

Regionální antikoagulace hemoeliminačních metod u kriticky nemocných – kde je její místo?

Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, Isgro F, Kribben A, Himmele R, Grabensee B, Rump LC. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:232–239.

Faybik P, Hetz H, Mitterer G, Krenn CG, Schiefer J, Funk GC, Bacher A. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system. *Crit Care Med* 2011;39:273–279.

Náhradu funkce ledvin některou z hemoeliminačních metod (HEM) vyžaduje asi 6 % pacientů na jednotkách intenzivní péče. Použití HEM je obvykle spojeno s nutností použití antikoagulace, jejímž cílem je zabránit vysrážení krve v mimotělním oběhu, optimalizovat délku použitelnosti filtru a zabránit krevním ztrátám způsobeným srážením krve v okruhu. Navíc nedostatečně vedená antikoagulace (i když nevede přímo ke klinicky zjevnému vysrážení krve v okruhu) může aktivací koagulačních kaskád nepříznivě zasáhnout do již tak křehké a často narušené koagulační rovnováhy kriticky nemocného. Neopominutelnou skutečností je též zbytečný nárůst nákladů na mimotělní eliminaci tam, kde je třeba často provádět výměny setů a filtrů. Největším rizikem použití antikoagulace se systémovým účinkem jsou krvácivé komplikace, popisované u 5–25 % kriticky nemocných pacientů během léčby některou z HEM. V běžné klinické praxi máme několik možností, jak nesrážlivost v mimotělním okruhu HEM dosáhnout. Patří k nim především systémová antikoagulace nefrakcionovaným heparinem či nízkomolekulárním heparinem, regionální citrátová antikoagulace či provedení HEM bez použití jakéhokoli antikoagulantu. V současnosti neexistuje tzv. zlatý standard. Přesto stále více pracovišť intenzivní péče využívá výhod regionální citrátové antikoagulace a studie z posledních let přinášejí cenné informace o jejím přínosu i rizicích. Začátek roku 2011 nám nabídl dvě klinické studie, které umožňují současný pohled na volbu antikoagulační strategie u kriticky nemocných zasadit do širšího klinického kontextu. Z těchto důvodů jsou obě práce pojednány společně.

V první komentované studii srovnávali Hetzel a spol. systémovou heparinizaci s regionální citrátovou antikoagulací u 174 kriticky nemocných léčených kontinuální veno-venózní hemofiltrací (CVVH). Primárním cílovým ukazatelem jejich prospektivní, randomizované, multicentrické studie bylo srovnání metabolické účinnosti (tj. korekce metabolické acidózy) substitučního roztoku obsahujícího citrát (použit jako antikoagulans a současně jako jediná nárazníková база) se standardním bikarbonátovým roztokem (v režimu heparinové antikoagulace). Sekundárními sledovanými

ukazateli byly mortalita, životnost filtru a riziko krvácení. CVVH byla realizována v predilučním uspořádání. Obě skupiny byly srovnatelné tíží kritického onemocnění a vstupním stavem acidobazické rovnováhy. Cílová koncentrace citrátu 4 mmol/l krve, zajišťující účinnou antikoagulaci, byla dosažena fixním poměrem 3 : 1 krevního průtoku k substitučnímu roztoku osahujícímu citrát. Dávka substitučního roztoku kolísala v rozmezí 2–4 l/h. Ztráty kalcia navozené odstraňováním komplexů citrát-kalcium byly hrazeny intravenózní substitucí 5,5% roztoku kalcium-chloridu. Sledované parametry byly monitorovány třetí a každý následující den. Citrát se ukázal ve studii stejně účinný v korekci acidobazické rovnováhy jako bikarbonát. Použití citrátového roztoku bylo spojeno s delší životností filtru (průměr 37,5 h vs. 26,1 h) a nižším rizikem krvácení (5,7 % vs. 14,5 %). I když byly epizody hyperkalcémie (ionizované $\text{Ca}^{++} > 1,35$ mmol/l) a hypokalcémie ($\text{Ca}^{++} < 0,9$ mmol/l) častější v citrátové skupině, byla tato metabolická rizika snadno kontrolována bez závažných nežádoucích účinků. Mortalita byla všeobecně vysoká, bez rozdílu mezi skupinami (47 % v citrátové skupině, 41 % v heparinové). Kontrola azotémie byla u obou skupin srovnatelná. Incidence heparinem indukované trombocytopenie (HIT) byla vyšší v heparinové skupině (7,2 % vs. 3,4 %).

Ve druhé komentované studii studovali Faybik a spol. prospektivně 20 nemocných s akutním selháním jater. Všichni pacienti byli léčeni systémem MARS (molecular adsorbent recirculation system) a nesrážlivost mimotělního oběhu byla zajištěna regionální citrátovou antikoagulací. Cílem studie bylo vyhodnotit proveditelnost a bezpečnost tohoto způsobu antikoagulace a rovněž posoudit vliv na elektrolytovou a acidobazickou rovnováhu. Medián doby léčby MARS byl 20 h, průměrný počet expozic na pacienta byl tři a interval mezi jednotlivými procedurami byl 2–4 h. Regionální antikoagulace byla zajištěna 4% Na-citrátem s mediánem dávky 3,1 mmol/l krevního průtoku. Zajištění životnosti mimotělního oběhu bylo téměř stoprocentní. Pouze ve 2 % (dva případy ze 77) byla procedura předčasně ukončena pro vysrážení okruhu, resp. gastrointestinální krvácení. Tento způsob antikoagulace byl velmi dobře tolerován u všech nemocných se selháním jater. I když byl pozorován vzestup poměru celkového kalcia k ionizovanému (2,04 vs. 2,17 mmol/l), nebylo dosaženo kritických hodnot (2,5 mmol/l). Nebyly shledány žádné případy těžké hypokalcémie. Podobně byla dobře kontrolována acidobáze s pouhou lehkou alkalizací krve. Autoři uzavírají, že regionální citrátová antikoagulace je bezpečná a velmi účinná metoda k zajištění nesrážlivosti v okruhu MARS i u pacientů s vysokým rizikem krvácení a kumulace citrátu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Nefrakcionovaný heparin je stále nejčastěji používanou látkou pro zajištění nesrážlivosti v mimotělním okruhu HEM. Je levným antikoagulantem, monitorace jeho účinku je jednoduchá, snadno dostupná a relativně levná. Na rozdíl od řady jiných antikoagulantů lze jeho působení dobře antagonistizovat protaminem. Jeho nevýhodou je systémový antikoagulační účinek (antagonizace protaminem před návratem krve do těla pacienta se dnes z řady důvodů u kriticky nemocných nedoporučuje) s rizikem krvácivých komplikací. U části kriticky nemocných tak nelze s ohledem na rizika (aktivní krvácení, pooperační stav, stav po traumatu, koagulační porucha) systémovou antikoagulaci použít. Dalším nezanedbatelným rizikem je heparinem indukovaná trombocytopenie. Navíc řada kriticky nemocných má významně sníženou hodnotu antitrombinu, vedoucí k „rezistenci“ vůči podávanému heparinu s nepredikovatelnými dopady na koagulaci. Vazbou na antitrombin mimo jiné hepa-

rin blokuje jeho protizánětlivé působení, a může tak zasahovat do nerovnováhy mezi prozánětlivými a protizánětlivými procesy (Oudemans-van Straaten et al., 2011). Je proto zřejmé, že se stále hledají jiné alternativy antikoagulačních strategií, včetně tzv. regionální antikoagulace citrátem, tj. stavu, kdy je antikoagulační účinek citrátu omezen pouze na mimotělní okruh. Principem této metody je vyvážení ionizovaného kalcia citrátem (Joannidis et al., 2007). K tomu, aby byla krevní srážlivost v mimotělním okruhu potlačena, podává se citrát do mimotělního okruhu před hemofiltr. Komplex kalcium/citrát je pak eliminován jednak částečně difúzí/konvekci v hemofiltru, a jednak částečně vstupuje do systémové cirkulace. Zde dochází ke zvýšení kalcia v krvi odcházející z přístroje nařazením systémovou krví, dodávkou kalcia infúzí a uvolněným kalcie z komplexu kalcium/citrát metabolizovaného především v játrech. Systémový antikoagulační účinek citrátu je tak zcela zanedbatelný. Podávání citrátu ale může mít významné metabolické důsledky. Protože výsledkem metabolizace jedné molekuly citrátu jsou tři molekuly bikarbonátu, citrát navíc funguje jako pufr. Nadměrná dávka citrátu může tedy vyvolat metabolickou alkalózu. Na druhou stranu při významném poškození jaterních funkcí nemusí být citrát dostatečně metabolizován a může dojít k rozvoji metabolické acidózy. Citrát mj. podáváme v podobě sodné soli, tzn. že jeho podávání může vést ke zvýšení natrémie. Konečně během metody dochází kromě chelace kalcia též k vyvazování magnézia, proto může být důsledkem nejen hypokalcémie, ale i hypomagnezémie (je nutná adekvátní suplementace těchto iontů). Všechny uvedené metabolické komplikace jsou však zcela minimalizovány, pokud je citrátová antikoagulace metodicky dobře zvládnuta a protokolována. Tento fakt názorně dokládá i první z komentovaných studií. Pokud k tomu připočteme i významně delší životnost mimotělního okruhu (a tím i nižší náklady na spotřební materiál, krevní produkty při opakovaném předčasném vysrážení okruhu, práci personálu), významně nižší riziko krvácivých komplikací a heparinem indukované trombocytopenie, je legitimní připustit, že regionální citrátová antikoagulace je vážným kandidátem na metodu volby u řady nemocných vyžadujících některou z hemoeliminačních metod. Zde je nutno poznamenat, že životnost okruhu byla v komentované studii i v citrátové skupině relativně krátká (37,5 h). Předchozí studie, zcela ve shodě s našimi osobními zkušenostmi, dokumentují mnohem delší životnost okruhu při použití citrátu (70–124 h) (Monchi et al., 2004; Kutsogiannis et al., 2005). Kromě výše uvedených předností citrátu se v poslední době živě diskutuje o jeho možných příznivých vlivech imunomodulačních, o působení na energetický metabolismus a v konečném důsledku na mortalitu a ochranu ledvin (Oudemans-van Straaten et al., 2011). Zájem o citrát jako o molekulu, která může mít i jiné než antikoagulační účinky, vzbudila především recentní studie, srovnávající citrát s nízkomolekulárním heparinem u kriticky nemocných, kteří vyžadovali kontinuální hemofiltraci (Oudemans-van Straaten et al., 2009). Výsledkem této monocentrické studie bylo 15% zlepšení přežití ve třech měsících u nemocných s regionální citrátovou antikoagulací. Komentovaná studie, ačkoli jejím cílem nebylo vyhodnocení mortality, svým výsledkem zmírňuje optimistický pohled na mimokoagulační účinky citrátu a tuto diskusi vrací zpět na úroveň spekulace.

Protokolů, jak vést citrátovou antikoagulaci u dialyzačních metod, byla vypracována celá řada, a bohužel žádné z těchto schémat není univerzálně použitelné. Vždy záleží na metodě, která je antikoagulována (IHD, CVVH, CVVHD, CVVHDF atd.), na koncentraci citrátu a kalcia v preparátu, který je na pracovišti k dispozici, typu substitučního/dialyzačního roztoku a rychlosti jeho substituce a na rychlosti krevního průtoku a také na tom, zda je či není pří-

tomna jaterní dysfunkce nebo selhání. Právě posledně zmíněná okolnost je někdy uváděna jako relativní kontraindikace citrátové antikoagulace. Důvodem je riziko kumulace citrátu (porucha jeho metabolizace na bikarbonát dysfunkčními játry) a výsledná metabolická acidóza a hypokalcémie. Druhá komentovaná, byť počtem nemocných velmi malá studie je důkazem, že pokud citrátovou antikoagulaci provádí erudovaný personál, je nejen účinná, ale i dostatečně bezpečná u nemocných s akutním selháním jater. Podmínkou je pečlivé metabolické sledování. Vzhledem k tomu, že citrát je malá molekula, která si intenzivně odstraňuje difúzí, je vhodné u takových nemocných volit formu náhrady funkce ledvin s dialyzační složkou – CVVHD či CVVHDF. Dále se za této situace doporučuje sledovat v krvi nemocného nejen koncentraci ionizovaného kalcia, ale také koncentraci celkového kalcia, a z těch pak vypočítávat poměr celkového Ca a Ca^{2+} . Je-li tento poměr vyšší než 2,5, je velmi pravděpodobná kumulace citrátu.

Volba konkrétního antikoagulantia je v současnosti určována zejména rozumnou rovnováhou mezi jeho bezpečností, účinností, praktičností použití, zkušenostmi pracoviště a v neposlední řadě též cenou. Regionální citrátová antikoagulace se stává metodou volby především u nemocných s rizikem krvácivých komplikací. Je však mnoho dobrých argumentů zmíněných výše, pro něž se citrát stále hojněji využívá i u obecné populace kriticky nemocných. Na základě více než třináctiletých zkušeností (Šrámek et al., 1998) tuto metodu využíváme velmi efektivně a bezpečně nejen k zajištění kontinuálních, ale i intermitentních hemodialyzačních metod u kriticky nemocných. Je rovněž suverénní metodou k zajištění bezproblémového průběhu plazmaferéz, především u nemocných s vysokým rizikem krvácení (např. difúzní alveolární hemoragie apod.). Klinicky jednoduché použití citrátu poskytují některé komerční systémy, které umožňují flexibilní, účinné a bezpečné používání této metody. Lze tak předjímat, že použití citrátu může v brzké budoucnosti představovat onen hledaný standard u kriticky nemocných pacientů.

Literatura

- Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2007;11:218.
- Kroužek A, Novák I, Raděj J, et al. Možnosti antikoagulačního zajištění metod mimotělní náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných. *Anest Intenziv Med* 2008;19:154–158.
- Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;67:2361–2367.
- Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260–265.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009;37:545–552.
- Šrámek V, Novák I, Matějovic M, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) with citrate anticoagulation in the treatment of a patient with acute renal failure, hypercalcemia, and thrombocytopenia. *Intens Care Med* 1998;24:262–264.