

## Roztok citrátu sodného jako alternativa heparinu v uzávěrové části centrální žilní kanyly

Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, Pierratos A. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters – an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:471-6.

**C**évním přístupem volby u nemocných v pravidelném hemodialyzačním (HD) léčení bývá nativní arterio-venózní fistule či graft. Díky prudce rostoucímu počtu nemocných s chronickým selháním ledvin zařazovaných do chronického hemodialyzačního programu stoupá rovněž počet nemocných napojovaných centrální žilní kanylou (CŽK) (Rayner, 2004). Trombotizace centrální žilní kanyly významně snižuje funkční životnost katétru a ohrožuje adekvátnost dialyzační léčby. Nevýhodami heparinu coby tradičně používaného antikoagulantu v uzávěrové části („zátky“) kanyly jsou především zvýšená možnost krvácení, dále možnost interference se stanovením INR (protrombinového času) a relativně vysoká cena. Jako protisrážlivé činidlo pro uzávěr CŽK byl již v minulosti používán citrát sodný, avšak dosud nebyla zveřejněna rozsáhlejší studie zabývající se jeho uplatněním jakožto výhradního antikoagulantu užitého v této indikaci u rozsáhlejšího souboru nemocných – dosavadní studie byly prováděny na malých souborech nemocných a po relativně omezenou dobu trvání (např. Hendrickx, 2001). Citrát sodný působí antikoagulačně prostřednictvím chelace ionizovaného kalcia citrátovým iontem v krvi a tkáních, čímž je preventivně zamezena aktivace prokoagulačních faktorů dependentních na kalcium. Již několik let se citrát sodný úspěšně používá jako antikoagulační faktor u kontinuálních metod náhrady funkce ledvin.

**Metody** – V HD středisku Toronto General Hospital (Kanada) byl v roce 2003 u všech centrálních žilních kanyl zaveden systém uzávěru zátkou obsahující citrát sodný (4%) namísto heparinu (v dávce 10 000 j./ml). Retrospektivně byly hodnoceny a porovnány výsledky (ve formě různých klinických a laboratorních parametrů) před konverzí a po konverzi na citrát sodný. Do studie byli zahrnuti všichni pacienti, u nichž byl CŽK ošetřován alespoň po určitou dobu jednou (či oběma) uvedenými metodami. Byly použity CŽK čtyř typů, ve všech případech šlo o permanentní katetry, tunelizované s dvojítm lumenem. Délky katetrů se pohybovaly od 15 do 22 cm a plnicí objemy od 1,9 do 2,8 ml. Po ukončení hemodialyzační léčby byla lumina CŽK propláchnuta 10 ml fyziologického roztoku. Do lumina CŽK byl následně instilován roztok obsahující heparin (10 000 j./ml) či citrát sodný (4%) – v závislosti na tom, zda šlo o heparinovou či citrátovou periodu – v objemech odpovídajících lumenální kapacitě CŽK. K hodnoceným parametrům ovlivněným volbou antikoagulantu v zátky patřily: frekvence výměn CŽK, prevalence případů interference antikoagulantu se stanovením INR, počet případů použití tkáňového aktivátoru plasminogenu (rt-PA, alteplázy) a vyčíslení nákladů na ten který druh zátky v přepočtu na jednoho pacienta ročně.

**Výsledky** – Sledované období zahrnovalo dvě 12měsíční periody: 1) „heparinovou periodu“ (1. 4. 2002 – 31. 3. 2003) a „citrátovou periodu“ (1. 4. 2003 – 31. 3. 2004). Při heparinové, resp. citrátové periodě bylo napojováno 51 %, resp. 50 % nemocných během hemodialyzační léčby centrální žilní kanylou. Z hlediska chronicky podávané medikace stojí za pozornost chronická warfarinizace u 53 %, resp. 50 % nemocných během heparinové, resp. citrátové periody, přičemž tato léčba byla u více než 80 % případů podávána

za účelem udržení průchodnosti CŽK. Během obou period bylo vyhodnoceno 30 925 katéto-dní v první periodě a 37 139 katéto-dní v druhé periodě. Počet výměn CŽK mezi oběma sledovanými periodami se významně nelišil (1,81 vs. 1,88 na 1 000 katéto-dní,  $p = 0,89$ ). Falešně zvýšené hodnoty INR (v důsledku přítomnosti heparinu v zátky CŽK) byly přítomností citrátu v zátky eliminovány. Počet případů léčby rt-PA byl obdobný v obou sledovaných periodách (4,1 vs. 3,23 na 1 000 katéto-dní,  $p = 0,07$ ) a také výskyt bakteriémie v obou periodách se nelišil (0,77 vs. 0,94 na 1 000 katéto-dní,  $p = 0,36$ ). Během citrátové periody došlo k poklesu finančních nákladů spojených s vytvořením zátky u CŽK o 85 %.

**Závěry** – Při statisticky srovnatelných parametrech vztahujících se k účinnosti obou druhů antikoagulačních látek (heparin vs. citrát) použitých formou uzávěrové zátky k zajištění volné průchodné a netrombotizované CŽK se prokázala v některých ohledech přednost použití 4% citrátu sodného nad heparinem. Tyto výhody se nepochybně týkají farmakoekonomické oblasti, ale nejsou zanedbatelné ani výhody v klinické sféře: při použití citrátu sodného lze vyloučit krvácivé komplikace, zvyšuje se spolehlivost stanovení INR a je nabídnuta účinná alternativa pacientům, u nichž je průkaz či podezření na heparinem indukovanou trombocytopenii.

### ■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Cílem autorů komentované studie bylo upozornit na alternativní možnost řešení takového praktického problému, jakým je složení antikoagulačního roztoku používaného coby zátky do (permanentních, podkožně tunelizovaných) CŽK v HD středisku. Zvýšený zájem o tuto problematiku nesporně plyne především z faktu, že počet nemocných napojovaných cestou (permanentních, podkožně tunelizovaných) CŽK tvoří v současnosti významnou podskupinu všech chronicky hemodialyzovaných nemocných. Příčiny volby tohoto cévního přístupu jsou různorodé a nepochybně odrážejí kromě jiného přístup a taktiku konkrétního HD střediska, nicméně obvykle převažují následující: obtížnost či nemožnost tvorby periferního arteriovenózního zkratu či graftu, obava z nadměrného kardiálního zatížení v případě tvorby periferního cévního zkratu, a konečně nepříznivá prognóza nemocného. Podíl pacientů s permanentním CŽK v HD středisku v Humber River Regional Hospital byl vysoký (kolem 50 %) a převyšoval průměrné počty uváděné v rámci studie DOPPS II (prevalence CŽK = 33 %) (Mendelssohn, 2006). Situace v Kanadě je v tomto smyslu skutečně specifická, podmíněná patrně relativně nižší dostupností cévních chirurgů, schopných a ochotných dostatečně brzy založit cévní zkrat. V Evropě se podíl CŽK pohybuje patrně pod 20% prevalence (ze všech cévních přístupů k napojování na chronickou HD). Konverze antikoagulačního roztoku v zátkách CŽK u zmíněného souboru byla provedena výhradně u CŽK tzv. permanentních, podkožně tunelizovaných. Další faktor, který jistě významně ovlivnil výsledky dosažené v rámci studie, je chronická antikoagulační léčba warfarinem, podáváná převážně většině nemocných s (permanentním) CŽK – a to především ve snaze zajistit průchodnost CŽK. Účinnost chronické warfarinizace v prevenci trombotizace CŽK byla recentně potvrzena v rámci několika klinických studií (Zellweger, 2005; Coli, 2006). Se všemi těmito výhradami a specifiky, odrážejícími konkrétní situaci v hemodialyzační léčbě v Kanadě, je možno přece jen vyvodit některé závěry z uskutečněné studie, které mohou mít platnost i u pacientů léčených HD léčbou s permanentními CŽK v jiných regionálních oblastech (a konkrétně i v ČR). Především se zdá být dosaženo srovnatelné účinnosti v zajištění lokální antikoagulace, pokud je heparin zaměněn*

za 4% citrát sodný. To je jistě klíčový poznatek, který byl ve studii potvrzen jednorocním sledováním na souboru čítajícím přes 300 nemocných, z čehož přibližně u poloviny ČŽK byly použity heparinové zátky a u další poloviny zátky citrátové (počet výměn ČŽK v obou periodách srovnatelný, nutnost použít rt-PA rovněž obdobná). Další poznatky vyplývající ze studie svědčí spíše ve prospěch citrátu sodného (vs. heparinu). Po stránce klinické je tak jistě důležité, že byly vyloučeny případy heparinem indukované trombocytopenie. Byly rovněž eliminovány případy interference heparinu do stanovení INR (falešně pozitivní hodnoty). Někteří klinická pozorování uskutečněná během citrátové periody naznačují, že se výrazně snížil počet případů lokálního krvácení, ke kterému docházelo častěji v heparinové periodě (statisticky nezhodnoceno). Po stránce ekonomické má konverze z heparinu na citrát nepochybně přednosti, které jsou dány poměrem 6,46 kanadských dolarů/heparinová zátká vs. 0,94 kanadských dolarů/citrátová zátká. Závěrem lze uvést, že ačkoli charakter studie (retrospektivní, monocentrická, nekontrolovaná) má své slabiny a testovaná hypotéza (přednost citrátu sodného vs. heparinu coby lokálního antikoagulačního činidla v ČŽK) si zasluhuje další výzkum, lze přiznat, že náhrada heparinu látkou spojenou s menším výskytem nežádoucích účinků se zdá být svůdná. Pozoruhodnou shodou okolností se k obdobným závěrům přiklání i další studie s obdobným tématem publikovaná ve stejném čísle NDT (Lok, 2007). V české veřejnosti může být aktuálnost dané problematiky zčásti umocněna tragickými událostmi spojenými s (cíleně kriminálním) použitím/zneužitím heparinu v havlíčkovobrodské nemocnici, ke kterému došlo v nedávné minulosti.

#### Literatura

- Coli L, Donati G, Cianciolo G, et al. Anticoagulation therapy for the prevention of hemodialysis tunneled cuffed catheters (TCC) thrombosis. *J Vasc Access* 2006;7: 118–122.
- Hendrickx L, Kuypers D, Evenepoel P, et al. A comparative prospective study on the use of low concentrate citrate lock versus heparin lock in permanent dialysis catheters. *Int J Artif Organs* 2001;24:208–211.
- Lok CE, Appleton D, Bhola C, et al. Trisodium citrate 4% – an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:477–483.
- Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ, et al. Haemodialysis vascular access problems in Canada: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:721–728.
- Rayner HC, Besarab A, Brown WW, et al. Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5 Suppl 2):22–26.
- Zellweger M, Bouchard J, Raymond-Carrier S, et al. Systemic anticoagulation and prevention of hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J* 2005;51:360–365.

mocní s maligními chorobami, včetně hematologických malignit. Nefrologická problematika se týká prvních dvou skupin nemocných, předmětem podrobnější analýzy článku je především skupina první, již byla dosud věnována poměrně malá pozornost.

V rámci platformy Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) byl recentně předložen návrh na stanovení příslušné terminologie a klasifikace kostních poruch, které se vyskytují u chronických onemocnění ledvin (Moe, 2006). Tyto snahy navazují na iniciativu National Institute of Health (NIH), který definoval osteoporózu se zvláštním ohledem na její sekundární formy (NIH Consensus Statement, 2000): osteoporóza je onemocnění skeletu, které charakterizuje narušená síla, predisponující ke zvýšenému riziku fraktury. Kostní síla odráží a integruje dva hlavní rysy – kostní denzitu (měřitelnou pomocí rtg absorpční fotometrie – DXA) a kostní kvalitu (obtížněji hodnotitelnou). U sekundárních forem osteoporózy představují změny v kostní minerálové denzitě (BMD) podstatně méně významný rizikový faktor pro vznik fraktury, než je tomu u prosté postmenopauzální osteoporózy, naopak zřetelným defektem je snížená kostní síla. Terminologie KDIGO rozeznává v rámci osteodystrofie různé stupně postižení kostního obratu (vysoký, normální, nízký), mineralizace (normální, narušená) a volumu (vysoký, normální, nízký).

*Mechanismy ztráty kosti* zahrnují v různých kombinacích: 1) obecné účinky základního onemocnění (např. imobilita, nutriční deficit, zánětlivý stav), 2) specifitější účinky poruchy funkce (např. akutní selhání ledvin, chronické onemocnění ledvin), 3) účinek léčby.

Ad 1) Z hlediska *imobility* je znám výrazný negativní dopad dlouhodobého pobytu na lůžku na stav skeletu. Chronická onemocnění ledvin a jater jsou provázena významným *deficitem vitamínu D*. Je pravděpodobné, že *zánětlivým procesem* dochází k narušení rovnováhy mezi aktivátorem receptoru pro NF-κB ligandu (RANKL) a jeho solubilním decoy receptorem – osteoprotegerinem, a tím ke ztrátě kontroly nad osteoklastogenezi.

Ad 2) Někteří ojedinělá pozorování naznačují, že u pacientů s primárními a sekundárními *glomerulopatiemi*, léčených glukokortikoidy, dochází ve značné míře k vývoji osteopenie (de Deus, 2003). U *SLE* predikuje míru kostních ztrát závažnost onemocnění. V jedné recentně publikované práci, zahrnující přes 300 žen se SLE, byl vysoký kumulativní index poškození nemocí spjat s významnou redukcí BMD v oblasti femuru a bederní paterě, a to nezávisle na