

ZNAMO LI SVE O UČINCIMA HEPARINA U BOLESNIKA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM?

MILENKA ŠAIN, DRAGAN LJUTIĆ, VEDRAN KOVAČIĆ, JOSIPA RADIĆ i IVO JELIČIĆ

Klinički bolnički centar Split, Klinički odjel za nefrologiju i dijalizu, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska

Heparinizacija izvantjelesnog krvotoka tijekom hemodijalize (HD) rabi se u svrhu protukoagulacije. Bolesnici liječeni HD izloženi su učincima nefrakcioniranih heparina i niskomolekularnih heparina godinama te su uz hemoragijske važni i njihovi drugi učinci (osteoporozna, smanjenje vrijednosti povišenog krvnog tlaka, smanjenje učestalosti hipotenzivnih epizoda tijekom i između postupaka HD, usporavanje procesa koji dovode do vaskularne demencije i Alzheimerove bolesti, učinak na kronične i maligne bolesti). Ti učinci zahtijevaju nova sveobuhvatna istraživanja s pojedinačno prilagođenim dozama heparina.

Ključne riječi: antikoagulacija; nisko molekularni heparin; hemodijaliza

Adresa za dopisivanje: Prim. doc. dr. sc. Milenka Šain, dr. med.
Klinički bolnički centar Split
Klinički odjel za nefrologiju i dijalizu
Šoltanska 1
21000 Split, Hrvatska
Tel: +385 21 557 203; faks: +385 21 464 554
E-pošta: milenkas@net.hr

UVOD

Heparinizacija izvantjelesnog krvotoka tijekom hemodijalize (HD) u svrhu protukoagulacije uobičajena je praksa. Heparin je prirodni protukoagulant, proizvode ga bazofilni leukociti i mastociti, dok su heparinu slične supstancije prisutne na površini endotelne stanice (1). 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 (2).

Za otkriće heparina zaslužan je Jay McLean, student profesora Williama Henryja Howella, koji je 1916. g. otkrio "jedan jetreni trombofosfatid koji je dijelom pokazivao značajnu moć u inhibiranju zgrušavanja". Godine 1918. Howell je detaljno opisao heparin i nazvao ga po organu iz kojeg je izoliran. Testiranje heparina u kliničkim pokusima počinje nakon 1930., a za uporabu je priznat 1937. g. (3).

VRSTE HEPARINA

Nefrakcionirani heparini (NFH) upotrebljavaju se s.c i i.v., molekularne težine (MT) 5000 – 35000 Da. Sastoje se od naizmjeničnih lanaca uronijske kiseline i polimera glikozaminoglikana (GAG), disaharida sulfatiranih do različitog stupnja (4). Noviji preparati u obliku kalcijevih ili natrijskih soli proizvode se iz pluća goveda i crijeva svinja (MT 13000-15000 Da) (4). Ne postoje značajne razlike među dostupnim NFH glede njihove farmakologije i protukoagulacijskog profila (5). NFH djeluju jednako na čimbenik Xa (anti-Xa aktivnost) i trombin (anti-IIa aktivnost), omjer anti-Xa/anti-IIa je 1:1. Protamin sulfat značajno neutralizira protukoagulacijski učinak NFH.

Doze NFH na HD razlikuju se od bolesnika do bolesnika, tijekom vremena dolazi do njihove promjene. Mogu se koristiti tablice doziranja po tjelesnoj težini, doze u dijabetičara i nedijabetičara, kao i prema pušačkim navikama (6). 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 (tt) zahtijevaju veće doze. Može se koristiti i sljedeća formula:

$$\text{Bolus doza heparina (IJ)} = 1600 + (10 \times \text{tt u kg} - 76) \quad (6).$$

Potrebno je postići 1,5-2 puta dulje aktivirano tromboplastinsko vrijeme (aPTV) ili aktivirano vrijeme zgrušavanja (AVZ). Može se koristiti i kompjutorski model heparinizacije (7).

Nefrakcionirani heparin bio je dugo vremena lijek izbora. Zadnjih 20-ak godina *niskomolekularni heparini (NMH)* sve se češće upotrebljavaju u protukoagulaciji tijekom HD i čine značajan terapijski napredak zbog svojih prednosti i jednostavnosti primjene (8).

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) (9). NMH se u HD koriste od 1980-ih godina. NMH nastaju iz NFH različitim metodama kontrolirane depolimerizacije bilo kemijskim (nitrlička kiselina ili alkalna hidroliza) ili enzimskim metodama (heparinaze) da bi se dobili fragmenti MT 3000 – 6500 Da. NMH se međusobno razlikuju po farmakokinetičkim i farmakodinamskim osobinama (10). Zbog činjenice da se kraći lanci NMH, u usporedbi s NFH, manje vezuju za bjelancevine plazme u krvotoku, učinak NMH je predvidljiviji, a doziranje prema tjelesnoj težini nužno ne zahtijeva laboratorijsko praćenje. Učinak NMH može se pratiti određivanjem vrijednosti anti-Xa (11, 12).

NMH ispoljavaju svoju protukoagulacijsku aktivnost uglavnom inhibirajući čimbenik Xa, manjim dijelom i IIa. Relativna anti-Xa i anti-IIa aktivnost NMH, izražena kao omjer anti-Xa/anti-IIa, ovisi o rasporedu MT svake molekule.

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

Tijekom HD NMH ne prelaze iz krvi u dijalizat, dok se putem velikih pora filtera za plazmaferezu gubi oko 40% početne bolus doze (15). Poluvrijeme raspada NMH nakon intravenske primjene iznosi 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. To treba imati na umu ako je neophodno kirurško liječenje ili invazivna dijagnostička procedura nakon završenog postupka HD (16).

Danas su NMH našli široku primjenu u medicini zahvaljujući poboljšanoj farmakokinetici u odnosu na NFH što omogućava doziranje prema tjelesnoj težini bez potrebe za stalnim laboratorijskim praćenjem. U HD pružaju sigurnu, dostatnu, praktičnu, ali i skuplju protukoagulaciju u odnosu na NFH s manje neželjenih djelovanja. NMH se u odnosu na NFH manje vežu ne samo za bjelancevine plazme, već i za trombocite i endotel, što poboljšava njihovu bioraspoloživost i time smanjuje mogućnost komplikacija (14,17). Tablica 1 prikazuje MT i anti-Xa/anti-IIa omjer danas dostupnih NMH (4), dok je utjecaj pojedinih lijekova na učinak heparina prikazan je u tablici 2.

Tablica 1.
Osobine NMH

Preparat	Srednja MT (Da)	Anti-Xa/anti-IIa omjer
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

Tablica 2.

Utjecaj pojedinih lijekova na terapiju heparinom

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

UČINCI HEPARINA

Nedovoljna protukoagulacija tijekom postupaka HD nosi rizik zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka, dok prekomjerna primjena heparina može izazvati okultno ili manifestno krvarenje, najčešće iz probavnog sustava (18), a na to utječu: doza, način primjene, protukoagulacijski odgovor i osobitosti svakog bolesnika (19).

Pored krvarenja, heparini imaju i druge značajne 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 (2, 20).
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, nastaje smanjeno stvaranje i pojačana razgradnja kosti (12).
3. U nekoliko studija s NMH opisane su povećane vrijednosti *serumskih transaminaza* (2-5 puta), najizraženije u prvih 7 dana primjene, uz vraćanje vrijednosti u normalne za 7 – 14 dana. Incidencija je 2-5% (21).
4. Asimptomatska *trombocitoza* opisana je pri uporabi NMH (22).
5. Objavljeni su kontradiktorni podatci o učinku NMH na nastanak *hiperkalemije*, ali za sada rutinsko određivanje kalija nije obvezatno (23).

6. Zabilježeni su rijetki slučajevi reverzibilnog *hipoaldosteronizma* asimptomatskog ili udruženog s hiperkalemijom i/ili hiponatremijom.
7. *Alergijske reakcije* na NFH i NMH su: odgođeni 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 etilen oksidom, primjeni inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi), i ponovnoj uporabi dijalizatora (24).
8. *Smanjenje vrijednosti arterijskog krvnog tlaka* nastaje preko dva povezana mehanizma: 1. endotelnim stanicama prouzročena vazodilatacija (uključujući stvaranje dušikovog oksida - NO); i 2. kratkotrajna promjena kontraktilnosti glatkih mišića krvnih žila (25). Bolesnici s terminalnim zatajenjem bubrega liječeni HD imaju povećan rizik kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog pobola i smrtnosti. Dokazano je da se smanjenjem doze nadroparina povećava preddijalizni dijastolički krvni tlak, što je osobito važno u starijih bolesnika i dijaletičara s neelastičnim krvnim žilama. Ujedno, manja učestalost hipotenzivnih epizoda tijekom i nakon hemodijalize doprinosi smanjenju degenerativnih promjena centralnog nervnog sistema (26).
9. *Smanjeni broj leukocita* na početku postupka HD normalizira se tijekom iste HD.
10. *Eozinofilija* reverzibilna nakon prestanka uporabe heparina.
11. *Dislipidemija* - poremećeni katabolizam trigliceridom bogatih lipoproteina zbog smanjenja vrijednosti lipoprotein lipaze tijekom HD (27).
12. Rijetki slučajevi *prijapizma*.
13. *Aritmije* nastaju zbog povišenih vrijednosti slobodnih masnih kiselina nakon oslobađanja lipoprotein lipaze iz endotela kapilara, rjeđe pri uporabi NMH (28).
14. *Nekroza kože* je rijetka i ozbiljna komplikacija koja zahtijeva prekid terapije (9).
15. *Alopecija* je dosta rijetka komplikacija.
16. Poznato je da su *vaskularna demencija (VaD)* i *Alzheimerova bolest (AD)* rastući problem u starijoj populaciji, a kako bolesnici na HD u sve većem broju pripadaju toj skupini, ove bolesti dodatno otežavaju njihovo liječenje zbog smanjenja suradnje. NMH mogu usporiti i umanjiti nastanak ovih promjena smanjenjem učestalosti hipotenzije i hipotenzivnih epizoda (tijekom i između postupaka hemodijalize) što utječe na stabilnu cerebralnu cirkulaciju (29). U eksperimentalnim radovima dokazan je dvostruki učinak enoksaparina koji može usporiti progresiju oštećenja kognitivnih funkcija

u AD: direktno djelujući na cirkulirajući β amiloid u krvi, kao i na njegovu akumulaciju i deponiranje u mozgu. Uz to NMH indirektno sprječavaju aktivaciju komplementa i kontaktnog sustava (30, 31). Ova bi saznanja mogla biti osnova za nova istraživanja utjecaja dugotrajne primjene NMH na usporavanje progresije VaD i AD u starijih bolesnika liječenih HD.

17. Pleiotropni učinci heparina na intrinzičke biološke sustave

Heparin djeluje na čitav niz čimbenika rasta, citokina, kemokina, enzima i receptora koji reguliraju životne funkcije, a nalaze se u cirkulaciji, vezani za stanice ili vezani za izvanstanični matriks. Na taj način oni reguliraju životne funkcije i tijekom brojnih bolesti. Među njima su: čimbenik rasta hepatocita, čimbenik rasta endotela krvnih žila, transformirajući faktor rasta β (TGF- β), bazični čimbenik rasta fibroblasta (BFGF), aktivin A, endostatin, tumstatin, surviving, i brojni drugi. Do sada nisu poznati svi njihovi učinci u odnosu na dozu i vrstu heparina u ljudi. Potrebna su sveobuhvatnija istraživanja njihova utjecaja na progresiju i liječenje kroničnih i malignih bolesti u bolesnika na HD (32).

- Čimbenik rasta hepatocita (engl. *Hepatocyte Growth Factor - HGF*) je intrinzički čimbenik s morfo-, mito-, i motogenim, kao i protuapoptičkim učinkom na gotovo sve stanice u tijelu. Aktivira se pri lokalnom oštećenju tkiva kao i pri oštećenju udaljenih organa. U skorije vrijeme HGF je pokazao neka regenerativna svojstva pri oštećenju pluća i bubrega (33). Vrijednost HGF u bolesnika na HD su višestruko povećane i on je direktan predskazatelj kardiovaskularne smrtnosti, hipertrofije lijeve klijetke, arterioskleroze karotidnih arterija, virusnog hepatitisa, aktiviranja antioksidativnih, inflamatornih i regenerativnih procesa u jetri, kao i manju izraženost anemije. Heparin povećava vrijednosti HGF tijekom HD preko više mehanizama (premještanje HGF sa stanične površine i izvanstaničnih proteoglikana, produljenje trajanja cirkulirajućeg kompleksa HGF/heparin, i povećane proizvodnje citokina).
- Aktivin A je pluripotentni citokin (iz superobitelji TGF- β) koji inhibira učinak HGF. Heparin također povećava njegovu razinu tijekom HD.
- Folistatin je antagonist aktivina A, poništava njegove inhibitorne učinke na HGF-om uvjetovanu tubulogenezu. I njegova je razina u krvi povećana tijekom HD.
- Uočeno je da su vrijednosti *endostatina* (inhibitor proliferacije endotelne stanice, angiogeneze, neoangiogeneze, tumorskog rasta) u bolesnika na HD višestruko povećane, ali nije uočeno dalje povećanje

njegove vrijednosti tijekom primjene heparina. Novija istraživanja ukazuju na povoljan učinak liječenja endostatinom u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva, reumatoidnim artritismom, dijabetičkom nefropatijom, proliferativnom dijabetičkom retinopatijom, sklerozirajućim peritonitisom (34).

- Poznati su *protu-tumorski učinci* heparina u onkologiji (*Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study* – studija FAMOUS i *The Malignancy and Low Molecular Heparin Therapy* – studija MALT) koji se odnose na:
 - protu-angiogena svojstva
 - pojačan imuni odgovor
 - inhibitorni učinak na ekspresiju onkogenih (c-fos, c-myc)
 - protu-oksidativni učinci
 - inhibicija heparinaza tumorskih stanica (koje potiču širenje tumora i pojavu metastaza)
 - zgrušavanje krvi
 - rezistencija na lijekove (35,36).

Svi do sad poznati učinci heparina na vitalne funkcije kao i na progresiju malignih i kroničnih bolesti u bolesnika na HD (kao i drugi mogući učinci) (37) zahtijevaju ciljana istraživanja s pozornošću na vrstu i dozu heparina.

ZAKLJUČAK

Poznato je da su bolesnici s terminalnim stupnjem zatajenja bubrega liječeni HD izloženi djelovanju NFH i NMH godinama, njihovi nehemoragijski ali izrazito važni učinci (na: osteoporozu, arterijski krvni tlak, hipotenzivne epizode tijekom i između postupaka HD, VaD i AD, bolesti jetre, fibrozu pluća, upalne bolesti crijeva, maligne bolesti) zahtijevaju nova sveobuhvatna istraživanja.

LITERATURA

1. Hetzel GR, Sucker C. The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2036-42.
2. Hertel J, Keep DM, Caruana RJ. Anticoagulation. U: Levy J, Morgan J, Brown E, ur. *Oxford Handbook of Dialysis*, 2. izd. Oxford: Oxford: University Press, 2004, 182-98.
3. Cameron JS. Practical haemodialysis began with cellophane and heparin: the crucial role of William Thalhimer (1884-1961). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1086-91.
4. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006; 133: 19-34.

5. 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: 489-510.
6. Andrysiak P, Varughese PM, Orsini-Negrone J. Heparin therapy for hemodialysis patients. *Dial Transplant* 2001; 30: 223-4.
7. Nissenson AR, Fine RN. *Dialysis therapy*. 2. izd. Philadelphia: Henley & Belfus Inc, 1993, 82.
8. 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.
9. 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: 63-71.
10. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf* 2005; 28: 333-49.
11. Lim W. Low molecular weight heparin in patients with chronic renal insufficiency. *Intern Emerg Med* 2008; DOI 10.1007/s11739-008-0164-9.
12. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 188-203.
13. 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: 365A.
14. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low molecular weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2698-703.
15. 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: 624-9.
16. 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: 2348-53.
17. Street A, McPherson J. The new heparins. *Aust Presc* 1996; 19: 104-8.
18. Wardle EN. Anticoagulation for hemodialysis and hemofiltration. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2002; 13: 40-4.
19. Lavine MN, Hirsh J, Kelton JG. Heparin induced bleeding. U: Lane DA, Lindhal U. Heparin chemical and biological properties, clinical applications. London: Edward Arnold, 1989, 455-73.
20. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7(B).
21. Hui CK, Yuen MF, Ol-Lin Ng I i sur. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 691-4.
22. Liautard C, Nunes AM, Vial T i sur. Low molecular weight heparins and thrombocytosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1351-4.
23. Abdel-Raheem MM, Potti A, Tadros S i sur. Effect of low-molecular-weight heparin on potassium homeostasis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 107-10.
24. Singh AJ. Allergy to heparin: The FDA public advisory. *Medscape Nephrology* 2008; (www.medscape.com/viewarticle/570227)
25. Mandal AK, Lyden TW, Saklayen MG. Heparin lowers blood pressure: Biological and clinical perspectives. *Kidney Int* 1995; 47: 1017-22.
26. Šain M, Ljutić D, Kovacic V, Radić J, Jeličić I. The influence of decreased low molecular weight heparin nadroparin dose on diastolic blood pressure in patients on hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011 Dec 13. DOI: 10.1177/1076029611429123
27. 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: 90
28. 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: 469-74.
29. Šain M, Kovacic V, Radić J, Ljutić D, Jeličić I. Potential beneficial effects of low molecular weight heparin on cognitive impairment in elderly on haemodialysis. *Drugs Aging* 2012; 29: 1-7.
30. Zhu H, Yu J, Kindy MS. Inhibition of amyloidosis using low molecular weight heparins. *Mol Med* 2001; 7: 517-22.
31. Kourtzelis I, Markiewski MM, Doumas M i sur. Complement anaphylatoxin C5a contributes to hemodialysis-associated thrombosis. *Blood* 2010; 116: 631-9.
32. Borawski J, Myśliwiec M, Rydzewska-Rosolowska A. Pleiotropic effects of heparins. *Nephrol Dial Pol* 2006; 10: 169-72
33. Borawski J, Naumnik B, Myśliwiec M. Activation of hepatocyte growth factor/ activin A/follistatin system during hemodialysis: Role of heparin. *Kidney Int* 2004; 64: 2229-37.
34. Rydzewska-Rosolowska A, Borawski J, Myśliwiec M. High plasma endostatin level unaffected by low molecular weight heparin in hemodialysis patients – a preliminary report. *Adv Med Sci* 2009; 54: 199-202.
35. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z i sur. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-48.
36. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM i sur. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-35.
37. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I. Usporedba niskomolekularnih heparina i nefrakcioniranih heparina u liječenju bolesnika na hemodijalizi. *Lijec Vjesn* 2007; 129: 305-08.

S U M M A R Y

DO WE KNOW ALL EFFECTS OF HEPARINS IN HEMODIALYZED PATIENTS?

M. ŠAIN, D. LJUTIĆ, V. KOVAČIĆ, J. RADIĆ and I. JELIČIĆ

*Split University Hospital Center, Department of Nephrology and Dialysis, School of Medicine,
University of Split, Split, Croatia*

Anticoagulation with heparins during hemodialysis (HD) is aimed at preventing the activation of coagulation in the extracorporeal circuit. As HD patients are exposed to unfractionated and low molecular weight heparins (LMWH) for years, non-hemorrhagic effects (osteoporosis, reduction of elevated blood pressure, with lesser intra- and interdialytic hypotensive episodes, effects on brain microvascular circulation and decreasing vascular dementia and Alzheimer's disease, and chronic and malignant diseases) require new trials with individualized doses of heparins.

Key words: anticoagulation; low molecular weight heparin; hemodialysis