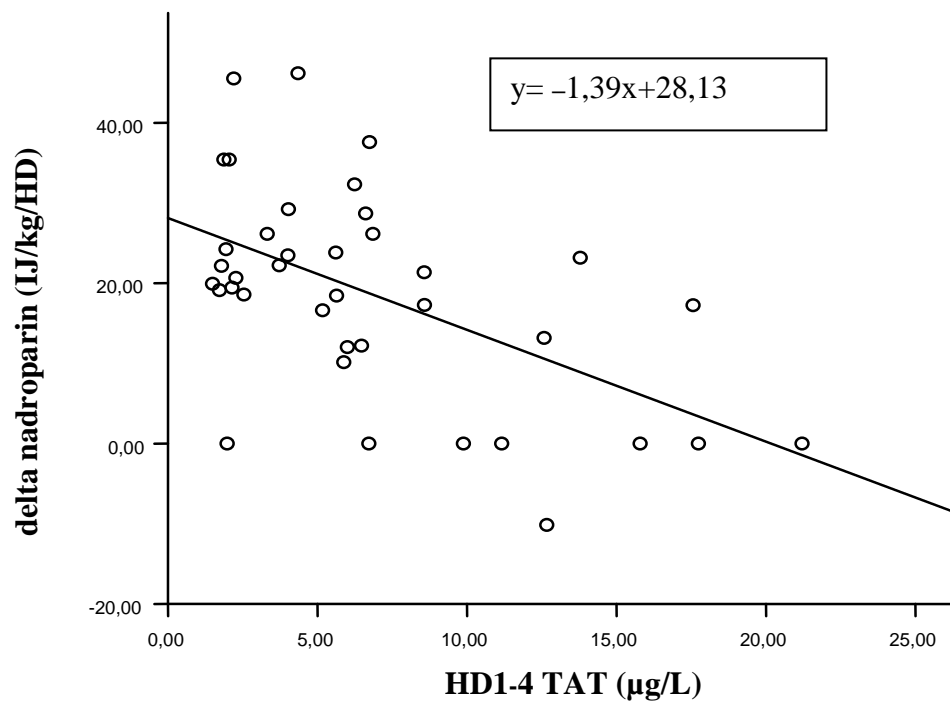
**Tablica 10.** Promjena doze nadroparina: model linearne regresije (ulazni model)

Determinantne varijable	Standardizirani koeficijent beta ( $\beta$ )	t	p
HD1 EPO (IJ/tjedan)	0,341	1,815	0,080
HD1 Er	-0,037	-0,200	0,843
HD1-4 TAT	-0,367	-2,511	<b>0,018*</b>
HD1 HDL	0,217	1,514	0,141
HD1-4 anti-Xa	0,210	1,481	0,150

**Legenda:**  $\beta$ : Standardizirani koeficijent beta; p: značajnost; \*:  $p < 0,05$ ; HD1: HD na početku istraživanja; EPO: eritropoietin; HDL: lipoproteini visoke gustoće (engl. *high density lipoproteins*); HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD; TAT: trombin-antitrombin III kompleks

Model linearne regresije (ulazni model) pokazuje koje su varijable imale utjecaj na promjenu doze nadroparina (razlika između početne i posljednje doze). U ovaj model bile su uključene varijable s početka istraživanja (determinantne varijable) i pokazale su bivarijantno značajne korelacije s promjenom doze nadroparina i drugim varijablama: doza EPO, broj eritrocita, TAT kompleks, HDL kolesterol i anti-Xa na kraju HD1 (Tablica 10). Samo je TAT nakon završetka postupka prve HD (HD1-4) bio značajan predskazatelj ovog modela.

Tijekom istraživanja nađeno je da je samo TAT nakon završetka postupka HD1 bio značajan predskazatelj modela linearne regresije promjene doze nadroparina (input model) (razlika između početne i posljednje doze nadroparina: Slika 2).



**Slika 2.** Odnos TAT kompleksa na kraju prve HD (HD1-4) i promjene doze nadroparina (delta nadroparin) ( $r = -0,541$ ;  $p < 0,001$ ) pokazuje pravac linearne regresije s pripadajućom jednačinom

#### 4.2.2. Doze nadroparina u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja

Tijekom istraživanja uspoređivane su doze nadroparina u 2 skupine: ispitanici s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) (Tablica 11).

**Tablica 11.** Doze nadroparina (izražene u ml/HD i u IJ/kg/HD) u skupinama: ispitanici s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) (Studentov *t* test za neovisne uzorke, jednokračni). Značajne razlike su označene.

Doze nadroparina izražene u ml/HD i u IJ/kg/HD	Ispitanici s rizikom krvarenja (n = 20)		Ispitanici bez rizika krvarenja (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1 nadroparin (ml/HD)	0,44±	0,15	0,37±	0,13	0,062
HD2 nadroparin (ml/HD)	0,32±	0,11	0,30±	0,11	0,260
HD3 nadroparin (ml/HD)	0,22±	0,09	0,27±	0,15	0,077
HD4 nadroparin (ml/HD)	0,25±	0,09	0,28±	0,15	0,208
HD1 nadroparin (IJ/kg /HD)	55,35±	16,31	51,02±	14,04	0,187
HD2 nadroparin (IJ/kg /HD)	40,25±	11,16	40,82±	10,58	0,435
HD3 nadroparin (IJ/kg /HD)	28,52±	8,51	36,70±	13,72	<b>0,017*</b>
HD4 nadroparin (IJ/kg /HD)	30,62±	9,68	37,42±	14,74	<b>0,049*</b>

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana

Doza nadroparina izražena u IJ/kg/HD bila je značajno manja u ispitanika s rizikom krvarenja u odnosu na one bez rizika krvarenja u HD3 i HD4 (Tablica 11). Srednja doza nadroparina bila je statistički značajno veća u HD3 i HD4 (izražena u IJ/kg/HD). Iz Tablice 11 jasno je vidljivo da je izračunavanje doze nadroparina u IJ/kg/HD mjerodavnije za bolesnike na HD, jer omogućava pravilnije pojedinačno doziranje.

Doza nadroparina bila je nešto veća u HD4 u odnosu na HD3 u obje skupine ispitanika (izražena u IJ/kg/HD), a mijenjana je prema zgrušavanju izvantjelesnog krvotoka i laboratorijskim pokazateljima zgrušavanja.



### 4.2.3. Doze nadroparina u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara

Jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je odrediti najmanju pojedinačno prilagođenu dozu nadroparina u 2 skupine ispitanika: dijabetičari (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičari (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) što je prikazano u Tablici 12.

**Tablica 12.** Doze nadroparina (izražene u ml/HD i u IJ/kg/HD) u 2 skupine: ispitanici dijabetičari (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičari (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) (Studentov *t* test za neovisne uzorke, jednokračni). Značajne razlike su označene.

Doze nadroparina izražene u ml/HD i u IJ/kg/HD	Dijabetičari (n=20)		Nedijabetičari (n=20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1 nadroparin (ml/HD)	0,38±	0,13	0,44±	0,16	0,095
HD2 nadroparin (ml/HD)	0,28±	0,08	0,35±	0,12	<b>0,019*</b>
HD3 nadroparin (ml/HD)	0,21±	0,12	0,29±	0,12	<b>0,018*</b>
HD4 nadroparin (ml/HD)	0,23±	0,12	0,29±	0,12	0,069
HD1 nadroparin (IJ/kg /HD)	50,08±	13,21	56,29±	16,68	0,200
HD2 nadroparin (IJ/kg /HD)	36,87±	8,53	44,20±	11,65	<b>0,029*</b>
HD3 nadroparin (IJ/kg /HD)	28,66±	12,16	36,56±	10,72	<b>0,041*</b>
HD4 nadroparin (IJ/kg /HD)	31,12±	13,59	36,86±	11,08	0,165

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana

Ispitanici s dijabetesom (u usporedbi s onima bez dijabetesa) primali su manje doze nadroparina tijekom čitavog perioda istraživanja, a statistički značajne razlike nađene su u HD2 i HD3 (Tablica 12). Određivanje doze nadroparina bilo u ml/HD ili u IJ/kg/HD, pokazalo je istu statistički značajnu razliku između ove dvije skupine ispitanika.

#### 4.2.4. Doze nadroparina u skupinama dijabetičara sa i bez rizika krvarenja i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja

Doze nadroparina tijekom istraživanja u sve četiri skupine s po 10 ispitanika (dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja) prikazane su u Tablici 13.

**Tablica 13.** Doze nadroparina tijekom istraživanja u četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja (Friedmanov test). Značajne razlike su označene.

Ispitanici	HD1 nadroparin	HD2 nadroparin	HD3 nadroparin	HD4 nadroparin	$\chi$ kvadrat	P
	(IJ/kg/HD)	(IJ/kg/HD)	(IJ/kg/HD)	(IJ/kg/HD)		
	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD		
DM (k)	49,66 $\pm$ 12,33	35,28 $\pm$ 7,09	24,83 $\pm$ 6,17	28,78 $\pm$ 9,60	24,646	<0,001*
DM (nk)	50,70 $\pm$ 15,23	38,41 $\pm$ 10,18	32,11 $\pm$ 15,31	33,95 $\pm$ 16,97	18,036	<0,001*
Ne-DM (k)	61,25 $\pm$ 18,68	45,17 $\pm$ 12,82	31,84 $\pm$ 9,23	32,96 $\pm$ 10,06	28,773	<0,001*
Ne-DM (nk)	47,45 $\pm$ 10,87	41,49 $\pm$ 10,91	41,75 $\pm$ 10,91	41,75 $\pm$ 10,91	2,455	0,484

**Legenda:** X $\pm$ SD, aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; DM (k): dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk): dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k): nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk): nedijabetičari bez rizika krvarenja

Pojedinačno prilagođena bolus doza nadroparina na kraju istraživanja (HD4 nadroparin) bila je značajno manja u dijabetičara sa i bez rizika krvarenja i u nedijabetičara s rizikom krvarenja (Tablica 13). Friedmanov test pokazao je značajno smanjivanje doze nadroparina tijekom istraživanja u dijabetičara sa i bez rizika krvarenja, i u nedijabetičara s rizikom krvarenja (p <0,001).

Najveći postotak smanjivanja početne bolus doze nadroparina zabilježen je u nedijabetičara s rizikom krvarenja: 46,19 % (HD1 nadroparin 61,25 $\pm$ 18,68 naprama HD4 nadroparin 32,96 $\pm$ 10,06 IJ/kg/HD), a najmanji postotak smanjivanja doze bio je u nedijabetičara bez rizika krvarenja: 12,03 % (HD1 nadroparin 47,45 $\pm$ 10,87 naprama HD4 nadroparin 41,75 $\pm$ 10,91 IJ/kg/HD) (Tablica 13).

U dijabetičara s rizikom krvarenja smanjivanje doze nadroparina bilo je 42,05 % (HD1 nadroparin 49,66 $\pm$ 12,33 naprama HD4 nadroparin 28,78 $\pm$ 9,60 IJ/kg/HD) i 33,04 % u dijabetičara bez rizika krvarenja (HD1 nadroparin 50,70 $\pm$ 15,23 naprama HD4 nadroparin 33,95 $\pm$ 16,97 IJ/kg/HD) (Tablica 13).

### **4.3. UTJECAJ DOZE NADROPARINA NA LABORATORIJSKE I KLINIČKE POKAZATELJE**

#### **4.3.1. Utjecaj doze nadroparina na laboratorijske pokazatelje zgrušavanja u svih ispitanika**

Laboratorijski i klinički pokazatelji u svih ispitanika ( $n = 40$ ) za vrijeme istraživanja promatrani su Friedmanovim testom (Tablica 14).

Razlike u mjerama ishoda tijekom trajanja studije prikazane Friedmanovim testom pokazuju očekivane statistički značajne razlike doza nadroparina i ostalih vrijednosti: aPTV na početku, nakon 2 i 4 sata HD (kako su doze nadroparina smanjivane, i vrijednosti aPTV na kraju HD bile su manje); anti-Xa na početku, nakon 2 i 4 sata HD (manje vrijednosti anti-Xa uz manje doze nadroparina); TAT na kraju HD (porast TAT uz smanjivanje doza nadroparina) i D-dimeri nakon 2 sata HD (porast D-dimera uz smanjivanje doza nadroparina) (Tablica 14).

**Tablica 14.** Razlike u mjerama ishoda tijekom trajanja istraživanja u svih ispitanika (n = 40) Friedmanov test ili ponavljana mjerenja – ANOVA (značajne razlike su označene) s Wilcoxonovim testom – kao *post hoc* test (usklađeni parovi)

	HD1		HD2		HD3		HD4		p
<b>Nadroparin (IJ/kg/HD)</b>	53±	15	40±	10	32±	12	33±	12	<0,001*
<b>Kt/V</b>	1,26±	0,22	1.21±	0,18	1,20±	0,21	1,18±	0,17	0,151
<b>aPTV-0 (sek)</b>	32,85	(29,65-35,90) <sup>a</sup>	32,55	(29,43- 36,18)	32,70	(28,70-35,60) <sup>b</sup>	34,85	(30,38-37,03) <sup>a,b</sup>	<b>0,002*</b>
<b>aPTV-2 (sek)</b>	40,30	(36,15-44,95) <sup>a,b</sup>	37,15	(33,33- 40,20)	36,50	(34,50-38,60) <sup>a</sup>	36,40	(32,40-42,38) <sup>b</sup>	<0,001*
<b>aPTV-4 (sek)</b>	33,85	(31,60-39,10) <sup>a</sup>	33,10	(29,68- 36,00)	32,30	(29,50-35,00) <sup>a</sup>	33,25	(28,75-38,43)	<0,001*
<b>anti-Xa-0 (IJ/ml)</b>	0,00	(0,00-0,00)	0,00	(0,00-0,00) <sup>a</sup>	0,03	(0,03-0,03) <sup>a,b</sup>	0,00	(0,00-0,00) <sup>b</sup>	<0,001*
<b>anti-Xa-2 (IJ/ml)</b>	0,59	(0,43-0,71) <sup>a,b,c</sup>	0,44	(0,31-0,57) <sup>a</sup>	0,42	(0,25-0,63) <sup>b</sup>	0,38	(0,24-0,56) <sup>c</sup>	<0,001*
<b>anti-Xa-4 (IJ/ml)</b>	0,39	(0,21-0,56) <sup>a,b,c</sup>	0,30	(0,17-0,55) <sup>a</sup>	0,30	(0,09-0,46) <sup>c</sup>	0,28	(0,14-0,45) <sup>b</sup>	<b>0,037*</b>
<b>TAT-0 (µg/L)</b>	3,26	(2,12-8,45) <sup>a</sup>	2,79	(1,97-5,16) <sup>a</sup>	2,67	(1,82-5,88)	2,35	(1,86-5,48)	0,052
<b>TAT-2 (µg/L)</b>	2,67	(2,12-4,74) <sup>a</sup>	3,89	(2,06-6,91)	3,91	(2,28-6,96)	4,31	(2,53-8,55) <sup>a</sup>	0,069
<b>TAT-4 (µg/L)</b>	5,63	(2,23-8,58) <sup>a,b,c</sup>	7,94	(3,47-14,68) <sup>a</sup>	7,62	(3,60-16,45) <sup>b</sup>	8,02	(5,01-18,48) <sup>c</sup>	<b>0,017*</b>
<b>D-dimeri-0 (mg/L)</b>	110,5	(76,75-159,50)	106,0	(77,0-178,75)	104,0	(71,0-175,0) <sup>a</sup>	118,5	(81,5-193,75) <sup>a</sup>	0,203
<b>D-dimeri-2 (mg/L)</b>	109,5	(76,75-182,00) <sup>a</sup>	123,0	(90,0-198,0)	115,0	(74,0-181,0) <sup>b</sup>	124,5	(83,0-230,3) <sup>a,b</sup>	<b>0,002*</b>
<b>D-dimeri-4 (mg/L)</b>	122,5	(77,25-178,5) <sup>a,b</sup>	126,5	(91,0-194,5) <sup>a</sup>	120,0	(82,0-216,0) <sup>c</sup>	123,0	(84,3-237,3) <sup>b,c</sup>	0,059
<b>Krv A (sek)</b>	214	(158-340) <sup>a</sup>	195	(150-274)	180	(135-225) <sup>a</sup>	195	(146-275)	0,122
<b>Krv V (sek)</b>	165	(120-275)	178	(115-233)	198	(99-250)	170	(133-230)	0,616

**Legenda:** Podatci su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija ili median (s interkvartilnim rasponima 25 – 75 kvartila); HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; Kt/V: normalizirani učinak dijalize; HD-0: pokazatelji na početku HD; HD - 2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji na kraju HD; aPTV: aktivirano parcijalno tomboplastinsko vrijeme; anti-Xa: aktivnost anti-Xa; TAT: trombin-antitrombin III kompleks; D-dimeri; Krv A (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja na arterijskom dijelu AV fistule nakon završetka postupka HD; Krv V (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja na venskom dijelu AV fistule nakon završetka postupka HD; <sup>a, b, c</sup>: Wilcoxonov test usklađenih parova; p: značajnost; \*: p <0,05.

#### **4.3.2. Utjecaj doze nadroparina na anti-Xa i aPTV u skupini svih ispitanika**

Zabilježene su značajne razlike u vrijednostima čimbenika anti-Xa (mjenim na početku, nakon 2 i 4 sata HD) između sva četiri ispitivana postupka HD tijekom istraživanja u svih ispitanika. Tako su vrijednosti anti-Xa bile manje što su doze nadroparina bile manje (čimbenik anti-Xa na završetku postupka HD na kraju istraživanja bio je značajno manji u odnosu na početak istraživanja) (Tablica 14).

Vrijednosti aPTV na početku, nakon 2 i 4 sata HD značajno su se razlikovale tijekom perioda istraživanja u svih ispitanika (Tablica 14). I ovdje se na završetku postupka HD na kraju istraživanja uočava smanjivanje aPTV uz smanjivanje doze nadroparina.

Smanjivanje vrijednosti čimbenika anti-Xa i aPTV na završetku postupka HD tijekom istraživanja nisu imale utjecaja na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

Nije zabilježen kumulativni efekat nadroparina tijekom istraživanja (vrijednost anti-Xa na početku postupka HD) (Tablica 14).

#### **4.3.3. Utjecaj doze nadroparina na D-dimere i TAT kompleks u skupini svih ispitanika**

Zabilježene su značajne razlike u vrijednostima TAT kompleksa na završetku postupka HD tijekom istraživanja u svih ispitanika: što su doze nadroparina smanjivane, vrijednosti TAT kompleksa na završetku postupka HD su se povećavale (Tablica 14). Ovo nije imalo značajnijeg utjecaja na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

I vrijednosti D-dimera u svih ispitanika na završetku postupka HD su se povećale na kraju istraživanja uz smanjivanje doza nadroparina (bez statistički značajne razlike), što nije imalo utjecaja na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa (Tablica 14).

#### 4.3.4. Utjecaj doze nadroparina na laboratorijske pokazatelje zgrušavanja u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja

Promjena doze nadroparina imala je utjecaj na laboratorijske pokazatelje zgrušavanja u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja.

#### 4.3.5. Utjecaj doze nadroparina na anti-Xa i aPTV u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja

Vrijednosti anti-Xa u skupinama: ispitanici s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20), i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) tijekom istraživanja prikazane su na Tablici 15.

Zabilježene su značajne razlike u vrijednostima čimbenika anti-Xa samo u HD na završetku istraživanja (uz najmanje doze nadroparina) (Tablica 15).

**Tablica 15.** Razlike u vrijednostima anti-Xa između ispitanika s rizikom krvarenja (n = 20) i bez rizika krvarenja (n = 20). Studentov *t* test za neovisne uzorke (jednokraćni). Značajne razlike su označene.

Anti-Xa	Ispitanici s rizikom krvarenja (n = 20)		Ispitanici bez rizika krvarenja (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1-0 anti-Xa (IJ/ml)	0,01±	0,04	0,01±	0,03	0,294
HD1-2 anti-Xa (IJ/ml)	0,69±	0,41	0,60±	0,28	0,202
HD1-4 anti-Xa (IJ/ml)	0,53±	0,45	0,39±	0,23	0,123
HD2-0 anti-Xa (IJ/ml)	0,03±	0,09	0,00±	0,01	0,088
HD2-2 anti-Xa (IJ/ml)	0,52±	0,41	0,51±	0,43	0,469
HD2-4 anti-Xa (IJ/ml)	0,39±	0,41	0,41±	0,38	0,415
HD3-0 anti-Xa (IJ/ml)	0,03±	0,03	0,03±	0,03	0,305
HD3-2 anti-Xa (IJ/ml)	0,47±	0,43	0,51±	0,41	0,376
HD3-4 anti-Xa (IJ/ml)	0,33±	0,43	0,39±	0,33	0,325
HD4-0 anti-Xa (IJ/ml)	0,02±	0,05	0,00±	0,01	<b>0,047*</b>
HD4-2anti-Xa (IJ/ml)	0,51±	0,41	0,35±	0,21	0,076
HD4-4 anti-Xa (IJ/ml)	0,44±	0,47	0,24±	0,18	<b>0,047*</b>

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD, HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD, HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD, anti-Xa: aktivnost anti-Xa

Vrijednosti aPTV u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja nisu pokazale statistički značajne razlike tijekom istraživanja (Tablica 16). Vrijednosti aPTV u skupini ispitanika bez rizika krvarenja (u odnosu na ispitanike s rizikom krvarenja) bile su manje u svim postupcima HD (početak, nakon 2 i 4 sata HD) tijekom istraživanja. To može objasniti smanjenu sklonost krvarenju u ovoj skupini ispitanika.

**Tablica 16.** Razlike u vrijednostima aPTV između ispitanika s rizikom krvarenja (n = 20) i bez rizika krvarenja (n = 20). Studentov *t* test za neovisne uzorke (jednokračni). Značajne razlike su označene.

aPTV	Ispitanici s rizikom krvarenja (n = 20)		Ispitanici bez rizika krvarenja (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1-0 aPTV (s)	33,33±	4,54	32,26±	3,79	0,212
HD1-2 aPTV (s)	48,95±	36,43	40,69±	5,38	0,161
HD1-4 aPTV (s)	46,44±	38,25	34,85±	4,92	0,094
HD2-0 aPTV (s)	36,06±	10,59	32,51±	3,07	0,079
HD2-2 aPTV (s)	46,86±	37,86	45,08±	36,64	0,441
HD2-4 aPTV (s)	42,28±	36,98	35,77±	10,06	0,226
HD3-0 aPTV (s)	33,17±	6,41	32,26±	3,64	0,297
HD3-2 aPTV (s)	45,38±	36,81	38,94±	10,79	0,234
HD3-4 aPTV (s)	39,87±	37,99	33,88±	4,46	0,250
HD4-0 aPTV (s)	33,72±	5,14	34,57±	3,20	0,274
HD4-2 aPTV (s)	44,05±	37,43	37,42±	5,08	0,231
HD4-4 aPTV (s)	41,49±	38,11	35,52±	5,30	0,258

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD; aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

#### 4.3.6. Utjecaj doze nadroparina na D-dimere i TAT kompleks u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja

Vrijednosti D-dimera u skupinama ispitanika s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20), i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) tijekom istraživanja nisu pokazale statistički značajne razlike (Tablica 17).

**Tablica 17.** Razlike u vrijednostima D-dimera između ispitanika s rizikom krvarenja (n = 20) i bez rizika krvarenja (n = 20). Studentov *t* test za neovisne uzorke (jednokračni). Značajne razlike su označene.

D-dimeri	Ispitanici s rizikom krvarenja (n = 20)		Ispitanici bez rizika krvarenja (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1-0 D-dimeri (mg/L)	159,35±	162,06	143,40±	150,25	0,375
HD1-2 D-dimeri (mg/L)	129,25±	66,39	147,35±	155,05	0,317
HD1-4 D-dimeri (mg/L)	133,55±	65,13	152,95±	148,60	0,298
HD2-0 D-dimeri (mg/L)	138,65±	88,55	140,85±	95,20	0,470
HD2-2 D-dimeri (mg/L)	147,80±	91,68	158,55±	94,93	0,359
HD2-4 D-dimeri (mg/L)	189,80±	222,25	173,35±	112,80	0,385
HD3-0 D-dimeri (mg/L)	148,95±	86,38	119,79±	104,75	0,174
HD3-2 D-dimeri (mg/L)	154,35±	95,56	140,68±	117,80	0,346
HD3-4 D-dimeri (mg/L)	198,70±	203,59	155,00±	128,65	0,216
HD4-0 D-dimeri (mg/L)	174,15±	113,41	133,11±	113,60	0,137
HD4-2 D-dimeri (mg/L)	184,00±	103,15	160,44±	169,76	0,302
HD4-4 D-dimeri (mg/L)	183,30±	109,03	166,67±	161,31	0,355

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD



Vrijednosti TAT kompleksa u skupinama ispitanika s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20), i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) tijekom istraživanja pokazale su statistički značajne razlike na kraju HD1 i na početku HD2 (Tablica 18). Ispitanici bez rizika krvarenja imali su veće vrijednosti TAT kompleksa u navedenim periodima istraživanja.

**Tablica 18.** Razlike u vrijednostima TAT kompleksa između ispitanika s rizikom krvarenja (n = 20) i bez rizika krvarenja (n = 20). Studentov *t* test za neovisne uzorke (jednokraćni). Značajne razlike su označene.

TAT kompleks	Ispitanici s rizikom krvarenja (n = 20)		Ispitanici bez rizika krvarenja (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1-0 TAT (µg/L)	16,90±	33,33	8,52±	10,33	0,145
HD1-2 TAT (µg/L)	3,57±	1,93	3,53±	1,94	0,477
HD1-4 TAT (µg/L)	4,68±	3,52	8,62±	5,68	<b>0,006*</b>
HD2-0 TAT (µg/L)	2,49±	1,39	5,38±	3,53	<b>0,001*</b>
HD2-2 TAT (µg/L)	4,18±	3,23	6,77±	7,65	0,086
HD2-4 TAT (µg/L)	14,19±	23,72	19,21±	22,17	0,247
HD3-0 TAT (µg/L)	4,71±	6,86	12,83±	23,46	0,073
HD3-2 TAT (µg/L)	5,26±	4,56	4,92±	2,76	0,390
HD3-4 TAT (µg/L)	19,80±	29,38	14,99±	16,38	0,268
HD4-0 TAT (µg/L)	8,24±	19,74	3,86±	3,19	0,179
HD4-2 TAT (µg/L)	14,59±	28,17	5,11±	2,94	0,082
HD4-4 TAT (µg/L)	14,51±	14,09	13,60±	17,44	0,431

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD; TAT: trombin-antitrombin III kompleks

#### 4.3.7. Utjecaj doze nadroparina na laboratorijske pokazatelje zgrušavanja u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara

Promjena doze nadroparina imala je utjecaj na laboratorijske pokazatelje zgrušavanja u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara.

#### 4.3.8. Utjecaj doze nadroparina na anti-Xa i aPTV u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara

Vrijednosti anti-Xa u skupinama ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20), i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) tijekom istraživanja nisu pokazale statistički značajne razlike (Tablica 19).

U skupini nedijabetičara, u odnosu na dijabetičare, vrijednosti anti-Xa na kraju svih postupaka HD bile su veće uz veće doze nadroparina tijekom istraživanja.

**Tablica 19.** Razlike u vrijednostima anti-Xa između ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20). Studentov *t* test za neovisne uzorke (jednokraćni). Značajne razlike su označene.

Anti-Xa	Dijabetičari (n = 20)		Nedijabetičari (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1-0 anti-Xa (IJ/ml)	0,01±	0,04	0,01±	0,03	0,393
HD1-2 anti-Xa (IJ/ml)	0,60±	0,29	0,68±	0,41	0,236
HD1-4 anti-Xa (IJ/ml)	0,41±	0,26	0,51±	0,45	0,192
HD2-0 anti-Xa (IJ/ml)	0,03±	0,09	0,01±	0,02	0,154
HD2-2 anti-Xa (IJ/ml)	0,51±	0,43	0,52±	0,41	0,457
HD2-4 anti-Xa (IJ/ml)	0,39±	0,39	0,42±	0,40	0,406
HD3-0 anti-Xa (IJ/ml)	0,03±	0,04	0,03±	0,02	0,343
HD3-2 anti-Xa (IJ/ml)	0,50±	0,42	0,49±	0,41	0,487
HD3-4 anti-Xa (IJ/ml)	0,34±	0,34	0,39±	0,43	0,356
HD4-0 anti-Xa (IJ/ml)	0,02±	0,05	0,01±	0,02	0,127
HD4-2 anti-Xa (IJ/ml)	0,45±	0,21	0,42±	0,44	0,394
HD4-4 anti-Xa (IJ/ml)	0,31±	0,19	0,38±	0,51	0,290

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD; anti-Xa: aktivnost anti-Xa

Vrijednosti aPTV u skupinama ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) tijekom istraživanja nisu pokazale statistički značajne razlike (Tablica 20).

**Tablica 20.** Razlike u vrijednostima aPTV između ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20). Studentov *t* test za neovisne uzorke (jednokračni). Značajne razlike su označene.

aPTV	Dijabetičari (n = 20)		Nedijabetičari (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1-0 aPTV (s)	32,44±	4,13	33,14±	4,27	0,301
HD1-2 aPTV (s)	40,97±	5,53	48,67±	36,48	0,179
HD1-4 aPTV (s)	36,16±	7,62	45,13±	38,18	0,155
HD2-0 aPTV (s)	33,71±	8,65	34,86±	7,26	0,325
HD2-2 aPTV (s)	45,33±	36,67	46,61±	37,84	0,457
HD2-4 aPTV (s)	35,66±	10,63	42,39±	36,80	0,219
HD3-0 aPTV (s)	32,06±	5,14	33,42±	5,30	0,211
HD3-2 aPTV (s)	39,05±	11,07	45,61±	37,63	0,230
HD3-4 aPTV (s)	32,89±	5,48	41,23±	38,64	0,173
HD4-0 aPTV (s)	33,57±	3,97	34,74±	4,67	0,204
HD4-2 aPTV (s)	36,78±	6,99	45,51±	38,98	0,166
HD4-4 aPTV (s)	33,69±	5,52	44,18±	39,70	0,125

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD; aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

#### 4.3.9. Utjecaj doze nadroparina na D-dimere i TAT kompleks u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara

Utjecaj doze nadroparina na vrijednosti D-dimera u skupinama ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) tijekom istraživanja pokazale su statistički značajne razlike na početku i nakon 2 sata HD3, te na početku, nakon 2 sata i nakon završetka postupka HD4 (Tablica 21).

**Tablica 21.** Razlike u vrijednostima D-dimera između ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20). Studentov *t* test za neovisne uzorke (jednokraćni). Značajne razlike su označene.

D-dimeri	Dijabetičari (n = 20)		Nedijabetičari (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1-0 D-dimeri (mg/L)	190,45±	205,12	112,30±	60,69	0,056
HD1-2 D-dimeri (mg/L)	164,35±	154,08	112,25±	58,76	0,083
HD1-4 D-dimeri (mg/L)	167,70±	147,45	118,80±	59,34	0,089
HD2-0 D-dimeri (mg/L)	145,95±	96,45	133,55±	86,73	0,336
HD2-2 D-dimeri (mg/L)	162,80±	96,87	143,55±	88,88	0,259
HD2-4 D-dimeri (mg/L)	212,40±	228,04	150,75±	90,88	0,134
HD3-0 D-dimeri (mg/L)	161,80±	107,31	106,26±	74,06	<b>0,035*</b>
HD3-2 D-dimeri (mg/L)	177,80±	122,38	116,00±	75,76	<b>0,034*</b>
HD3-4 D-dimeri (mg/L)	218,80±	221,78	133,84±	74,23	0,061
HD4-0 D-dimeri (mg/L)	189,95±	135,86	115,56±	67,11	<b>0,022*</b>
HD4-2 D-dimeri (mg/L)	216,80±	164,38	124,00±	77,60	<b>0,018*</b>
HD4-4 D-dimeri (mg/L)	213,85±	163,12	132,72±	77,81	<b>0,032*</b>

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD

Veće vrijednosti D-dimera zabilježene su u dijabetičara u svim postupcima HD (u odnosu na nedijabetičare), a statistički značajne razlike nađene su u HD3 (na početku i nakon 2 sata) i HD4 (na početku, nakon 2 sata i nakon završetka postupka HD). Veće vrijednosti D-dimera nakon završetka svih postupaka HD pokazuju da dijabetičari, u odnosu na nedijabetičare, imaju veću sklonost zgrušavanju tijekom i između postupaka HD (Tablica 21).

Vrijednosti TAT kompleksa u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara tijekom istraživanja nisu pokazale statistički značajne razlike (Tablica 22). Veće vrijednosti TAT kompleksa u obje skupine nakon završetka svih postupaka HD (ali bez statistički značajne razlike) potvrđuju poznatu činjenicu da su bolesnici na HD skloni zgrušavanju. No, unatoč ovim većim (od referentnih) vrijednostima TAT kompleksa, nismo uočili povišen stupanj zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka.

**Tablica 22.** Razlike u vrijednostima TAT kompleksa između ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20). Studentov *t* test za neovisne uzorke (jednokraćni). Značajne razlike su označene.

TAT kompleks	Dijabetičari (n = 20)		Nedijabetičari (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1-0 TAT (µg/L)	10,88±	21,60	14,54±	27,94	0,323
HD1-2 TAT (µg/L)	3,42±	1,41	3,68±	2,33	0,333
HD1-4 TAT (µg/L)	6,43±	5,30	6,87±	4,96	0,395
HD2-0 TAT (µg/L)	4,58±	3,75	3,29±	1,95	0,089
HD2-2 TAT (µg/L)	5,14±	3,73	5,81±	7,63	0,364
HD2-4 TAT (µg/L)	19,19±	25,34	14,21±	20,30	0,249
HD3-0 TAT (µg/L)	9,49±	15,47	7,79±	19,53	0,382
HD3-2 TAT (µg/L)	5,06±	2,89	5,14±	4,56	0,473
HD3-4 TAT (µg/L)	16,10±	22,30	18,89±	25,75	0,360
HD4-0 TAT (µg/L)	9,23±	19,61	2,75±	1,71	0,086
HD4-2 TAT (µg/L)	15,02±	27,93	4,63±	3,65	0,064
HD4-4 TAT (µg/L)	15,13±	16,44	12,91±	14,89	0,334

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD 4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelj na početku HD; HD -2: pokazatelj nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelj nakon završetka postupka HD; TAT: trombin-antitrombin III kompleks

#### 4.3.10. Utjecaj doze nadroparina na anti-Xa i aPTV u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja

Utjecaj doze nadroparina na vrijednosti čimbenika anti-Xa u četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja nisu pokazale statistički značajne razlike. Samo u skupini nedijabetičara s rizikom krvarenja nakon završetka postupaka HD zabilježene su vrijednosti anti-Xa iznad preporučenih (0,4 – 0,5 IU/ml). U skupini nedijabetičara bez rizika krvarenja, nakon završetka svih postupaka HD, vrijednosti čimbenika anti-Xa bile su ispod preporučenih, što govori u prilog niskog rizika krvarenja na kraju HD. No, unatoč niskim vrijednostima čimbenika anti-Xa, nije uočen povišen stupanj zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka tijekom istraživanja (Tablica 23).

**Tablica 23.** Razlike u vrijednostima čimbenika anti-Xa između četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja (ANOVA, jednokračni)

Anti-Xa	DM (k)	DM (nk)	Ne-DM (k)	Ne-DM (nk)	F	P
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD		
HD1-0 anti-Xa	0,01±0,02	0,02±0,05	0,02±0,05	0,00±0,00	0,514	0,675
HD1-2 anti-Xa	0,60±0,23	0,61±0,35	0,78±0,53	0,58±0,21	0,695	0,561
HD1-4 anti-Xa	0,42±0,21	0,40±0,31	0,63±0,61	0,38±0,13	1,055	0,380
HD2-0 anti-Xa	-0,05±0,13	0,00±0,01	0,01±0,03	0,00±0,00	1,235	0,311
HD2-2 anti-Xa	0,41±0,17	0,60±0,58	0,63±0,55	0,42±0,17	0,749	0,530
HD2-4 anti-Xa	0,28±0,19	0,49±0,51	0,50±0,55	0,34±0,16	0,787	0,509
HD3-0 anti-Xa	0,04±0,04	0,03±0,03	0,03±0,02	0,03±0,03	0,359	0,783
HD3-2 anti-Xa	0,42±0,25	0,57±0,55	0,52±0,56	0,46±0,17	0,234	0,872
HD3-4 anti-Xa	0,27±0,20	0,41±0,44	0,40±0,58	0,37±0,19	0,291	0,832
HD4-0 anti-Xa	0,04±0,06	0,00±0,01	0,01±0,03	0,00±0,00	1,892	0,150
HD4-2 anti-Xa	0,51±0,13	0,39±0,26	0,51±0,58	0,31±0,14	0,763	0,522
HD4-4 anti-Xa	0,41±0,13	0,22±0,20	0,47±0,66	0,26±0,18	1,019	0,396

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD; anti-Xa: anti-Xa aktivnost; DM (k): dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk): dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k): nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk): nedijabetičari bez rizika krvarenja

Utjecaj doza nadroparina na vrijednosti aPTV u četiri skupine s 10 ispitanika (dijabetičari sa i bez rizika krvarenja i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja) tijekom istraživanja nisu pokazale statistički značajne razlike (Tablica 24). Zabilježene su veće vrijednosti aPTV (iznad referentnih) na kraju HD1 i u HD2 u skupinama dijabetičara bez rizika krvarenja i nedijabetičara s rizikom krvarenja (kad doze nadroparina nisu bile značajnije smanjene), no u tom periodu nije uočena povećana sklonost krvarenju.

**Tablica 24.** Razlike u vrijednostima aPTV između četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja (ANOVA, jednokračni)

aPTV	DM (k)	DM (nk)	Ne-DM (k)	Ne-DM (nk)	F	P
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD		
HD1-0 aPTV	32,09±3,99	32,79±4,45	34,56±4,92	31,72±3,13	0,912	0,445
HD1-2 aPTV	40,35±6,31	41,59±4,88	41,72±10,22	39,78±5,95	0,177	0,911
HD1-4 aPTV	36,67±9,79	35,65±5,09	40,23±16,03	34,04±4,87	0,670	0,576
HD2-0 aPTV	35,65±11,79	31,76±3,24	36,47±9,87	33,25±2,84	0,736	0,538
HD2-2 aPTV	37,26±5,46	37,10±3,43	40,50±16,67	36,77±4,00	0,346	0,792
HD2-4 aPTV	33,37±5,40	37,94±14,07	51,18±51,79	33,60±2,25	0,962	0,421
HD3-0 aPTV	31,54±6,19	32,58±4,12	34,79±6,53	31,90±3,22	0,763	0,523
HD3-2 aPTV	36,79±6,01	41,30±14,54	37,74±5,53	36,31±3,08	0,665	0,579
HD3-4 aPTV	31,28±4,92	34,49±5,79	31,62±5,14	33,20±2,46	0,943	0,431
HD4-0 aPTV	32,72±4,58	34,41±3,28	34,71±5,71	34,78±3,31	0,472	0,704
HD4-2 aPTV	36,97±6,95	38,00±6,07	36,17±7,55	36,70±3,78	0,142	0,934
HD4-4 aPTV	32,65±5,88	34,72±5,24	33,69±10,22	36,51±5,57	0,488	0,693

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD; aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; DM (k): dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk): dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k): nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk): nedijabetičari bez rizika krvarenja

#### 4.3.11. Utjecaj doze nadroparina na D-dimere i TAT kompleks u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja

Utjecaj doze nadroparina na vrijednosti D-dimera u četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja, tijekom istraživanja nisu pokazale statistički značajne razlike (Tablica 25). No, u skupini dijabetičara bez rizika krvarenja na kraju svih postupaka HD tijekom istraživanja vrijednosti D-dimera bile su iznad referentnih, što ukazuje na aktualnu trombozu. I u skupini dijabetičara s rizikom krvarenja nađene su povećane vrijednosti D-dimera u HD2 i HD3. Nije uočeno povećano zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka u ovim skupinama u navedenim postupcima HD.

**Tablica 25.** Razlike u vrijednostima D-dimera između četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom perioda istraživanja (ANOVA, jednokračni)

D-dimeri	DM (k)	DM (nk)	Ne-DM (k)	Ne-DM (nk)	F	P
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD		
HD1-0 D-dimeri	183,90±219,67	197,00±201,18	134,80±76,47	89,80±28,33	1,007	0,401
HD1-2 D-dimeri	125,20±65,60	203,50±205,94	133,30±70,46	91,20±36,59	1,676	0,189
HD1-4 D-dimeri	132,20±56,80	203,20±199,68	134,90±75,67	102,70±33,63	1,449	0,245
HD2-0 D-dimeri	126,60±71,06	165,30±117,29	150,70±105,75	116,40±63,61	0,584	0,629
HD2-2 D-dimeri	139,40±72,95	186,20±115,20	156,20±110,76	130,90±63,68	0,682	0,569
HD2-4 D-dimeri	217,20±300,84	207,60±138,67	162,40±110,05	139,10±70,88	0,433	0,731
HD3-0 D-dimeri	160,00±89,34	163,60±127,75	137,90±86,59	71,11±35,55	2,018	0,129
HD3-2 D-dimeri	166,80±102,18	188,80±144,60	141,90±92,14	87,22±39,88	1,690	0,187
HD3-4 D-dimeri	236,40±277,07	201,20±162,42	161,00±87,03	103,67±43,94	1,062	0,378
HD4-0 D-dimeri	199,40±144,53	180,50±133,72	148,90±69,61	73,88±33,65	2,242	0,101
HD4-2 D-dimeri	203,40±122,77	230,20±203,88	164,60±80,96	73,25±30,00	2,410	0,084
HD4-4 D-dimeri	199,20±131,95	228,50±195,66	167,40±84,38	89,38±41,01	1,840	0,158

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD; DM (k): dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk): dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k): nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk): nedijabetičari bez rizika krvarenja



Utjecaj doze nadroparina na vrijednosti TAT kompleksa u četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičara sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja pokazale su statistički značajnu razliku samo na početku HD2 (Tablica 26).

Vrijednosti TAT kompleksa na završetku gotovo svih postupaka HD u svim skupinama (izuzetak je HD1 u dijabetičara i nedijabetičara s rizikom krvarenja) bile su iznad referentnih, što je moguća opasnost od zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa tijekom postupaka HD. No unatoč tomu, nije uočeno povećano zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka u ovim skupinama u navedenim postupcima HD (Tablica 26).

**Tablica 26.** Razlike u vrijednostima TAT kompleksa između četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja (ANOVA, jednokračni)

TAT kompleks	DM (k)	DM (nk)	Ne-DM (k)	Ne-DM (nk)	F	P
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD		
HD1-0 TAT	12,58±29,44	9,18±10,58	21,23±37,90	7,85±10,60	0,573	0,636
HD1-2 TAT	3,34±1,47	3,49±1,43	3,80±2,35	3,57±2,43	0,093	0,964
HD1-4 TAT	4,76±3,54	8,11±6,37	4,60±3,70	9,14±5,18	2,293	0,094
HD2-0 TAT	2,30±1,22	6,86±4,09	2,68±1,59	3,89±2,17	6,720	<b>0,001*</b>
HD2-2 TAT	4,76±4,23	5,53±3,33	3,61±1,84	8,01±10,43	0,986	0,410
HD2-4 TAT	20,25±32,51	18,12±17,19	8,14±6,98	20,29±27,19	0,629	0,601
HD3-0 TAT	6,00±9,61	12,99±19,64	3,42±1,85	12,65±28,35	0,734	0,539
HD3-2 TAT	4,87±3,38	5,24±2,47	5,66±5,66	4,56±3,17	0,143	0,934
HD3-4 TAT	15,62±25,84	16,58±19,53	23,98±33,40	13,23±12,97	0,352	0,788
HD4-0 TAT	13,88±27,38	4,59±3,82	2,61±1,48	2,94±2,06	1,357	0,272
HD4-2 TAT	24,17±38,11	5,86±2,97	5,01±4,33	4,16±2,80	2,290	0,096
HD4-4 TAT	11,09±7,47	19,17±21,87	17,92±18,37	6,65±4,92	1,326	0,282

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD -0: pokazatelji na početku HD; HD -2: pokazatelji nakon 2 h HD; HD -4: pokazatelji nakon završetka postupka HD; TAT: trombin-antitrombin III kompleks; DM (k): dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk): dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k): nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk): nedijabetičari bez rizika krvarenja

#### **4.4. UTJECAJ DOZE NADROPARINA NA KLINIČKE POKAZATELJE TIJEKOM ISTRAŽIVANJA**

Tijekom smanjivanja doza nadroparina praćeni su klinički pokazatelji: vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD, zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka, i krvarenja neposredno nakon i između postupaka HD.

##### **4.4.1. Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u svih ispitanika**

Tijekom ovog istraživanja u svih ispitanika uočeno je kraće vrijeme zaustavljanja krvarenja iznad arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD uz manje doze nadroparina u HD3, no bez statistički značajne razlike (Tablica 14).

##### **4.4.2. Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja**

Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD između skupina ispitanika s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20), i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) tijekom istraživanja prikazane su na Tablicama 27 i 28.

Ispitanici s rizikom krvarenja naprama onih bez rizika krvarenja, imali su statistički značajno dulje vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD samo u HD3 (s najmanjim dozama nadroparina). I u ostalim postupcima HD uočeno je dulje vrijeme zaustavljanja krvarenja u ispitanika s rizikom krvarenja, ali bez statistički značajne razlike. Zaključak je da vrijeme zaustavljanja krvarenja iz krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD nije dobar predskazatelj rizika krvarenja u obje skupine ispitanika, kao i da doze nadroparina nisu imale utjecaj na vrijeme zaustavljanja krvarenja.

Najdulje vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD zabilježeno je u 3 žene (ispitanice s rizikom krvarenja): 2 žene su imale AV graft (1165 sek. i 1010 sek.) (jedna je primala varfarin), a jedna AV fistulu uz terapiju acetilsalicilnom kiselinom (1160 sek.). Mogući uzrok produljenog vremena krvarenja je sporije stvaranje ugruška u AV graftu.

**Tablica 27.** Razlike u vremenu zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD između skupina ispitanika s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) (Studentov *t* test za neovisne uzorke, jednokračni). Značajne razlike su označene.

Vrijeme krvarenja iz arterijskog dijela (s)	Ispitanici s rizikom krvarenja (n = 20)		Ispitanici bez rizika krvarenja (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
<b>HD1 Krv A (s)</b>	308,31±	218,30	323,20±	276,06	0,434
<b>HD2 Krv A (s)</b>	240,69±	142,47	214,47±	81,55	0,269
<b>HD3 Krv A (s)</b>	251,88±	253,08	168,54±	59,54	0,129
<b>HD4 Krv A (s)</b>	259,00±	221,85	210,00±	90,14	0,231

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; Krv A (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD

**Tablica 28.** Razlike u vremenu zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD između 2 skupine: ispitanici s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) (Studentov *t* test za neovisne uzorke, jednokračni). Značajne razlike su označene.

Vrijeme krvarenja iz venskog dijela (s)	Ispitanici s rizikom krvarenja (n = 20)		Ispitanici bez rizika krvarenja (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
<b>HD1 Krv V (s)</b>	213,06±	121,48	196,47±	115,88	0,350
<b>HD2 Krv V (s)</b>	220,13±	134,69	184,47±	101,95	0,208
<b>HD3 Krv V (s)</b>	233,25±	137,05	148,31±	74,93	<b>0,028*</b>
<b>HD4 Krv V (s)</b>	256,69±	267,48	194,08±	86,72	0,213

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; Krv V (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD

#### 4.4.3. Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara

Razlika u vremenu zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) tijekom istraživanja nije bilo (Tablica 29).

Zabilježeno je statistički značajno dulje vrijeme zaustavljanja krvarenja u nedijabetičara iz venskog dijela krvožilnog pristupa samo u HD3 uz najveću dozu nadroparina (Tablica 30).

Zaključak je da vrijeme zaustavljanja krvarenja iz krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD nije dobar predskazatelj rizika krvarenja u obje skupine naših ispitanika, kao i da doza nadroparina nema veliki utjecaj na ovaj klinički pokazatelj.

**Tablica 29.** Razlike u vremenu zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD između skupina ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) (Studentov *t* test za neovisne uzorke, jednokračni). Značajne razlike su označene.

Vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela (s)	Dijabetičari (n = 20)		Nedijabetičari (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1 Krv A (s)	345,87±	287,90	287,06±	199,38	0,256
HD2 Krv A (s)	220,47±	120,27	235,06±	115,11	0,366
HD3 Krv A (s)	165,27±	63,80	267,29±	266,13	0,081
HD4 Krv A (s)	209,13±	74,08	266,93±	240,51	0,192

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; Krv A (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD

Razlika u vremenu zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa između ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) nađena je samo na kraju istraživanja (Tablica 30). Dulje vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa (ali bez statistički značajne razlike) nađeno je u HD1 i HD2 u ispitanika dijabetičara, dok je u nedijabetičara nađeno dulje vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa u HD3 (bez statistički značajne razlike).

**Tablica 30.** Razlike u vremenu zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD između skupina ispitanika dijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) i nedijabetičara (10 s rizikom krvarenja i 10 bez rizika krvarenja, ukupno 20) (Studentov *t* test za neovisne uzorke, jednokračni). Značajne razlike su označene.

Vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela (s)	Dijabetičari (n = 20)		Nedijabetičari (n = 20)		p
	X±SD		X±SD		
HD1 Krv V (s)	224,27±	137,80	187,00±	94,84	0,193
HD2 Krv V (s)	223,93±	123,03	183,13±	116,24	0,175
HD3 Krv V (s)	161,00±	65,98	231,79±	152,82	0,057
HD4 Krv V (s)	162,73±	74,29	299,21±	274,48	<b>0,037*</b>

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; Krv V (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD

#### **4.4.4. Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja**

Razlike u vremenu zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD između ove četiri skupine s 10 ispitanika (dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja) tijekom istraživanja prikazane su na Tablicama 31 i 32.

Zaključak je da su nedijabetičari s rizikom krvarenja imali najdulje vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog i venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD tijekom čitavog istraživanja unatoč smanjenju doza nadroparina.

#### **4.4.5. Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja**

Uočeno je da je smanjenje doze nadroparina imalo utjecaj na skraćenje vremena zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama dijabetičara sa i bez rizika krvarenja i nedijabetičara bez rizika krvarenja, dok u skupini nedijabetičara s rizikom krvarenja utjecaja nije bilo (Tablica 31).

#### **4.4.6. Utjecaj doze nadroparina na vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja**

Vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD značajno se razlikovalo između 4 skupine samo u HD3: najdulje vrijeme zaustavljanja krvarenja zabilježeno je u nedijabetičara s rizikom krvarenja (s najvećom dozom nadroparina), a najkraće u nedijabetičara bez rizika krvarenja (Tablica 32).

Smanjenje doze nadroparina imalo je utjecaj na skraćenje vremena zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD u skupinama dijabetičara sa i bez rizika krvarenja i nedijabetičara bez rizika krvarenja, dok u skupini nedijabetičara s rizikom krvarenja utjecaja nije bilo (Tablica 32).

**Tablica 31.** Razlike u vremenu zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD između četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja (ANOVA, jednokračni)

Vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela (s)	DM (k)	DM (nk)	Ne-DM (k)	Ne-DM (nk)	F	P
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD		
<b>HD1 Krv A (s)</b>	270,13±192,90	432,43±365,51	346,50±248,14	227,63±124,64	1,021	0,399
<b>HD2 Krv A (s)</b>	217,38±136,46	224,00±109,55	264,00±153,73	206,13±53,33	0,353	0,787
<b>HD3 Krv A (s)</b>	156,63±64,77	175,14±66,27	347,13±335,13	160,83±55,72	1,901	0,155
<b>HD4 Krv A (s)</b>	171,38±30,92	252,29±87,27	346,63±294,90	160,67±70,26	2,032	0,135

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; Krv A (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD; DM (k): dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk): dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k): nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk): nedijabetičari bez rizika krvarenja

**Tablica 32.** Razlike u vremenu zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD između četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja (ANOVA, jednokračni)

Vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela (s)	DM (k)	DM (nk)	Ne-DM (k)	Ne-DM (nk)	F	P
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD		
<b>HD1 Krv V (s)</b>	221,00±152,38	228,00±131,09	205,13±90,88	168,88±101,31	0,369	0,776
<b>HD2 Krv V (s)</b>	216,00±132,42	233,00±121,16	224,25±145,95	142,00±61,54	0,956	0,428
<b>HD3 Krv V (s)</b>	164,63±78,19	156,86±54,66	301,88±152,87	138,33±98,32	3,919	<b>0,020*</b>
<b>HD4 Krv V (s)</b>	134,63±31,51	194,86±97,28	378,75±343,90	193,17±81,81	2,401	0,092

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; Krv V (s): vrijeme zaustavljanja krvarenja iz venskog dijela krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD; DM (k): dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk): dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k): nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk): nedijabetičari bez rizika krvarenja

#### **4.4.7. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka tijekom i nakon završetka postupka HD**

Za vrijeme istraživanja praćeno je zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka tijekom i nakon završetka postupka HD.

#### **4.4.8. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka tijekom i nakon završetka postupka HD u svih ispitanika**

Tijekom provođenja ovog 12-tjednog istraživanja u svih ispitanika nije zabilježeno značajnije zgrušavanje dijalizatora tijekom i nakon završetka postupka HD koje bi zahtijevalo zamjenu istih ili ranije prekidanje postupka HD. Zgrušavanje dijalizatora 1. stupnja na kraju postupka HD uočava se u 35 % (na početku istraživanja) do 50 % ispitanika (na kraju istraživanja). Stupanj 2. zabilježen je samo u HD3 u 10 % ispitanika (Tablica 33).

#### **4.4.9. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja**

Nakon završetka svih postupaka HD pojedinačno su promatrani svi dijelovi izvantjelesnog krvotoka odvojeno: dijalizatori, arterijske i venske kapaljke i linije.

#### **4.4.10. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje dijalizatora nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja**

Tijekom HD3 (uz najveću dozu nadroparina) u ispitanika s rizikom krvarenja nađeno je zgrušavanje dijalizatora 1. stupnja u 7 ispitanika, 2. stupnja u 4 ispitanika, dok je među ispitanicima bez rizika krvarenja nađen 1. stupanj u 11 ispitanika. Stupanj 2. zgrušavanja nije zabilježen (HD3:  $\chi$  kvadrat test = 4,701;  $p = 0,048$ ).

Zgrušavanje dijalizatora u HD3 u obje skupine (kad je doza nadroparina tijekom istraživanja bila najmanja) prikazano je na Slici 3.

U ispitanika s rizikom krvarenja zgrušavanje dijalizatora 1. stupnja uočava se u 7,5 % (na početku istraživanja) do 27,5 % (na kraju istraživanja). Stupanj 2. zabilježen je samo u HD3 u 10 % ispitanika bez rizika krvarenja. U ispitanika s rizikom krvarenja uočava se nešto veći

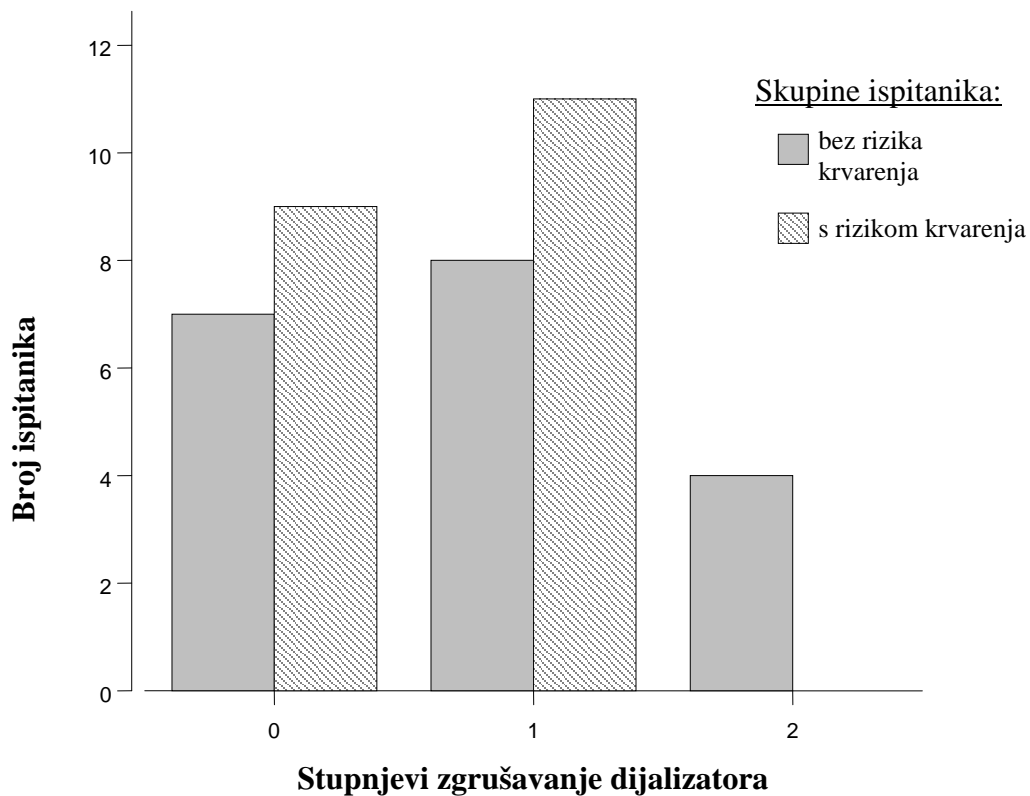


postotak zgrušavanja dijalizatora 1. stupnja u HD3 i HD4 (uz manje doze nadroparina) (Tablica 33).

**Tablica 33.** Razlike u zgrušavanju dijalizatora nakon završetka postupka HD između ispitanika s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) tijekom istraživanja (n = broj i %)

Skupina	Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD1: n (%)		Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD2: n (%)		Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD3: n (%)		Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD4: n (%)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Ispitanici s rizikom krvarenja	3 (7,5)	0	9 (22,5)	0	11(27,5)	0	11 (27,5)	0
Ispitanici bez rizika krvarenja	11(27,5)	0	10 (25)	0	8 (20)	4(10)	8 (20)	0
<b>UKUPNO</b>	<b>14 (35)</b>	<b>0</b>	<b>19 (47,5)</b>	<b>0</b>	<b>19 (47,5)</b>	<b>4 (10)</b>	<b>20 (50)</b>	<b>0</b>

**Legenda:** HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; stupanj zgrušavanja dijalizatora nakon završetka postupka HD: 0 = dijalizator čist ili samo nekoliko crvenih kapilara, 1 = dijalizator bijel s 2 – 3 crvene skupine kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, 2 = 1/3 kapilara crvena, vidljive skupine bijelih kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, 3 = 1/3 do 1/2 kapilara crvena, svega nekoliko bijelih kapilara, 4 = zgrušan čitav dijalizator; n, broj ispitanika



**Slika 3.** Zgrušavanje dijalizatora nakon završetka HD3 u bolesnika sa i bez rizika krvarenja

**Legenda:** stupanj zgrušavanja dijalizatora nakon završetka postupka HD: 0 = djalizator čist ili samo nekoliko crvenih kapilara, 1 = dijalizator bijel s 2 – 3 crvene skupine kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, 2 = 1/3 kapilara crvena, vidljive skupine bijelih kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, 3 = 1/3 do 1/2 kapilara crvena, svega nekoliko bijelih kapilara, 4 = zgrušan čitav dijalizator

#### 4.4.11. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD u ispitanika sa i bez rizika krvarenja

Zgrušavanje arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD u ispitanika sa i bez rizika krvarenja prikazano je u Tablici 34.

Tijekom istraživanja u ispitanika s rizikom krvarenja zabilježen je 1. stupanj zgrušavanja arterijske kapaljke u 5 % (HD1 i HD4) do 22,5 % (HD3). U ispitanika bez rizika krvarenja 1. stupanj zabilježen je u 12,5 % (HD3) do 17,5 % (HD2). Stupanj 2. zgrušavanja arterijske kapaljke zabilježen je samo u HD3 u ispitanika bez rizika krvarenja (Tablica 34).

**Tablica 34.** Razlike u zgrušavanju arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD između ispitanika s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) tijekom istraživanja (n = broj i %)

Skupina	Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD1: n (%)		Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD2: n (%)		Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD3: n (%)		Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD4: n (%)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Ispitanici s rizikom krvarenja	2 (5)	0	5 (12,5)	0	9 (22,5)	0	2 (5)	0
Ispitanici bez rizika krvarenja	6 (15)	0	7 (17,5)	0	5 (12,5)	2 (5%)	6 (15)	0
<b>UKUPNO</b>	<b>8 (20)</b>	<b>0</b>	<b>12 (30)</b>	<b>0</b>	<b>14 (35)</b>	<b>2 (5%)</b>	<b>8 (20)</b>	<b>0</b>

**Legenda:** HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; stupanj zgrušavanja arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD: 0 = bez zgrušavanja, 1 = diskretni ugrušci 0,5 x 1 cm ili u obliku prstena debljine do 0,5 cm, 2 = ugrušci mali 0,5 x 1 cm do ugruška koji zauzima 1/3 volumena, 3 = ugrušak veći od 1/3 a manji od 2/3 volumena, 4 = zgrušan čitav sistem; n, broj ispitanika

#### 4.4.12. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje venske kapaljke nakon završetka postupka HD u ispitanika sa i bez rizika krvarenja

Zgrušavanje venske kapaljke 1. stupnja u ispitanika bez rizika krvarenja zabilježeno je tijekom čitavog istraživanja od 7,5 % (HD1) do 12,5 % (uz najveće doze nadroparina u HD3). U ispitanika s rizikom krvarenja zgrušavanje venske kapaljke najizraženije je bilo u HD3 (uz najmanje doze nadroparina), a najmanje u HD4 (5 %) (Tablica 35).

**Tablica 35.** Razlike u zgrušavanju venske kapaljke nakon završetka postupka HD između ispitanika s rizikom krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) i bez rizika krvarenja (10 dijabetičara i 10 nedijabetičara, ukupno 20) tijekom istraživanja (n = broj i %)

Skupina	Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD1: n (%)		Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD2: n (%)		Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD3: n (%)			Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD4: n (%)	
	1	2	1	2	1	2	3	1	2
Ispitanici s rizikom krvarenja	0	0	4 (10)	0	9 (22,5)	0	0	2 (5)	0
Ispitanici bez rizika krvarenja	3 (7,5)	0	7 (17,5)	0	5 (12,5)	2 (5)	1 (2,5)	2 (5)	0
<b>UKUPNO</b>	<b>3 (7,5)</b>	<b>0</b>	<b>11 (27,5)</b>	<b>0</b>	<b>14 (35)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>1 (2,5)</b>	<b>4 (10)</b>	<b>0</b>

**Legenda:** HD1: HD na početku studije; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; stupanj zgrušavanja venske kapaljke nakon završetka postupka HD: 0 = bez zgrušavanja, 1 = diskretni ugrušci 0,5 x 1 cm ili u obliku prstena debljine do 0,5 cm, 2 = ugrušci mali 0,5 x 1 cm do ugruška koji zauzima 1/3 volumena, 3 = ugrušak veći od 1/3 a manji od 2/3 volumena, 4 = zgrušan čitav sistem; n, broj ispitanika

#### 4.4.13. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje dijalizatora nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara

Razlike u zgrušavanju dijalizatora nakon završetka postupka HD u ispitanika dijabetičara i nedijabetičara prikazane su u Tablici 36.

**Tablica 36.** Razlike u zgrušavanju dijalizatora nakon završetka postupka HD između ispitanika dijabetičara (ukupno 20 ispitanika) i nedijabetičara (ukupno 20 ispitanika) tijekom istraživanja (n = broj i %)

Skupina	Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD1: n (%)		Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD2: n (%)		Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD3: n (%)		Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD4: n (%)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
<b>DM</b>	6 (15)	0	10 (25)	0	11 (27,5)	2 (5)	10 (25)	0
<b>Ne-DM</b>	8 (20)	0	9 (22,5)	0	8 (25)	2 (5)	10 (25)	0
<b>UKUPNO</b>	<b>14 (35)</b>	<b>0</b>	<b>19 (47,5)</b>	<b>0</b>	<b>19 (47,5)</b>	<b>4 (10)</b>	<b>20 (50)</b>	<b>0</b>

**Legenda:** HD1:HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; stupanj zgrušavanja dijalizatora nakon završetka postupka HD: 0 = dijalizator čist ili samo nekoliko crvenih kapilara, 1 = dijalizator bijel s 2 – 3 crvene skupine kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, 2 = 1/3 kapilara crvena, vidljive skupine bijelih kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, 3 = 1/3 do 1/2 kapilara crvena, svega nekoliko bijelih kapilara, 4 = zgrušan čitav dijalizator, DM, dijabetičari; Ne-DM, nedijabetičari; n, broj ispitanika

U skupinama dijabetičara i nedijabetičara uočava se porast 1. stupnja zgrušavanja dijalizatora uz smanjivanje doze nadroparina (HD2, HD3 i HD4).

#### 4.4.14. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara

Razlike u zgrušavanju arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD u ispitanika dijabetičara i nedijabetičara prikazane su u Tablici 37.

**Tablica 37.** Razlike u zgrušavanju arterijskih kapaljki nakon završetka postupka HD između ispitanika dijabetičara (ukupno 20 ispitanika) i nedijabetičara (ukupno 20 ispitanika) tijekom istraživanja (n = broj i %)

Skupina	Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD1: n (%)		Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD2: n (%)		Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD3: n (%)		Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD4: n (%)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
<b>DM</b>	5 (12,5)	0	5 (12,5)	0	9 (22,5)	2 (5)	4 (10)	0
<b>Ne-DM</b>	3 (7,5)	0	7 (17,5)	0	5 (12,5)	0	4 (10)	0
<b>UKUPNO</b>	<b>8 (20)</b>	<b>0</b>	<b>12 (30)</b>	<b>0</b>	<b>14 (35)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>8 (20)</b>	<b>0</b>

**Legenda:** HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; stupanj zgrušavanja arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD: 0 = bez zgrušavanja, 1 = diskretni ugrušci 0,5 x 1 cm ili u obliku prstena debljine do 0,5 cm, 2 = ugrušci mali 0,5 x 1 cm do ugruška koji zauzima 1/3 volumena, 3 = ugrušak veći od 1/3 a manji od 2/3 volumena, 4 = zgrušan čitav sistem; DM, dijabetičari; Ne-DM, nedijabetičari; n, broj ispitanika

U skupini dijabetičara zabilježen je porast zgrušavanja arterijske kapaljke 1. stupnja u HD3 (uz najmanje doze nadroparina).

#### 4.4.15. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje venske kapaljke nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara

Razlike u zgrušavanju venske kapaljke nakon završetka postupka HD u ispitanika dijabetičara i nedijabetičara prikazane su u Tablici 38.

**Tablica 38.** Razlike u zgrušavanju venske kapaljke nakon završetka postupka HD između ispitanika dijabetičara (ukupno 20 ispitanika) i nedijabetičara (ukupno 20 ispitanika) tijekom istraživanja n = broj i %)

Skupina	Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD1: n (%)		Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD2: n (%)		Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD3: n (%)			Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD4: n (%)	
	1	2	1	2	1	2	3	1	2
<b>DM</b>	1 (2,5)	0	5 (12,5)	0	7 (17,5)	2 (5)	1 (2,5)	1 (2,5)	0
<b>Ne-DM</b>	2 (5)	0	6 (15)	0	7 (17,5)	0	0	3 (7,5)	0
<b>UKUPNO</b>	<b>3 (7,5)</b>	<b>0</b>	<b>11 (27,5)</b>	<b>0</b>	<b>14 (35)</b>	<b>2(5)</b>	<b>1 (2,5)</b>	<b>4 (10)</b>	<b>0</b>

**Legenda:** HD1: HD na početku studije; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; stupanj zgrušavanja venske kapaljke nakon završetka postupka HD: 0 = bez zgrušavanja, 1 = diskretni ugrušci 0,5 x 1 cm ili u obliku prstena debljine do 0,5 cm, 2 = ugrušci mali 0,5 x 1 cm do ugruška koji zauzima 1/3 volumena, 3 = ugrušak veći od 1/3 a manji od 2/3 volumena, 4 = zgrušan čitav sistem; DM, dijabetičari; Ne-DM, nedijabetičari; n, broj ispitanika

U obje skupine ispitanika (dijabetičari i nedijabetičari) zabilježen je porast 1. stupnja zgrušavanja venske kapaljke u HD2 i HD3, dok je zgrušavanje bilo slično na početku i kraju istraživanja, unatoč razlici u dozama nadroparina.

#### 4.4.16. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka nakon završetka postupka HD u ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja

Tijekom ovog 12-tjednog istraživanja promatrano je zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka nakon završetka postupka HD u ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja.

#### 4.4.17. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje dijalizatora nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja

Zgrušavanje dijalizatora nakon završetka postupka HD u ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja prikazano je u Tablici 39.

**Tablica 39.** Razlike u zgrušavanju dijalizatora nakon završetka postupka HD između četiri skupine sa 10 ispitanika (n = broj i %): dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja

Skupina	Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD1: n (%)		Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD2: n (%)		Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD3: n (%)		Stupanj zgrušavanja dijalizatora u HD4: n (%)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
DM (k)	1 (2,5)	0	7 (17,5)	0	6 (15)	0	5 (12,5)	0
DM (nk)	5 (12,5)	0	3 (7,5)	0	5 (12,5)	2 (5)	5 (12,5)	0
Ne-DM (k)	2 (5)	0	2 (5)	0	5 (12,5)	0	7 (17,5)	0
Ne-DM (nk)	6 (15)	0	7 (17,5)	0	3 (7,5)	2 (5)	3 (7,5)	0
<b>UKUPNO</b>	<b>14 (35)</b>	<b>0</b>	<b>19 (47,5)</b>	<b>0</b>	<b>19 (47,5)</b>	<b>4 (10)</b>	<b>20 (50)</b>	<b>0</b>

**Legenda:** HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; stupanj zgrušavanja dijalizatora nakon završetka postupka HD: 0 = dijalizator čist ili samo nekoliko crvenih kapilara, 1 = dijalizator bijel s 2 – 3 crvene skupine kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, 2 = 1/3 kapilara crvena, vidljive skupine bijelih kapilara, ugrušci na ulazu i izlazu dijalizatora, 3 = 1/3 do 1/2 kapilara crvena, svega nekoliko bijelih kapilara, 4 = zgrušan čitav dijalizator; DM (k), dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk), dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k), nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk), nedijabetičari bez rizika krvarenja; n, broj ispitanika

Porast 1. stupnja zgrušavanja dijalizatora uz smanjivanje doze nadroparina uočava se u dijabetičara sa i bez rizika krvarenja, te nedijabetičara s rizikom krvarenja.



#### 4.4.18. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja

Tijekom 12-tjednog istraživanja uz smanjenje doze nadroparina nije uočeno značajnije povećanje zgrušavanja arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD (Tablica 40).

**Tablica 40.** Razlike u zgrušavanju arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD između četiri skupine s 10 ispitanika (n = broj i %): dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja

Skupina	Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD1: n (%)		Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD2: n (%)		Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD3: n (%)		Stupanj zgrušavanja art. kapaljke u HD4: n (%)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
DM (k)	2 (5)	0	2 (5)	0	6 (15)	0	0	0
DM (nk)	3 (7,5)	0	3 (7,5)	0	3 (7,5)	2 (5)	4 (10)	0
Ne-DM (k)	0	0	3 (7,5)	0	3 (7,5)	0	2 (5)	0
Ne-DM (nk)	3 (7,5)	0	4 (10)	0	2 (5)	0	2 (5)	0
<b>UKUPNO</b>	<b>8 (20)</b>	<b>0</b>	<b>12 (30)</b>	<b>0</b>	<b>14 (35)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>8 (20)</b>	<b>0</b>

**Legenda:** HD1: HD na početku istraživanja; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; stupanj zgrušavanja arterijske kapaljke nakon završetka postupka HD: 0 = bez zgrušavanja, 1 = diskretni ugrušci 0,5 x 1 cm ili u obliku prstena debljine do 0,5 cm, 2 = ugrušci mali 0,5 x 1 cm do ugruška koji zauzima 1/3 volumena, 3 = ugrušak veći od 1/3 a manji od 2/3 volumena, 4 = zgrušan čitav sistem; DM (k), dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk), dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k), nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk), nedijabetičari bez rizika krvarenja; n, broj ispitanika

#### 4.4.19. Utjecaj doze nadroparina na zgrušavanje venske kapaljke nakon završetka postupka HD u skupinama ispitanika dijabetičara i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja

Tijekom istraživanja, uz smanjivanje doza nadroparina, uočava se porast zgrušavanja venske kapaljke nakon završetka postupka HD2 i HD3 (stupanj 1.) u ispitanika dijabetičara i nedijabetičara s rizikom krvarenja (Tablica 41).

**Tablica 41.** Razlike u zgrušavanju venske kapaljke nakon završetka postupka HD između četiri skupine s 10 ispitanika (n = broj i %): dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja

Skupina	Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD1: n (%)		Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD2: n (%)		Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD3: n (%)			Stupanj zgrušavanja ven. kapaljke u HD4: n (%)	
	1	2	1	2	1	2	3	1	2
DM (k)	0	0	3 (7,5)	0	5 (12,5)	0	0	0	0
DM (nk)	1 (2,5)	0	2 (5)	0	2 (5)	2 (5)	1 (2,5)	1 (2,5)	0
Ne-DM (k)	0	0	1 (2,5)	0	4 (10)	0	0	2 (5)	0
Ne-DM (nk)	2 (5)	0	5 (12,5)	0	3 (7,5)	0	0	1 (2,5)	0
<b>UKUPNO</b>	<b>3 (7,5)</b>	<b>0</b>	<b>11 (27,5)</b>	<b>0</b>	<b>14 (35)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>1 (2,5)</b>	<b>4 (10)</b>	<b>0</b>

**Legenda:** HD1:HD na početku studije; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; stupanj zgrušavanja venske kapaljke nakon završetka postupka HD: 0 = bez zgrušavanja, 1 = diskretni ugrušci 0,5 x 1 cm ili u obliku prstena debljine do 0,5 cm, 2 = ugrušci mali 0,5 x 1 cm do ugruška koji zauzima 1/3 volumena, 3 = ugrušak veći od 1/3 a manji od 2/3 volumena, 4 = zgrušan čitav sistem; DM (k), dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk), dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k), nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk), nedijabetičari bez rizika krvarenja; n, broj ispitanika

#### 4.4.20. Utjecaj doze nadroparina na "velika" i "mala" krvarenja u svih ispitanika

Tijekom istraživanja zabilježena je jedna epizoda "velikog" i sedam epizoda "malih" krvarenja. "Veliko" krvarenje (gastrointestinalno, koje je zahtijevalo hospitalizaciju i transfuzije koncentrata eritrocita) zabilježeno je tijekom posljednja 4 tjedna istraživanja u ispitanice, dijabetičarke, s poznatim rizikom krvarenja, pri dozi nadroparina od 55 IJ/kg/HD. Ostala "mala" krvarenja (epistaksa, hematurija, supkonjunktivalno krvarenje) nisu zahtijevala hospitalizaciju ili transfuzije koncentrata eritrocita.

#### 4.4.21. Utjecaj doze nadroparina na doze eritropoietina u svih ispitanika

Doze EPO u svih ispitanika tijekom istraživanja smanjivale su se uz smanjivanje doza nadroparina: doza EPO u HD1 bila je 6281,25±4065,86 IJ/tjedno, u HD2: 6500,00±4885,79

IJ/tjedno, u HD3: 5781,25±4470,22 IJ/tjedno i u HD4: 5812,50±4043,61 IJ/tjedno, no bez statistički značajne razlike (p = 0,430).

Doze EPO u svih ispitanika tijekom istraživanja bile su značajno povezane s promjenom doze nadroparina: što je doza EPO bila veća to je promjena doze nadroparina bila veća (delta nadroparin) (Tablica 42).

**Tablica 42.** Korelacije između doza nadroparina na početku i kraju istraživanja, promjene doza i doze eritropoietina (Pearsonov test korelacije, jednokračne značajnosti)

Eritropoietin	HD1 nadroparin		HD4 nadroparin		Delta nadroparin	
	r	p	r	p	r	p
HD1 EPO	<b>0,298</b>	<b>0,041*</b>	-0,020	0,456	<b>0,419</b>	<b>0,007*</b>
HD2 EPO	<b>0,341</b>	<b>0,023*</b>	-0,078	0,330	<b>0,511</b>	<b>0,001*</b>
HD3 EPO	<b>0,484</b>	<b>0,002*</b>	0,100	0,284	<b>0,453</b>	<b>0,003*</b>
HD4 EPO	<b>0,417</b>	<b>0,006*</b>	0,158	0,179	<b>0,321</b>	<b>0,028*</b>

**Legenda:** r: Pearsonov koeficijent korelacije, p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku studije; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; EPO: eritropoietin.

Model linearne regresije (ulazni model) pokazuje koje su varijable imale utjecaj na promjenu doze nadroparina (razlika između početne i posljednje doze). U ovaj model bile su uključene varijable s početka istraživanja (determinantne varijable) i pokazale su bivarijantno značajne korelacije s promjenom doze i drugim varijablama: doza EPO, eritrociti, TAT, HDL kolesterol i anti-Xa na kraju HD1 (Tablica 43).

**Tablica 43.** Promjena doze nadroparina: model linearne regresije (ulazni model)

	Standardizirani koeficijent beta ( $\beta$ )	t	p
HD1 EPO (IJ/tjedan)	0,341	1,815	0,080
HD1 Er	-0,037	-0,200	0,843
HD1-4 TAT	-0,367	-2,511	<b>0,018*</b>
HD1 HDL	0,217	1,514	0,141
HD1-4 anti-Xa	0,210	1,481	0,150

**Legenda:**  $\beta$ : standardizirani koeficijent beta; p: značajnost; \*: p <0,05; HD 1: HD na početku studije; HD -4: pokazatelj nakon završetka postupka HD; TAT: trombin-antitrombin III kompleks; Er: eritrociti; HDL: lipoproteini visoke gustoće; EPO: eritropoietin

#### 4.4.22. Utjecaj doze nadroparina na doze eritropoietina u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja

Statistički značajne razlike u dozama EPO između ispitanika s rizikom krvarenja i bez rizika krvarenja nisu nađene. Tijekom istraživanja srednja doza EPO smanjivala se u ispitanika s rizikom krvarenja, dok se u ispitanika bez rizika krvarenja doza EPO povećavala (Tablica 44).

**Tablica 44.** Razlike u dozama eritropoietina između ispitanika s rizikom krvarenja (n = 20) i bez rizika krvarenja (n = 20). Studentov t test za neovisne uzorke (jednokračni). Značajne razlike su označene.

Doze eritropoietina	Ispitanici s rizikom krvarenja	Ispitanici bez rizika krvarenja	p
	X±SD	X±SD	
HD1 EPO (IJ/tjedno)	6400± 4272,3	4550± 4043,4	0,168
HD2 EPO (IJ/tjedno)	6300± 5027,3	4850± 4545,4	0,345
HD3 EPO (IJ/tjedno)	5850± 4782,4	5250± 5159,3	0,709
HD4 EPO (IJ/tjedno)	5050± 4260,9	4850± 5070,8	0,893

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku studije; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; EPO: eritropoietin

U ispitanika bez rizika krvarenja doza EPO u HD4 bila je povezana s dozom nadroparina u HD1 i HD4: što je doza EPO bila veća u HD4, to je doza nadroparina bila veća i u HD1 i u HD4 (Tablica 45).

**Tablica 45.** Odnos doza nadroparina na početku i kraju istraživanja, promjene doze nadroparina i EPO (bolesnici sa i bez rizika krvarenja, n = 20) (Pearsonov test korelacije, jednokračne značajnosti su naglašene)

Eritropoietin	HD1 nadroparin		HD4 nadroparin		Delta-nadroparin	
	r	p	r	p	r	p
HD1 EPO (k)	0,119	0,309	0,127	0,296	0,026	0,456
HD4 EPO (k)	<b>0,576</b>	<b>0,004</b>	<b>0,538</b>	<b>0,007</b>	0,271	0,124
HD1 EPO (nk)	0,179	0,226	0,043	0,428	0,309	0,093
HD4 EPO (nk)	0,075	0,377	-0,136	0,283	<b>0,403</b>	<b>0,039*</b>

**Legenda:** r: Pearsonov koeficijent korelacije; p: značajnost; \*: p <0,05; HD1: HD na početku studije; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; HD1 EPO (k), doza EPO u HD1 (ispitanici s rizikom krvarenja); HD4 EPO (k), doza EPO u HD4 (ispitanici s rizikom krvarenja); HD1 EPO (nk), doza EPO u HD1 (ispitanici bez rizika krvarenja); HD4 EPO (nk), doza EPO u HD4 (ispitanici bez rizika krvarenja)

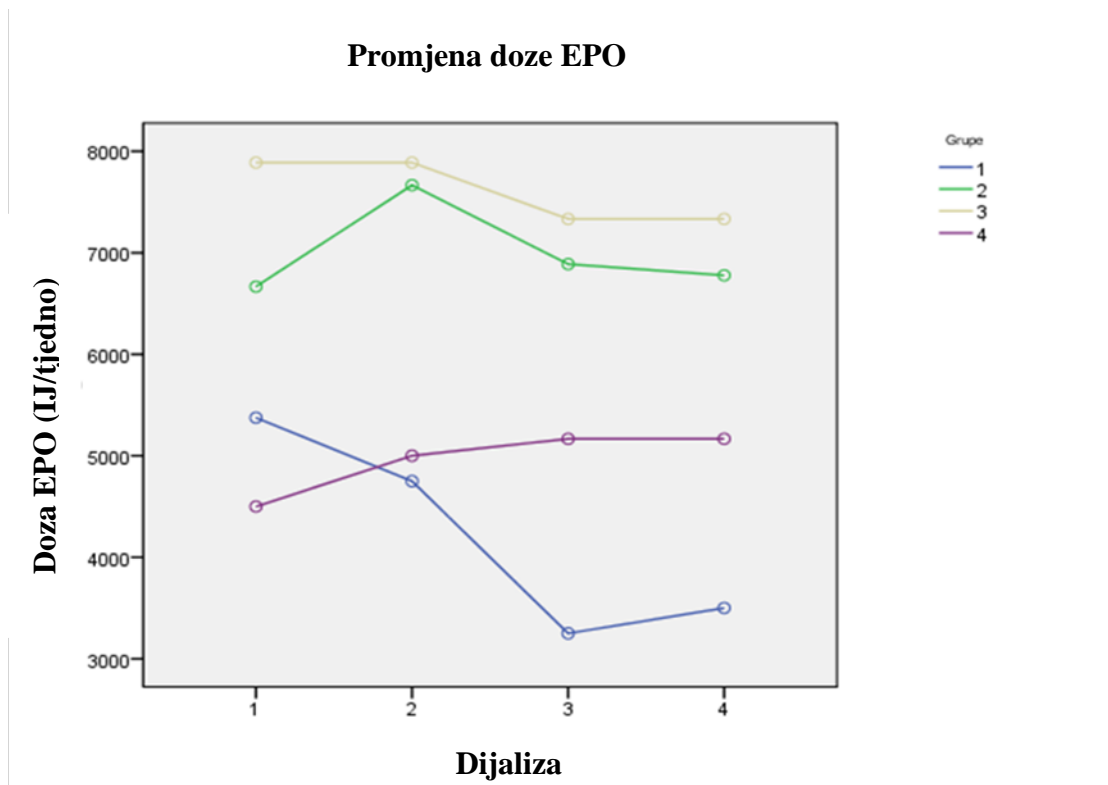
#### 4.4.23. Utjecaj doze nadroparina na doze eritropoietina u skupinama ispitanika dijabetičara sa i bez rizika krvarenja i nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja

Razlike u dozama EPO između četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja prikazane su u Tablici 46. Statistički značajna razlika između doza EPO tijekom istraživanja nađena je samo u dijabetičara s rizikom krvarenja: doza EPO smanjivala se uz smanjivanje doza nadroparina. U nedijabetičara bez rizika krvarenja doza nadroparina povećavala se tijekom istraživanja, no bez statistički značajne razlike (Tablica 46).

**Tablica 46.** Razlike u dozama eritropoietina između četiri skupine s 10 ispitanika: dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja tijekom istraživanja (Friedmanov test). Značajne razlike su označene.

Grupa	HD1 EPO (IJ/tjedno)	HD2 EPO (IJ/tjedno)	HD3 EPO (IJ/tjedno)	HD4 EPO (IJ/tjedno)	$\chi$ kvadrat	p
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD		
DM (k)	5375,00±3502,55	4750,00±3654,74	3250,00±1752,55	3500,00±2000,00	9,977	<b>0,019*</b>
DM (nk)	6666,67±4242,64	7666,67±5830,95	6888,89±6233,86	6777,78±5044,24	1,172	0,760
Ne-DM (k)	7888,89±4859,12	7888,89±5254,62	4147,29±4123,10	7333,33±4795,83	0,792	0,851
Ne-DM (nk)	4500,00±2949,58	5000,00±4147,29	5166,67±3600,93	5166,67±1834,85	1,408	0,704

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina±standardna devijacija; p: značajnost, \*: p <0,05; HD1: HD na početku studije; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana; DM (k), dijabetičari s rizikom krvarenja; DM (nk), dijabetičari bez rizika krvarenja; Ne-DM (k), nedijabetičari s rizikom krvarenja; Ne-DM (nk), nedijabetičari bez rizika krvarenja; EPO: eritropoietin



**Slika 4.** Promjena doze eritropoietina tijekom perioda istraživanja

**Legenda:** Skupina 1: DM (k), dijabetičari s rizikom krvarenja; skupina 2: DM (nk), dijabetičari bez rizika krvarenja; skupina 3: Ne-DM (k), nedijabetičari s rizikom krvarenja; skupina 4: Ne-DM (nk), nedijabetičari bez rizika krvarenja; EPO: eritropoietin (IJ/tjedno); HD1: HD na početku studije; HD2: HD nakon 4 tjedna; HD3: HD nakon 8 tjedana; HD4: HD nakon 12 tjedana

#### 4.4.24. Krvožilni pristup u svih ispitanika

U Tablici 47 prikazane su vrste krvožilnog pristupa u svih ispitanika. Najveći broj ispitanika imao je krvožilni pristup putem AV fistule, a najmanji broj putem AV grafta i netuneliranog (privremenog) CV katetera. Značajno je da je samo 17,5 % ispitanika kao trajni krvožilni pristup imalo tunelirani (trajni) CV kateter, dok je ukupno 77,5 % imalo AV fistulu ili AV graft. Ukupno 5 % bolesnika imalo je netunelirani (privremeni) CV kateter kao privremeno rješenje krvožilnog pristupa za HD.

**Tablica 47.** Krvožilni pristup u ispitanika tijekom istraživanja

	Broj ispitanika	%
AV fistule	29	72,50
AV graft	2	5,00
Privremeni (netunelirani) CV kateteri	2	5,00
Trajni (tunelirani) CV kateteri	7	17,50

#### 4.4.25. Vrijednosti Kt/V

Tijekom ovog 12-tjednog istraživanja Kt/V se nije statistički značajno mijenjao u skupini svih ispitanika (HD1 Kt/V:  $1,201 \pm 0,157$  naprama HD4 Kt/V:  $1,18 \pm 0,171$ ;  $p = 0,151$ ). To znači da pojedinačno prilagođavanje doze nadroparina nije imalo utjecaja na učinkovitost HD.

## 5. RASPRAVA

Ovo 12-tjedno prospektivno istraživanje imalo je za cilj određivanje najmanje pojedinačno prilagođene bolus doze nadroparina za provođenje redovitog liječenja HD u bolesnika s rizikom krvarenja, kako dijabetičara tako i nedijabetičara.

Rezultati ovog istraživanja po prvi put jasno su pokazali da je moguće pojedinačno prilagođavanje bolus doze nadroparina u skupini ispitanika s rizikom krvarenja liječenih HD bez ikakvog rizika za nastanak krvarenja ili tromboze izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

Ovim rezultatima dokazano je da je pristup istraživanju bio ispravno planiran i proveden, što je omogućilo određivanje dovoljnih doza, njihovo sustavno praćenje i smanjivanje. U ovom istraživanju određeni su klinički i laboratorijski pokazatelji u bolesnika s rizikom krvarenja liječenih HD pri uporabi pojedinačno prilagođenih doza nadroparina.

### 5.1. Doze nadroparina

Od ranije je poznato da provođenje HD bez uporabe heparina (NFH ili NMH) u većine bolesnika nije moguće. Isto tako dobro su poznati brojni neželjeni učinci heparina, od kojih neki nastaju nakon dugotrajne uporabe (osteoporoza, dislipidemije, nekroza kože) (11,34,48).

Kako su bolesnici na HD izloženi djelovanju heparina (NFH ili NMH) kroz duži vremenski period, ponekad i doživotno, ispravno određivanje doze od velikog je značaja. Posljednjih godina brojna istraživanja bila su usmjerena na doziranje heparina (18,39,71). Problem doziranja NMH u bolesnika s rizikom krvarenja liječenih HD do sada je rijetko promatran. Samo su se poneka istraživanja njime bavila (39,64,75,76).

Nasuprot tome, iz drugih istraživanja isključivani su bolesnici liječeni HD koji imaju rizik krvarenja (ili zgrušavanja), kao i bolesnici s anginom pektoris, kongestivnom srčanom slabošću, te uporabom ACEi (18,71,73,74,78).

Doze nadroparina mijenjale su se tijekom posljednjih desetljeća. Tako su Lai i suradnici u svrhu sprječavanja krvarenja u visoko rizičnih bolesnika smanjivali doze nadroparina sa 200 na 125 IJ/kg (53). Reach je pokazao da su doze reviparina 85 IJ/kg/HD i nadroparina 70 IJ/kg/HD dovoljne za provođenje HD (55). Leitienné je uspoređivao visoke i niske doze nadroparina (85 IJ/kg/HD naprama 50 IJ/kg/HD), i zaključio da su niske doze biokompatibilnije (79). Berruyer sa suradnicima upotrijebio je dozu nadroparina 56 IJ/kg/HD (80).



Ostali autori koristili su različite bolus doze nadroparina: Güz i suradnici 7500 IJ/HD (52) (Güz); Moriniere i suradnici 5000 IJ/HD (81); Liu i suradnici 4100 IJ/HD (82), a preporučene standardne doze 3800 – 7600 IJ/HD primijenili su Šabovič i suradnici (74).

Pojedinačno prilagođene bolus doze nadroparina postupno su smanjivane tijekom ovog istraživanja, i manje su od doza primjenjivanih od drugih istraživača.

Promatrajući skupinu **svih ispitanika** (ukupno 40 ispitanika), doze su značajno smanjene s  $53,19 \pm 15,18$  IJ/kg/HD na početku istraživanja (HD1) na  $33,84 \pm 12,64$  IJ/kg/HD na kraju istraživanja (HD4) ( $p < 0,001$ ), što predstavlja smanjenje doze za 35,67 %. Pojedinačno prilagođena bolus doza nadroparina bila je nešto veća u HD4 nego HD3. Do povećanja doze na kraju istraživanja došlo je praćenjem zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i laboratorijskih pokazatelja tijekom posljednja 4 tjedna istraživanja (Tablice 7 i 8).

I među skupinama **dijabetičara i nedijabetičara** (ukupno po 20 ispitanika) uočene su razlike: u dijabetičara je doza smanjena sa  $50,08 \pm 13,21$  IJ/kg/HD (HD1) na  $31,12 \pm 13,59$  IJ/kg/HD (HD4). U nedijabetičara početna doza bila je  $56,29 \pm 16,68$  IJ/kg/HD (HD1) naprama  $36,86 \pm 11,08$  IJ/kg/HD (HD4). U skupini dijabetičara pojedinačno prilagođena bolus doza nadroparina bila je nešto veća u HD4 nego HD3, dok u nedijabetičara nije bilo razlike između doza nadroparina u ove dvije HD. Statistički značajne razlike između doza nadroparina nađene su u HD2 i HD3 (Tablica 12).

Ukoliko se odvojeno promatraju skupine **ispitanika sa i bez rizika krvarenja** (ukupno po 20 ispitanika), doza je smanjivana kako slijedi: u ispitanika s rizikom krvarenja sa  $55,35 \pm 16,31$  IJ/kg/HD (HD1), na  $30,62 \pm 9,68$  IJ/kg/HD (HD4), te u ispitanika bez rizika krvarenja sa  $51,02 \pm 14,04$  IJ/kg/HD (HD1), na  $37,42 \pm 14,74$  IJ/kg/HD (HD4). I ovdje se uočava nešto veća doza nadroparina u HD4 u odnosu na HD3, kao rezultat praćenja zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i laboratorijskih pokazatelja tijekom posljednja 4 tjedna istraživanja. Statistički značajne razlike među ovim skupinama nađene su u dozama nadroparina u HD3 i HD4 (Tablica 11).

Uspoređujući pojedinačno prilagođenu bolus dozu nadroparina u 4 skupine: **dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja** (po 10 ispitanika) zabilježen je najveći postotak smanjivanja početne bolus doze nadroparina u nedijabetičara s rizikom krvarenja: 46,19 % ( $61,25 \pm 18,68$  IJ/kg/HD u HD1, naprama  $32,96 \pm 10,06$  IJ/kg/HD u HD4;  $p < 0,001$ ), a najmanji postotak smanjivanja doze bio je u nedijabetičara bez rizika krvarenja: 12,03 % ( $47,45 \pm 10,87$  IJ/kg/HD u HD1, naprama  $41,75 \pm 10,91$  IJ/kg/HD u HD4;  $p = 0,484$ ). U dijabetičara s rizikom krvarenja smanjivanje doze nadroparina bilo je 42,05 % ( $49,66 \pm 12,33$  IJ/kg/HD u HD1, naprama  $28,78 \pm 9,60$  IJ/kg/HD u HD4;  $p < 0,001$ ), i 33,04 % u dijabetičara bez rizika krvarenja

(50,70±15,23 IJ/kg/HD u HD1, naprama 33,95±16,97 IJ/kg/HD u HD4;  $p < 0,001$ ). I ovdje se uočava povećanje pojedinačne bolus doze nadroparina u HD4 (u odnosu na HD3) u ispitanika dijabetičara sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičara s rizikom krvarenja, dok u nedijabetičara bez rizika krvarenja nije bilo razlike u dozama nadroparina u HD3 i HD4 (Tablica 13).

Uspoređujući ove rezultate u skupinama ispitanika sa i bez rizika krvarenja s rijetkim drugim istraživanjima rađenim u ovim skupinama, nalazimo da su ove pojedinačno prilagođene bolus doze nadroparina bile značajno manje. Iz ovih rezultata vidljivo je da je smanjivanje doze nadroparina ovisilo o pripadajućoj skupini, što znači da je potreban pojedinačni pristup u doziranju nadroparina (i ostalih NMH) ovisno o osnovnoj bolesti (dijabetes) i poznatog krvarenja ili rizika krvarenja. Iz ovog se da zaključiti da je najveće smanjenje doze nadroparina bilo baš u skupinama s rizikom krvarenja (dijabetičari i nedijabetičari). Tijekom postupnog smanjivanja doze nadroparina potrebno je klinički pratiti svakog pojedinog bolesnika, kako bi se na vrijeme uočile komplikacije (krvarenja i zgrušavanja) tijekom, neposredno nakon i između postupaka HD. Doza nadroparina za svakog pojedinačnog bolesnika na HD je promjenljiva, i uz kliničke, ovisi i o vrijednosti laboratorijskih pokazatelja. Slažem se s drugim autorima da je rano prepoznavanje bolesnika na HD koji imaju rizik krvarenja ili aktualno krvare od iznimnog značaja (17).

Doze drugih NMH u bolesnika s rizikom krvarenja razlikovale su se od istraživača do istraživača. Sagedal i suradnici u bolesnika s rizikom krvarenja (uz uporabu varfarina) upotrijebili su dalteparin u dozi 39±14 IJ/kg (75), dok je Hafner s suradnicima također u bolesnika s rizikom krvarenja upotrijebio bolus dozu dalteparina 500 – 1300 IJ uz trajnu infuziju 100 – 400 IJ (76). U istraživanju Saltissi i suradnika u bolesnika s rizikom krvarenja doze enoksaparina smanjene su na 0,69±0,25 mg/kg (raspon 0,29 – 1,25 mg/kg) (39).

Drugi NMH (dalteparin, enoksaparin i tinzaparin) korišteni su u bolesnika na HD u različitim dozama. Doze drugih NMH nije moguće jednostavno uspoređivati s dozama nadroparina zbog značajnih farmakokinetičkih i farmakodinamskih razlika među njima koje uzrokuju razlike u njihovoj učinkovitosti i sigurnosti.

Tako su u istraživanjima korištene različite doze enoksaparina u bolesnika na HD (bez rizika krvarenja): 70 IJ/kg (raspon 50 – 100) (83); te 0,68±0,20 mg/kg (1 mg = 100 IU anti-Xa aktivnosti) ili NFH u bolusu 42,1±9,2 IJ/kg uz kontinuiranu infuziju 57,8±12,4 IJ/kg (73). U istraživanju Sombolos i suradnika korištena je doza enoksaparina 80 mg/kg (84). Rydzewska-Rosolowska i suradnici u svom istraživanju upotrijebili su enoksaparin (0,75 mg/kg), nadroparin 70,4 IJ/kg, i dalteparin 78,6 IJ/kg (85).

I doze dalteparina razlikovale su se od istraživanja do istraživanja: 39±14 IJ/kg (75); 18 IJ/kg/sat (86); 39 IJ/kg/HD (87); 85 IJ/kg/HD (88).

Doziranju heparina u bolesnika na HD zadnjih godina pridaje se veliki značaj, znajući za njihove neželjene učinke koji mogu nastati pri kraćoj primjeni, a osobito tijekom višegodišnjeg liječenja. U dostupnoj literaturi uočava se značajno smanjivanje doza zadnjih godina (52,53,55,79,80,81).

Uspoređujući rezultate provedenog istraživanja u Centru za hemodijalizu Split s rezultatima drugih istraživanja, jasno se uočava da su doze nadroparina značajno manje. Ovo smanjivanje doze rezultat je višegodišnjeg iskustva Centra sa primjenom manjih doza najprije NFH, a potom NMH (dalteparin, nadroparin) u bolesnika liječenih HD.

Drugi razlog za primjenu značajno manje doze nadroparina u ovom istraživanju je pojedinačni pristup svakom ispitaniku uključenom u istraživanje. Pri tom su u svakog ispitanika razmatrana brojna obilježja: tjelesna težina, dob, spol, osnovna bubrežna bolest koja je dovela do zatajenja bubrega, ostale pridružene bolesti (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, kardiovaskularna i cerebrovaskularna bolest, bolesti jetre i gastrointestinalnog sustava), rizik krvarenja i lijekovi koje koristi, a koji mogu utjecati na nastanak krvarenja.

Treći razlog značajno manje pojedinačno prilagođene doze nadroparina je što su u istraživanje uključeni ispitanici s rizikom krvarenja ili od ranije poznatim krvarenjima (koji inače zahtijevaju poseban oprez), čime su se bavila samo rijetka istraživanja (39,75,76), od kojih su neka u tijeku i rezultati istih nisu dostupni (64).

Još jedan razlog ovako značajnog smanjivanja doze nadroparina je i svakodnevno praćenje svakog pojedinog ispitanika, kako u smislu krvarenja (neposredno po završenom postupku HD i između postupaka HD), tako i u smislu tromboza izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa (AV fistula/graft, CV kateteri).

Može se zaključiti da je pojedinačni pristup svakom ispitaniku koji se liječi HD jedini ispravan i učinkovit način, jer je jedino tako moguće prilagoditi dozu nadroparina.

Jedini možebitni nedostatak ovog istraživanja je mali broj ispitanika (ukupno 40) i trajanja istraživanja (12 tjedana), što se može nadopuniti velikim randomiziranim istraživanjem istog ili sličnog oblika na većem broju ispitanika i dužeg trajanja u više dijaliznih centara u Republici Hrvatskoj. Pri tome bi se uz nadroparin mogli primijeniti i drugi NMH (dalteparin, enoksaparin). Na taj način dobili bi se podatci koji bi mogli biti osnov za izradu novih smjernica doziranja različitih NMH u bolesnika s rizikom krvarenja liječenih HD.

## 5.2. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)

Kako NMH tek minimalno inhibiraju aktivnost trombina i uzrokuju blago produljenje aPTV, poznato je da ovaj test nije senzitivan za monitoriranje učinkovitosti NMH. No, u ovom istraživanju bilo je korisno upotrijebiti aPTV kao jedan od laboratorijskih pokazatelja učinka nadroparina tijekom smanjivanja njegove doze.

U skupini **svih ispitanika** (ukupno 40) zabilježen je porast aPTV nakon 2 sata i nakon završetka HD (u odnosu na bazalni). Također se uočavaju izrazite interindividualne razlike u vrijednostima aPTV. U ispitanika s CV kateterima, kao krvožilnim pristupom, nađene su veće vrijednosti aPTV (u odnosu na AV fistulu/graft) uglavnom nakon 2 i 4 sata HD zbog toga što izvjesna količina NFH (upotrijebljenog za ispunjavanje CV katetera na kraju prethodne HD) prelazi u krvotok na početku nove HD. Ovo je utjecalo na porast aPTV nakon završetka HD4 ( $p = 0,001$ ) u ovoj skupini ispitanika, mada je bilo očekivati da će vrijednosti aPTV na kraju istraživanja biti manje (Tablica 14).

Mada su vrijednosti aPTV na početku, nakon 2 sata i nakon završetka svih postupaka HD u ovom istraživanju u **dijabetičara** (20 ispitanika) bile veće nego u **nedijabetičara** (20 ispitanika), nije nađena statistički značajna razlika. Zaključak je da dijabetes ne utječe na vrijednosti aPTV. Vrijednosti aPTV na početku svih postupaka HD u obje skupine ispitanika bile su u referentnim granicama, što ukazuje na nizak rizik krvarenja pred početak postupka HD. Nakon završetka svih postupaka HD tijekom istraživanja uočeno je da se vrijednosti aPTV vraćaju u referentne u ispitanika dijabetičara s izuzetkom HD3 (Tablica 20). Nasuprot tomu, u nedijabetičara nakon završetka HD zadržavaju se vrijednosti aPTV veće od referentnih, što predstavlja pojačan rizik krvarenja neposredno nakon završetka HD. No, nije uočeno produljenje zaustavljanja krvarenja iz ubodnih mjesta krvožilnog pristupa nakon završetka postupaka HD u ovoj skupini.

Unatoč činjenici da su **ispitanici s rizikom krvarenja** (20 ispitanika) u ovom istraživanju imali veće vrijednosti aPTV na početku, nakon 2 i 4 sata svih HD, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na **ispitanike bez rizika krvarenja** (20 ispitanika) (Tablica 16). Vrijednosti aPTV jedino su u ispitanika s rizikom krvarenja na početku HD2 bile iznad referentnih ( $36,06 \pm 10,59$  sek.), no nisu uočena krvarenja između postupaka HD u periodu primjene ovih doza. U ispitanika s rizikom krvarenja vrijednosti aPTV na kraju postupaka HD ostaju povišene tijekom čitavog istraživanja, što potvrđuje pojačan rizik krvarenja neposredno nakon završetka HD. U bolesnika bez rizika krvarenja vrijednosti aPTV spuštaju se u referentne na kraju svih postupaka HD. Potvrđeno je da nadroparin ima utjecaj na porast aPTV, no nije bilo statistički značajne razlike među ovim dvjema skupinama. Ova povećana vrijednost aPTV vjerojatno je imala utjecaj na dulje vrijeme

zaustavljanja krvarenja iz krvožilnog pristupa nakon završetka postupaka HD u ispitanika s rizikom krvarenja, no nisu zabilježena druga krvarenja neposredno nakon završetka postupaka HD.

Uspoređujući vrijednosti aPTV u 4 skupine: **dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja** (po 10 ispitanika), među njima nisu nađene statistički značajne razlike (Tablica 24). Nedijabetičari s rizikom krvarenja imali su veće vrijednosti aPTV nakon završetka HD1 i HD2 (uz veće doze nadroparina u tim postupcima HD). Daljim smanjivanjem doza nadroparina, vrijednosti aPTV nakon završetka HD3 i HD4 vraćaju se u referentne, a time se smanjuje potencijalni rizik od krvarenja nakon završetka postupka HD.

Pri uporabi nadroparina i drugi istraživači imali su slične rezultate. Tako su Güz i suradnici uz dozu nadroparina 7500 IJ/HD dobili vrijednost aPTV  $31,69 \pm 5,57$  sek. na kraju HD (52). Lai i suradnici našli su da se porast vrijednosti aPTV za 35 % od bazalne na kraju prvog sata HD odmah nakon toga brzo spušta (uz doze nadroparina: 200; 175; 150 ili 125 IJ/kg/HD) (53). Barata s suradnicima nije uočio porast aPTV tijekom HD s nadroparinom, dok je porasta bilo s NFH ( $32,2 \pm 7,1$  naprama  $63 \pm 25,8$  sek.;  $p < 0,05$ ) (54).

Uspoređujući reviparin (doze 50; 60; 70; 85 i 100 IJ/kg) i nadroparin (70 IJ/kg) Reach je našao velike interindividualne razlike u njihovom protukoagulacijskom potencijalu. Pri porastu aPTV za 133 % od bazalne, formiranje trombina nije uočeno (55).

Brophy i suradnici našli su da je uz enoksaparin aPTV bio značajno veći u bolesnika s KZB u odnosu na one bez KZB (36 naprama 31 sek.;  $p = 0,02$ ) (56). U istraživanju Sombolos i suradnika vrijednost aPTV na kraju HD bila je  $32,5 \pm 3,8$  sek. uz dozu enoksaparina 80 mg/kg (84).

Al-Arrayed i suradnici su uz dozu enoksaparina (preporučenu od proizvođača) od 1 mg/kg/HD, našli da aPTV iznosi  $29,7 \pm 4$  sek., dok uz nižu dozu od 40 mg/HD aPTV iznosi  $27,5 \pm 5$  sek. (57).

U jednom drugom istraživanju i dozama NMH od  $1152 \pm 574$  IJ/HD, aPTV je prije HD bio  $26,1 \pm 4,4$  sek., nakon 2 sata  $30,7 \pm 9,5$  sek. (porast 18 %) i na kraju HD  $26,2 \pm 4,4$  sek. (58).

Iz rezultata prikazanog istraživanja možemo zaključiti da je određivanje aPTV bilo korisno pri praćenju smanjivanja doze nadroparina u ciljanim skupinama tijekom 12 tjedana.

Mada je poznato da aPTV nije senzitivni pokazatelj djelovanja NMH (jer neznatno inhibira aktivnost trombina), u ovom istraživanju korišten je za praćenje pojedinačnog prilagođavanja doze nadroparina. Vrijednosti aPTV nakon završetka svih postupaka HD bile su pokazatelj eventualnog rizika produljenog krvarenja iz krvožilnog pristupa nakon završetka postupka HD i krvarenja neposredno nakon HD. I u ovom istraživanju, kao i u istraživanjima drugih autora, uočavaju se velike interindividualne razlike u vrijednostima aPTV.

U provedenom istraživanju zabilježen je porast aPTV nakon 2 sata HD u svih ispitanika, što ukazuje da nadroparin ima učinak na ovaj pokazatelj (Tablica 14). Možebitni razlog porasta vrijednosti aPTV u skupini svih ispitanika je NFH iz CV katetera, koji tijekom manipulacije kateterom pri započinanju HD ipak jednim manjim dijelom uđe u cirkulaciju. U provedenom istraživanju ukupno 22,5 % ispitanika imalo je CV kateter kao krvožilni pristup za HD. Kako u dostupnoj literaturi nema istraživanja provedenih u ispitanika s različitim krvožilnim pristupom (i različitim oblicima bilo NFH, ili NMH) bilo bi korisno provesti istraživanje s većim brojem ovako podijeljenih ispitanika (i većim brojem ispitanika s CV kateterima) jer bi tako dobiveni rezultati možda dali objašnjenje porasta aPTV tijekom postupka HD. Ovako provedeno istraživanje moglo bi dati nove smjernice za doziranje NMH u skupini ispitanika s različitim krvožilnim pristupom (uzimajući u obzir i rizik krvarenja).

### 5.3. Anti-Xa aktivnost plazme (anti-Xa)

Dobro je poznato da NMH imaju veću aktivnost protiv čimbenika Xa nego trombina. U dosadašnjim istraživanjima preporučene su vrijednosti čimbenika anti-Xa na kraju postupaka HD od 0,4 – 0,5 IU/ml. Ove vrijednosti smatraju se dovoljnim za sprječavanje zgrušavanja, kako izvantjelesnog krvotoka, tako i krvožilnog pristupa (18,37,59-63,89). Promatrajući skupinu **svih ispitanika** (ukupno 40), uz smanjivanje doza nadroparina tijekom 12-tjednog istraživanja, vrijednosti anti-Xa nakon 2 i 4 sata HD statistički značajno su se smanjile. Vrijednosti čimbenika anti-Xa nakon završetka HD4 bile su niže od preporučenih, no to nije izazvalo pojačano zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa na kraju istraživanja (Tablica 14).

Između skupina **dijabetičara i nedijabetičara** (po 20 ispitanika) nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima anti-Xa tijekom svih postupaka HD. Vrijednosti anti-Xa nakon završetka svih postupaka HD bile su veće u nedijabetičara, no bez statistički značajne razlike. I u ovim skupinama vrijednosti čimbenika anti-Xa na kraju HD4 bile su manje od preporučenih, no to nije utjecalo na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka na kraju istraživanja (Tablica 19).

U skupini **ispitanika s rizikom krvarenja**, u odnosu na **ispitanike bez rizika krvarenja** (po 20 ispitanika), zabilježene su statistički značajno veće vrijednosti čimbenika anti-Xa na početku i kraju HD4. Značajno manja vrijednost čimbenika anti-Xa nakon završetka HD4 (ispod preporučene) u skupini ispitanika bez rizika krvarenja, nije utjecala na pojačano zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka na kraju istraživanja (Tablica 15).

Uspoređujući vrijednosti čimbenika anti-Xa u 4 ispitivane skupine: **dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja** (po 10 ispitanika), nisu nađene statistički značajne razlike (Tablica 23).

U ispitanika nedijabetičara s rizikom krvarenja zabilježene su veće vrijednosti čimbenika anti-Xa nakon 2 i 4 sata HD1 i HD2 (uz veće doze nadroparina), te nakon završetka HD4 (uz značajno smanjenje doze nadroparina). Ovo ukazuje na ispravan odabir ove visoko rizične skupine. Vrijednost anti-Xa bila je od velike koristi pri najvećem smanjenju doze nadroparina baš u ovoj skupini. U skupini nedijabetičara bez rizika krvarenja vrijednost čimbenika anti-Xa nakon završetka svih postupaka HD bila je ispod preporučenih 0,4 – 0,5 IJ/ml (uz najmanju mogućnost smanjivanja doze nadroparina tijekom istraživanja). I u ove 4 skupine anti-Xa, kao pokazatelj učinkovitosti protukoagulacije, bio je od značajne koristi pri smanjivanju doze nadroparina.

Znajući da se NMH ne izlučuju iz plazme tijekom postupka HD (65), u ovom istraživanju promatrane su vrijednosti anti-Xa prije početka postupaka HD (ili 48 sati nakon prethodne HD). Nisu nađeni znaci bioakumulacije nadroparina, te je time predvidljiv jatrogeni rizik krvarenja isključen (anti-Xa na početku istraživanja  $0,00 \pm 0,00$  IJ/ml naprama  $0,04 \pm 0,06$  IJ/ml na završetku istraživanja). Nesignifikantna vrijednost ostatne anti-Xa aktivnosti nađena 48 sati nakon prethodne HD nije predstavljala opasnost od moguće bioakumulacije nadroparina tijekom 12-tjednog istraživanja.

Güz i suradnici (pri dozama nadroparina od 7500 IJ/HD) našli su srednje vrijednosti anti-Xa  $0,34 \pm 0,12$  IJ/ml nakon 4 sata i  $0,02 \pm 0,04$  IJ/ml 48 sati nakon HD (52). Lai i suradnici uspoređivali su NFH i nadroparin (u dozama 200; 175; 150 ili 125 IJ/kg). U svim postupcima HD anti-Xa na kraju HD bio je  $>0,5$  IJ/ml (53). Jedno drugo istraživanje uz nadroparin 4100 IJ/HD pokazalo je vrijednosti anti-Xa: na početku HD: 0; nakon 2 sata  $0,627 \pm 0,065$  IJ/ml, i nakon 4 sata  $0,508 \pm 0,063$  IJ/ml (82).

Reach i suradnici našli su slične vrijednosti anti-Xa uz reviparin (85 IJ/kg) i nadroparin (70 IJ/kg): nakon 2 sata  $0,96 \pm 0,28$  IJ/ml, i nakon 4 sata  $0,82 \pm 0,22$  IJ/ml. Nisu našli kliničke ili biološke razlike između reviparina (85 IJ/kg) i nadroparina (70 IJ/kg) (55). Moriniere i suradnici primijenili su nadroparin 5000 IJ/HD i zabilježili anti-Xa  $0,87 \pm 0,26$  IJ/ml na kraju HD (81).

Jedno istraživanje provedeno ranije u našem Centru za hemodijalizu (Klinički odjel za nefrologiju s dijalizom pri KBC Split) ustvrdilo je da su doze dalteparina (Fragmina) od  $42,43 \pm 10,84$  IJ/kg/HD (raspon 31,75 – 67,02 IJ/kg/HD) učinkovite za provođenje HD. Vrijednosti anti-Xa na početku HD bile su  $0,083 \pm 0,034$  IJ/ml, a nakon završetka postupka HD  $0,200 \pm 0,187$

IJ/ml ( $p = 0,095$ ). Nije bilo značajnih zgrušavanja na kraju HD niti krvarenja između postupaka HD.

Drugi autori našli su (uz bolus dalteparina od 5000 IJ/HD) vrijednosti anti-Xa na kraju HD  $0,44 \pm 0,7$  IJ/ml, bez komplikacija u smislu zgrušavanja ili krvarenja iz krvožilnog pristupa na završetku HD (90). U bolesnika s **visokim rizikom krvarenja** Hafner i suradnici primijenili su dalteparin: bolus 500 – 1300 IJ i kontinuiranu infuziju 100 – 400 IJ. Vrijednosti anti-Xa na kraju HD bile su  $<0,2$  i  $0,56$  IJ/ml (po redoslijedu) (76).

U akutnim HD primijenjen je dalteparin (80 – 90 IJ/kg/HD) uz vrijednosti anti-Xa  $0,3 – 1,5$  IJ/ml (91).

U bolesnika s **visokim rizikom krvarenja** Leu i suradnici primijenili su NMH u dozi od  $1152 \pm 574$  IJ/HD, vrijednosti anti-Xa na početku HD bile su  $0,05 \pm 0,03$  IJ/ml, nakon 2 sata  $0,34 \pm 0,28$  IJ/ml, a na kraju HD  $0,15 \pm 0,09$  IJ/ml. Nije bilo velikih krvarenja ili ozbiljnih zgrušavanja u svih 2470 postupaka HD tijekom istraživanja trajanja 6 mjeseci. I ovi autori zaključili su da je vrijednost anti-Xa od  $0,37$  IJ/ml nakon 2 sata HD optimalna za većinu bolesnika (58).

U istraživanju Sombolosa i suradnika uz enoksaparin 80 mg/kg na kraju HD vrijednost anti-Xa bila je  $0,19 \pm 0,11$  IJ/ml (84). Tijekom HD, HF i HDF Klingel i suradnici primijenili su enoksaparin 50 IJ/kg/HD (prosječno 3700 IJ) i našli anti-Xa na kraju ova tri različita postupka liječenja:  $0,62$  ( $0,56 – 0,68$ );  $0,61$  ( $0,53 – 0,80$ ) i  $0,59$  ( $0,46 – 0,72$ ) IJ/ml (redoslijedom) (92). Guillet i suradnici koristili su enoksaparin u dozi 60 IJ/kg/HD (raspon  $4000 \pm 455$  IJ) tijekom HD i našli vrijednosti anti-Xa  $>1,2$  IJ/ml nakon 2 sata, a  $0,4 – 1,2$  IJ/ml nakon 3 i 4 sata. Deset sati nakon postupka HD anti-Xa ostaje  $>0,4$  IJ/ml, a do 24 sata nakon HD  $>0,1$  IJ/ml. Ovi rezultati pokazuju da bolesnici koji dobiju bolus enoksaparina imaju rizik krvarenja do 10 sati nakon HD (35).

Pri uporabi dalteparina 18 IJ/kg/sat nađene su sljedeće vrijednosti anti-Xa: na početku HD  $0,007$  IJ/ml; nakon 2 sata  $0,23 \pm 0,09$  IJ/ml i na kraju HD  $0,36 \pm 0,21$  IJ/ml (86); dok su doze dalteparina od 39 IJ/kg/HD u prvom i četvrtom tjednu istraživanja dale sljedeće vrijednosti anti-Xa: na početku HD  $0,004 \pm 0,004$  naprama  $<0,01$  IJ/ml; nakon 2 sata  $0,42 \pm 0,054$  naprama  $0,49 \pm 0,064$  IJ/ml, i na kraju HD  $0,20 \pm 0,045$  naprama  $0,26 \pm 0,038$  IJ/ml (87).

Jedna ranija studija Leu i suradnika s NMH u kontinuiranoj infuziji u **dijabetičara i nedijabetičara** pokazala je porast anti-Xa od  $0,06 \pm 0,04$  IJ/ml na početku HD do  $0,49 \pm 0,25$  IJ/ml nakon 3 sata HD (93).



Čimbenik anti-Xa je jedan od najznačajnijih pokazatelja učinkovitosti terapije s NMH, osobito pri promjeni doze u svrhu predvidljivosti zgrušavanja (kako izvantjelesnog krvotoka tako i krvožilnog pristupa), što je i dokazano ovim istraživanjem.

Iz ovih rezultata da se zaključiti da je određivanje anti-Xa neophodno u skupini ispitanika s rizikom krvarenju u svrhu sprječavanja bilo krvarenja ili zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

Tijekom perioda istraživanja, neovisno od doze nadroparina, vrijednosti anti-Xa na kraju postupaka HD u svih ispitanika bile su ispod do sada preporučenih 0,4 – 0,5 IJ/ml (Tablica 14). No, unatoč tome, nije zabilježen značajan porast zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka tijekom 12-tjednog istraživanja. Također nije zabilježen niti jedan slučaj tromboziranja krvožilnog pristupa. Tako ovi rezultati ukazuju da je pojedinačno prilagođena doza nadroparina sigurna i učinkovita za provođenje HD, unatoč tome što nije postignuta preporučena vrijednost anti-Xa. To može značiti da je vrijeme za preispitivanje dosadašnjeg poimanja preporučene sigurne vrijednosti anti-Xa na kraju postupka HD, što se može postići velikim randomiziranim istraživanjem u kojem će se usporediti farmakokinetika obilježja različitih NMH i klinički ishod u bolesnika koji se liječe HD.

#### 5.4. Trombin-antitrombin kompleks (TAT)

U bolesnika s KZB koji se liječe HD stvara se biokemijski milje s povećanim vrijednostima TAT kompleksa, koji u konačnici uzrokuje hiperkoagulabilnost. Plazmatski TAT kompleks, kao i PF 1+2, bilježi su koji omogućavaju rano otkrivanje hiperkoagulabilnosti, i osobito su važni pri promjeni načina protukoagulacije (37,68). Povećane vrijednosti TAT kompleksa na kraju HD predskazatelj su potrebe za povećanjem doze heparina u sljedećem postupku HD. Ove povećane koncentracije pokazuju potrebu za većom dozom heparina pri upalnim stanjima (u čemu je od velike koristi određivanje vrijednosti CRP).

Promatrajući skupinu **svih ispitanika** (ukupno 40), uz smanjivanje doza nadroparina tijekom istraživanja, vrijednosti TAT kompleksa povećavale su se na završetku postupaka HD (5,63 u HD1, naprama 8,02  $\mu\text{g/L}$  u HD4;  $p = 0,017$ ) (Tablica 14). Ovo povećanje vrijednosti TAT kompleksa nije izazvalo ozbiljnija zgrušavanja u izvantjelesnom krvotoku (stupanj 3. ili 4.) ili krvožilnom pristupu. Statistički značajne korelacije u vrijednostima TAT kompleksa (delta nadroparin) na početku i na kraju istraživanja u svih ispitanika nađene su nakon završetka HD1 ( $r = -0,541$ ;  $p < 0,001$ ) i nakon 2 sata HD2 ( $r = -0,284$ ;  $p = 0,042$ ). TAT kompleks nakon

završetka HD1 bio je značajan predskazatelj modela linearne regresije (ulazni model) pri promjeni doze nadroparina (razlika početne i posljednje doze) (Slika 2.).

Između skupina **dijabetičara i nedijabetičara** (po 20 ispitanika) u ovom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima TAT kompleksa tijekom svih postupaka HD (Tablica 22). I u ovim skupinama uočava se porast vrijednosti TAT kompleksa uz smanjivanje doze nadroparina tijekom istraživanja, no bez utjecaja na pogoršanje zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

U skupini **ispitanika bez rizika krvarenja** u odnosu na **ispitanike s rizikom krvarenja** (po 20 ispitanika), zabilježene su statistički značajno veće vrijednosti TAT kompleksa nakon završetka HD1 (i na početku HD2). Značajnije manji TAT kompleks u ispitanika s rizikom krvarenja (u odnosu na one bez tog rizika) može objasniti njihovu sklonost krvarenju (Tablica 18). Vrijednosti TAT kompleksa na završetku postupaka HD2, HD3 i HD4 bile su iznad referentnih u obje skupine ispitanika, no bez pogoršanja zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

Uspoređujući vrijednosti TAT kompleksa u 4 skupine: **dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja** (po 10 ispitanika), nađena je statistički značajna razlika među ovim skupinama samo na početku HD2 (Tablica 26). U sve 4 skupine uočavaju se vrijednosti TAT kompleksa iznad referentnih nakon završetka gotovo svih postupaka HD (izuzetak je kraj HD1 u skupini nedijabetičara s rizikom krvarenja). Među ovim skupinama nije nađen utjecaj povećanih vrijednosti TAT kompleksa na zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

Vrijednosti TAT kompleksa tijekom ovog istraživanja razlikovale su se od vrijednosti nađenih u drugim istraživanjima.

Tijekom istraživanja Reach i suradnika s reviparinom (50; 60; 70 i 85 IJ/kg) i nadroparinom (70 IJ/kg), TAT je rastao tijekom postupka HD. Kod doze reviparina od 100 IJ/kg tijekom postupka HD, TAT kompleks nije dalje rastao. Isti autori predlažu uporabu TAT kompleksa za određivanje stvaranja trombina tijekom postupka HD. Također su ustvrdili da se trombin ne stvara pri porastu aPTV za 133 % od početne vrijednosti (55). Drugi autori su pri dozi nadroparina između 3800 – 7600 IJ/HD našli TAT kompleks na početku 5,2 (4,2 – 17,7), i na kraju HD 4,9 (3,2 – 11,2)  $\mu\text{g/L}$ , bez statistički značajne razlike (74).

Određivanjem TAT kompleksa omogućeno je lakše prilagođavanje doze heparina ovisne o kliničkom stanju bolesnika, osobito pri akutnim HD u jedinicama intenzivne skrbi (ali i u kroničnim HD), tako da se sustav zgrušavanja dodatno ne aktivira izvantjelesnim krvotokom. Tako je u ponavljanim akutnim HD pri dozi dalteparina 80 – 90 IJ/kg/HD, TAT bio 5,0  $\mu\text{g/L}$  ili

manji. Stoga je predloženo održavanje TAT kompleksa pri normalnim vrijednostima (5,0 µg/L ili manje) jer se pretpostavlja da je tad protukoagulacija dostatna (91).

Naumnik i suradnici ustvrdili su niske vrijednosti TAT (i PF 1+2) tijekom postupka HD i prednost bolus doze enoksaparina (0,67 mg/kg) u odnosu na NFH. Tijekom HD s NFH našli su porast TAT i PF 1+2 nakon 180 minuta postupka HD. Ovaj porast vjerojatno predstavlja povratnu spregu u aktivaciji zgrušavanja zbog potrošnje NFH, prije nego njegovog gubitka ultrafiltracijom. Ustvrdili su usku povezanost između doze enoksaparina i T<sub>180</sub> snižavanja TAT kompleksa (i PF 1+2), što podržava tvrdnju: veća doza enoksaparina, manja aktivacija trombina (12).

I nadroparin smanjuje vrijednosti TAT kompleksa zbog manje interakcija između antitrombina i trombina (94). Smanjeno stvaranje TAT kompleksa tijekom postupka HD uočeno je uz doze nadroparina 50 – 100 IJ/kg i reviparina 100 IJ/kg (55,94). Dalteparin u dozi 80±11 IJ/kg (raspon 64 – 96) značajno smanjuje stvaranje TAT kompleksa (95).

U istraživanju Hafnera i suradnika u bolesnika s **visokim rizikom krvarenja**, dalteparin je primijenjen u vidu bolusa 500 – 1300 IJ i kontinuirane infuzije 100 – 400 IJ. Nakon 2 sata HD nađena je značajna razlika TAT kompleksa (p <0,05) između različitih doziranja dalteparina (76).

Klingel i suradnici uspoređivali su HD, HF i HDF pri dozama enoksaparina (50 IJ/kg ili prosječno 3700 IJ po postupku), i našli vrijednosti TAT kompleksa na kraju postupaka: 0,36 (0,26 – 0,49); 0,52 (0,39 – 0,72), i 74 (0,54 – 0,98) µg/L (po redoslijedu) (92).

Pri primjeni dijalizatora obloženih heparinom, u skupini ispitanika bez primjene dalteparina, TAT kompleks bio je značajnije veći u odnosu na ispitanike s istim dijalizatorima, ali uz primjenu dalteparina nakon 4 sata HD (89).

TAT kompleks korišten je u ovom istraživanju kao biljeg ranog otkrivanja hiperkoagulabilnosti, kako izvantjelesnog krvotoka, tako i krvožilnog pristupa u bolesnika na HD. U provedenom istraživanju povećanje vrijednosti TAT kompleksa tijekom i na kraju postupka HD bio je znak upozorenja za preispitivanje smanjenja doze nadroparina i/ili eventualne potrebe za povećanjem doze u sljedećim postupcima HD, kako bi se izbjeglo zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa. No unatoč vrijednosti TAT kompleksa iznad preporučenih 5,0 µg/L na kraju HD, nije uočen pojačan stupanj zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa tijekom perioda smanjivanja doza nadroparina. Vrijednosti TAT kompleksa nisu bile glavna vodilja u određivanju stupnja smanjivanja doze nadroparina tijekom istraživanja.

Bilo bi korisno provesti istraživanje na većem broju ispitanika i usporediti vrijednosti TAT kompleksa sa kliničkim pokazateljima zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa, i prema tome ocijeniti koji je pokazatelj korisniji u određivanju doze NMH u bolesnika liječenih

HD. Ujedno trebalo bi procijeniti koja je vrijednost TAT kompleksa na kraju postupka HD sigurna u smislu zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.

## 5.5. D-dimeri

Za procjenu učinkovitosti NMH tijekom ovog istraživanja, određivani su D-dimeri kao pokazatelj aktualne tromboze izvantjelesnog krvotoka (i krvožilnog pristupa).

Promatrajući skupinu **svih ispitanika** (ukupno 40), uz smanjivanje doze nadroparina tijekom istraživanja, došlo je do statistički značajnog porasta D-dimera (HD1 naprama HD4). Tijekom čitavog istraživanja vrijednosti D-dimera bile su unutar referentnih, što isključuje aktualnu trombozu, i potvrđuje dovoljnu protukoagulaciju tijekom svih postupaka HD (Tablica 14).

Između skupina **dijabetičara i nedijabetičara** (po 20 ispitanika) statistički značajne razlike u vrijednostima D-dimera zabilježene su na početku i nakon 2 sata HD3, i na početku, nakon 2 i 4 sata HD3 (Tablica 21). Tijekom svih postupaka HD u ovom istraživanju dijabetičari (u odnosu na nedijabetičare) imali su veće vrijednosti D-dimera. Nakon završetka HD2, HD3 i HD4 ove vrijednosti bile su iznad referentnih, što pokazuje sklonost tromboziranju uz smanjivanje doza nadroparina u ovoj skupini ispitanika. No unatoč tome, nije bilo značajnijeg zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka.

Među skupinama **ispitanika sa i bez rizika krvarenja** (po 20 ispitanika) nisu zabilježene statistički značajne razlike u vrijednostima D-dimera tijekom istraživanja. Tijekom svih postupaka HD nije zabilježen porast D-dimera iznad referentnih vrijednosti. Uočavaju se nešto veće vrijednosti D-dimera nakon završetka HD2, HD3 i HD4 u ispitanika s rizikom krvarenja, ali i one su u referentnim granicama. Dakle, u ove dvije skupine nisu zabilježeni laboratorijski pokazatelji aktualne tromboze uz smanjivanje doza nadroparina.

Uspoređujući vrijednosti D-dimera u 4 skupine: **dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja** (po 10 ispitanika), nisu nađene statistički značajne razlike. U skupini dijabetičara bez rizika krvarenja tijekom čitavog istraživanja nađene su vrijednosti D-dimera iznad referentnih. U skupini dijabetičara s rizikom krvarenja vrijednosti D-dimera bile su iznad referentnih u HD2 i HD3. Iz ovog se može pretpostaviti da su dijabetičari (sa i bez rizika krvarenja) imali elemente aktualne tromboze nakon završetka postupaka HD tijekom ovog istraživanja. U obje skupine nedijabetičara (sa i bez rizika krvarenja) vrijednosti D-dimera bile su unutar referentnih (Tablica 25).

Dakle, može se zaključiti da su jedino dijabetičari sa i bez rizika krvarenja imali povišene vrijednosti D-dimera nakon završetka postupaka HD, što ukazuje na aktualnu trombozu. Doza nadroparina u dijabetičara sa i bez rizika krvarenja nije imala utjecaj na vrijednosti D-dimera nakon završetka HD4. U nedijabetičara sa i bez rizika krvarenja, nije bilo laboratorijskih pokazatelja aktualne tromboze uz smanjenje doze nadroparina tijekom čitavog istraživanja.

Slične vrijednosti D-dimera našli su i drugi autori, ali s većim dozama NMH na početku HD. S dozama nadroparina 3800 – 7600 IJ/HD vrijednosti D-dimera na početku HD bile su 280 mg/L (raspon 170 – 460), i na kraju HD 260 mg/L (raspon 210 – 410), no bez značajne razlike (74).

U istraživanju Hafnera i suradnika u bolesnika s **visokim rizikom krvarenja** pri primjeni bolus doze dalteparina 500 – 1300 IJ i kontinuirane infuzije 100 – 400 IJ nađena je značajna razlika u D-dimerima tijekom primjene različitih doza ovog NMH ( $p < 0,05$ ) (76).

Klingel i suradnici su uz primjenu enoksaparina (50 IJ/kg, prosječno 3700 IJ po postupku) našli različite vrijednosti D-dimera tijekom različitih postupaka: HD, HF i HDF i to 77,74; 117,26 i 169,25 mg/L (po redoslijedu) (92).

U drugom istraživanju autori su našli povišene D-dimere 2 sata nakon početka HD i dalje povećanje do završetka postupka uz primjenu anticoagulant-free Genius® hemodijalize (89).

D-dimeri, kao pokazatelj aktualne tromboze, bili su povećani na kraju postupaka HD samo u skupini dijabetičara. Ovu skupinu bolesnika liječenih HD bilo bi neophodno obuhvatiti novim većim istraživanjem da se procijeni pojačan rizik zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa, i odrede smjernice doziranja NMH.

## **5.6. Zgrušavanje izvantjelesnog krvotoka**

Tijekom provođenja ovog 12-tjednog istraživanja nisu zabilježena značajnija zgrušavanja dijalizatora i ostalih dijelova izvantjelesnog krvotoka koja bi zahtijevala zamjenu istih ili prijevremeno prekidanje postupaka HD (4. stupanj zgrušavanja). U svrhu pravovremenog uočavanja početnog zgrušavanja praćeni su dijalizatori, linije i kapaljke svaki sat tijekom HD, i bilježen stupanj zgrušavanja nakon završetka svih postupaka HD.

Statistički značajna zgrušavanja dijalizatora 1. stupnja nađena su u 7 ispitanika s rizikom krvarenja, 2. stupnja u njih 4; među ispitanicima bez rizika krvarenja 1. stupanj nađen je u njih 11, dok 2. stupanj nije zabilježen ( $\chi$  kvadrat test = 4,701;  $p = 0,048$ ) (Slika 4). Nije zabilježeno drugih značajnih razlika u zgrušavanju među skupinama ispitanika.

Güz i suradnici usporedili su nadroparin i NFH: u skupini s NMH 56,5 % postupaka HD bilo je bez zgrušavanja, a u skupini s NFH 30,4 % je imalo 1 – 2 ugruška (52).

Saltissi i suradnici snižavali su doze enoksaparina s 1 mg/kg na  $0,69 \pm 0,25$  mg/kg. Tijekom primjene manjih doza neznčajna zgrušavanja ostala su nepromijenjena, a umjerena do ozbiljna zgrušavanja dijalizatora smanjila su se nakon prilagođavanja doze ( $p < 0,05$ ) (39).

Tijekom provedenog istraživanja praćenje zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka provedeno je u svih ispitanika, što je ponekad zahtijevalo strpljivost medicinskih sestara pri uklanjanju materijala nakon završetka postupka HD. Procjena stupnja zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka pojedinih dijelova izvantjelesnog krvotoka (linije, kapaljke, dijalizator) zahtijeva ujednačen pristup. Zato se u nekim novim istraživanjima treba obratiti pozornost na ujednačene kriterije za procjenu zgrušavanja pojedinih dijelova izvantjelesnog krvotoka (linije, kapaljke, dijalizator), koje je najbolje provesti uz prisustvo dva ispitivača. Prema stupnju zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka bilo je moguće dosta precizno odrediti dozu nadroparina u ovom istraživanju.

### 5.7. Vrijeme zaustavljanja krvarenja iz krvožilnog pristupa

Tijekom ovog 12-tjednog istraživanja u **svih ispitanika** uočeno je kraće vrijeme zaustavljanja krvarenja nakon završetka postupka HD iznad arterijskog dijela AV fistule/grafta uz manje doze nadroparina, ali ne i iznad venskog dijela AV fistule/grafta. Zaključak je da manje doze nadroparina skraćuju vrijeme zaustavljanja krvarenja samo iznad arterijskog, ali ne i iznad venskog dijela AV fistule/grafta tijekom istraživanja, no bez statistički značajne razlike.

Ispitanici s **rizikom krvarenja**, naprama onih **bez rizika krvarenja**, imali su statistički značajno dulje vrijeme zaustavljanja krvarenja nakon završetka postupka HD iz venskog dijela AV fistule/grafta samo u HD3 (uz najmanje doze nadroparina), što znači da vrijeme zaustavljanja krvarenja iz krvožilnog pristupa nije dobar predskazatelj rizika krvarenja u obje skupine ispitanika.

**Dijabetičari i nedijabetičari** nisu se značajnije razlikovali u vremenu zaustavljanja krvarenja nakon završetka postupka HD tijekom istraživanja.

Uspoređujući vrijeme zaustavljanja krvarenja nakon završetka postupka HD iznad venskog dijela AV fistule/grafta u 4 skupine: **dijabetičari sa i bez rizika krvarenja, i nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja** (po 10 ispitanika), nađena je statistički značajna razlika među skupinama samo u HD3 (kad su doze nadroparina bile najmanje). U HD3 najdulje vrijeme zaustavljanja krvarenja iznad venskog dijela imali su nedijabetičari s rizikom krvarenja ( $301,88 \pm 152,88$  sek.), a ista je skupina imala i na kraju istraživanja najdulje vrijeme zaustavljanja krvarenja iznad venskog

dijela krvožilnog pristupa. U vremenu zaustavljanja krvarenja iznad arterijskog dijela AV fistule/grafta nije bilo statistički značajnih razlika. Najdulje vrijeme zaustavljanja krvarenja iznad arterijskog dijela krvožilnog pristupa bilo je u dijabetičara bez rizika krvarenja ( $432,43 \pm 365,51$  sek. u HD1 uz najveće doze nadroparina), a najkraće  $156,63 \pm 64,77$  sek. u HD2 u dijabetičara bez rizika krvarenja. Napomenuti je da postoje velike interindividualne razlike u vremenu zaustavljanja krvarenja iz krvožilnog pristupa nakon završetka postupaka HD, a i razlike među pojedinim postupcima HD istog ispitanika.

Rezultati provedenog istraživanja razlikovali su se od drugih autora. U istraživanju Reacha i suradnika uz reviparin (50, 60, 70, 85 and 100 IJ/kg), vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela AV fistule/grafta ovisilo je o dozi: između  $5,59 \pm 2,38$  min. i  $6,75 \pm 3,81$  min., no bez statistički značajne razlike. Istraživanje istih autora s usporedbom reviparina (85 IJ/kg) i nadroparina (70 IJ/kg) pokazalo je vrijeme zaustavljanja  $6,11 \pm 3,20$  min. za reviparin i  $7,33 \pm 9,15$  min. za nadroparin (55).

Güz i suradnici našli su uz nadroparin 7500 IJ/HD vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela AV fistule/grafta  $5,09 \pm 4,99$  min. bez komplikacija u vidu krvarenja ili tromboza (52).

U jednoj metaanalizi, provedenoj s različitim NMH, vrijeme zaustavljanja krvarenja iz arterijskog dijela iznosilo je od  $6,47 \pm 2,73$  do  $12,46 \pm 2,19$  min., a iznad venskog dijela  $6,30 \pm 2,45$  do  $8,45 \pm 1,04$  min. (18).

Tijekom provedenog istraživanja praćenje zaustavljanja krvarenja nakon završetka postupka HD iznad arterijskog i venskog dijela AV fistule/grafta što je dovelo do produljenja boravka ispitanika u prostorima Centra za hemodijalizu. Ujedno to je zahtijevalo strpljivost samih ispitanika, medicinskih sestara i djelatnika kola hitne pomoći. S obzirom da su svi ispitanici dobrovoljno pristupili istraživanju, razumjeli i potpisali informirani pristanak, nije bilo značajnijih poteškoća tijekom mjerenja vremena zaustavljanja krvarenja. No, u nekim budućim većim istraživanjima, ispitivače treba upozoriti na ovaj vrlo zahtjevni dio.

## **5.8. "Velika" i "mala" krvarenja**

Tijekom istraživanja zabilježeno je jedno "veliko" i sedam "malih" krvarenja. "Veliko" krvarenje (gastrointestinalno koje je zahtijevalo hospitalizaciju i transfuzije krvi) zabilježeno je tijekom posljednja 4 tjedna istraživanja u ispitanice s dijabetesom (i od ranije poznatim vrijedom dvanaestnika) pri dozi nadroparina 55,33 IJ/kg/HD. Iz ovog proizilazi da je pristup ispitanicima sa

i bez rizika krvarenja bio ispravan, kao i da je pojedinačno prilagođavanje doze nadroparina tijekom istraživanja bio najbolji izbor.

Procjena ovako malog broja "velikih" i "malih" krvarenja bila je najjednostavniji dio provedenog istraživanja. S obzirom na dobru procjenu rizika krvarenja, i primijenjene doze nadroparina, ovi rezultati su očekivani i zadovoljavajući. Neka buduća istraživanja, ukoliko se provedu na sličan način procjene rizika krvarenja, pokazati će koje su doze nadroparina i drugih NMH dostatne i sigurne za provođenje HD.

## 5.9. Doze eritropoietina

Promatrajući skupinu **svih ispitanika** (ukupno 40), uz smanjivanje doza nadroparina tijekom istraživanja, smanjivale su se i doze EPO, no bez statistički značajne razlike (EPO u HD1:  $6281,25 \pm 4065,86$  naprama EPO u HD4:  $5812,50 \pm 4043,61$  IJ/tjedno,  $p = 0,43$ ). Ovo pokazuje da su se potrebe za EPO ipak smanjivale uz smanjivanje doza nadroparina tijekom istraživanja.

Korelacije između doza nadroparina na početku i završetku istraživanja u svih ispitanika, promjene doza nadroparina i doza EPO izražene kao delta-nadroparin (Pearsonov test korelacije, jednokračne značajnosti) pokazao je statistički značajne razlike: u HD1 ( $r = 0,419$ ;  $p = 0,007$ ); u HD2 ( $r = 0,511$ ;  $p = 0,001$ ); u HD3 ( $r = 0,453$ ;  $p = 0,003$ ) i HD4 ( $r = 0,321$ ;  $p = 0,028$ ).

Ukoliko se odvojeno promatraju skupine **ispitanika sa i bez rizika krvarenja** (po 20 ispitanika), statistički značajne razlike tijekom istraživanja nisu nađene. Uočeno je da se doza EPO smanjivala tijekom istraživanja u skupini ispitanika s rizikom krvarenja (EPO u HD1:  $6400 \pm 4272,3$  IJ/tjedno naprama EPO u HD4:  $5050 \pm 4260,9$  IJ/tjedno). U skupini ispitanika bez rizika krvarenja doza EPO povećavala se tijekom istraživanja (EPO u HD1:  $4550 \pm 4043,4$  IJ/tjedno, naprama EPO u HD4:  $4850 \pm 5070,8$  IJ/tjedno). Ovo znači da su smanjene doze nadroparina ipak dovele do manjeg rizika (ili nastanka) krvarenja.

Uspoređujući doze EPO u 4 skupine: **dijabetičari sa i bez rizika krvarenja**, i **nedijabetičari sa i bez rizika krvarenja** (po 10 ispitanika), jedina statistički značajna razlika u dozama EPO tijekom istraživanja nađena je u skupini ispitanika dijabetičara s rizikom krvarenja (EPO u HD1:  $5375,00 \pm 3502,55$  IJ/tjedno, naprama EPO u HD4:  $3500,00 \pm 2000,00$  IJ/tjedno). Zaključak je da je jedino u skupini ispitanika dijabetičara s rizikom krvarenja bilo moguće smanjiti dozu EPO uz smanjenje doze nadroparina.

Doze EPO u drugim istraživanjima s drugim NMH razlikovale su se od doza u provedenom istraživanju.



Srednja doza EPO bila je  $3900 \pm 2200$  IJ/HD u skupini ispitanika s enoksaparinom 40 mg/HD, a  $3600 \pm 2000$  IJ/HD za ispitanike s NFH (bolus 1000 IJ i 1000 IJ/sat) (57).

S primjenom heparin obloženih AN69 membrana i NFH (u dozi 4000 bolus i 2000 IJ nakon 2 sata) potreba za EPO nije se mijenjala u odnosu na početnu (prije primjene ovih dijalizatora):  $8262 \pm 1170$  do  $8631 \pm 1137$  IJ/tjedno (eritropoietin alfa i.v.) (71).

Malyszko i suradnici uspoređivali su NFH, dalteparin i nadroparin i našli sljedeće doze EPO:  $4091 \pm 3448$ ;  $3364 \pm 3325$  i  $3920 \pm 3643$  IJ/tjedno (slijedom) (96).

U drugom istraživanju s enoksaparinom u dozi 0,67 mg/kg/HD potrebe za EPO bile su  $62,9 \pm 43,1$  IJ/kg/tjedno (12).

Zaključak je da je bilo moguće smanjiti dozu EPO uz smanjenje doze nadroparina tijekom istraživanja u: skupini svih ispitanika (no bez statistički značajne razlike), u skupini ispitanika s rizikom krvarenja, te u skupini ispitanika dijabetičara s rizikom krvarenja.

Moguće je doze EPO smanjiti ili održavati bez značajne promjene ukoliko nema ozbiljnijih krvarenja, što je postignuto ovim istraživanjem. Nova istraživanja u skupinama ispitanika s rizikom krvarenja pokazati će da li je smanjivanje doze nadroparina i drugih NMH povezano sa značajnijim smanjivanjem doze EPO (što ujedno znači i stabilne vrijednosti hemoglobina).

## 5.10. Vrijednosti Kt/V

Tijekom ovog 12-tjednog istraživanja Kt/V se nije statistički značajno mijenjao. Ove vrijednosti su usporedive s vrijednostima u drugim istraživanjima.

Ni u istraživanju Saltissi i suradnika nije dokazana promjena Kt/V pri smanjenju doze enoksaparina: od 1 mg/kg do  $0,69 \pm 0,25$  mg/kg (39). Slične rezultate imali su i Lee i suradnici pri uporabi Hemofan dijalizatora obloženih s NFH: Kt/V  $1,22 \pm 0,31$ , u usporedbi s uobičajenim HD s malim dozama NFH: Kt/V  $1,29 \pm 0,57$  (97). Malyszko i suradnici uspoređivali su NFH, dalteparin i enoksaparin i našli sljedeće vrijednosti Kt/V:  $1,02 \pm 0,23$ ;  $1,08 \pm 0,39$  and  $0,97 \pm 0,29$  (redoslijedom) (96). Naumnik i suradnici uz primjenu enoksaparina 0,67 mg/kg imali su Kt/V 1,14 (0,65 – 1,48) (12).

Na osnovi ovog i ranijih istraživanja odluka o izboru najprikladnijeg heparina i njegovog doziranja u HD moći će se donijeti nakon velikog randomiziranog istraživanja u kojem će se usporediti farmakokinetička obilježja i klinički ishod u bolesnika koji se liječe HD (98).

## 6. ZAKLJUČCI

U ovom 12-tjednom prospektivnom istraživanju po prvi put prikazani su rezultati primjene **pojedinačno prilagođene bolus doze nadroparina** manje od ranije primjenjivane u našem Centru za hemodijalizu, s preporukom proizvođača, te klinički i laboratorijski pokazatelji u **ispitanika dijabetičara i nedijabetičara s rizikom krvarenja liječenih HD**.

1. Na početku ovog 12-tjednog istraživanja jasno su definirani ispitanici koji se liječe HD: dijabetičari i nedijabetičari u kojih su već od ranije poznata krvarenje ili postoji rizik nastanka krvarenja.
2. Sigurno i učinkovito  **smanjenje početne bolus doze nadroparina** (bez komplikacija) zabilježeno je u: **dijabetičara s rizikom krvarenja** (HD1 nadroparin  $49,66 \pm 12,33$  naprama HD4 nadroparin  $28,78 \pm 9,60$  IJ/kg/HD;  $p < 0,001$ ); **dijabetičara bez rizika krvarenja** (HD1 nadroparin  $50,70 \pm 15,23$  naprama HD4 nadroparin  $33,95 \pm 16,97$  IJ/kg/HD;  $p < 0,001$ ); i **nedijabetičara s rizikom krvarenja** (HD1 nadroparin  $61,25 \pm 18,68$  naprama HD4 nadroparin  $32,96 \pm 10,06$  IJ/kg/HD;  $p < 0,001$ ). U **nedijabetičara bez rizika krvarenja** nije bilo statistički značajne razlike u dozi nadroparina na početku i završetku istraživanja (HD1 nadroparin  $47,45 \pm 10,87$  naprama HD4 nadroparin  $41,75 \pm 10,91$  IJ/kg/HD;  $p = 0,484$ ).
3. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je najmanja pojedinačno prilagođena bolus doza niskomolekularnog heparina nadroparina za **dijabetičare s rizikom krvarenja  $28,78 \pm 9,60$  IJ/kg/HD**, a za **nedijabetičare s rizikom krvarenja  $32,96 \pm 10,06$  IJ/kg/HD**, što je dovoljno za učinkovitu i sigurnu HD.
4. Sveukupno smanjenje početne bolus doze nadroparina bilo je u: **dijabetičara s rizikom krvarenja 42,05 %**, **dijabetičara bez rizika krvarenja 33,04 %**, i **nedijabetičara s rizikom krvarenja 46,19 %**.
5. Određivanjem najmanje pojedinačno prilagođene bolus doze nadroparina, pri kojoj je provedeno redovito liječenje HD u bolesnika dijabetičara i nedijabetičara s rizikom krvarenja, smanjen je broj komplikacija, a time pogoršanje zdravstvenog stanja ove skupine kroničnih bolesnika.
6. Zabilježeno je **7 epizoda "malih" krvarenja** u 4 bolesnika i samo **jedna epizoda "velikog" krvarenja** (gastrointestinalnog) koja je zahtijevala hospitalizaciju. Smanjenjem broja i vrste krvarenja, smanjeni su dodatni troškovi liječenja (smanjenje broja i duljine

trajanja hospitalizacija) ovom izrazito skupom, ali i učinkovitom metodom koja bolesnicima s KZB omogućava kvalitetan i dug život.

7. Zabilježena je statistički značajna razlika u **zgrušavanju dijalizatora** nakon završetka postupka HD samo nakon 8 tjedana (u HD3): u ispitanika s rizikom krvarenja, te u ispitanika bez rizika krvarenja. U **ispitanika s rizikom krvarenja** uočava se nešto veći postotak zgrušavanja dijalizatora 1. stupnja u HD3 i HD4 (uz manje doze nadroparina). Tijekom provođenja ovog 12-tjednog istraživanja nisu zabilježena značajnija zgrušavanja dijalizatora i ostalih dijelova izvantjelesnog krvotoka koja bi zahtijevala zamjenu istih ili prijevremeno prekidanje postupka HD (stupanj 4. zgrušavanja dijalizatora i kapaljki).
8. Smanjujući dozu nadroparina nije uočeno pogoršanje **anemije**, ni značajno povećanje **doze EPO**. Statistički značajna razlika između doza EPO tijekom istraživanja nađena je samo u **dijabetičara s rizikom krvarenja: doza EPO smanjivala se uz smanjivanje doze nadroparina** (HD1 EPO  $5375 \pm 3502$  IJ/tjedno naprama HD4 EPO  $3500 \pm 2000$  IJ/tjedno;  $p = 0,019$ ). U **nedijabetičara bez rizika krvarenja** doza nadroparina povećavala se tijekom istraživanja, no bez statistički značajne razlike.
9. Unatoč činjenici da je čimbenik **anti-Xa** bio niži od preporučenih 0,4 IJ/ml nakon završetka postupka HD na završetku perioda istraživanja (u ispitanika **dijabetičara i nedijabetičara bez rizika krvarenja**), nisu zabilježena značajna zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka i krvožilnog pristupa.
10. Određivanjem anti-Xa kao najpouzdanijeg laboratorijskog testa protukoagulacije kod primjene najmanje pojedinačno prilagođene bolus doze nadroparina u bolesnika dijabetičara i nedijabetičara s rizikom krvarenja dat je doprinos sigurnosti i učinkovitosti liječenja HD. Određivanjem čimbenika anti-Xa na početku postupka HD dokazano je da nije bilo rizika od bioakumulacije nadroparina tijekom istraživanja, a time i predvidljivog jatrogenog rizika nastanka krvarenja.
11. Kako je jedan od najvažnijih neželjenih učinaka NMH krvarenje, nije poznato koja doza i koji laboratorijski test su neophodni za sigurno liječenje HD bolesnika s rizikom krvarenja. Sve dok na raspolaganju ne bude više podataka o ovoj skupini HD bolesnika, preporuča se povremeno određivanje anti-Xa u svrhu otkrivanja nakupljanja i/ili prekomjernog doziranja da se smanji rizik nastanka krvarenja.
12. Unatoč svim testovima i kliničkim promatranjima malih doza nadroparina, supklinička aktivacija koagulacije je moguća. Potrebna su nova istraživanja u skupini bolesnika s rizikom krvarenja liječenih HD (dijabetičara i nedijabetičara) da bi se ovi rezultati i preporuke mogli prihvatiti u izradi algoritma doziranja i praćenja primjene najmanje

pojedinačno prilagođene doze nadroparina. Dalja istraživanja s većim brojem ispitanika pokazat će je li ovaj protukoagulacijski protokol obvezatan za bolesnike dijabetičare i nedijabetičare s rizikom krvarenja liječenih HD.

Ovaj rad je dio projekta "Imunološka, hematološka, reološka i druga obilježja uremijskog sindroma", broj 216-000000-0520 koji se provodi potporom Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske. Autor nije novčano potpomagan od strane proizvođača nadroparina.

## 7. LITERATURA:

1. The EBGp Expert Group on Haemodialysis (Part 1). Section II: Haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 16 – 31.
2. Vanholder R, Schepers E, Meert N, Lameire N. What is uremia? Retention versus oxidation. *Blood Purif* 2006; 24(1): 33 – 8.
3. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, i sur. Review on uremic toxins: Classification, concentration and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1934 – 43.
4. The EBGp Expert Group on Haemodialysis ( Part 1 ). Section I: Measurement of renal function, when to refer and to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 7 – 15.
5. Kotanko P, Kuhlmann MK, Levin NW. Hemodialysis: technology, adequacy and outcomes. U: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, ur. *Comprehensive Clinical Nephrology* (3. izd.) Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007, str. 953 – 66.
6. The EBGp Expert Group on Haemodialysis (Part 1). Section III: Biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 32 – 44.
7. Wish JB. Technical aspects of hemodialysis. U: Hricik DE, Sedor JR, Ganz MB, ur. *Nephrology secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1999, str. 143 – 5.
8. Daugirdas 1993 JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205 – 13.
9. Naumnik B, Borawski J, Pawlak K, Myśliwiec M. Effect of hemodialysis on plasma levels of vascular endothelial markers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8(3): 245 – 50.
10. Erdem Y, Haznedaroglu IC, Celik I, i sur. Coagulation, fibrinolysis and fibrinolysis inhibitors in haemodialysis patients: contribution of arteriovenous fistula. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7): 1299 – 305.
11. The EBGp Expert Group on Haemodialysis (Part 1). Section V: Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 63 – 71.
12. Naumnik B, Pawlak K, Myśliwiec M. Different effects of enoxaparin and unfractionated heparin on some thrombogenesis markers during hemodialysis: A cross over study. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.014
13. Hertel J, Keep DM, Caruana RJ. Anticoagulation. U: Levy J, Morgan J, Brown E, ur. *Oxford handbook of dialysis*, 2. izd. Oxford: University Press, 2004, str. 182 – 98.
14. Wardle EN. Anticoagulation for hemodialysis and hemofiltration. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2002; 13(1): 40 – 4.
15. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007; 11(2): 178 – 89.
16. Taylor JE, Henderson IS, Stewart WK, Belch JJ. Erythropoietin and spontaneous platelet aggregation in haemodialysis patients. *Lancet* 1991; 338: 1361 – 2.
17. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(3): 138 – 53.
18. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192 – 206.
19. Janssen MJFM, van der Maulen J. The bleeding risk in chronic haemodialysis: preventive strategies in high-risk patients. *Neth J Med* 1996; 48(5): 198 –207.
20. Hyvärinen M, Tuomilehto J, Mähönen M, i sur. Hyperglycemia and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke-comparison between fasting and 2-hour glucose criteria. *Stroke* 2009; 40: 1633 –7.

21. Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Pyhtinen J, Hillbom M. Hypertension and diabetes as predictors of early death after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2009; 110: 411 – 7.
22. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19(4): 317 – 22.
23. Ward DM. Anticoagulation in patients on hemodialysis. U: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, ur. *Clinical Dialysis*. East Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995: 142 – 55.
24. Cameron JS. Practical haemodialysis began with cellophane and heparin: the crucial role of William Thalhimer (1884-1961). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(7): 1086 – 91.
25. Hetzel GR, Sucker C. The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(10): 2036 – 42.
26. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006; 133: 19 – 34.
27. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen J. Heparin and low molecular weight heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114(5): 489S – 510S.
28. de Swart CA, Nijmeyer B, Roelofs JM, Sixma JJ. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 1982; 60(6): 1251 – 8.
29. Andrysiak P, Varughese PM, Orsini-Negrone J. Heparin therapy for hemodialysis patients. *Dial Transplant* 2001; 30(4): 223 – 4.
30. Nissenson AR, Fine RN. *Dialysis therapy*. 2. izd. Philadelphia: Henley & Belfus Inc 1993, str. 82.
31. Damen J, van Diejen D, Bakker J, i sur. NVIC-standpunten, NVIC-richtlijnen en de juridische implicaties. *Neth J Crit Care* 2002; 6(2): 18 – 21.
32. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf* 2005; 28(4): 333 – 49.
33. Lim W. Low molecular weight heparin in patients with chronic renal insufficiency. *Intern Emerg Med* 2008; DOI 10.1007/s11739-008-0164-9.
34. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126(3): 188S – 203S.
35. Guillet B, Simon N, Sampol JJ, i sur. Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(11): 2348-53.
36. Mosenkis A, Berns JS. Use of low molecular weight heparins and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17(5): 411 – 6.
37. Schinzel H, Berghoff K, Bauermann I, Sauer O, von Mach MA, Weilemann LS. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin (dalteparin) in plasmapheresis therapy: initial experience. *Transfusion* 2006; 46(4): 624 – 9.
38. Street A, McPherson J. The new heparins. *Aust Presc* 1996; 19: 104 – 8.
39. 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(11): 2698 –703.
40. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, i sur. The use of enoxaparin and IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes, including PCI: Final results of the NICE 3 study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2): 365A.
41. Lavine MN, Hirsh J, Kelton JG. Heparin induced bleeding. Lane DA, Lindhal. U. U: *Heparin chemical and biological properties, clinical applications*. London: Edward Arnold, 1989, str. 455 – 73.
42. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79(1): 1 – 7(B).

43. Hui CK, Yuen MF, Ol-Lin Ng I, i sur. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(6): 691 – 4.
44. Liautard C, Nunes AM, Vial T, i sur. Low molecular weight heparins and thrombocytosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(9): 1351 – 4.
45. Abdel-Raheem MM, Potti A, Tadros S, i sur. Effect of low-molecular-weight heparin on potassium homeostasis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(3): 107 – 10.
46. Singh AJ. Allergy to heparin: The FDA public advisory. *Medscape Nephrology* 2008; ([www.medscape.com/viewarticle/570227](http://www.medscape.com/viewarticle/570227))
47. Mandal AK, Lyden TW, Saklayen MG. Heparin lowers blood pressure: Biological and clinical perspectives. *Kidney Int* 1995; 47(4): 1017 – 22.
48. Näsström B, Stegmayr BG, Olivecrona G, Olivecrona T. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. *J Lab Clin Med* 2003; 142(2): 90 – 9.
49. Miyauchi H, Matsumoto Y, Futenma A, Amano I, Miyauchi J, Matsuo S. Effects of low molecular weight heparin on the frequencies of the intradialytic arrhythmias in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006; 28(6): 469 – 74.
50. Zhu H, Yu J, Kindy MS. Inhibition of amyloidosis using low molecular weight heparins. *Mol Med* 2001; 7(8): 517 – 22.
51. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost* 2004; 2(4): 547 – 50.
52. Güz G, Balý M, Arinsoy T, i sur. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin in hemodialysis patients. *Gazi Med J* 1995; 6(3): 113 – 7.
53. Lai KN, Wang AY, Ho K, i sur. Use of low-dose low molecular weight heparin in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(5): 721 – 6.
54. Barata JD, Oliveira C, Bruges M, i sur. Prevention of thrombogenesis in the extracorporeal circuit of the hemodialysis with a low molecular heparin: standardization of the dosage with a better hemorrhagic risk/effectiveness ratio. *Acta Med Port* 1992; 5(2): 65 – 70.
55. Reach I, Luong N, Chastang C, i sur. Dose effect relationship of reviparin in chronic hemodialysis: a crossover study versus nadroparin. *Artif Organs* 2001; 25(7): 591 – 5.
56. Brophy DF, Martin EJ, Gehr TW, Best AM, Paul K, Carr ME. Thrombin generation time is a novel parameter for monitoring enoxaparin therapy in patients with end-stage renal disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4(2): 372 – 6.
57. Al-Arrayed S, Seshadri R. Use of low molecular weight heparin for hemodialysis: a short-term study. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2002; 13(2): 146-50.
58. Leu JG, Chiang SS, Lin SM, Pai JK, Jiang WW. Low molecular weight heparin in hemodialysis patients with a bleeding tendency. *Nephron* 2000; 86(4): 499 – 501.
59. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight-heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122(9): 799 – 807.
60. Schrader J, Stibbe W, Kandt M, i sur. Low molecular weight heparin versus standard heparin. A long-term study in hemodialysis and hemofiltration patients. *ASAIO Trans* 1990; 36(1): 28 – 32.
61. Gunnarsson B, Asaba H, Dawidson S, Wilhelmsson S, Bergström J. The effect of three different heparin regimes on heparin concentrations in plasma and fibrin formation in dialyzers. *Clin Nephrol* 1981; 15(3): 135 – 42.
62. Andrassy K. Low molecular weight heparin and haemodialysis: neutralization by protaminchloride. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(1): S39 – 43.

63. 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; 9(3): 125 – 30.
64. Gambro Lundia AB. Reduction of heparin dose in dialysis with Evoidal system (RHODES). Clinical Tryals.gov 2008 identifier: NCT00781690.
65. Ljungberg B, Jacobson SH, Lins LE, Pejler G. Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. *Clin Nephrol* 1992; 38(2): 97 – 100.
66. Symes J. Low molecular weight heparins in patients with renal insufficiency. *CANNT J* 2008; 18(2): 55 – 61.
67. Brophy DF, Carr ME, Martin EJ, Venitz J, Gehr TW. The pharmacokinetics of enoxaparin do not correlate with its pharmacodynamic effect in patients receiving dialysis therapies. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(8): 887 – 94.
68. Chanard J, Lavaud S, Maheut H, Kazes I, Vitry F, Rieu P. The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(6): 2003 – 9.
69. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2008; 113(13): 2878 – 87.
70. Product Information Fraxiparine®, nadroparin, Sanofi Canada, Mrkham, Ontario, (PI revised 05/1999) revised 01/2001.
71. Lavaud S, Canivet E, Wuillai A, i sur. Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(10): 2097 – 104.
72. Eikelboom JW, Hankey GJ. Low molecular weight heparins and heparinoids. *Med J Aust* 2002; 177(7): 379 – 83.
73. 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(7): 1376 – 82.
74. Šabovič M, Salobir B, Preložnik-Zupan I, Bratina P, Bojec V, Buturovič Ponikvar J. The influence of the haemodialysis procedure on platelets, coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005; 34: 274 – 8.
75. Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, Bjornsen S, Brosstad F. Anticoagulation intensity sufficient for haemodialysis does not prevent activation of coagulation and platelets. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 987 – 93.
76. Hafner G, Klingel R, Wandel E, i sur. Laboratory control of minimal heparinization during haemodialysis in patients with a risk of haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5(2): 221 – 6.
77. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, i sur. Heparin and low molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001;119(1): 64S – 94S.
78. Beijering RJR, Ten Cate H, Stevens P, i sur. Randomised long-term comparison of tinzaparin and dalteparin in haemodialysis. *Clini Drug Invest* 2003; 23(2): 85 – 97.
79. 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.
80. Berruyer M, El Rouby S, Yasar Z, i sur. Monitoring of low molecular weight heparin nadroparin during hemodialysis. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): P-S-685.
81. Moriniere P, Dieval J, Bayrou B, i sur. Low molecular weight heparin Fraxiparin in chronic hemodialysis. A dose-finding study. *Blood Purif* 1989; 7(6): 301 – 8.



82. Liu ZQ, Wang L. Comparison of anticoagulation efficacy and clinical safety between imported and domestically manufactured low-molecular-weight heparin during haemodialysis. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2002; 22(10): 942 – 3.
83. 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(4): 211 – 7.
84. Sombolos KI, Fragia TK, Gionanlis LC, i sur. The anticoagulant activity of enoxaparin sodium during on-line hemodiafiltration and conventional hemodialysis. *Hemodialysis Int* 2009; 13(1): 43 – 7.
85. Rydzewska-Rosolowska A, Borawski J, Mysliwiec M. High plasma endostatin level unaffected by low-molecular weight heparin in hemodialysis patients – a preliminary report. *Adv Med Sci* 2009; 54(2): 199 – 202.
86. Borm JJ, Krediet R, Sturk A, ten Cate JW. Heparin versus low molecular weight heparin K 2165 in chronic hemodialysis patients: A randomized cross-over study. *Haemostasis* 1986; 16(2): 59 – 68.
87. Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane) and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(5): 990 – 5.
88. Hofbauer R, Moser D, Frass M, i sur. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56(4): 1578 – 83.
89. Frank RD, Muller U, Lanzmich R, Groeger C, Floege J. Anticoagulant-free Genius<sup>®</sup> haemodialysis using low molecular weight heparin-coated circuits. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 1013 – 8.
90. Kozlova TV, Shilo Vlu, Denisov Alu. Use of fragmin in program hemodialysis of patients with terminal chronic renal failure. *Klin Med (Mosk)* 2005; 83(9): 45 – 9.
91. Hafner G, Swars H, Ehrenthal W, Schinzel H, Weilemann LS, Prellaewitz W. The control of anticoagulation in acute dialyses with sensitive laboratory parameters. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52(4): 289 – 96.
92. Klingel R, Schaefer M, Schwarting A, i sur. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1): 164 – 70.
93. Leu JG, Liou HH, Wu SC, Yang WC, Huang TP, Wu SC. Low molecular weight heparin in diabetic and nondiabetic hypercholesterolemic patients receiving long-term hemodialysis. *J Formos Med Assoc* 1998; 97(1): 49 – 54.
94. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, i sur. Standard heparin versus low molecular weight heparin. A medium-term comparison in hemodialysis. *Nephron* 2002; 92(3): 589 – 600.
95. Frank RD, Brandenburg VM, 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(6): 1552 – 8.
96. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Comparison of effects of different heparins on thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in hemodialyzed patients. *Am J Nephrol* 2004; 24: 624 – 9.
97. Lee KB, Kim B, Lee YH, i sur. Hemodialysis using heparin-bound Hemophan in patients at risk of bleeding. *Nephron Clin Pract* 2004; 97(1): c5 – 10.
98. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I. Usporedba niskomolekularnih heparina i nefrakcioniranih heparina u liječenju bolesnika na hemodijalizi. *Liječ Vjesn* 2007; 129: 305-8.

## 8. POPIS SKRAĆENICA

ADP – adenzin difosfat  
aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme  
AT III – anti-trombin III  
AV fistula – arterio-venska fistula  
AV graft – arterio-venski graft  
AVZ – aktivirano vrijeme zgrušavanja  
BUN – engl. *blood urea nitrogen*  
CV kateter – centralni venski kateter  
DBP – dijastolički krvni tlak (engl. *diastolic blood pressure*)  
EPO – ritropietin  
GFR – glomerulska filtracija  
HD – hemodijaliza  
KZB – konačno zatajenje bubrega  
MAP – srednji arterijski tlak (engl. *mean blood pressure*)  
MT – molekulska težina  
NFH – nefrakcionirani heparini  
NMH – niskomolekularni heparini  
NO – nitrički oksid  
PD – peritonejska dijaliza  
PF 1+2 (protrombinski fragmenti 1+2)  
PP – pulsni tlak (engl. *pulse pressure*)  
SBP – sistolički krvni tlak (engl. *systolic blood pressure*)  
TAT kompleks – trombin antitrombin kompleks  
TxA2 – tromboksan A2  
UFcoef – ultrafiltracioni koeficijent  
URR – engl. *urea reduction ratio*

## 9. ŽIVOTOPIS

### ŽIVOTOPIS

MILENKA ŠAIN

**Adresa:**

**Posao:**

Klinički bolnički centar Split  
Klinika za unutarnje bolesti – Lokalitet Križine  
Klinički odjel nefrologije s dijalizom  
Šoltanska 1  
21000 Split  
Tel. 021 557 298  
Fax. 021 464 554  
E-mail: milenkas@net.hr

**Kuća:**

Dinka Šimunovića 25  
21000 Split  
Tel. 021 507 398  
Mob. 091 7903707

**Osobni podaci:**

**Datum rođenja:**

16. prosinca 1952.

**Mjesto rođenja:**

Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**Spol:**

ženski

**Obrazovanje:**

1959. – 1967. Osnovna škola, Sarajevo, B i H  
1967. – 1971. Medicinska škola, Sarajevo, B i H  
1971. – 1976. Medicinski fakultet Univerziteta Sarajevo, Sarajevo, B i H  
(Dr. med. – Liječnik opće medicine)  
1984. – 1988. Univerzitetsko medicinski centar, Klinika za bolesti srca i reumatizam  
Sarajevo, Sarajevo B i H  
Specijalizacija iz interne medicine  
(Specijalist interne medicine)  
1986. – 1990. Postdiplomski studij, Medicinski fakultet Univerziteta Sarajevo, Sarajevo,  
B i H ( Magistar medicinskih znanosti )  
Naslov magistarskog rada: "Ventrikularni poremećaji srčanog ritma kod  
akutnog infarkta miokarda praćeni 24-satnim Holter monitoringom u  
intrahospitalnom periodu"

**Radno iskustvo:**

1976. – 1979. Profesor, Škola za medicinske sestre i tehničare, Sarajevo, B i H  
1979. – 1980. Liječnik opće medicine, HZZO Split, Split, Hrvatska  
1980. – 1984. Liječnik opće medicine, Dom zdravlja Sarajevo, Sarajevo, B i H  
1984. – 1988. Specijalizant interne medicine, Univerzitetsko medicinski centar Sarajevo  
Klinika za bolesti srca i reumatizam, Sarajevo, B i H

1988. – 1992. Specijalist interne medicine, Klinika za bolesti srca i reumatizam, Univerzitetско medicinski centar Sarajevo, Sarajevo, B i H
1989. – 1992. Asistent na Katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta Sarajevo, Klinika za bolesti srca i reumatizam, Sarajevo, B i H
1992. – 1994. Specijalist interne medicine, Klinička bolnica Split  
Klinika za unutarnje bolesti – Lokalitet Križine, Split, Hrvatska  
Asistent na Katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Zagreb, Klinička bolnica Split, Split, Hrvatska  
Klinika za unutarnje bolesti – Lokalitet Križine, Split, Hrvatska
1992. – 1994. Specijalist interne medicine – volonter na Projektu: "Unaccompanied children in exile" UNHCR and Well Being, Zagreb, Hrvatska  
Asistent koordinator na Projektu: "Basic medical health services by medical teams. Planned actions in Croatia and B and H", Caritas Italiana and Caritas Sarajevo, Split, Hrvatska
1994. – 1995. Specijalist interne medicine na Projektu: "Medical and psycho – social help for refugees and displaced persons in Makarska region", Makarska, Hrvatska
1996. – 1997. Clinical Associate, M.D., Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Division of Cardiology, Halifax Infirmary, Halifax, Nova Scotia, Canada
1997. – 2000. Specijalist interne medicine, Opća bolnica Knin, Knin, Hrvatska
2000. – 2003. Specijalist interne medicine, Centar za hemodijalizu i Internistička ambulanta Doma zdravlja Trogir, Trogir, Hrvatska
2003. – 2008. Specijalist interne medicine, Klinički bolnički centar Split, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički odjel nefrologije s dijalizom – Lokalitet Križine, Split, Hrvatska
2008. i dalje Specijalist interne medicine i subspecijalist nefrologije, Klinički bolnički centar Split  
Klinika za unutarnje bolesti, Klinički odjel nefrologije s dijalizom, Split, Hrvatska

## Publikacije:

1. Dedic P, **Sain M**. Dysopiramide Phosphate in the treatment of cardiac arrhythmias. Meeting of Bosnian and Hercegovinan Society of Cardiology, Sarajevo, April 1989. Abstract book.
2. **Sain M**, Arslanagic M, Arapovic J. Cardiac arrhythmias in acute myocardial infarction. Meeting of Bosnian and Hercegovinan Society of Cardiology. Bihać, May 1989. Abstract book.
3. Arapovic J, **Sain M**. The early stress testing in acute myocardial infarction. Meeting of Bosnian and Hercegovinan Society of Cardiology. Sarajevo, April 1991. Abstract book.
4. **Sain M**. (1991). Ventricular arrhythmias obtained with 24-hour Holter monitoring in the late phase of acute myocardial infarction. University School of Medicine, Sarajevo, Bosnia and Hercegovina, Master's paper.
5. **Sain M**, Arapovic J. Cardiovascular risk factors and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. The Fifth Yugoslav Meeting on Hyperlipoproteinemias. October 24 – 26, 1991. Novi Sad, Yugoslavia. Abstract book.
6. **Sain M**, Puljiz Lj, Ermacora R, Vukovic I, Lozo P. Ventricular arrhythmias and heart rate in the late hospital phase of acute myocardial infarction. The First Congress of Croatian Cardiac Society, April 22 – 24, 1993. Opatija, Croatia. Abstract book.
7. Lozo P, Puljiz Lj, Ermacora R, **Sain M**, Vukovic I. Pericarditis and acute myocardial infarction. The First Congress of Croatian Cardiac Society, April 22 – 24, 1993. Opatija, Croatia. Abstract book.
8. Puljiz Lj, Ermacora R, Vukovic I, Lozo P, **Sain M**. Posttraumatic late haemopericardium. The First Congress of Croatian Cardiac Society, April 22 – 24, 1993. Opatija, Croatia. Abstract book.
9. Ermacora R, Puljiz Lj, Vukovic I, **Sain M**, Lozo P. Significance of ST-segmental denivelation in supraventricular premature beats registered during exercise test. The first Congress of Croatian Cardiac Society, April 22 – 24, 1993. Opatija, Croatia. Abstract book.
10. **Sain M**. Significance of late potentials. U: Miric D, Vukovic I, ur. Cardiology – Chosen chapters. Split: DES, 1994, str. 139 – 47.
11. **Sain M**, Puljiz Lj, Ermacora R, Vuko I, Vukovic I. Ventricular arrhythmias in survivors of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. The Second Alpe Adria Cardiology meeting. June 22 – 25, 1994. Brijuni, Croatia. Abstract book.
12. Kovacic V, **Sain M**, Vukman V, Karaban E. Renal dyslipidemias in patients with chronic haemodialysis. Lijec Vjesn 2001, 123(2): 52.
13. **Sain M**. The influence of antioxidants in tea, fruit, vegetable and coffee on the health condition. U: Miric D, Vlahovic D, ur. Modern life and heart. Split: Slobodna Dalmacija, 2001, str. 463 – 7.
14. Kovacic V, **Sain M**, Dzanko D. The influence of sex and body mass on dose of haemodialysis. The Third Croatian Congress of Nephrology, Dialysis and Transplantation, October 10 – 13, 2002. Plitvice, Croatia. Abstract book: 122.
15. Kovacic V, **Sain M**, Vukman V. Renal dyslipidemia in patients on chronic haemodialysis. Lijec Vjesn 2003; 125: 77 – 80.
16. Kovacic V, **Sain M**, Vukman V. Hepatitis B vaccination in patients on chronic hemodialysis. Lijec Vjesn 2003; 125(5-6): 156 – 8.
17. Kovacic V, **Sain M**, Vukman V. Does efficient haemodialysis improve the response to hepatitis B virus vaccination? Lijec Vjesn 2004; 126(5-6): 133 – 7.
18. Kovacic V, **Sain M**, Dzanko D. Effect of gender and body mass on hemodialysis dose. Acta Med Croatica 2003; 57(1): 33 – 7.

19. Kovacic V, **Sain M**, Vukman V. Vaccination against hepatitis B in patients on chronic hemodialysis. *Saudi Med J* 2003; 24(3): 311.
20. Kovacic V, **Sain M**, Vukman V. Efficient haemodialysis improves the response to hepatitis B virus vaccination. *Intervirolgy* 2002; 45(3): 172 – 6.
21. Brnic D, Ljutic D, Dodig J, Kovacic V, **Sain M**, Wilhelm V, Pehar G, Jelcic I. The influence of efficient haemodialysis on albumine and CRP in patients on chronic haemodialysis. *Acta Med Croatica* 2005; 59(2): 72 .
22. Dodig J, Ljutic D, Kovacic V, Brnic D, **Sain M**, Wilhelm V, Pehar G, Jelcic I. Parathormon in patients on chronic haemodialysis. *Acta Med Croatica* 2005; 59(2): 69.
23. Kovacic V, Ljutic D, Brnic D, Dodig J, **Sain M**, Wilhelm V, Pehar G, Jelcic I. Pulse pressure in patients on chronic haemodialysis. *Acta Med Croatica* 2005; 59(2): 61.
24. **Sain M**, Brnic D, Ljutic D, Dodig J, Kovacic V, Wilhelm V, Pehar G, Jelcic I. Relationship between albumine and CRP in patients on chronic haemodialysis. *Acta Med Croatica* 2005; 59(2): 81.
25. Dodig J, **Sain M**, Kovacic V, Ljutic D. Significance of risk factors for arterial hypertension in patients on chronic haemodialysis. First Croatian Congress on Hypertension. November 9-12, 2006, Abstract book 194 – 5.
26. **Sain M**. "Efficiency of low dose nadroparin in haemodialysed patients with bleeding risk". Application for doctorate. University of Rijeka. University School of Medicine, Rijeka, Croatia, 2007.
27. **Sain M**, Filipovic T, Pehar G, Ljutic D. "Sweet" hydrothorax – the early complication of CAPD: Case report. *Acta Med Croatica* 2008; 62(1): 90 – 2.
28. Vukovic A, Ljutic D, Radic J, Kovacic V, Radic M, **Sain M**, Jelcic I. Variations of hemoglobin levels in patients on peritoneal dialysis. *Acta Med Croatica* 2008; 62(1): 134.
29. Curkovic M, Ljutic D, Radic J, Kovacic V, Radic M, **Sain M**, Jelcic I. Epidemiology of peritonitis in patients on peritoneal dialysis in Clinical Hospital Centre Split, Croatia. *Acta Med Croatica* 2008; 62(1): 136 – 7.
30. Curkovic M, Ljutic D, Radic J, Kovacic V, Radic M, **Sain M**, Jelcic I. Incidence of peritonitis in relationship to season in patients on peritoneal dialysis. *Acta Med Croatica* 2008; 62(1): 140 – 1.
31. Fiamengo J, Ljutic D, Radic J, Kovacic V, Radic M, **Sain M**, Jelcic I. Frequency of catheter related infections in patients on haemodialysis. *Acta Med Croatica* 2008; 62 (1): 142 – 3.
32. Jelcic I, Ljutic D, Pehar G, Filipovic T, **Sain M**, Boric-Skaro D, Wilhelm V, Kovacic V, Radic J. Influence of the local inflammation of the peritoneal membrane on the residual renal function in patients treated with peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2008; 26: O20-14.
33. **Sain M**, Ljutic D, Radic J, Kovacic V, Radic M, Jelcic I. Efficacy of low doses of nadroparin in haemodialysed patients. World Congress of Nephrology 2009. <http://www.wcn2009.org>
34. Kovacic V, Ljutic D, **Sain M**, Radic J, Radic M, Jelcic I. Progression of atherosclerosis in patients treated by chronic hemodialysis. World Congress of Nephrology 2009. <http://www.wcn2009.org>
35. **Sain M**, Ljutic D, Radic J, Kovacic V, Jelcic I, Radic M. Decreasing of nadroparin doses have influence on blood pressure in haemodialysed patients. *J Hypertens* 2009; 27(4): S40 – 1.
36. Kovacic V, Ljutic D, **Sain M**, Radic J, Jelcic I, Radic M. The influence of arterial blood pressure on atherosclerosis in chronically haemodialysed patients. *J Hypertens* 2009; 27(4): S92 – 3.

37. **Sain** M, Ljutic D, Radic J, Kovacic V, Jelacic I, Radic M. The influence of nadroparin dose on blood pressure in patients treated with haemodialysis. Second Croatian Congress on Hypertension. October 22 –25, 2009, HINEKA, Abstract book 102.
38. Kovacic V, Ljutic D, **Sain** M, Radic J, Jelacic I, Radic M. The influence of arterial blood pressure on atherosclerosis in patients treated with haemodialysis. Second Croatian Congress on Hypertension. October 22 – 25, 2009, HINEKA, Abstract book 103.
39. Radic J, Ljutic D, Radic M, Kovacic V, **Sain** M, Dodig Curkovic K. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. *The Neth J Med* 2010; 68(4): 11 – 15.
40. **Sain** M, Ljutic D, Kovacic V, Radic J, Jelacic I. Influence of nadroparin decreasing on blood pressure in haemodialysed patients. *J Hypertens* 2010; 28: pe 465.
41. Radic J, Ljutic D, Kovacic V, Radic M, **Sain** M, Jelacic I. Blood pressure variability during haemodialysis session impaired cognitive and motor functions in uremic patients. *J Hypertens* 2010; 28: pe 149.
42. Basic-Jukic N, Gulin M, Slavicek J, Coric-Martinovic V, Iskra B, Racki S, **Sain** M, Ostojic R, Hrstic I, Ljutic D, Vucelic B, Kes P. Pegylated interferon for treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients in Croatia. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34(1): 53 – 7.
43. **Sain** M, Ljutic D, Kovacic V, Radic J, Jelacic I. The individually optimized bolus dose of nadroparin is safe and effective in diabetic and non-diabetic patients with bleeding risk on haemodialysis. *Hemodial Int* 2011; 15(1): 52 – 62.
44. **Sain** M, Ljutic D, Kovacic V, Radic J, Jelacic I. Individualization of nadroparin doses in haemodialysed patients. *Therapeutic Apheresis* 2011 (prihvaćen 04.01.2011, u tisku).
45. **Sain** M, Kovacic V, Radic J, Ljutic D, Jelacic I. Potential beneficial effects of low molecular weight heparin on cognitive impairment in elderly on haemodialysis. *Drugs & Aging* 2011 (prihvaćen 26.04.2011, u tisku).