

## POREMEĆAJ HEMOSTAZE U BOLESNIKA S KRONIČNIM BUBREŽNIM ZATAJENJEM I NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

ELEONORA GOLUŽA, MARIJA GRKOVIĆ TOPALOVIĆ, TVRTKO HUDOLIN<sup>1</sup>,  
SANJA KONOSIĆ, IVA BAČAK KOCMAN i MLADEN PERIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
i <sup>1</sup>Klinika za urologiju, Zagreb, Hrvatska*

Kronično bubrežno zatajenje (KBZ) povezano je sa značajnim utjecajem na hemostazu koje se može klinički manifestirati u rasponu od tromboze do krvarenja. Patogeneza uremičkog krvarenja povezana je s mnogobrojnim čimbenicima. Njen vodeći uzrok je trombocitna disfunkcija unutar koje je naročito poremećeno međudjelovanje trombocita kao i trombocita i stijenke krvne žile. Bubrežna nadomjesna terapija smanjuje pojavnost i težinu krvarenja, ali unatoč tome još uvijek postoji rizik od njenog nastanka. Poremećaji koagulacijskog-fibrinolitičkog sustava kod uremičnih bolesnika koji vode protrombotskom stanju povezani su sa značajnim rizikom od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti kao i trombotskih komplikacija poput tromboze vaskularnih pristupa. U bolesnika s KBZ-om postoje razlike u hemostatskim parametrima ovisno o vrsti bubrežnog nadomjesnog postupka. Poremećaji hemostaze koji se uočavaju kod bolesnika s KBZ-om preklapaju se s promjenama u koagulacijsko-fibrinolitičkom sustavu koje nastaju nakon transplantacije bubrega. Unatoč etiologiji, bolesnici s transplantiranim bubregom povećanog su rizika za razvoj tromboembolijskih događaja kao rezultat protrombotskog stanja zbog abnormalnosti koagulacijsko/fibrinolitičkog sustava. To hiperkoagulabilno stanje u velikoj je mjeri povezano s imunosupresivnom terapijom. Ovaj pregledni članak daje sažeti pogled na hemostazu u bolesnika s KBZ-om i nakon transplantacije bubrega.

**Ključne riječi:** hemostaza, kronično bubrežno zatajenje, transplantacija bubrega

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Eleonora Goluža, dr. med  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatićeva 12  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel. 00385-1-2388-509  
E-pošta: egoluza@gmail.com

### POREMEĆAJ HEMOSTAZE U BOLESNIKA S KRONIČNIM BUBREŽNIM ZATAJENJEM

Hemostaza se sastoji od kompleksnog slijeda događaja kao odgovor na ozljedu tkiva u kojem su dva glavna procesa, koagulacija i fibrinoliza, usmjerene prema zaustavljanju krvarenja, obnovi krvožilnog oštećenja i uspostavi prohodnosti krvnih žila. Pri tome hemostatski odgovor mora biti brz, lokaliziran i precizno reguliran gdje su procesi nastanka trombinom stimuliranog fibrinskog ugruška te njegove plazminom inducirane razgradnje međusobno povezani. Gubitak bubrežne funkcije dovodi do nakupljanja metaboličkih otpadnih tvari koje mijenjaju normalne homeostatske mehanizme. To se manifestira širokim spektrom patofizioloških pore-

mećaja u što spadaju i poremećaji hemostaze. Tri su potencijalna ishoda hemostatskog odgovora na kiruršku ozljedu: krvarenje, kontrolirana hemostaza i tromboza.

Bolesnici s kroničnim bubrežnim zatajenjem (KBZ) povećanog su rizika za razvoj bilo kojeg od dva suprotna hemostatska poremećaja. Tako s jedne strane bolesnici mogu imati sklonost krvarenju, a s druge strane nastanku tromboembolijskih događaja(1). Perioperativni poremećaji hemostaze u bolesnika s KBZ-om uzrokovani su: patofiziologijom osnovne bubrežne bolesti/zatajenja, preegzistirajućim koagulacijskim poremećajima, kirurškim postupkom, patofiziološkim poremećajima unutaršnjeg okoliša (hipotermija, acidoza), farmakološkim učinkom pri-

mijenjenih lijekova te količinom i vrstom tekućine koja se koristi za volumnu nadoknadu. S obzirom na njihove uzroke treba ih zbrinjavati specifičnom i ciljanom terapijom.

## POREMEĆAJI HEMOSTAZE VEZANI ZA KBZ

Poremećaji hemostaze kod bolesnika s KBZ-om nastaju zbog poremećaja primarne hemostaze (najčešće dovodi do krvarenja) te poremećaja koagulacijskog i fibrinolitičkog puta.

### *Poremećaji primarne hemostaze*

Primarna hemostaza je proces stvaranja trombocitnog čepa na ozlijeđenim mjestima krvne žile a čini je kaskadna interakcija između cirkulirajućih trombocita i subendotela krvne žile. Kod uremičnih bolesnika poremećaj primarne hemostaze najčešće se manifestira krvarenjem pa je odavno poznata komplikacija tog sindroma (2). Patogeneza krvarenja u bolesnika s KBZ-om je multifaktorska čiji svi mehanizmi nisu do kraja razjašnjeni (3). Vodeći uzrok je trombocitna disfunkcija nekad zvana uremična trombocitopatija nastala zbog unutarnjeg defekta trombocita što uzrokuje poremećaj njihove adhezivnosti ili poremećaja interakcije subendotela krvne žile i trombocita (3-5). Njena patofiziologija je kompleksna a uključuje akumulaciju uremičnih toksina, anemiju, povećanje razine dušičnog oksida i prostaciklina, promjene endotela, učinak hemodijalitičkog postupka (6).

U fiziološkim uvjetima trombociti cirkuliraju u krvožilnom sustavu u neaktivnom i neadhezivnom stanju. Njihova stanična membrana bogata je fosfolipidima (arahidonskom kiselinom) koja je supstrat za sintezu prostaglandina i tromboksana važnih za modulaciju aktivnosti trombocita (agregacija, sekrecija, vazokonstrikcija) (7). Aktivacija trombocita događa se pod utjecajem velikog broja agonista. Izlaganje i kontakt trombocita oštećenom vaskularnom endotelu pokreće kompleksnu reakciju za održavanje hemostaze. Dolazi do aktivacije kolagena, fibronektina, trombospondina, von Willebrandovog čimbenika (vWF), laminina, mikrofibriila koji vode promjeni trombocitne morfologije i čine osnovu za trombocitnu adheziju (8). Aktivirani trombociti seceriraju velike količine ADP iz svojih gustih granula koji potenciraju te promjene. Adhezija trombocita olakšava se i otpuštanjem različitih adhezivnih proteina (vWF, fibrinogen, fibronektin, vitronektin,

trombospondin) iz  $\alpha$ -granula. Dodatno aktivirani trombociti otpuštaju tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) koji djeluje kao izraziti trombocitni agregator (8).

Bolesnici s KBZ-om retiniraju oko 92 poznata uremična toksina (9). Ureja nije jedini čimbenik koji djeluje kao trombocitni toksin koji dovodi do krvarenja. U njih spadaju još kreatinin, guanidinosukcinoična kiselina, fenol, fenolna kiselina, metilguanidin i drugi (5). Njihova akumulacija interferira s mnogobrojnim biološkim i biokemijskim funkcijama, vodeći u konačnici među ostalima i poremećaju agregacije trombocita (9). U bolesnika sa znatnim smanjenjem bubrežne funkcije otpuštanje ADP, ATP, serotonin je smanjeno nakon trombocitne aktivacije - zbog njihovog stečenog poremećaja u skladištenju (10). S druge strane, ciklički AMP (cAMP) koji djeluje kao trombocitni inhibitor - mijenjajući mobilizaciju kalcija znatno je povišen u bolesnika s KBZ-om (8). Trombocitna sinteza TxA<sub>2</sub> je smanjena u odgovoru na ADP, kolagen, trombin, arahidonsku kiselinu. Uočen je i poremećaj trombocitnog citoskeleta koji može dovesti do poremećaja motiliteta i sekretorne funkcije trombocita (11). Za normalno adheriranje trombocita potrebni su fibrinogen (iz plazme i trombocita) i posebno vWF (iz endotela i trombocita) koji stabilizira tu interakciju. vWF čimbenik stvara vezu između receptorskog mjesta na GPIIb/IX s površine trombocita i subendotelnih kolagenih vlakana. Vežanje vWF za te receptore pokreće seriju intracelularnih reakcija. Uremija je povezana s funkcionalnim poremećajem vWF, bilo zbog smanjenog afiniteta vežanja za GPIIb/IX ili smanjene ekspresije GPIIb/IX receptora na trombocitima (8). To dovodi do poremećaja interakcije između trombocita i subendotela krvne žile (12). Trombocitna disfunkcija osobito je izražena kod bolesnika sa završnim stadijem bubrežnog zatajenja, a prije započinjanja bubrežne nadomjesne terapije (BNT). Taj se poremećaj djelomično popravlja nakon započinjanja BNT čime se djelomice objašnjava učinak uremičkih toksina na nastanak trombocitne disfunkcije (3).

*Prostaciklin (PGI<sub>2</sub>)* je prostaglandin vazodilatatornih sposobnosti te inhibitor trombocitne funkcije čija je razina povećana u uremiji. PGI<sub>2</sub> modulira proizvodnju cAMP s posljedično povećanom razinom što u konačnici vodi poremećenoj mobilizaciji kalcija te smanjenoj razini TxA<sub>2</sub> i ADP-a (13).

*Dušični oksid (NO)* kao proizvod endotelne stanice i trombocita snažan je inhibitor trombocitne agregacije. Povišena razina TNF- $\alpha$  i IL 1 $\beta$  koja se vidi u uremiji inducira njegovu proizvodnju, a uremički toksini mogu biti prekursori za njegovu sintezu (14). Povećana razina NO povećava koncentraciju

cikličkog GMP (cGMP) što posljedično smanjuje razinu  $TxA_2$  i ADP-a. Anemija - dobro znano obilježje bolesnika s KBZ-om - nastaje zbog smanjene proizvodnje eritropoetina (EPO) te smanjenja životnog vijeka eritrocita. Ona potencira krvarenje putem nekoliko mehanizama djelujući na funkciju trombocita (1). Reološki čimbenici igraju važnu ulogu u odnosu između anemije i trombocitne disfunkcije (1). Kod približne vrijednosti hematokrita od 30% cirkulirajući eritrociti koji zauzimaju središnji položaj unutar krvne žile usmjeravaju trombocite prema stijenci krvne žile čime se olakšava njihov kontakt s endotelom na mjestu ozljede. Kod anemije i nižih vrijednosti hematokrita trombociti su raspršeni čime je otežano njihovo vezanje za subendotel (11). Eritrociti također sintetiziraju ADP i  $TxA_2$  čija je razina smanjena kod anemije što u konačnici dovodi do smanjenja trombocitne agregacije (8). Sudjeluju u inaktivaciji  $PGI_2$  čija se razina diže u anemiji te posljedično vodi trombocitnoj disfunkciji (11). Osim toga hemoglobin (Hgb) ima visoki afinitet za NO, te je u anemiji manja količina Hgb-a dostupna za čišćenje NO čime se diže njegova razina i posljedično razina cGMP-a po inhibitora trombocitne agregacije (8). Terapija eritropoetinom ne samo da korigira anemiju nego ima i izravno djelovanje na funkciju trombocita. On povećava broj GPIIb/IIIa trombocitnih receptora te trombinom induciranu fosforilaciju trombocitnih proteina (15).

Iako postupak dijalize djelomično korigira trombocitnu disfunkciju te posljedično smanjuje krvarenje, s druge strane može pridonijeti krvarenju. To se objašnjava činjenicom da ponavljana, učestala aktivacija trombocita zbog izlaganja krvi hemodijaliznim membranama (i cijevima) dovodi do njihove degranulacije i gubitka glikoproteinskih receptora što vodi trombocitnoj disfunkciji (16). Ne smije se zaboraviti ni učinak lijekova koji se akumuliraju u KBZ-u, a koji mogu dovesti do trombocitne disfunkcije. Jedni od njih su i često primjenjivani  $\beta$ -laktamski antibiotici koji mijenjaju funkciju trombocitne membrane interferirajući s ADP receptorima (11). Učinak nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) koji mijenjaju trombocitnu funkciju inhibicijom trombocitne cikloksigenaze kao i acetilsalicilne kiseline (ASK) može biti znatno izraženiji u bolesnika s KBZ-om u odnosu na normalnu populaciju (11). S druge strane određena istraživanja pokazuju da osim trombocitne disfunkcije smanjena razina koagulacijskih čimbenika II, VII, IX i X u bolesnika s KBZ-om može biti odgovorna za nastanak krvarenja (17). Trombocitopenija je često prisutna kod bolesnika s KBZ-om, najčešće kao posljedica aktivacije komplementa zbog interakcije krvi s membranama (11,18). Smanjenje plazmatskih čimbenika kao i trombocitopenija prema nekim au-

torima ne smatraju se značajnijim čimbenicima krvarenja kod bolesnika s KBZ-om (5).

U današnje vrijeme kliničke manifestacije krvarenja kod takvih bolesnika najčešće su blage te se prezentiraju u obliku ekhimoza, purpura, epistakse, gingivalnog krvarenja. Teška krvarenja poput cerebralnih hemoragija ili hematoperikarda danas se rijetko vide i obično se prezentiraju kod uremičnih bolesnika u kojih nije započeto bubrežno nadomjesno liječenje. Povremeno je kod ovakve populacije bolesnika u perioperativnom razdoblju prisutno pojačano do izrazito krvarenje. Značenje krvarenja kao posljedice same bubrežne bolesti/zatajenja nekada je teško procijeniti zbog različitih dijagnostičkih/komorbidity terapija. Adekvatan odabir testova za procjenu primarne hemostaze te pažljiva preoperativna priprema, mogu smanjiti pojavu i težinu perioperativnih krvarenja.

#### *Poremećaj koagulacije*

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta uremičnih pacijenata. Incidencija ateroskleroze i njenih trombotičkih komplikacija u bolesnika s KBZ-om znatno je viša u odnosu na opću populaciju. Kardiovaskularni mortalitet kod dijaliziranih bolesnika (ovisno o prisutnim komorbiditetima) je 10 do 30 puta viši u odnosu na opću populaciju (19). Incidencija aterosklerotskih promjena kao i učestalost trombotičkih događaja kod bolesnika s KBZ-om dovodi se u vezu i s promjenama u koagulacijsko-fibrinolitičkom sustavu.

Sekundarna hemostaza je niz reakcija plazmatskog sustava koagulacije koje dovode do nastanka fibrina, a dijeli se na unutarnji i vanjski put koagulacije među kojima postoje brojne međuovisnosti (20). Unutarnja ili kontaktna faza koagulacije započinje izlaganjem krvi negativno nabijenom endotelu krvne žile dok se vanjski put koagulacije aktivira tkivnim čimbenikom (TF) koji se otpušta u cirkulaciju nakon oštećenja endotela krvne žile (20). Oba puta vode aktivaciji čimbenika X, koji zatim konvertira protrombin u trombin, završni enzim koagulacijske kaskade. Trombin pretvara fibrinogen u netopivi fibrinski ugrušak. U patofiziologiji mnogobrojnih bolesti uključujući trombozu, ateroskleroza, ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu, sepsu, glomerulonefritis aktivacija koagulacijskog puta TF čini značajnu ulogu (21). Ako ta reakcija nije kontrolirana vodi trombozi, upali vaskularnih pristupa i oštećenju tkiva. S druge strane, antitrombotski mehanizmi uključuju inhibitore koji održavaju krv tekućom. Njih čine: antitrombin (AT III) i inhibitor puta tkivnog čimbe-

nika (TFPI), proteini Ci S. TFPI (primarna ekspresija u mikrovaskularnom endotelu) smatra se najvažnijim inhibitorom TF-ovisnog puta koagulacije.

Kod KBZ-a dolazi do značajnih promjena u plazmatskoj razini koagulacijskih čimbenika i prirodnih antikoagulansa. Postoji razlika u razini koagulacijskog poremećaja ovisno o vrsti BNP-a. Istraživanja ukazuju da je hiperkoagulabilno stanje kod bolesnika na hemodijalizi (HD) povezano s: hiperfibrinogemijom, povećanjem aktivnosti čimbenika VII, povećanjem koncentracije čimbenika VIII i vonWillebrand čimbenika (vWF), smanjenjem AT III, smanjenjem aktivnosti proteina Ci S, kao i smanjenjem aktivnosti čimbenika II, IX, X i XII (unatoč njihovoj normalnoj ili povišenoj vrijednosti) (22, 23).

Prema određenom broju studija koagulacijski profil bolesnika na CAPD-u ukazuje na hiperfibrinogemiju, povećanje aktivnost čimbenika II, VII, VIII, IX, X, XII, visoku koncentraciju proteina S, s normalnim vrijednostima ATIII i proteina C (24,25). U bolesnika s KBZ-om neovisno o vrsti BNP nađene su više vrijednosti biljega aktivacije koagulacije - protrombinskih fragmenata 1+2(F1+2) i trombin-antitrombinskog kompleksa (TAT) (26). Povećanje čimbenika VII koji sudjeluje u inicijaciji TF-ovisnog puta koagulacije prepoznato je kao rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti (27). Postoji hipoteza da je povećanje TFPI-a koje se uočava u bolesnika na HD protuteža povećanoj aktivnosti čimbenika VII te se smatra jednim od mehanizama protiv hiperkoagulabilnog stanja (28).

## POREMEĆAJ FIBRINOLIZE

Otapanje krvnog ugruška i popravak krvne žile započinje nakon konačnog stvaranja hemostatskog čepa gdje je glavna komponenta fibrinolitičkog sustava proenzim plazminogen koji se putem aktivatora fibrinolitičkog sustava pretvara u aktivni čimbenik plazmin. Plazminska aktivnost je regulirana putem vaskularnih endotelnih stanica koje secerniraju s jedne strane aktivatore plazminogena [tkivni aktivator plazminogena (tPA), urokinaza] i inhibitore aktivacije plazminogena (PAI-I i PAI-II). Uravnoteženost između tPA i PAI glavna je odrednica cjelokupne fibrinolitičke aktivnosti. Inhibitor trombinom aktivirane fibrinolize (TAFI) povezuje dva različita sustava: koagulaciju i fibrinolizu, čiji aktivni oblik usporava razgradnju ugruška (29). Veliki broj istraživanja pokazao je poremećaj fibrinolitičke aktivnosti u bolesnika s KBZ-om (24, 26, 30). Neka od njih ukazuju na stanje hiperfibrinolize

zbog povećanja tPA i smanjenja PAI-I (30,31). Pretpostavljeni mehanizam za takvo stanje je sekundarna aktivacija fibrinolize kao posljedica aktivacije koagulacijskog sustava (32). Najveći broj istraživanja pokazao je smanjenje fibrinolitičke aktivnosti u bolesnika s KBZ-om (33). Utvrđena je i razlika u aktivaciji fibrinolitičkog sustava ovisno o vrsti BNP-a. (26, 31). Prema većini autora hipofibrinoliza je izraženija kod bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD) (19).

Iako KBZ-e dovodi do trombotične disfunkcije može dovesti i do trombotične aktivacije. Hemodijalitički postupak, osobito u svom završnom dijelu, povezan je s povećanom agregacijom trombocita što može dovesti do trombotičkog incidenta. Agregacija trombocita u bolesnika na kroničnoj HD objašnjava se i translokacijom fosfatidilserina – tvari koja ima izrazita trombofilna svojstva s unutarnje na vanjsku membranu trombocita (11).

Sveukupno gledano, patogeneza protrombotičkog stanja u uremiji nastaje kao posljedica povećane koncentracije čimbenika zgrušavanja, smanjene koncentracije inhibitora zgrušavanja, hiperfibrinogemije, poremećene fibrinolitičke aktivnosti te trombotične aktivacije. Sklonost protrombotičkom stanju očituje se progresivnim razvojem aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti uz pojavu neželjenih kardijalnih incidenata i trombozom vaskularnih pristupa (34). U bolesnika s KBZ-om incidencija krvarenja, kako neznačajnih, tako i životno-ugrožavajućih značajno se smanjila, dok su trombotičke komplikacije postale značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta (27).

Dijagnoza poremećaja koagulacijsko/fibrinolitičkog sustava ovisno o kliničkoj slici može zahtijevati specifične testove poput aktivnosti pojedinačnih čimbenika i inhibitora koagulacijskog sustava (ATIII, protein Ci S), aktivnost čimbenika (plazminogen, plazmin) i inhibitora fibrinolize (PAI-1), biljega koagulacijskog sustava (D-dimeri, F1+2, TAT kompleks) i druge.

## ANTIAGREGACIJSKA/ANTIAGOAGULACIJSKA TERAPIJA BOLESNIKA S KBZ-OM

Veliki je udio bolesnika s KBZ-om koji zahtijevaju bilo profilaktičku ili terapijsku primjenu antiagregacijskim/antikoagulacijskim lijekovima čime se povećava rizik od nastanka epizoda spontanog krvarenja kao i od povećanog perioperativnog krvarenja.

### Antiagregacijska terapija

Antiagregacijska terapija koristi se kod širokog spektra liječenja i prevencije kardiovaskularnih bolesti. Na raspolaganju je veliki broj lijekova od čega su mnogi novijih generacija. U nas su još uvijek najčešće korišteni antiagregacijski lijekovi acetilsalicilna kiselina i klopidogrel. Acetilsalicilna kiselina (ASK) snažni je ireverzibilni inhibitor enzima trombocitne ciklooksigenaze (COX1) što dovodi do inhibicije otpuštanja tromboksana  $A_2$  ( $TxA_2$ ) koja ima vazokonstriksijsko i snažno agregacijsko djelovanje. Ona ujedno blokira i sintezu prostaciklina (PGI<sub>2</sub>) u endotelnim stanicama. Učinak ASK traje 7-10 dana, tj. koliko i vijek trombocita budući da je blokiranje enzima ireverzibilno (35).

Zadovoljavajući antitrombocitni učinak za koji je potrebno blokirati oko 95% aktivnosti COX-1, uz pretpostavku normalnog životnog vijeka trombocita, postiže se redovitom primjenom ASK jednom dnevno i to već u niskoj dozi od 30 mg pa nadalje. Pretpostavlja se da su male doze ASK (<100 mg/dan) učinkovitije od srednjih (100-500 mg/dan) i visokih doza (>500 mg/dan), jer djeluju na sintezu  $TxA_2$  u trombocitima, a ne djeluju u tolikoj mjeri na sintezu prostaciklina u stanicama endotela. Klopidogrel spada zajedno s tiklopidinom u tienopiridinsku skupinu antiagregacijskih lijekova. Oni sprječavaju vezanje adenzin difosfata na receptore koji se nalaze na trombocitima što dovodi do zaustavljanja aktivacije glikoproteinskog IIb/IIIa kompleksa te posljedično dovodi do inhibicije aktivacije trombocita.

Klopidogrel sinergistički djeluje s ASK na inhibiciju trombocita, a učinak je veći nego kod monoterapije. Maksimalni učinak postiže se uz dozu zasićenja od 300 mg za 4-6 sati, a uz 600 mg za 2 sata (36). Kao i kod ASK, učinak klopidogrela je ireverzibilni i trombociti obnavljaju svoju funkciju za 7-10 dana od posljednje doze klopidogrela. Klopidogrel se u nastavku liječenja preventivno daje jednom dnevno u dozi od 75 mg.

Hemodijalitički postupak zahtijeva pristup krvožilnom sustavu putem arterio-venske fistule (AVF) ili centralnog venskog katetera (CVK). Okluzija vaskularnih pristupa zbog neo-intimalne hiperplazije i stenoze je veliki problem, a visoka incidencija zatajenja vaskularnih pristupa je značajan udio u morbiditetu bolesnika s KBZ-om na HD. Uvođenjem antiagregacijske terapije nastoji se smanjiti rizik od nastanka ove komplikacije. Unatoč znatnom riziku za tromboembolijske incidente bolesnici s KBZ-om imaju veći broj hemoragijskih komplikacija povezanih s antiagregacijskom terapijom nego osobe s

normalnom bubrežnom funkcijom (37). Rizik od krvarenja u takvih bolesnika ovisi o vrsti i broju uvedenih antiagregacijskih lijekova (38). Sistematski pregled literature iz 2009. godine ukazuje da uporaba jednog antiagregacijskog lijeka bolesnika s KBZ-om ne povećava rizik od krvarenja, s iznimkom ASK gdje su rezultati studija različiti (38). Rizik od nastanka krvarenja povezan s ASK ovisi o primijenjenoj dozi (39). Incidencija koronarne bolesti srca visoka je među populacijom s KBZ-om. Nakon studije CURE iz 2004., uvođenje kombinacije dvaju antiagregacijskih lijekova (ASK, klopidogrel) kod perkutane koronarne intervencije (PCI) i akutnog koronarnog sindroma postala je standardna klinička praksa (40). Dva od tri istraživanja pokazala su da takva kombinacija povećava rizik od nastanka krvarenja u bolesnika s KBZ-om (38). Prema Kaufmanu, rizik je povećan čak 2-5 puta u odnosu na populaciju bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (41).

ASK je obično dugoročna terapija za prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Klopidogrel je obavezna terapija u trajanju od 4 do 12 mjeseci ovisno o vrsti postavljenog stenta nakon akutnog koronarnog događaja. Kirurški zahvat *per se* inducira hiperkoagulabilno stanje, a prekidanje dvojne antiagregacijske terapije u svrhu sekundarne prevencije neželjenih kardijalnih događaja povećava rizik od njihova nastanka u bolesnika sa stentovima čak 5 do 10 puta. Što je kraće vrijeme između kirurškog zahvata i revaskularizacije miokarda, veći je rizik za neželjeni kardijalni događaj. S druge strane, rizik od nastanka kirurškog krvarenja povećava se za 20% u bolesnika koji su na terapiji samo ASK ili klopidogrelom, odnosno za 50%, ako su na dvojnoj terapiji (42). Unatoč tome većina studija ukazuje da korist nastavljanja antiagregacijske terapije u perioperativnom razdoblju nadilazi rizike od kirurškog krvarenja. Danas se ne preporuča rutinsko ukidanje niskih doza ASK preoperativno. Nastavak terapije tienopiridinima (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel) u perioperativnom razdoblju povećava rizik od krvarenja u odnosu na ASK. Trenutna preporuka je njihovo prekidanje 1 tjedan prije kirurškog zahvata/intervencije osim u bolesnika koji su nedavno imali PCI s postavljanjem stenta (43). Vjerojatnost krvarenja treba procijeniti na individualnoj razini svakog pojedinog bolesnika. Određivanje vremena krvarenja (VK) *in vivo* - nekad jako korišten test u procjeni trombocitne funkcije - unatoč svojoj jednostavnosti već se duže vrijeme smatra nekorisnim zbog svoje nespecifičnosti i nesenzitivnosti (5).

Da bi se postiglo kliničku učinkovitost antitrombocitne terapije kao i ravnotežu između tromboze i krvarenja rabe se mnogobrojni testovi trombocitne

funkcije. U to svrhu danas postoji cijela paleta pretraga putem parametara njihove aktivacije, sekrecije, adhezije i agregacije. Tu spadaju klasični testovi trombocitne agregacije iz plazme (standardni i iz pune krvi) u odgovoru na agoniste kao što su kolagen, adenozin-difosfat, epinefrin i arahidonska kiselina. U zadnjem desetljeću znatno je u uporabi „Point-of-care testing„ (POCT), dijagnostički testovi koji se rade blizu odnosno pored kreveta bolesnika. Njihova prednost je brzo dobivanje rezultata, neposredna primjena terapije te dobivanje brzog odgovora o učinku dane terapije. Na tržištu je veliki broj POC uređaja od kojih svaki ima svoja ograničenja vezana za izvedbu, senzitivnost i specifičnost te kliničko značenje. Neka od njih su PFA-100, VerifyNow, Plateletworks. S druge strane postoje znatno skuplji i zahtjevniji testovi s dužim vremenom izvedbe koji se rade u dobro opremljenim laboratorijima i to obično putem protočne citometrije. U njih spadaju određivanje P-selektina, serumskog tromboksana B2 (TxB2), mikropartikli iz trombocita, urinarni 11 dehidrotromboksana B2 i drugi (44). Prema sadašnjim preporukama nadzor antitrombocitne terapije potreban je u bolesnika s povećanim rizikom re-tromboza ili krvarenja. Mjerenjem odgovarajućih biomarkera mogu se otkriti bolesnici, tzv. „non-responderi“ kojima ASK ne može blokirati COX-1 ovisno stvaranje TxA2, odnosno u kojih tienopiridini nisu u mogućnosti blokirati P2Y12 receptore. Za procjenu farmakološke inhibicije trombocitne funkcije, agonistima-izazvane trombocitne agregacije, mjere se tromboksan B2(TxB2) i vazodilatatorom stimulirana fosforilacija proteina (VASP).

Koji će od testa odnosno testova kliničar odabrati ovisi o njihovoj dostupnosti u određenim ustanovama kao i vještinama rukovanja s određenim uređajima.

## ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA

Glavne indikacije za primjenu antikoagulantnih lijekova su profilaksa i liječenje venske tromboembolije (VTE), fibrilacija atrijska (FA), prisutstvo mehaničkih srčanih valvula. Dostupna terapija uključuje standardne pripravke (starijih generacija): antagoniste vitamina K, nefrakcionirani heparin (UHF), niskomolekularni heparin (LMWH). U zadnjih nekoliko godina na tržištu se pojavio veliki broj novih antikoagulacijskih pripravaka. Oni uključuju direktne trombinske inhibitore (DTI) koji selektivno blokiraju aktivnost trombinske proteaze što dovodi do inhibicije generacije fibrina i stvaranja tromba.

U njih spadaju lepirudin, argatroban (alternativa heparinom inducirane trombocitopenije tip II), desirudin, bivalirudin (45). Dabigatran je nepeptidna mala molekula koja reverzibilno inhibira trombin. Inhibitori čimbenika Xa mogu biti „indirektni“ (fondoparinux, idraparinux, idrabiotaparinux) i „direktni“ (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

Sistemska antikoagulacija je poseban izazov u bolesnika s KBZ-om. Konkretno smjernice i jasne preporuke ne mogu se dati zbog nedovoljnog broja meta-analiza koje tipično isključuju takvu populaciju bolesnika iz istraživanja (46). LMWH, fondoparinux i rekombinantni hirudini uglavnom se odstranjuju putem bubrega. Povećano poluvrijeme eliminacije LMWH u bolesnika s KBZ-om može voditi njihovoj akumulaciji te posljedičnom krvarenju. Profilaktička uporaba LMWH obično ne dovodi do krvarenja te u pravilu ne zahtijeva nadzor, a pri terapijskoj uporabi LMWH nužan je nadzor anti-Xa radi postizanja njegove optimalne vrijednosti. Akumulacija LMWH te rizik od nastanka krvarenja ovisi o dozi i o vrsti pripravka (47). Iako primjena heparina zahtijeva redoviti antikoagulacijski nadzor (u određenim vremenskim intervalima) te mogućnost nastanka heparinom inducirane trombocitopatije (HIT), nekada njegova primjena ima prednost u bolesnika s KBZ-om. To uključuje nemogućnost podešavanja doze LMWH, potrebu za hitnim kirurškim zahvatima, povećani rizik od krvarenja gdje je heparin prvi izbor zbog kratkog vremena poluživota te mogućnosti njegove brze antagonizacije. Treba naglasiti da se LMWH samo djelomično antagonizira protaminom dok za fondoparinoux i rekombinantni hirudin nema specifičnog antidota (48). Nova generacija antikoagulanata što se uglavnom odnosi na direktne i indirektno Xa inhibitore kao i DTI prema dosadašnjim istraživanjima ima bolja farmakokinetička svojstva, bolju učinkovitost i sigurnost, a neki od njih se mogu primijeniti i oralno. Njihovu učinkovitost /sigurnost kao i jasne preporuke za doziranje u bolesnika s KBZ-om trebaju se tek utvrditi zbog nedostatka istraživanja na takvim bolesnicima (49).

Kombinacija antikoagulacijske terapije (varfarin) i antiagregacijskih lijekova (ASK, klopidogrel) koristi se u prevenciji kardiovaskularnih incidenata kod visoko rizičnih bolesnika.

Prema sistemske analizi rizik od nastanka velikih epizoda krvarenja (s obzirom na godine uzimanja) bolesnika s KBZ-om na HD u odnosu na terapiju samo aspirinom, samo varfarinom, kombinacijom aspirin + varfarin su 3,1%, 4,4% i 6,3%. Pri tome većina masivnih krvarenja su gastrointestinalnog

podrijetla (50) Dosadašnji podaci iz studija ukazuju da je kombinacija varfarina i aspirina povezana s velikim rizikom nastanka krvarenja u bolesnika na HD te bi je trebalo izbjeći kadgod je moguće (50). Sve to ukazuje na potrebu dobre preoperativne procjene bolesnika kao i pažljivog odabira antiagregacijske /antikoagulacijske terapije u perioperacijskom razdoblju u bolesnika s KBZ-om čija korist u sprječavanju kardiovaskularnih incidenata mora biti veća u odnosu na rizik od nastanka krvarenja.

## VOLUMNA NADOKNADA

Volumna nadoknada bolesnika s KBZ-om u perioperacijskom razdoblju je poseban izazov. Tekućine za volumnu nadoknadu se osim volumnog učinka, njihovog trajanja, raspodjeli među staničnim odijeljcima razlikuju i prema utjecajima na hemostazu. Tekućine za volumnu nadoknadu mogu djelovati na koagulaciju na specifičan i nespecifičan način. Nespecifični učinci vezani su za progresivnu diluciju plazmatskih i staničnih čimbenika čime se potiče krvarenje. Specifičan učinak odnosi se na koagulacijske čimbenike, fibrinolizu i funkciju trombocita. Temelj volumne nadoknade kod bolesnika s KBZ-om čine kristaloidne tekućine koje karakterizira odsustvo specifičnih učinaka na koagulaciju, iako se svega 25% njihove infundirane količine zadržava u vaskularnom prostoru. Postoji veći broj studija *in vitro* i *in vivo* koje pokazuju da manje i umjerene količine kristaloida mogu potaknuti hiperkoagulabilno stanje. Sintetski (umjetni) koloidi (dekstrani, hidroksietilni škrob) imaju znatno duže vrijeme zadržavanja u cirkulaciji, a njihov onkotski učinak može trajati od 6-24h. Perioperacijska primjena preparata hidroksietilnog škroba danas je prvi izbor za brzu i učinkovitu prevenciju i korekciju hipovolemije. Međutim, postoji zabrinutost glede njihovog utjecaja na hemostazu osobito u bolesnika s KBZ-om. Kliničko značenje i razina tih poremećaja ovisi o vrsti i količini danog pripravka kao i fizikalno-kemijskim svojstvima samog pripravka. Novija treća generacija HES-a niske molekularne težine i stupnja supstitucije (HES 130/0.4) ima znatno manji učinak na hemostatske procese.

## TROMBOFILIČNO (PROKOAGULANTNO) STANJE

U bolesnika s KBZ-om trombofilija je rizični čimbenik za nastanak tromboembolijskih incidenata kao i mnogobrojnih komplikacija vezanih za vaskular-

ne pristupe. Incidencija tromboze presatka nakon transplantacije bubrega kreće se od 0,3% pa do 6% kod odraslih primatelja (51). Trombofilna-prokoagulantna stanja imaju vrlo visoki rizik od teškog akutnog odbacivanja i renalne tromboze presatka ako se ne primijeni odgovarajuća antikoagulantna terapija. Ona mogu biti izazvana naslijeđenim rizičnim čimbenicima ili stečenim trombotičkim poremećajima (51). Najčešći uzroci (15-20% u bolesnika s KBZ-om) su mutacija gena za čimbenik V Leiden, mutacija protrombinskog gena, antifosfolipidnog antitijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulans, hiperhomocisteinemia). Rijetki uzroci (manje od 1% u bolesnika s KBZ-om) je manjak proteina C, proteina S, antitrombina III (ATIII) te povećana razina koagulacijskih čimbenika (51).

Ako se u bolesnika s KBZ-om (u pripremama za stavljanje na transplantacijsku listu) postavi sumnja na trombofiliju (učestale tromboze vaskularnih pristupa, tromboembolijski incidenti, serološke abnormalnosti) treba napraviti opsežne preoperativne pretrage (koagulacija/serologija/genetske pretrage) uz određivanje rizika za nastanak tromboembolijskih komplikacija (mali, srednji, visoki). Temeljem toga perioperacijski se uvodi antikoagulacijska/± antiagregacijska terapija (ovisno o protokolu transplantacijskog centra) čije se trajanje određuje individualno na osnovi procijenjenog rizika.

## POREMEĆAJ HEMOSTAZE U BOLESNIKA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Transplantacija bubrega terapija je izbora bolesnika s KBZ-om koja ujedno poboljšava preživljenje i popravlja kvalitetu života. Unatoč tome kardiovaskularne bolesti još su uvijek najznačajniji uzrok morbiditeta i mortaliteta među bolesnicima s transplantiranim bubregom (52). Cerebrovaskularne bolesti, infarkt miokarda i drugi kardijalni događaji pridonose oko 40% smrti takvih bolesnika (53). Poremećaji hemostaze koji se uočavaju kod bolesnika s KBZ-om preklapaju se s promjenama u koagulacijsko-fibrinolitičkom sustavu koje nastaju nakon transplantacije bubrega. Prisutnost rizičnih kardiovaskularnih čimbenika poput hipertenzije, poremećaja lipidnog metabolizma, šećerne bolesti, debljine nastalih prije ili razvijenih nakon transplantacije bubrega djelomično se može objasniti i uvođenjem imunosupresivne terapije koja utječe na razvoj hemostatskih poremećaja nakon transplantacije (54). Prema većini dostupne literature u postoperacijskom razdoblju uočava se protrombotičko stanje

karakterizirano hiperkoagulabilnošću i hipofibrinolizom što može pored ostalog dovesti do vaskularnih tromboza uz rani ili kasni gubitak presatka. Patofiziologija je kompleksna te uključuje mnogobrojne čimbenike (55). Rana tromboza velikih krvnih žila presatka povezana je s tehničkim problemima tijekom operativnog zahvata, anatomskim abnormalnostima i heperkoagulabilnim poremećajima (56). Vaskulatura bubrežnog presatka također pridonosi hiperkoagulabilnom odnosno protrombotičkom stanju, kako intraoperativno, tako i u ranom postoperacijskom tijeku. To se objašnjava različitim cirkulacijskim i metaboličkim utjecajima na renalni presadak nastalim za vrijeme intenzivnog održavanja donora. Osim toga i produženo vrijeme hladne ishemije neovisan je rizični čimbenik za razvoj tromboze presatka (56).

## UČINAK IMUNOSUPRESIVNE TERAPIJE

Imunosupresivna terapija jedan je od ključnih čimbenika koji utječu na hemostatske poremećaje nakon transplantacije bubrega (53, 57, 58).

### *Kortikosteroidi*

Protrombogeni potencijal poznati je učinak steroidne terapije, gdje dugoročno izazvan hiperkorticizam dovodi do hiperkoagulabilnog stanja te posljedično povećane incidencije tromboembolijskih komplikacija (58). Cushingova bolest kao posljedica endogenog hiperkorticizma dovodi do hemostatskih poremećaja (hiperkoagulabilnost, hipofibrinoliza) koji se mogu usporediti s učinkom dugoročne steroidne terapije bolesnika nakon transplantacije bubrega (53, 58).

Hiperkorticizam bolesnika nakon transplantacije bubrega izaziva protrombotsko (pojačanje aktivacije koagulacije) stanje te osobito smanjenje fibrinolitičke aktivnosti zbog porasta vrijednosti PAI-1 (glavnog inhibitora fibrinolitičkog sustava) (58). Poremećaj ravnoteže fibrinolitičkog sustava uzrokovan povećanjem koncentracije i aktivnosti PAI-I prema nekima se uočava i godinu dana nakon transplantacije bubrega (58). Povećanje koncentracije i aktivnosti PAI-I povezano je s povećanim rizikom nastanka kardiovaskularnih komplikacija. Njegova procjena može biti dodatni alat u otkrivanju bolesnika s KBZ-om (kao i bolesnika nakon Tx bubrega) sa značajnim rizikom za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti, a osobito bolesti koronarnih krvnih žila (59). Istraživanja ukazuju da je

izbjegavanje steroida u okviru imunosupresivne terapije povezano osim ostalog i s poboljšanjem fibrinolitičke aktivnosti (53). Pretpostavka je da izostavljanje steroida dovodi do smanjenja hipofibrinolize te posljedično kardiovaskularnog rizika kao i oštećenja presatka (53).

### *Ciklosporin*

U posljednja tri desetljeća uvođenjem ciklosporina (Cy) u imunosupresivnu terapiju znatno je smanjena incidencija akutnog odbacivanja presatka. Ciklosporinska nefrotoksičnost čiji mehanizam nije do kraja razjašnjen najozbiljnija je nuspojava njegove primjene. Direktni toksični učinak na endotel bubrežne vaskulature te izazivanje okluzije malih krvnih žila bubrega ima značajnu ulogu u tom mehanizmu (60). Određeni broj istraživanja ukazuje na povezanost ciklosporina i pojačanje koagulacije te smanjenje fibrinolize osobito tijekom prvih dviju godina nakon transplantacije (60). Pojačanje koagulacije kao posljedice ciklosporinske terapije povezano je s povećanjem rizika od nastanka tromboembolijskih komplikacija kao i eventualnog oštećenja bubrežne funkcije bolesnika s transplantiranim bubregom. (61, 62). Cy izaziva povećanu adheziju i agregaciju trombocita. Studije *in vitro* i *ex vivo* ukazuju da dodatak ciklosporina u terapijskim koncentracijama pojačava agregacijski odgovor trombocita na različite stimuluse uz istodobnu povećanu proizvodnju  $TxA_2$  (60). Direktni vazokonstriktorni učinak Cy na renalne krvne žile povezuje se s njegovim protrombotskim svojstvima uzrokovanim odlaganjem trombocita i fibrina u male arteriole bubrega (61). Povećano odlaganje fibrina može biti s jedne strane posljedica pojačane aktivacije koagulacije kao i smanjene razgradnje zbog poremećaja fibrinolitičkog sustava. Osim toga terapija Cy je povezana s povećanom razinom fibrinogena i čimbenika VIIIc (61). Mehanizam kojim Cy izaziva smanjenje fibrinolize nije u potpunosti jasan. Može nastati bilo zbog smanjenog otpuštanja tPA iz endotela krvnih žila, bilo zbog povećane razine PAI-I (61). Jedan od pretpostavljenih mehanizama nastanka hipofibrinolize je smanjenje razine prostaciklina (PGI<sub>2</sub>) koji posreduje u otpuštanju tPA (63). Postoje istraživanja koja ukazuju da konverzija Cy na takrolimus-kalcineuronski inhibitor novije generacije osim manje nefrotoksičnosti, boljeg lipidnog profila odnosno aterogenih svojstava dovodi i do smanjenja razine fibrinogena koji je neovisni prediktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Pretpostavlja se da bi to dovelo do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta bolesnika nakon Tx (57).



### OKT3

Pojedina istraživanja ukazuju da je profilaktička uporaba OKT3 povezana s trombozom i trombotičkom mikroangiopatijom renalnog presatka (64). Također se aktivacija trombina te povećanje razine vWF povezuje s primjenom OKT3 bolesnicima s transplantatom (65).

### ZAKLJUČAK

Bolesnici s KBZ-om povećanog su rizika za nastanak poremećaja hemostaze. S jedne strane postoji sklonost nastanku krvarenja, a s druge tromboembolijskim komplikacijama. Transplantacija bubrega mnogobrojnim čimbenicima, a osobito uvođenjem imunosupresivne terapije dodatno povećava rizik za nastanak hemostatskih poremećaja. Rutinske pretrage (broj trombocita, PV, APTV, fibrinogen) kod određenog broja bolesnika neće nam dati informaciju o kompleksnim poremećajima hemostatskog sustava. Kod takve skupine bolesnika u preoperacijskoj pripremi (osobito za transplantaciju bubrega) kao i perioperacijskom razdoblju (ranom i kasnom) izborom odgovarajućih specifičnih testova treba napraviti procjenu stanja primarne hemostaze kao i koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava na čemu se treba temeljiti odluka o ciljanoj terapiji. Pažljivim odabirom antiagregacijske, antikoagulacijske ili fibrinolitičke terapije kao i njegovim nadzorom u svakog individualnog bolesnika može se smanjiti/izbjeci kako incidencija i težina perioperacijskih krvarenja tako i pojava tromboembolijskih događaja poput tromboze presatka.

### LITERATURA

1. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* 1994;96: 168-79.
2. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94: 2569-74.
3. Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 359-367.
4. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 579-89.
5. Ho SJ, Gemmell R, Brighton TA. Platelet function testing in uraemic patients. *Hematology* 2008; 13: 49-58.
6. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994; 46: 287-96.
7. Parker RI. Coagulation. U: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, ur. *Critical Care*. 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997, 265-72.
8. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 138-53.
9. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G i sur. Review on uremic toxins: classification, concentration, and inter-individual variability. *Kidney Int* 2003; 63: 1934-43.
10. Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med* 1985; 79: 552-9.
11. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 317-22.
12. Gawaz MP, Dobos G, Späth M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 36-46.
13. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998; 316: 94-104.
14. Noris M, Benigni A, Boccardo P i sur. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993; 44: 445-50.
15. Cases A, Escolar G, Reverter JC i sur. Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 42: 668-72.
16. Sloand JA, Sloand EM. Studies on platelet membrane glycoproteins and platelet function during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 799-803.
17. Fellström B, Siegbahn A, Liljenberg G i sur. Primary haemostasis, plasmatic coagulation and fibrinolysis in renal transplantation. *Thromb Res* 1990; 59: 97-104.
18. Hakim RM, Schafer AI. Hemodialysis-associated platelet activation and thrombocytopenia. *Am J Med* 1985; 78: 575-80.
19. Opatrný K Jr, Zemanová P, Opatrná S, Vít L. Fibrinolysis in chronic renal failure, dialysis and renal transplantation. *Ann Transplant* 2002; 7: 34-43.
20. Handin RI. Krvarenje i tromboza. U: Harrison TR i sur, ur. *Principi interne medicine*. Prvo hrvatsko izdanje. Split: Placebo, 1997, 274-77.
21. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995; 74: 90-3.
22. Małyżsko J, Małyżsko JS, Pawlak D, Pawlak K, Buczek W, Myśliwiec M. Platelet function, hemostasis

and serotonin in acute and chronic renal failure. *Thromb Res* 1996; 83: 351-61.

23. Vaziri ND, Gonzales ED, Wang J, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 828-35.

24. Kobayashi M, Yorioka N, Yamakido M. Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1997; 76: 56-61.

25. Vaziri ND, Shah GM, Winer RL i sur. Coagulation cascade, fibrinolytic system, antithrombin III, protein C and protein S in patients maintained on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thromb Res* 1989; 53: 173-80.

26. Małyżsko J, Małyżsko JS, Myśliwiec M. Comparison of hemostasis between CAPD and HD patients. *Perit Dial Int* 2001; 21: 158-65.

27. Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1998; 80: 380-400.

28. Kario K, Matsuo T, Yamada T, Matsuo M. Increased tissue factor pathway inhibitor levels in uremic patients on regular hemodialysis. *Thromb Haemostas* 1994; 71: 275-9.

29. Booth NA. TAFI meets the sticky ends. *Thromb Haemost* 2001; 85: 1-2.

30. Haznedaroglu IC, Erdem Y, Dundar S, Caglar S, Kirazli S. TAT and PAP in hemodialysis patients: two cats in a bag? *Thromb Res* 1995; 80: 447-9.

31. Tomura S, Nakamura Y, Doi M i sur. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 848-54.

32. Alwakeel J, Gader AM, Hurieb S, al-Momen AK, Mitwalli A, Abu Aisha H. Coagulation inhibitors and fibrinolytic parameters in patients on peritoneal dialysis and haemodialysis. *Int Urol Nephrol* 1996; 28: 255-61.

33. Opatrny K Jr, Zemanova P, Mares J i sur. Fibrinolysis defect in long-term hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to metabolic disorder. *Am J Nephrol* 2002; 22: 429-36.

34. Inoue A, Wada H, Takagi M i sur. Hemostatic abnormalities in patients with thrombotic complications on maintenance hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6: 100-3.

35. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-18.

36. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S i sur. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001; 85: 92-3.

37. Washam JB, Adams GL. Risks and benefits of antiplatelet therapy in uremic patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 370-7.

38. Hiremath S, Holden RM, Fergusson D, Zimmerman DL. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1347-55.

39. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM i sur. Aspirin to prevent cardiovascular disease: The association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009; 150: 379-86.

40. Fox KA, Mehta SR, Peters R i sur. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events trial: benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: The Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-8.

41. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH i sur. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2313-21.

42. Chassot PG, Marcucci C, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician* 2010; 82: 1484-9.

43. Engelen S, Sinnaeve P, Van Damme H, Verhamme P. Antiplatelet therapy in the perioperative period. *Acta Anaesthesiol Belg* 2010; 61: 139-43.

44. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 110: 489-93.

45. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. *Hämostaseologie* 2011; 31: 21-7.

46. Dager WE, Kiser TH. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 420-7.

47. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1064-83.

48. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, Vargas-Castrillón E. New parenteral anticoagulants in development. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2011; 5: 33-59.

49. Benmira S, Banda ZK, Bhattacharya V. Old versus new anticoagulants: focus on pharmacology. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2010; 5: 120-37.

50. Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 105-10.

51. Morrissey PE, Ramirez PJ, Gohh RY i sur. Management of thrombophilia in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2002; 2: 872-6.

52. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-9.

53. Sartori MT, Rigotti P, Marchini F i sur. Plasma fibrinolytic capacity in renal transplant recipients: effect of steroid-free immunosuppression therapy. *Transplantation* 2003; 75: 994-8.

54. Forsythe JL. Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome. *Transplantation* 2001; 72: 16-9.
55. Irish A. Hypercoagulability in renal transplant recipients. Identifying patients at risk of renal allograft thrombosis and evaluating strategies for prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 139-49.
56. Turunen AJ, Lindgren L, Salmela KT, Kyllönen LE, Petäjä J, Pesonen EJ. Intragraft coagulation events and delayed graft function in clinical renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 693-9.
57. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G i sur. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1880-8.
58. Patrassi GM, Sartori MT, Rigotti P i sur. Reduced fibrinolytic potential one year after kidney transplantation. Relationship to long-term steroid treatment. *Transplantation* 1995; 59: 1416-20.
59. Segarra A, Chacón P, Martínez-Eyarré C i sur. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-1, tissue plasminogen activator, and thrombomodulin in hemodialysis patients: biochemical correlations and role as independent predictors of coronary artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1255-63.
60. Baker LR, Tucker B, Kovacs IB. Enhanced in vitro hemostasis and reduced thrombolysis in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 905-9.
61. Levi M, Wilink J, Büller HR, Surachno J, ten Cate JW. Impaired fibrinolysis in cyclosporine-treated renal transplant patients. Analysis of the defect and beneficial effect of fish-oil. *Transplantation* 1992; 54: 978-83.
62. Vanrenterghem Y, Roels L, Lerut T i sur. Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporin-treated cadaveric kidney allograft recipients. *Lancet* 1985;1: 999-1002.
63. Voss BL, Hamilton KK, Samara EN, McKee PA. Cyclosporine suppression of endothelial prostacyclin generation. A possible mechanism for nephrotoxicity. *Transplantation* 1988 ;45: 793-6.
64. Abramowicz D, Pradier O, Marchant A i sur. Induction of thromboses within renal grafts by high-dose prophylactic OKT3. *Lancet* 1992; 339: 777-8.
65. Pradier O, Marchant A, Abramowicz D i sur. Procoagulant effect of the OKT3 monoclonal antibody: involvement of tumor necrosis factor. *Kidney Int* 1992; 42: 1124-9.

## S U M M A R Y

### DISORDERS OF HEMOSTASIS IN CHRONIC RENAL FAILURE AND RENAL TRANSPLANTATION

E. GOLUŽA, M. GRKOVIĆ TOPALOVIĆ, T. HUDOLIN<sup>1</sup>,  
S. KONOSIĆ, I. BAČAK KOČMAN and M. PERIĆ

*Zagreb University Hospital Center, Department of Anesthesiology, Resuscitation  
and Intensive Care and <sup>1</sup>Department of Urology, Zagreb, Croatia*

The presence of end-stage renal disease (ESRD) has been associated with profound clinical effects on hemostasis ranging from thrombosis to bleeding complications. The pathogenesis of uremic bleeding is multifactorial. It has been attributed to platelet dysfunction, the most important feature, particularly platelet-platelet and platelet-vessel wall interactions. Renal replacement therapy has helped reduce bleeding episodes, but the risk of morbidity and mortality due to hemorrhage persists. Abnormalities of blood coagulation and fibrinolysis predispose uremic patients to hypercoagulable state carrying the risk of atherosclerotic cardiovascular disease and thrombotic complications such as thrombosis of the vascular access wall. There are differences in the measurement of various hemostatic parameters in patients with ESRD concerning treatment with either hemodialysis (HD) or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Hemostatic disturbances are overlapped by changes in the coagulation/fibrinolytic system after renal transplantation (RT). Despite the etiology, renal transplant patients are at an increased risk of thromboembolic events as a consequence of prothrombotic clotting and fibrinolytic abnormalities. This hypercoagulable state is to a large extent associated with immunosuppressive drugs. This review will give a summary of views on hemostasis in patients with ESRD and after RT.

**Key words:** hemostasis, chronic renal failure, renal transplantation