

PŮVODNÍ PRÁCE

Srovnání antikoagulace pomocí heparinu a citrátu u kontinuální venovenózní hemodialýzy u kriticky nemocných dětí - prospektivní cross-over studie

Zaoral T.¹, Hladík M.¹, Zapletalová J.²

¹Dětská klinika, Oddělení dětské intenzivní resuscitační péče, Lékařská fakulta OU, Fakultní nemocnice Ostrava

²Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta, Fakultní nemocnice Olomouc

Anest. intenziv. Med., 26, 2015, č. 5, s. 270–278

SOUHRN

Cíl studie: Srovnání délky životnosti mimotělního okruhu při použití heparinu a citrátu u kontinuální hemodialýzy u kriticky nemocných dětí.

Typ studie: Prospektivní zkřížená studie.

Typ pracoviště: Oddělení dětské intenzivní a resuscitační péče, Dětská klinika FN Ostrava.

Materiál a metoda: Od ledna 2009 do června 2014 proběhla kontinuální hemodialýza u 63 dětí, z toho 34 muži (54 %), 29 ženy (46 %), průměrný věk $89,24 \pm 62,9$ měsíců, průměrná hmotnost $30,37 \pm 20,62$ kg. Ve zkřížené studii jsme u dětí prospektivně srovnávali, zda existuje rozdíl u kontinuální venovenózní hemodialýzy v délce fungování mimotělního okruhu při antikoagulaci heparinem a citrátem.

Výsledky: Délka přežití okruhu byla delší u citrátu (medián 41,0 (CI: 37,6–44,4) než u heparinu (medián 36,0 (CI: 35,4–36,6), $p < 0,0001$). Maximální délka trvání okruhu byla u heparinu 56 h, u citrátu 72 h. Mortalita všech dětí byla 33,33%. Byla prokázána statisticky významná závislost délky životnosti mimotělního okruhu na věku ($r = 0,606$), hmotnosti ($r = 0,763$) a na rychlosti průtoku krve ($r = 0,697$).

Závěr: V naší studii jsme prokázali, že u citrátové antikoagulace je délka životnosti mimotělního okruhu delší než při použití heparinu u kontinuální hemodialýzy u kriticky nemocných dětí.

Podle našeho protokolu je užití citrátu zatíženo jen minimem komplikací, které jsou snadno řešitelné.

KLÍČOVÁ SLOVA

kontinuální hemodialýza – heparin – citrát – děti

ABSTRACT

Zaoral T., Hladík M., Zapletalová J.: Comparison of heparin and citrate anticoagulation during continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD) in critically ill children – prospective, crossover study

Objective: In continuous renal replacement therapy, heparin anticoagulation has been largely replaced with citrate anticoagulation to limit the risk of bleeding. In this prospective crossover trial, we compared the heparin and citrate effect on the circuit lifetimes during continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD) in children.

Design: Prospective, crossover trial.

Setting: Paediatric intensive care unit, Department of Paediatrics, University Hospital.

Materials and methods: From 2009 to 2014, 63 eligible children (age 89.24 ± 62.9 months, weight 30.37 ± 20.62 kg) received at least 24 hours of CVVHD. Each child received four CVVHD circuits with anticoagulants in the following order: heparin, citrate, heparin, citrate. Circuit life ended when the trans-membrane pressure was ≥ 250 mmHg for > 60 min.

Results: The total mean circuit lifetime was 39.75 ± 10.73 h. Citrate had a significantly longer median circuit lifetime (41.0 h, CI: 37.6–44.4) than heparin (36.0 h, CI: 35.4–36.6; $p < 0.0001$). Mortality was 33.33%. Circuit lifetime was significantly

correlated to patient age ($r = 0.606$), weight ($r = 0.763$), and blood flow rate ($r = 0.697$). Metabolic and electrolyte imbalances were readily resolved.

Conclusion: We showed that citrate provided significantly longer circuit lifetimes than heparin for CVVHD in children. Citrate was found to be feasible and safe in children and infants in our study.

KEYWORDS

continuous venovenous hemodialysis – heparin – citrate – children

ÚVOD

Užití kontinuálních eliminačních metod (CRRT) u kriticky nemocných dětí se během posledních 25 let stalo nedílnou součástí péče o děti s akutní renální dysfunkcí (AKI), s přetížením tekutinami nebo s multiorgánovou dysfunkcí. Pro fungování CRRT je nepostradatelná antikoagulace (ACG). V současnosti patří mezi nejčastěji užívané ACG metody heparin (HACG), který působí systémově a citrát (CACC), jehož působení se omezuje jen na mimotělní oběh (EC).

Některé studie při srovnání účinku HACG a CACC na délku životnosti okruhu CRRT u dospělých pacientů ukazují delší životnost u CACC [1, 3], naopak některé neprokázaly rozdíl v délce účinku, ale pouze nižší riziko krvácení u CACC [2]. Poslední metaanalýza na 488 pacientech však neprokázala rozdíl v životnosti EC ani vyšší míru krvácení u HACG při srovnání s CACC [4]. U dětí v současnosti existuje jediná prospektivní observační multicentrická studie na srovnání délky životnosti a komplikací při užití HACG a CACC u CRRT [5], která nenašla rozdíl v délce fungování jednoho EC. Nedávné retrospektivní kauzistiky u dětí však popisují delší životnost EC při užití CACC ve srovnání s HACG u CRRT [6, 7]. Cílem naší studie bylo srovnat délku životnosti EC, přežití a komplikace při použití HACG a CACC

u kontinuální hemodialýzy (CVVHD) u kriticky nemocných dětí. Do roku 2000 byly CRRT prováděny na našem oddělení výhradně pomocí HACG. Od roku 2000 pak byla v indikovaných případech (vyšší riziko krvácení, heparinem indukovaná trombocytopenie) použita CACC. Od roku 2006 byl na našem pracovišti vytvořen protokol s CACC u CVVHD – tabulka 1.

SOUBOR PACIENTŮ A METODA

Ve zkřížené prospektivní studii „crossover design“ jsme u 63 dětí ve věku od 0 do 18 let, které byly hospitalizovány na jednotce intenzivní péče Dětské kliniky Fakultní nemocnice v Ostravě, srovnávali, zda existuje rozdíl v délce fungování CVVHD u dětí při antikoagulaci CACC a HACG a četnost komplikací. Vzhledem k tomu, že terapie byla součástí běžné léčby, nebyl vyžadován pro tuto studii souhlas etické komise. Byl však vyžadován informovaný souhlas rodičů nebo právních zástupců. U všech dětí bylo provedeno CVVHD na přístroji MULTIFILTRATE (Fresenius Medical Care AG, BadHomburg, Germany).

Od ledna 2009 do června 2014 bylo provedeno na jednotce intenzivní péče Dětské kliniky Fakultní nemocnice v Ostravě CVVHD u 63 dětí (34 chlapců – 54 % a 29 děvčat – 46 %, průměrný věk byl 89,24

Tab. 1 Protokol připojení citrátu na CVVHD u dětí

Hmotnost	CVK	BFR [ml/min]	4% citrát [ml/hod]	CaCl 10% [ml/hod]	Dialyzát [ml/hod]	Hemofiltr/m ²
Nad 30 kg	12 Fr	100	160	10	2000	AV 1000S/1,8
15–25kg	8–12 Fr	80	120	7	1500	AV600S/1,4
10–15kg	8 Fr	60–70	95	5	1000	AV400S/0,75
3–10kg	6,5–8 Fr	50–60	85	3,5 - 4	800	AV400S/0,75 Ultraflux AV ped./0,2
≤ 3kg	6,5 Fr	≥ 40	70	3 - 3,5	600	Ultraflux AV ped./0,2

CVK – centrální venózní katétr, BFR – rychlost průtoku krve (blood flow rate)

Tab. 2 Základní charakteristika souboru

	Celý soubor	Žijící	Zemřelí	p
Počet pacientů	63	42 (66,7 %)	21 (33,3 %)	
Pohlaví: M/Ž	35/28 (55,6 %/44,4 %)	22/20 (52,4 %/47,6 %)	13/8 (61,9 %/38,1 %)	0,473
Věk (měsíce)	84,0 (2 týdny až 204 měsíce)	84,0 (2 týdny až 204 měsíce)	26,0 (3–82)	0,770
Hmotnost (kg)	26,5 (2,8–82)	26,0 (3,3–82)	26,5 (2,8–65)	0,625
CVK: VJI/SC/VF	41/14/8 (65 %/22 %/13 %)	29/9/4 (69 %/21 %/10 %)	12/5/4 (57 %/24 %/19 %)	0,528
Stupeň převodnění FO >10%	39 (61,9 %)	23 (54,8%)	16 (76,2%)	0,099
Kreatinin (μmol/l)	259,9 (76–570,2)	271,4 (80,4–611,7)	249,3 (89,3–480)	0,672
Urea (mmol/l)	58,8 (19,3–132)	56,4 (19,3–131,6)	58,8 (21,8–120,5)	0,678
PRISM III	19 (13–46)	16 (13–26)	24 (16–46)	< 0,0001
MODS	23 (36,5 %)	5 (11,9 %)	18 (85,7 %)	< 0,0001

CVK – centrální venózní katétr, VJI – v. jugularis interna, SC – v. subclavia, VF – v. femoralis, FO – stupeň převodnění (fluid overload), %FO = hmotnost při zahájení CRRT – hmotnost při přijetí na JIP/hmotnost při přijetí na JIP x 100, PRISM III – prognostické skóre (pediatric risk of mortality) MODS – syndrom multiorgánové dysfunkce (multiorgan dysfunction syndrome)

± 62,90 měsíců. Průměrná hmotnost byla 30,37 ± 20,62 kg; 4 děti měly hmotnost pod 5 kg (6,3 %). Všechny děti, které byly indikovány k zahájení CVVHD, byly zařazeny do studie. Indikace k zahájení CVVHD byla při poklesu diurézy či poklesu glomerulární filtrace podle kritérií pro dětskou renální dysfunkci [8]. CVVHD bylo indikováno také při převodnění (FO) nad 10 % při neúspěchu diuretické terapie, při klinicky zjevných známkách hyperhydratace (otoky, známky edému plic, hepatomegalie) [9]. Indikací pro zahájení CVVHD byla rovněž přítomnost dialyzovatelných látek při intoxikaci. Pro oligurii a FO nad 10 % bylo CVVHD indikováno u 38 dětí (60,3 %), 21 dětí (33,3 %) na základě vzestupu kreatininu, pro intoxikaci celkem 4 děti (6,4 %). Všechny děti byly na umělé plicní ventilaci.

Vylučovací kritéria

INR ≥ 1,5, heparinem indukovaná trombocytopenie, pacienti s vysokým rizikem krvácení – posttraumatické krvácení (intracerebrální hematomy, hemotorax, hemoperitoneum). Pacienti s trombocytopenií pod 50 x 10⁹/L.

Primární cíl

Délka trvání fungování jednoho okruhu při CVVHD u dětí. Ukončení bylo hodnoceno jako hodnota transmembránového tlaku (TMP) ≥ 250 mm Hg. Maximální počet okruhů byl 2krát HACG a 2krát CACG, tedy maximálně 4 okruhy u jednoho pacienta. Maximální délka trvání 1 okruhu byla stanovena na 72 h s ohledem na maximální dobu doporučenou výrobcem.

Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 2, diagnózy v tabulce 3.

Děti po indikaci k zahájení CVVHD byli napojeni střídavě na HACG a následně na CACG, pak opět na HACG a potom na CACG. U jednoho pacienta tak byly počítány minimálně 2 okruhy (1krát HACG a 1krát CACG), maximálně však 4 okruhy (2krát HACG a 2krát CACG). Celkem bylo srovnáváno 63 dětí, z toho u 8 dětí byly jen 2 okruhy (1krát HACG, 1krát CACG) a u 55 dětí byly celkem 4 okruhy (2krát HACG a 2krát CACG). Celkem tedy vzniklo 118 párů HACG a CACG ke srovnání. Děti byly kontrolní skupinou sami pro sebe. Do studie nebylo zařazeno 8 dětí s AKI, z toho 1 dítě pro hepatální dysfunkci, 2 děti pro trvalý INR ≥ 1,5 a 5 dětí pro polytrauma. U těchto dětí byla prováděna ACG v průběhu CRRT pomocí CACG a prostacyklinu. Do studie bylo iniciálně zařazeno 71 dětí, z toho 8 dětí bylo vyřazeno z důvodů nutnosti předčasného ukončení CVVHD. Pro nutnost CT vyšetření – 3krát, 3krát pro nutnost chirurgické intervence, 2 děti pro krvácivé komplikace byly převedeny z HACG jen na CACG. V průběhu sledovaného období bylo celkem 17 pacientů, kteří byli indikováni k CVVHD, avšak pro splnění vylučovacích kritérií nebyli zařazeni do studie. První EC byl napojen s HACG, následující EC byl napojen s CACG, další okruh pak opět s HACG a pak znovu s CACG. Po HACG byla vždy ponechána doba do normalizace APTT (maximálně 12 h). Po citrátu, kdy nedošlo k ovlivnění systémové koagulace, byl napojen další okruh s HACG ihned. V případě, kdy nenastala normalizace APTT do 12 h po ukončení CVVHD s HACG a při nutnosti okamžitého zahájení

Tab. 3 Diagnózy

Pacient č.	Diagnóza	Pacient č.	Diagnóza	Pacient č.	Diagnóza
1.	abdominální trauma G- sepsis, MODS	22.	ALL, febrilní neutropenie G+ sepse, <i>S. aureus</i>	43.	toxická epidermolýza po lamotriginu, ARDS, AKI, MODS
2.	submandibulární absces G+ těžká sepse, MODS	23.	VVV GITUG- sepse, <i>E. coli</i> , AKI	44.	termické trauma BSA 68 % AKI, G+ sepse
3.	termický úraz elektrickým proudem 10 % BSA, trauma, crush syndrom, MODS, AKI	24.	VVV jícnu sepse <i>P. aeruginosa</i>	45.	TBI, hemoragický šok ARDS, AKI
4.	polytrauma sepse G+	25.	ALL, febrilní neutropenie G+ sepse, AKI	46.	abdominální trauma, perforace střeva, pankreatida, AKI
5.	intoxikace neuroleptiky aspirace, ARDS, AKI	26.	ALL, G- sepse <i>P. aeruginosa</i>	47.	tonutí, ARDS AKI, anaerobní sepse <i>Actinomyces israelii</i>
6.	tonutí, G- sepse ARDS, MODS	27.	DilGeorge syndrom CMV sepse, MODS, AKI	48.	inhalace chloru ARDS, MODS
7.	kardiomyopatie těžká sepse G+	28.	renální dysgeneze, CKD, Fluid overload	49.	meningokok, septický šok, MODS, mAKI
8.	termické trauma 83% BSA těžká G+ sepse, MODS	29.	intoxikace antiarytmiky+B blokátory, MODS, AKI	50.	listeriová sepse AKI
9.	termické trauma 71 % BSA AKI, fluid overload	30.	Absces cruris, G+sepse MODS, AKI	51.	ALL, febrilní neutropenie těžká G+ sepse
10.	pleurální empyém těžká sepse G+	31.	MPGN II G+ sepse, MODS	52.	CAKUT, TIN, G- sepse
11.	termické trauma 45 % BSA sepse G+, AKI	32.	HUS D-, MODS, AKI	53.	TBI, polytrauma CAN, MODS
12.	polytrauma, TBI G+ sepse, AKI, ARDS	33.	CAKUT, G- sepse, AKI	54.	termická trauma 67 % BSA CRBSI, G+ sepse, AKI
13.	TBI, hemoragický šok, G+ sepse, AKI	34.	Crohnova nemoc, perforace střeva, peritonitida, AKI	55.	VACTERL,SBS G- sepse, AKI
14.	meningokoková těžká sepse, AKI	35.	SBS, CRBSI G+ sepse, AKI	56.	abdominal and thoracic trauma, ARDS, MODS
15.	CAKUT, G- sepse, AKI, MODS	36.	polytrauma, hemoragický šok, AKI	57.	Downův syndrom, G+ sepse AKI
16.	ileus, strangulace vaziv, pruhy, G- sepse, peritonitida, MODS	37.	osteosarkom, febrilní neutropenie G+ sepse, AKI	58.	otrava betablokátory, antidepresivy
17.	polytrauma, TBI, MODS	38.	ALL, G- sepse, invazivní mykóza, DVT, MODS	59.	Kabuki syndrom, CRBSI, G+ sepse, AKI
18.	MDK, G- sepsis AKI	39.	D- HUS AKI, MODS	60.	Staphyloc.aureus, TSS, septic. šok, AKI
19.	hydrocephalus, AV shunt, epilepsie G+ sepsis, MODS	40.	CAKUT G- sepsis, AKI	61.	těžká intoxikace Syntophylinem, aspirace, MODS
20.	meningokok, septický šok, MODS, AKI	41.	polytrauma, hemoragický šok, G- sepe, AKI	62.	volvulus, perforace střeva, peritonitida, AKI
21.	myokarditida ac. virová sepse, AKI	42.	HUS D+, perforace střeva, ileus, AKI	63.	renální dysplazie, CKD CAKUT, G- sepse

AKI – akutní renální dysfunkce (acute kidney injury), ALL – akutní lymfoblastická leukémie, ARDS – acute respiratory distress syndrome, BSA – povrch těla (body surface area), CAKUT – vrozená vývojová vada ledvin a urotraktu (congenital anomalies kidney and urinary tract), CAN – syndrom týraného dítěte (child abuse and neglect), CKD – chronická nemoc ledvin (chronic kidney disease), CO – oxid uhelnatý, CRBSI – catheter related blood stream infection, DVT – deep venous thrombosis, MDK – multicystická dysplazie ledvin, MODS – multiorgan dysfunction syndrome, MPGN – membranoproliferativní glomerulonefritida, SBS – syndrom krátkého střeva (short bowel syndrome), TBI – trauma brain injury, TIN – tubulointersticiální nefritida, TSS – syndrom toxického šoku (toxic shock syndrome), VACTERL – sdružená vrozená vývojová vada (vertebral, anal, cardiac, tracheoesophageal, renal, limbs abnormalities), VVV – vrozená vývojová vada

CVVHD, byl aplikován protamin sulfát k antago-
nizaci účinku heparinu v dávce 1 mg/100IU UFH
s následnou kontrolou APTT. Protamin sulfát byl
podán u 6 dětí, z toho u jednoho dítěte bylo nutno
podat protamin 2krát k normalizaci APTT. U pa-
cientů byla kontrolována aktivita antitrombinu
2krát denně po 12 h a byla udržována na 60–70 %
normální hodnoty. Střídání HACG a CACG bylo
zvoleno záměrně pro větší možnost srovnání obou
metod u stejného pacienta. CVVHD bylo ukončeno,
pokud hodnota TMP přesáhla trvale 250 mm Hg
(po dobu 60 minut).

Velikost použitých centrálních venózních ka-
tétrů (CVK) je uvedena v tabulce 1.

Nejmenší CVK byl užit dvoucestný 6,5 Fr. Byly
užity polysulfonové hemofiltry (Ultraflux AV
pediatric: 0,2 m², plnicí objem 18 ml, AV400S:
0,75 m², plnicí objem 52 ml, AV600S: 1,4 m², plnicí
objem 100 ml a pro adolescenty a dospělé AV1000S:
1,8 m², plnicí objem 130 ml) a sety pro mimotělní
oběh (dospělé: plnicí objem 110 ml a dětské: plnicí
objem 64 ml). U dětí nad 20 kg byl užit tzv. „CiCa
set“ (s plnicím objemem 146 ml), kde dochází au-
tomaticky ke zohlednění aplikace citrátu i kalcia
do celkové tekutinové bilance. Tento set má již
výrobce zajištěný vstup jak pro citrát, tak i pro
kalcium. Pro děti s hmotností pod 20 kg byl užit
trojcestný kohout, kdy na arteriální straně EC byl
zapojen predilučně citrát a na venózní straně kal-
cium. U dětí pod 20 kg s tímto zapojením musela
být zohledněna aplikace citrátu i kalcia do nasta-
vení celkové ultrafiltrace. Pro citrátovou antiko-
agulaci byl užit dialyzační roztok bez kalcia s nižším
obsahem natria a bikarbonátu.

Složení dialyzačního roztoku pro CACG: Na
133 mmol/l, Mg 0,75 mmol/l, K 2–4 mmol/l,
Cl 116,5 mmol/l, Ca 0 mmol/l, HCO₃ 20 mmol,
glukóza 1 g/l, pH 7,4, osmolarita 277,8 mosmol/l:
počítaná.

Složení dialyzačního roztoku pro HACG: Na
140 mmol/l, Mg 0,50 mmol/l, K 0–4 mmol/l,
Cl 109–113 mmol/l, Ca 1,5 mmol/l, HCO₃ 3,5 mmol,
glukóza 1 g/l, pH 7,2, osmolarita 292–300 mosmol/l:
počítaná.

U všech dětí byl před zahájením CVVHD pro-
veden proplach mimotělního oběhu heparinem
(UFH) v dávce 10 000 IU/5 l fyziologického roztoku.
U dětí s HACG byl podán iniciální bolus 30 IU/kg,
pak byl kontinuálně podáván UFH v dávce 10 IU/
kg/h a následně pak byla dávka titrována tak,
aby bylo APPT v rozmezí 1,5–2,5 násobku normy
(60–80 sec). Medián dávky UFH byl 15 (9,6–23,3)
IU/kg/h – tabulka 4. Regionální citrátová ACG
u dětí byla prováděna podle protokolu našeho
pracoviště (viz tabulka 1). Citrát byl užit ve formě
4% trisodium citrátu = 136 mmol/l, kalcium jako

Tab. 4 Jednotlivé parametry při CVVHD

Celková délka CVVHD (hod.)	9381
Celková délka trvání CVVHD (hod.)	4219 (HACG) 5162 (CACG)
Délka trvání 1 okruhu (hod.)	36 (18–56) HACG 41 (22–72) CACG
BFR (ml/kg/min)	90 (40–180)*
Dialyzát ml/kg/hod.	60,34 (22,2–121,4)*
Heparin dávka (IU/kg/hod)	15 (9,6–23,3)*

*Data jsou uváděna jako medián (min–max)

CACG – citrátová antikoagulace

HACG – heparinová antikoagulace

BFR – rychlost průtoku krve (blood flow rate)

CVVHD – kontinuální venovenózní hemodialýza

CaCl₂ = 500 mmol/l. Průtok citrátu byl nastaven
s ohledem na rychlost průtoku krve na 4 mmol/l
krevního průtoku, kalcium bylo iniciálně nasta-
veno na 1,7 mmol/l krevního průtoku. Roztok 4%
citrátu a 10% kalcium chloratum byl dávkován
pomocí infuze do mimotělního oběhu. Společně
byly titrovány 4% citrát i 10% kalcium chloratum
tak, aby ionizované kalcium (iCa⁺⁺) v mimotělním
oběhu bylo nižší než ≤ 0,3 mmol/l a iCa⁺⁺ v krvi
pacienta ve fyziologickém rozmezí 1,1–1,3 mmol/l.
Odběry byly provedeny 1 h po zahájení, pak za
6 h, 12 h a při dosažení terapeutického cíle (APTT,
iCa⁺⁺) pak byly prováděny každých 12 h.

Ke statistické analýze dat byl použit statistický
software IBM SPSS Statistics verze 22.

Pro posouzení závislosti mezi mortalitou
a kvantitativními parametry byl použit Mannův-
Whitneyův U test nebo Studentův dvouvýběrový
test v závislosti na normalitě dat. V případě kva-
litativních parametrů byl použit chí-kvadrát test,
respektive Fisherův přesný test. Pro posouzení zá-
vislosti mezi životností okruhu a kvantitativními
parametry byla použita Spearmanova korelační
analýza. Délka životnosti okruhu s použitím hepa-
rinu a citrátu byla porovnána pomocí Wilcoxonova
párového testu. V případě mnohonásobného po-
rovnávání byla provedena Bonferroniho korekce
signifikance. Normalita dat byla ověřena pomocí
Shapirova-Wilkova testu. Všechny testy byly pro-
vedeny na hladině významnosti 0,05.

VÝSLEDKY

Za sledované období od ledna 2009 do června
2014 proběhlo CVVHD v celkové délce 4 219 h, me-
dián trvání životnosti EC byl u HACG (36,0 h – 95%
CI: 35,4–36,6) a CACG (41,0 h – 95% CI: 37,6–44,4),
p < 0,0001. Maximální délka 1 okruhu u HACG
byla 56 hodin, u CACG 72 hodin. Maximální do-
ba, po kterou byl ponechán 1 okruh, byla 72 ho-
din. Mortalita byla 33,33 % u všech dětí, u 4 dětí

Tab. 5 Parametry 12 hodin po zahájení

	Citrát	Heparin	P
APTT sec	50,3 (40,3–74,9)	65,4 (21,3–81,7)	< 0,0001
Na (mmol/l)	140 (135–147)	142 (137–147)	< 0,0001
iCa (mmol/l)	1,13 (0,87–1,31)	1,12 (0,99–1,24)	NS
pH	7,41 (7,38–7,48)	7,40 (7,37–7,44)	< 0,0001
HCO ₃ (mmol/l)	25,20 (22,9–28,7)	24,45 (23,1–26,2)	< 0,0001
BE (mmol/l)	0,8(-1,2 -(+)5,5)	0,20(-0,9-(+)1,9)	< 0,0001

Data jsou uváděna jako medián (min–max)

s hmotností pod 5 kg byla mortalita 75%. Medián PRISM III byl 19 (13–46). Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a věkem ($p = 0,770$), pohlavím ($p = 0,473$), hmotností ($p = 0,625$), velikostí CVK ($p = 0,528$), stupněm převodnění FO nad 10 % ($p = 0,099$), hladinou kreatininu ($p = 0,672$) a urey ($p = 0,678$). Byla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a PRISM III ($p < 0,0001$) a mezi mortalitou a syndromem multiorgánové dysfunkce ($p < 0,0001$). Při srovnání odběrů 12 h po zahájení CVVHD bylo zjištěno signifikantně delší APTT u heparinu při srovnání s citrátem ($p < 0,0001$), vyšší hladina natria u heparinu ($p < 0,0001$) a vyšší pH, HCO₃ a base excess (BE) u citrátu při srovnání s heparinem – tabulka 5.

Multiorgánová dysfunkce (MODS) byla definována jako selhávání 3 a více orgánů podle definice pediatrické konference o sepsi [10]. Ve sledovaném souboru mělo MODS 26 dětí (36,5 %). Rychlost průtoku krve (BFR) byla 1,4–12,5 ml/kg v rozsahu od 40 ml/min do 120 ml/min.

Iontové dysbalance během CVVHD byly kategorizovány takto:

- hypokalcémie (ionizované kalcium $iCa^{++} < 0,9$ mmol/l),
- hyperkalcémie ($iCa^{++} > 1,25$ mmol/l),
- hyponatrémie (Na < 130 mmol/l),
- hypernatrémie (Na > 145 mmol/l),
- metabolická acidóza (pH < 7,36 nebo BE < -3),
- metabolická alkalóza (pH > 7,46 nebo BE > +3).

Výsledky iontové a metabolické dysbalance, hodnoty APTT jsou zaznamenány v tabulce 6.

Hypotenze

Je definována jako pokles středního arteriálního tlaku (MAP) v průběhu 60 minut po zahájení CVVHD o více než 10 % oproti MAP před zahájením. Již před zahájením CVVHD bylo 27 dětí (42,85 %) na vazopresorech, hypotenze se objevila u 18 dětí (28,57 %) již během prvních 10 minut po napojení.

Tab. 6 Iontové a metabolické dysbalance

	CACG (%)	HACG (%)
HypoCa: iCa < 0,9 mmol/l	4/59 (6,78)	0 (0)
HyperCa: iCa > 1,25 mmol/l	2/59 (3,4)	0 (0)
HypoNa: Na < 130 mmol/l	0 (0)	0 (0)
HyperNa: Na > 145 mmol/l	4/59 (6,77)	1/59 (1,7 %)
HypoMg: Mg < 0,70 mmol/l	0 (0)	
pH < 7,36 nebo BE < -3	8/59 (11,11)	0 (0)
pH > 7,46 nebo BE > +3	3/59 (5,1)	0 (0)

HypoCa – hypokalcémie, HyperCa – hyperkalcémie
HypoNa – hyponatrémie, Hyper Na – hypernatrémie
HypoMg – hypomagnezémie

Tab. 76 Příčiny ukončení CVVHD

	Počet (%) Celkem = 113
Obnovení diurézy	38 (33,6)
Alarmy	12 (10,6)
Srážení: TMP ≥ 250 mm Hg	54 (47,8)
CVK	2 (1,76)
Úmrtí	1 (0,88)
CT/Chirurgický výkon	6 (5,3)

TMP – transmembranózní tlak
118 okruhů celkem, 5 okruhů dosáhlo maximum 72 h délky trvání;
113 okruhů bylo ukončeno do 72 h

Celkem 2 děti měly před zahájením CVVHD chronickou renální insuficienci. Z toho jedno dítě zůstalo po CVVHD na chronické dialýze.

DISKUSE

Za posledních 20 let se staly CRRT u kriticky nemocných dětí s akutní renální dysfunkcí běžnou součástí podpůrné terapie. Kontinuální, ale pomalé změny osmolarity, vytvoření prostoru pro adekvátní nutrici u dětí i novorozenců s hyperhydratací a oligoanurií u oběhově nestabilních pacientů umožnily zvládnout do té doby obtížně řešitelné klinické stavy. Antikoagulace u dětských pacientů při provádění CRRT je zásadní s ohledem na ome-

zení rychlosti průtoku krve při menším průměru CVK. Doposud nejčastěji užívaná byla HACG jak u dospělých, tak i u dětí. HACG však přináší díky systémovému účinku na rozdíl od CACG vyšší riziko krvácení [2, 11]. Jednou z alternativ je v současnosti stále více užívaná CACG, která působí pouze „regionálně“ – tedy jen v EC. Avšak CACG s sebou přináší riziko metabolických komplikací (alkalóza, acidóza) a vznik iontové dysbalance (hypernatrémie, hypokalcémie) [13]. I když některé kazuistiky u dospělých prokázaly delší přežití okruhu u CACG při srovnání s HACG u CRRT, poslední metaanalýza rozdíl v době přežití při srovnání CACG a CACG neukázala [4]. V současnosti existuje jediná prospektivní observační multicentrická studie u dětí, která nenašla rozdíl mezi CACG a HACG při CRRT u dětí [5]. Bohužel však v této studii dochází ke srovnání různých modalit u dětí různého věku, hmotnosti a s rozdílným BFR. Navíc indikace pro zahájení CRRT u jednotlivých center zapojených do studie není jednotná.

Citrátová antikoagulace u CRRT je proveditelná i u menších dětí a novorozenců [6, 14], avšak je zde větší riziko metabolických komplikací při srovnání s dospělými pacienty [12].

V naší studii jsme zjistili, že při srovnání mezi HACG a CACG u dětí na CVVHD má citrát statisticky delší životnost okruhu než heparin. Ve skupině CACG byl celkem 5krát zaznamenán maximální čas 72 hodin u jednoho okruhu, zatímco nejdelší čas ve skupině HACG byl 56 hodin. Není překvapivá závislost mezi zkracováním životnosti EC a klesajícím věkem, nižší hmotností a pomalejším průtokem krve.

V klinické praxi je výrazem účinnosti antikoagulace délka přežití hemofiltru. To koresponduje s hodnotou TMP. V našem souboru byl příčinou srážení nejčastěji právě vzestup TMP ve 44 % (tab. 7). Děti v našem souboru byly těžce nemocné – medián PRISM III byl 19 (13–46). Mortalita dětí v našem souboru byla 33,33%, vyšší mortalita 75% byla zaznamenána u menších dětí pod 5 kg hmotnosti, což odpovídá mortalitě jiných studií u dětí s CRRT [15].

Nejčastější komplikací CACG u CRRT je vznik metabolické alkalózy (MAK), hypernatrémie a hypokalcémie. Citrát je látka tělu vlastní a metabolizuje se v Krebsově cyklu jako součást aerobního metabolismu. Každá molekula citrátu je metabolizována za přítomnosti kyslíku na 3 molekuly bikarbonátu, zejména v játrech. U některých studií je uváděno riziko metabolické alkalózy až 38% [16].

Metabolická alkalóza byla pozorována u 8 dětí (11,11 %) jen u CACG. Zvýšením rychlosti dialýzy jsme dosáhli normalizace pH u MAK během 6 h v 7 případech, v jednom případě jsme byli nuceni ke snížení průtoku citrátu a toleranci vyššího cílového

iCa⁺⁺ v systému do 0,35–0,4 mmol/l. U nejmenších dětí pod 5 kg je vyšší riziko MAK s ohledem na vyšší dávku citrátu/kg hmotnosti [12]. To lze řešit redukcí obsahu bikarbonátu v dialyzačním roztoku a rovněž i zvýšením dialyzační dávky v ml/kg/hod. V našem citrátovém protokolu pro CVVHD byla nejnížší rychlost dialyzátu limitována nejnížší rychlostí přístroje Multifiltrate, což odpovídá u dětí s hmotností pod 3 kg dávce 200 ml/kg. Největší riziko při vyšší dialyzační dávce spatřujeme ve zvýšené clearance a poddávkování antibiotik a léků. Metabolická acidóza nebyla pozorována vůbec, což je možno vysvětlit vyloučením pacientů s jaterní dysfunkcí, kdy nedochází k přeměně citrátu na bikarbonát a v těle dochází k hromadění citrátu.

V naší studii byla pozorována hypokalcémie u CACG 2krát při zahájení, u HACG nebyla zaznamenána vůbec. Byla velmi snadno vyřešena navýšením substituce kalcia. Hyperkalcémie byla u CACG zjištěna 2krát v odstupu 12 h po zahájení. Jednou stačila jen redukce substituce kalcia, 1krát došlo k podání dialyzačního roztoku s kalciem. Po výměně roztoku za roztok bez kalcia, zvýšením rychlosti dialýzy a po přechodném vysazení substituce kalcia byl problém vyřešen.

Citrát je aplikován ve formě trisodiumcitrátu a zvyšuje riziko hypernatrémie. Z tohoto důvodu je v dialyzačním roztoku pro CACG nižší obsah natria. V našem souboru byla hypernatrémie zaznamenána až po 12 hodinách celkem u 5 dětí, z toho u CACG 4 děti a u HACG 1 dítě. Stav byl vyřešen zvýšením dialyzační dávky a ředěním všech léků do 5% glukózy místo do fyziologického roztoku. Hyponatrémie nebyla zaznamenána vůbec.

Hypomagnezémie byla zaznamenána 1krát u CACG. Situace byla vyřešena zvýšením substituce. Magnezium je kovalentní kationt, který se kompetitivně váže na citrát a tím snižuje vazbu citrátu na kalcium. K dosažení stejného účinku je pak nutno zvýšit dávku citrátu a dochází k vyššímu riziku tzv. toxicity citrátu a k vyšší pravděpodobnosti MAK.

Magnezium jsme při CACG substituovali bolusově 2krát denně a upravovali dávku podle hladin.

U dětí jsme často limitovaní velikostí CVK a tím je omezen i BFR. Výhoda CVVHD u dětí při srovnání s CVVH je v tom, že umožňuje i při nižším BFR a adekvátní ultrafiltraci zachování nízké filtrační frakce (FF). Postupně při průchodu krve je na venózním konci kapiláry krev koncentrovanější s vyšším rizikem hyperkoagulace a zneprůchodnění filtru. Míru zakonzentrování krve na venózním konci kapiláry je možné určit právě pomocí FF, která je vyjádřena jako podíl rychlosti ultrafiltrace vztažený k rychlosti průtoku krve EC, což je u dětí limitováno velikostí CVK. Čím vyšší FF, tím vyšší hematokrit a tím vyšší riziko srážení na konci ka-

piláry [16]. U dětí se snažíme udržet FF do 15–20 %. U většiny moderních přístrojů se tato hodnota zobrazuje na monitoru po zadání BFR a rychlosti ultrafiltrace (UF). Citrát je zároveň s kalcium nutné zohlednit v celkové tekutinové bilanci. To znamená, že musíme citrát i kalcium připočítat k UF a tím zvýšíme FF, která se zvyšuje s nižším BFR. Výhodou je proto použití difuze u citrátové antikoagulace, kde je FF významně nižší než u konvekce. Nevýhodou při difuzi je nižší odstraňování molekulárních látek střední velikosti při sepsi. Doposud však nebyla spolehlivě prokázána nižší mortalita u konvekce při srovnání s difuzí.

I přes malý počet pacientů ve studii jsme byli nuceni z celkového souboru všech dětí indikovaných k CVVHD vyloučit ještě děti s hepatální dysfunkcí a vyšším rizikem krvácení, což snižuje již tak nízký počet pacientů.

Omezení studie

1. malý soubor pacientů

Potřeba náhrady funkce ledvin je uváděna u dětí na JIP/ARK od 1 % v USA a Kanadě do 5 % v evropských zemích [17]. Jednotlivá centra v USA udávají potřebu CRRT u dětí do 15–20 výkonů za rok [18]. Poslední studie z Dánska uvádí 36 dětí na CRRT za období 13 let z jednoho centra [19]. S ohledem na nízkou incidenci CRRT u dětí byla zvolena metoda zkřížené studie, která umožňuje u jednoho pacienta střídavě hodnotit efekt CACG a HACG opakovaně. V případě srovnávání účinku CACG a HACG by vzniklo jen něco přes 30 párů ke srovnání. K získání alespoň 100 dětí by bylo zapotřebí 8–9 let. Jedinou možností by bylo provést multicentrickou studii, avšak řada center u dětí užívá pouze heparin a často i odlišný citrátový protokol. V ČR provádí CRRT s citrátem u dětí delší dobu jen 2 pracoviště.

2. vyloučení pacientů s hepatální dysfunkcí

Citrát je primárně metabolizován v játrech a při jeho dysfunkci nedochází k přeměně na bikarbonát a kumuluje se v organismu. Děti mají při citrátové antikoagulaci v průběhu CRRT vyšší dávku citrátu v přepočtu na kilogram hmotnosti. Při CACG u dětí s hepatální dysfunkcí tak vzniká větší riziko akumulace citrátu v těle a s tím souvisí rozvoj obtížně ovlivnitelné metabolické acidózy [20]. Hepatální dysfunkce je u dětí primárně definována jako koagulopatie i při absenci jaterní encefalopatie (obtížné hodnocení jaterní encefalopatie u dětí), která přetrvává i po substituci vitamínu K. Vzhledem k riziku krvácení při HACG a pro vyšší riziko vzniku metabolické acidózy byly děti s hepatální dysfunkcí vyřazeny ze souboru.

3. vyloučení pacientů s vysokým rizikem krvácení

Užití HACG a jeho systémový účinek zvyšuje riziko krvácení bezprostředně po operacích,

u traumat. U těchto pacientů používáme výhradně regionální CACG, která dále neprohlubuje riziko krvácení.

Závěrem je třeba uvést, že citrátová antikoagulace u CVVHD je snadno a bezpečně proveditelná i u nejmenších dětí a že při srovnání s heparinem zlepšuje přežití mimotělního oběhu. Podle našeho protokolu je zatížena jen minimem komplikací, které jsou snadno řešitelné.

Použité zkratky

ACG	– antikoagulace (anticoagulation)
AKI	– akutní renální dysfunkce (acute kidney injury)
APTT	– activated clotting time
BFR	– rychlost průtoku krve (blood flow rate)
CACG	– citrátová antikoagulace
HACG	– heparinová antikoagulace
CRRT	– kontinuální eliminační metody (continuous renal replacement therapy)
CVVHD	– kontinuální venovenózní dialýza
CVK	– centrální venózní katétr
EC	– mimotělní oběh (extracorporeal circuit)
FF	– filtrační frakce (filtration fraction)
FO	– hyperhydratace (fluid overload)
MAC	– metabolická acidóza
MAK	– metabolická alkalóza
MAP	– střední arteriální tlak (mean arterial pressure)
MODS	– syndrom multiorgánové dysfunkce (multiorgan dysfunction failure)
PRISM	– prognostické skóre pro děti (pediatric risk of mortality)
UF	– odstranění tekutin (ultrafiltration)
UFH	– nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin)

LITERATURA

1. 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, p. 260–265.
2. Betjes, M. G., van Oosterom, D., van Agteren, M., van de W. J. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *Journal of Nephrology*, 2007, 20,; p. 602–608.
3. Kutsogiannis, D., Gibney, R., Stollery, D., Gao, J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney International*, 2005, 67, 6, p. 2361–2367.
4. Wu, M. Y., Hsu, Y. H., Bai, CH., Lin, Y. F. et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Kidney Disease*, 2012, 59, 6, p. 810–818.
5. Brophy, P., Somers, M., Baum, M., Symons, J. M., McAfee, N. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving

continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005, 20, p. 1416–1421.

6. Soltysiak, J., Warzywoda, A., Kociński, B. et al. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement. *Pediatric Nephrology*, 2014, 29, p. 469–475.

7. Fernández, S., Santiago, M., López-Herce, J., García, M., Del Castillo, J. et al. Citrate anticoagulation for CRRT in children: comparison with heparin. *Biomed. Research International*, Epub 2014, Aug 3, p. 1–7.

8. Akcan-Arikan, A1., Zappitelli, M., Loftis, L. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International*, 2007, 71, 10, p. 1028–1035.

9. Akcan-Arikan, A1., Zappitelli, M., Goldstein, S. L. et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2012, 13, p. 253–258.

10. Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A. Members of the International Consensus Conference Panel (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, 6, p. 2–8.

11. Stefanidis, I., Hägel, J. et al. Hemostatic alterations during continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure. *Clinical Nephrology*, 1996, 46, 3, p. 199–205.

12. Chadha, V., Garg, U., Warady, B., Alon, U. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatric Nephrology*, 2002, 17, p. 819–824.

13. Gabutti, L., Marone, C. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Medicine*, 2002, 28, p. 1419–1425.

14. Sohn, Y. B., Paik, K. H., Cho, H. Y., Kim, S. J., Park, S. W. et al. Continuous renal replacement therapy in neonates weighting less than 3kg. *Korean Journal of Pediatrics*, 2012, 55, 8, p. 286–292.

15. Goldstein, S. L. Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury. *Seminars in Dialysis*, 2011, 24, p. 187–191.

16. Mehta, R. L., McDonald, B. R. et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney International*, 1990, 38, p. 976–981.

17. Moghal, N. E., Brocklebank, J. T., Meadow, S. R. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clinical Nephrology*, 1998, 49, p. 91–95.

18. Bailey, D., Phan, V., Litalien, C. et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2007, 8, p. 29–35.

19. Pedersen, O., Jepsen, S. B., Toft, P. Continuous renal replacement therapy for critically ill infants and children. *Danish Medical Journal*, 2012, 59, 2, A4385.

20. Kramer, L., Bauer, E., Joukhadar, C. et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 2450–2455.

Práce je původní a nebyla dosud publikována v jiném časopise.
Autor deklaruje, že nemá žádný konflikt zájmů

Do redakce došlo dne 10. 3. 2015.

Do tisku přijato dne 22. 7. 2015.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tomáš Zaoral

Hlavní 197

747 64 Horní Lhota

e-mail: tomas.zaoral@fno.cz