

## Замикання венозних порт-систем у перервах між циклами інфузій: гепаринізований чи звичайний фізіологічний розчин?

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** імплантовані венозні порт-системи, замикання, гепарин, фізіологічний розчин.

**М.І. Гуменюк**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**ВСТУП.** Протягом багатьох років стандартною практикою для промивання й замикання імплантованих венозних порт-систем (портів) вважалося використання гепаринізованого фізіологічного розчину, хоча цей підхід не має жодних обґрунтувань. Як альтернативу гепариновому розчину можна використовувати звичайний розчин хлориду натрію.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Проведено аналіз джерел літератури – практичних рекомендацій із догляду за порт-системами, наукових статей і клінічних досліджень, присвячених вивченню порівняльної ефективності й безпеки застосування гепаринізованого та звичайного фізіологічного розчину для замикання порт-систем у дорослих пацієнтів.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Тривале застосування навіть низьких доз гепарину може зумовити виникнення кровотеч і тромбоцитопенії, особливо в пацієнтів, які перебувають на діалізі, та онкологічних хворих, що може призводити до тяжких або таких, що загрожують життю, ускладнень. Використання гепарину пов'язане з помилками в дозуванні, формуванням біоплівки *S. aureus*, несумісністю з іншими лікарськими препаратами. Результати ретроспективних і рандомізованих проспективних досліджень свідчать, що застосування звичайного фізіологічного розчину для замикання порт-систем є ефективним і безпечним та не асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень.

**ВИСНОВКИ.** У дорослих пацієнтів різного профілю (зі злоякісними новоутвореннями й іншою патологією) застосування звичайного розчину NaCl для замикання імплантованих венозних портів замість гепаринізованого розчину є ефективним і безпечним. Відмова від гепарину виключає ризики, пов'язані з його застосуванням, зберігає час і кошти для медичного персоналу та пацієнтів.

## Locking of venous port systems in breaks between infusion cycles: heparinized or normal saline?

**M.I. Gumeniuk**

SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv

**Conflict of interests:** none

**BACKGROUND.** For many years, the use of heparinized saline was considered as standard practice for flushing and locking of implantable venous port systems, although this approach is not substantiated. As an alternative to heparin solution, one can use a normal saline.

**MATERIALS AND METHODS.** A literature analysis was carried out, including practical recommendations for the care of port systems, scientific articles and clinical studies on the comparative effectiveness and safety of heparinized and normal saline for locking port systems in adult patients.

**RESULTS.** Long-term use of even low doses of heparin can lead to bleeding and thrombocytopenia, especially in dialysis and cancer patients, which can lead to serious or life-threatening complications. The use of heparin is associated with errors in dosage, the formation of *S. aureus* biofilms, and incompatibility with other drugs. The results of retrospective and randomized prospective studies indicate that the use of normal saline for locking of port systems is effective and safe and is not associated with an increased risk of complications.

**CONCLUSIONS.** In patients of various profile (with malignant tumors and other pathologies), the use of a normal solution for locking implantable venous ports instead of a heparinized solution is effective and safe. Refusal of heparin eliminates the risks associated with its use, saves time and costs for medical staff and patients.

**KEY WORDS:** venous port systems, locking, heparin, normal saline.

### Замыкание венозных порт-систем в перерывах между циклами инфузий: гепаринизированный или обычный физиологический раствор?

Н.И. Гуменюк

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

**ВСТУПЛЕНИЕ.** В течение многих лет стандартной практикой для промывания и замыкания имплантируемых венозных порт-систем считали использование гепаринизированного физиологического раствора, хотя этот подход ничем не обоснован. В качестве альтернативы гепаринового раствора можно использовать обычный раствор NaCl.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Выполнен анализ источников литературы – практических рекомендаций по уходу за порт-системами, научных статей и клинических исследований, посвященных изучению сравнительной эффективности и безопасности применения гепаринизированного и обычного физиологического раствора для замыкания порт-систем у взрослых пациентов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Длительное применение даже низких доз гепарина может способствовать возникновению кровотечений и тромбоцитопении, особенно у пациентов на диализе и онкологических больных, что может приводить к тяжелым или угрожающим жизни осложнениям. Использование гепарина связано с ошибками в дозировке, формированием биопленок *S. aureus*, несовместимостью с другими лекарственными препаратами. Результаты ретроспективных и рандомизированных проспективных исследований свидетельствуют, что использование обычного физиологического раствора для замыкания порт-систем является эффективным и безопасным и не ассоциируется с повышенным риском осложнений.

**ВЫВОДЫ.** У пациентов различного профиля (со злокачественными новообразованиями и другой патологией) применение обычного раствора NaCl для замыкания имплантированных венозных портов вместо гепаринизированного раствора является эффективным и безопасным. Отказ от гепарина исключает риски, связанные с его применением, экономит время и средства для медицинского персонала и пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** имплантированные венозные порт-системы, замыкание, гепарин, физиологический раствор.

#### Актуальність проблеми

Повністю імплантовані системи венозного доступу (венозні порти, порт-системи) кардинально змінили підходи до ведення і якості життя пацієнтів, які потребують тривалого лікування внутрішньовенними препаратами, парентерального харчування або частого забору крові для лабораторних досліджень. Застосування порт-систем є невід'ємною складовою більшості схем хіміотерапії злоякісних новоутворень, лікування резистентних форм туберкульозу, підтримувальної антибіотикотерапії муковісцидозу, замісної терапії тяжких форм гемофілії і т. ін. Утім, якими б зручними не були ці пристрої, їх використання може бути пов'язане з ускладненнями, зокрема з інфекцією та механічною оклюзією, які зрештою можуть призводити до передчасного видалення порту. Для профілактики оклюзії використовують техніку періодичного промивання і замикання порт-систем. Оптимальний розчин для замикання запобігає утворенню тромбів, адгезії мікроорганізмів і формуванню біоплівки.

Протягом багатьох років стандартною практикою для промивання й замикання порт-систем вважали використання гепаринізованого фізіологічного розчину [1-3], хоча цей підхід не має жодних обґрунтувань. Гепарин як такий не є гемолітичним агентом; він не викликає безпосередньо розчинення тромбу, натомість попереджає прогресування

вже наявного тромбу шляхом інгібування подальшого тромбоутворення. Крім того, гепарин має дуже короткий період напівжиття – від 60 до 90 хв, і дотепер відсутні дані щодо його активності в розчиненому вигляді під час тривалого перебування всередині порт-системи.

Залишається багато не вирішених питань щодо тривалості встановлення гепаринового замка, концентрації гепарину у фізіологічному розчині [4], а також щодо можливих побічних реакцій [5, 6], зокрема гепарин-індукованої тромбоцитопенії й інших коагулопатій, пов'язаних із хронічним використанням гепарину [7, 8].

Сьогодні з'являється все більше доказів, що тривале застосування навіть низьких доз гепарину може сприяти виникненню кровотеч [9] і тромбоцитопенії, особливо в пацієнтів на діалізі [10] й онкологічних хворих [11, 12], що може призводити до тяжких або таких, що загрожують життю, ускладнень. Використання гепарину також асоціюється з іншими ризиками, як-от помилки в дозуванні, стимуляція формування біоплівки *Staphylococcus aureus*; контамінація флаконів із розчином гепарину, які містять декілька доз; порушення цілісності внутрішньовенних систем; несумісність з іншими лікарськими препаратами [13-15]. Отже, на підставі цих даних було запропоновано використовувати звичайний розчин хлориду натрію як альтернативу гепариновому розчину [16, 17].

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-2-5-8

## АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ: СЛОВО ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Варто зазначити, що Товариство інфузійних медичних сестер США (INS) досі рекомендує гепаринізований розчин у концентраціях від 10 до 100 од./мл як стандартну практику для замикання центральних венозних катетерів без окремої позиції щодо імплантованих порт-систем [18]. Асоціація зареєстрованих медичних сестер Онтаріо (Канада) так само пропонує використовувати розчин гепарину для замикання цих пристроїв [19]. Багато виробників портів також дотримуються такої рекомендації, попри те що ефективність подібної практики є сумнівною. Своєю чергою, британські Національні доказові настанови з профілактики інфекцій, асоційованих із медичною допомогою [20], Британський комітет зі стандартів у гематології [21], а також найсучасніші рекомендації з підтримання прохідності центральних венозних катетерів у дорослих пацієнтів (RMOС, 2019) [22] більше не підтримують застосування розчину гепарину як виключного засобу для промивання й замикання порт-систем і на засадах раціональної альтернативи рекомендують простий 0,9 % розчин NaCl.

### Клінічний досвід

Останніми роками було проведено низку клінічних досліджень, спланованих для порівняння ефективності й безпеки гепаринізованого та звичайного фізіологічних розчинів для замикання порт-систем.

Італійські вчені [23] ретроспективно проаналізували дані 610 дорослих пацієнтів онкологічного профілю з імплантованими портами (період спостереження – 2007-2009 рр.), у яких застосовували дві різні техніки замикання. Група А (n=297) отримувала гепаринізований розчин (500 од./10 мл), група Б (n=313) – звичайний фізіологічний розчин. Мінімальна тривалість спостереження становила 12 міс, первинною кінцевою точкою була незворотна оклюзія порту. Статистичний аналіз з урахуванням віку пацієнтів, типу пухлини, стадії захворювання, місця доступу, розташування кінчика катетера, супутніх парентерального харчування та хіміотерапії показав відсутність значимої різниці в частоті оклюзивних подій між групами. Автори дійшли висновку, що перехід із гепаринізованого розчину на звичайний розчин NaCl для замикання портів є безпечним.

У дослідженні, проведеному в Бельгії [24], взяли участь 802 хворі на рак, яким імплантували порт-систему для здійснення хіміотерапії. Пацієнтів рандомізували в співвідношенні 1:1 для промивання порту гепаринізованим або звичайним фізіологічним розчином. Первинною кінцевою точкою була кількість функціональних ускладнень, що визначалися як «легка ін'єкція, неможлива аспірація» в місці доступу порт-системи. Частота первинної кінцевої точки становила 3,92 та 3,70 % у групах

гепаринізованого та звичайного фізіологічного розчину відповідно (відносний ризик 0,94; 95 % довірчий інтервал 0,67-1,32). Катетер-асоційовані інфекції крові розвивалися втричі частіше при застосуванні розчину гепарину порівняно з фізіологічним розчином (0,10 vs 0,03 на 1000 днів із катетером відповідно). За висновками дослідників, застосування звичайного розчину для замикання імплантованих портів систем є безпечним за умови суворого дотримання протоколу встановлення та догляду за порт-системою.

A. Varan і співавт. [25] спостерігали пацієнтів (n=384), яким за різними показаннями (злоякісні новоутворення чи інші захворювання) імплантували венозні порт-системи, використовуючи різні розчини для замикання. У групі гепаринізованого розчину частота ускладнень становила 8,2 %, у групі звичайного розчину NaCl – 7,9 %, без статистичної різниці між групами. За частотою тромбозу і передчасного видалення порт-системи групи також не відрізнялися. На думку авторів, гепарин на відіграє жодної ролі в профілактиці ранніх чи пізніх ускладнень імплантації венозних катетерів і тому не рекомендується для застосування як розчин для замикання.

Ретроспективний аналіз, нещодавно проведене вченими з Бразилії [26], на сьогодні є найбільшим порівняльним дослідженням двох технік замикання імплантованих порт-систем і єдиним, у якому одночасно оцінювалися три параметри – оклюзія, рефлюксна дисфункція та дисфункція потоку. У дослідженні взяли участь 862 пацієнти, які проходили лікування у великому онкологічному центрі та перебували під спостереженням у період 2007-2015 рр. Хворих розподілили на дві групи залежно від типу замка: із застосуванням розчину гепарину (100 од./мл) або 0,9 % розчину NaCl. Група гепарину складалася з 270 хворих (31 %), у групу фізіологічного розчину увійшли 592 пацієнти (69 %). Частота оклюзії порт-системи становила 2,96 % у групі гепарину та 1,35 % у групі звичайного розчину NaCl (p=0,11), рефлюксної дисфункції – 2,96 vs 1,35 % відповідно (p=0,11), дисфункції потоку – 0,37 vs 0,68 % відповідно (p=1,0). Отже, за жодним з оцінених ускладнень групи статистично не відрізнялися.

### Висновки

Результати ретроспективних і рандомізованих проспективних досліджень свідчать, що в дорослих пацієнтів різного профілю (зі злоякісними новоутвореннями та іншою патологією) застосування звичайного розчину NaCl для замикання імплантованих венозних портів замість гепаринізованого розчину є ефективним і безпечним. Відмова від гепарину виключає ризики, пов'язані з його застосуванням, зберігає час і кошти для медичного персоналу та пацієнтів.

### Література / References

1. Tanner WA, Delaney PV, Hennessey TP. The influence of heparin on intravenous infusion: a prospective study. *Br J Surg.* 1980; 67: 311Y312.
2. Randolph AG, Cook DJ, Gonzalez CA, et al. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 1998; 113: 165Y171.
3. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003; 348 (12): 1123Y1133.
4. Mitchell MD, Anderson BJ, Williams K, et al. Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2009; 65 (10): 2007Y2021.
5. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, et al. Hypersensitivity reactions to anti-coagulant drugs; diagnosis and management options. *Allergy.* 2006; 6: 1432Y1440.
6. Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2674Y2684.
7. Vorweg M, Monaca E, Dohen M, et al. The "heparin lock": cause for iatrogenic coagulopathy. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23 (1): 50Y53.
8. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2007; 21 (4): 589Y607.
9. Passannante A, Macik BG. Case report: the heparin flush syndrome: a cause of iatrogenic hemorrhage. *Am J Med Sci.* 1998; 296: 71Y73.
10. Pepper RJ, Gale DP, Wajed J, et al. Inadvertent postdialysis anticoagulation due to heparin line locks. *Hemodial Int.* 2007; 11: 430Y434.
11. Taylor N, Hutchison E, Milliken W, et al. Comparison of normal versus heparinized saline for flushing infusion devices. *J Nurs Qual Assur.* 1989; 3 (4): 49Y55.
12. Ashton J, Gibson V, Summers S. Effects of heparin versus saline solution on intermittent infusion device irrigation. *Heart Lung.* 1990; 19: 608Y612.
13. Shanks RMQ, Sargent JL, Martinez RM, Graber ML, O'Toole G A. Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrology Dialysis Transplantation.* Vol. 21, no. 8, pp. 2247-2255, 2006.
14. Liu D, Zhang L-P, Huang S-F et al. Outbreak of *Serratia marcescens* infection due to contamination of multiple-dose vial of heparin-saline solution used to flush deep venous catheters or peripheral trocars. *Journal of Hospital Infection.* Vol. 77, no. 2, pp. 175-176, 2011.
15. Dias MBS, Habert AB, Borrasca V et al. Salvage of long-term central venous catheters during an outbreak of *Pseudomonas putida* and *Stenotrophomonas maltophilia* infections associated with contaminated heparin catheter-lock solution. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* Vol. 29, no. 2, pp. 125-130, 2008.
16. Goode CJ, Titler M, Rakel B, et al. A meta-analysis of effects of heparin flush and saline flush: quality and cost implications. *Nurs Res.* 1991; 40 (6): 324Y330.
17. McAllister CG, Lenaghan PA, Tosone NC. Changing from heparin to saline flush solutions: a research utilization model for implementation. *J Emerg Nurs.* 1993; 19 (4): 306Y312.
18. Infusion Nursing Society standards of practice. *J Infus Nurs.* 2011; 34 (S1): S59Y563.
19. Registered Nurses Association of Ontario Nursing Best Practice. Care and maintenance to reduce vascular access complications; Review (2008). [http://www.rnao.org/Storage/3/3980\\_Care\\_and\\_Maintenance\\_to\\_Reduce\\_Vascular\\_Access\\_Complications\\_Supplement\\_FINAL.pdf](http://www.rnao.org/Storage/3/3980_Care_and_Maintenance_to_Reduce_Vascular_Access_Complications_Supplement_FINAL.pdf). Accessed August 5, 2011.
20. Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, et al. epic-2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.* 2007; 65 (suppl 1): S1Y564.
21. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol.* 2007; 29: 261Y278.
22. Regional Medicines Optimisation Committee (RMOC). Regional Medicines Optimisation Committee (RMOC) Maintaining Patency of Central Venous Catheters in Adults Position Statement on heparinised saline for central venous catheter lock in adults. <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/02/RMOC-Position-Statement-Heparinised-Saline.pdf>
23. Bertoglio S, Solari N, Meszaros P, et al. Efficacy of normal saline versus heparinized saline solution for locking catheters of totally implantable long-term central vascular access devices in adult cancer patients. *Cancer Nurs.* 2012 Jul-Aug; 35 (4): E35-42.
24. Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, et al. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol.* 2013 Jul; 24 (7): 1892-9.
25. Baram A, Majeed G, Abdullah H, Subhi A. Heparin versus Saline Solution for Locking of Totally Implantable Venous Access Port (TIVAP): Cohort Study of the First Kurdistan Series of TIVAP. *Advances in Lung Cancer.* 2014, 3: 67-74.
26. Brito ARO, Nishinari K, Saad PF, et al. Comparison between Saline Solution Containing Heparin versus Saline Solution in the Lock of Totally Implantable Catheters. *Ann Vasc Surg.* 2018 Feb; 47: 85-89.

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS:

#### Гуменюк Микола Іванович

Провідний науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук.

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4365-6224](https://orcid.org/0000-0002-4365-6224)

#### Gumeniuk Mykola Ivanovych

Leading researcher Department of technologies of treatment of nonspecific lung diseases in SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».

DM.

10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4365-6224](https://orcid.org/0000-0002-4365-6224)

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ/CORRESPONDENCE TO:

#### Гуменюк Микола Іванович

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: [info@incure.info](mailto:info@incure.info)

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-2-5-8