

Citrátová regionální antikoagulace – více než jen antikoagulace?

Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med* 2015 Apr 6 [Epub ahead of print].

Stucker F, Ponte B, Tataw J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015;19:91.

Zajištění účinné a bezpečné antikoagulace v průběhu kontinuálních metod náhrady funkce ledvin (CRRT) je jedním z velmi podstatných klinických cílů při jejich používání. V běžné klinické praxi máme několik možností, jak nesrážlivosti v mimotělním okruhu dosáhnout. Patří k nim především systémová antikoagulace nefrakcionovaným heparinem či nízkomolekulárním heparinem, regionální citrátová antikoagulace či provedení CRRT bez použití jakéhokoliv antikoagulancia. Konkrétní volba je vždy výsledkem rovnováhy mezi bezpečností, efektivitou, praktičností použití a cenou. V posledních letech se celosvětově na jednotkách intenzivní péče stále častěji upřednostňuje regionální citrátová antikoagulace (RCA), která umožňuje výrazně delší životnost mimotělního okruhu (a tím i nižší náklady na spotřební materiál, krevní produkty při opakovaném předčasném vysrážení okruhu, práci personálu) a je spojena s významně nižším rizikem krvácivých komplikací. Od roku 2012 je tato modalita preferována před systémovým užíváním heparinu rovněž v klinických doporučeních KDIGO pro akutní poškození ledvin (AKI). Neuzavřenou otázkou zůstává možný vliv RCA na morbiditu a mortalitu kriticky nemocných. Tuto diskusi otevřela dosud největší randomizovaná monocentrická klinická studie z roku 2009, která demonstrovala signifikantně lepší mortalitu (15% absolutní snížení 90denní mortality) kriticky nemocných při používání RCA ve srovnání s nízkomolekulárním heparinem nadroparinem, přičemž příčinou nebyl rozdíl v krvácivých komplikacích mezi oběma skupinami (Oudemans-van Straaten et al., 2009). Z metody RCA měli prospěch především septičtí pacienti s vysokou tíží onemocnění. Mechanistickým podkladem pro příznivý vliv citrátu jsou některá data poukazující na sníženou aktivaci neutrofilů a trombocytů, a tím produkci zánětlivých mediátorů v citrátem navozeném hypokalcemickém prostředí hemofiltrů (Balík et al., 2013). Jiným hypotetickým argumentem je potlačení mitochondriálního energetického deficitu, protože citrát je důležitým palivem/substrátem pro mitochondrie. I když následná klinická studie nepotvrdila vliv RCA na celkový osud kriticky nemocných pacientů vyžadujících CRRT (Hetzel et al., 2010), byly v očekávání další studie zaměřené na přínos RCA.

Rok 2015 přinesl dvě klinické studie, které diskusi na téma RCA dále kultivují. V multicentrické randomizované australsko-novozélandské studii autoři srovnávali RCA (n = 105) s regionální

heparinovou, protaminem neutralizovanou antikoagulací (HPA; $n = 107$). Primárním cílovým parametrem byla životnost okruhu a vliv na systémové koncentrace vybraných prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů (IL-6, IL-8, IL-10). Sekundárním sledovaným ukazatelem byla délka pobytu na JIP a nemocniční mortalita. Obě studované populace nemocných se nelišily v závažnosti kritického stavu ani v běžných laboratorních parametrech a ukazatelích renálních a hematologických funkcí. Medián životnosti mimotělního okruhu byl významně větší u RCA (39,2 hodiny) ve srovnání s HPA (22,8 hodiny). Nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi skupinami v plazmatických koncentracích cytokinů v prvních 72 hodinách od randomizace. Podobně nebyl zaznamenán rozdíl v délce pobytu na JIP ani v nemocniční mortalitě. Kumulativní spotřeba mimotělních okruhů byla 390 ve skupině RCA a 467 ve skupině HPA. Ve druhé monocentrické klinické studii CASH (Citrate Anticoagulation versus Systemic Heparinization) švýcarští autoři randomizovali 103 kriticky nemocných pacientů s akutním selháním ledvin do skupiny CRRT s RCA ($n = 54$) nebo skupiny CRRT se systémovou antikoagulací nefrakcionovaným heparinem ($n = 49$). Primárním sledovaným ukazatelem byla efektivita poskytnuté denní dávky CRRT v průběhu prvních 72 hodin léčby a životnost okruhu. Sekundárním sledovaným ukazatelem byly 28denní a 90denní přežití a metabolické i krvácivé komplikace. CRRT byla realizována ve formě kontinuální hemodiafiltrace (CVVHDF), s předepsanou dávkou efluentu 30 ml/kg/den, z čehož 10 ml/kg/h představoval průtok dialyzačního roztoku. Dvě třetiny substitučního roztoku byly podávány v predilučním uspořádání. Filtr byl měněn plánovaně po 72 hodinách dle doporučení výrobce (vysokopropustné membrány ST-150 Gambro). Průměrná poskytnutá intenzita (dávka) CRRT byla 29 ml/kg/h u RCA ve srovnání s 27 ml/kg/h u systémové heparinizace ($p = 0,005$). Průměrná životnost okruhu byla 49 hodin u RCA a 28 hodin u systémové heparinizace ($p = 0,004$). V analýze intention-to-treat byla 28denní a 90denní mortalita 20–26 % ve skupině RCA a 26–27 % ve skupině heparinové ($p = 0,37$). Elektrolytové a acidobazické komplikace byly u RCA minimální a přechodné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Ani jedna z komentovaných studií není takového rozsahu, aby umožnila formulovat definitivní závěry týkající se vlivu RCA na celkový klinický výsledek pacientů. Absence jakéhokoli detekovatelného signálu o případném příznivém vlivu citrátu na osud kriticky nemocných se selháním ledvin vyžadujícím CRRT je přesto určitým vodítkem ke zdravé obezřetnosti při interpretaci možných pluripotentních účinků citrátu. Na druhé straně tím zájem o citrát jako o molekulu, která může mít i jiné než antikoagulační účinky, jistě nekončí. Pokročilé metody proteomiky jsou jedním z nástrojů, jak získat zcela

nové informace o molekulárních interakcích krve s umělými materiály (v tomto případě hemofiltry) (Mareš et al., 2009). Naše vlastní pozorování nejenže poodhaluje mechanismy, jimiž citrát dosahuje lepší životnosti hemofiltru (odlišné kvantitativní i kvalitativní složení biofilmu ve srovnání s heparinem), ale ukazují rovněž na zatím nepopsanou skutečnost, že odlišné formy antikoagulace ovlivňují rozdílně eliminaci proteinů s různými biologickými funkcemi (jak prospěšnými, tak nežádoucími) (Mareš et al., nepublikováno). Biologický význam popsanych dějů je nutné dále studovat. Obě komentované studie však shodně potvrzují dosavadní poznatky o jednoznačné superioritě RCA nad ostatními způsoby antikoagulačního zajištění mimotělního okruhu v průběhu CRRT v parametru životnosti okruhu, s nimiž úzce souvisí lepší účinnost CRRT (opakované vysrážení a přerušování metody brání dosažení předepsané dávky), menší zátěž ekonomická (77 filtrů a setů u výše komentované studie) i personální (časové nároky na přestavování), případně krevní ztráty ve vysráženém okruhu, krvácivé komplikace. Studie rovněž potvrzují bezpečnost metody RCA, pokud je prováděna vyškoleným personálem se zavedenou protokolizovanou formou RCA (semiautomatizované systémy). První z komentovaných studií je také jedinou svého druhu, která srovnává dvě regionální metody antikoagulace. Regionální heparinová, protaminem neutralizovaná antikoagulace se na rozdíl od Evropy poměrně často používá v Austrálii. V našich podmínkách bylo od používání této metody ustoupeno vzhledem k datům upozorňujícím na riziko protaminem indukované aktivace zánětlivých mediátorů, hypotenze a destičkové dysfunkce. Podobně byly vysloveny pochybnosti o cévních depozicích komplexů heparin-protamin. Z těchto důvodů není použití této metody zahrnuto ani v současných doporučeních KDIGO. Ačkoli výsledky australské studie nepodporují nepřítmo uvedené pochybnosti o bezpečnosti regionální heparinizace, výsledky týkající se životnosti okruhu jasně hovoří ve prospěch RCA.

Závěrem lze shrnout, že máme dostatek přesvědčivých argumentů pro používání regionální citrátové antikoagulace jako metody volby u většiny kriticky nemocných vyžadujících léčbu CRRT, umožňující nejlepší poměr mezi účinností, bezpečností a cenou. Budoucnost slibuje dostupnost plně automatizovaných systémů RCA založených na online monitoraci koncentrace citrátu a kalcia v mimotělním okruhu (technologie optických senzorů a plně automatizovaný biofeedback).

Literatura

- Balík M, Zakharchenko M, Matejovic M. Regional citrate anticoagulation for renal replacement therapy. In: Vincent JL (ed). Annual update in intensive care and emergency medicine 2013. Berlin: Springer Verlag 2013:741–754.
- Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;26:232–239.
- Mares J, Thongboonkerd V, Tuma Z, et al. Specific adsorption of some complement activation proteins to polysulfone dialysis membranes during hemodialysis. *Kidney Int* 2009;76:404–413.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009;37:545–552.