

PŮVODNÍ PRÁCE

Vztah citrátu podaného v transfuzních přípravcích a hladiny ionizovaného kalcia u kardiochirurgických pacientů

Mynář M.¹, Samek J.^{1,2}, Turek Z.^{1,2}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

²Kardiochirurgická klinika, Oddělení mimotělního oběhu a podpůrných systémů, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Anest. intenziv. Med., 28, 2017, č. 2, s. 75–79

SOUHRN

Cíl studie: Cílem práce bylo zjistit, zda existuje korelace mezi dávkou podaného citrátu v transfuzních přípravcích a změnou ionizované kalcémie a detekovat výskyt perioperační hypokalcémie.

Typ studie: Prospektivní, observační, neinterventivního charakteru.

Typ pracoviště: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a jednotka intenzivní péče kardiochirurgické kliniky.

Materiál a metoda: V období leden 2014 až leden 2015 byli do studie zařazeni 42 pacienti indikovaní k operačnímu výkonu v mimotělním oběhu, kteří vyžadovali léčbu transfuzními přípravky, nebo podstoupili izovolemickou hemodiluci s následnou retransfuzí plné krve. Hodnoty arteriálních krevních plynů, acidobazické rovnováhy a mineralogramu, včetně hodnot ionizované kalcémie, byly měřeny před podáním transfuzních přípravků, poté bezprostředně po jejich podání a následně po přijetí na jednotku intenzivní péče a první pooperační den. Korelační analýzou byl hledán vztah mezi dávkou citrátu obsaženého v transfuzních přípravcích a změnou ionizované kalcémie. Dále byla zjišťována statistická významnost změn v hodnotách ionizované kalcémie a pH, mezi jednotlivými časovými úseky měření.

Výsledky: Analýzou s hladinou významnosti $\alpha = 0,01$ nebyl nalezen vztah mezi dávkou podaného citrátu a změnou Ca^{++} s korelačním koeficientem $r = -0,21$, $\alpha = 0,01$. Byl zjištěn statisticky významný pokles hodnot ionizované kalcémie po podání transfuzních přípravků ($p < 0,05$), ale nebyl zjištěn výskyt ionizované hypokalcémie u žádného z nemocných.

Závěr: Perioperačním rutinním měřením ionizované kalcémie nebyl zjištěn vztah mezi dávkou citrátu podaného v transfuzních přípravcích a poklesem ionizované kalcémie. Rutinní měření ionizované kalcémie může odstranit empirické bolusové podávání kalcia, které je v řadě klinických situací rizikové.

KLÍČOVÁ SLOVA

ionizovaná kalcémie – transfuzní léčba – mimotělní oběh

ABSTRACT

Mynář M., Samek J., Turek Z.: The correlation between the citrate contained in the transfused blood products and the plasma concentration of ionised calcium in cardiac surgery patients

Objective: The goal of the study was to evaluate the correlation between the dose of infused citrate and plasma ionized calcium changes in cardiac surgery patients requiring transfusion treatment. The secondary goal was to establish the incidence of perioperative hypocalcaemia.

Design: Prospective, observational, non-interventional study.

Setting: Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, University Hospital Hradec Kralove, Charles University, Faculty of Medicine, Hradec Kralove.

Patients and methods: During the study period, 42 cardiac surgery patients treated with transfusion were enrolled into the study. All the patients underwent cardiac surgery procedures using cardiopulmonary bypass. Blood samples for blood gases, acid base balance and biochemistry were taken before transfusion, just after finishing and at the time of ICU admission, and on the first postoperative day. Correlation analysis was used to detect correlation between the infused citrate load and the plasma ionized calcium change. Statistical analysis was performed to evaluate the statistical significance of ionized calcium and pH alterations between measurements.

Result: No correlation between the infused citrate load and the plasma ionized calcium change was found, with correlation coefficient $r = -0.21$, $\alpha = 0.01$. There was statistically significant decrease in the value of the plasma ionized calcium before and just after finishing the transfusion treatment ($p < 0.05$). No ionized hypocalcaemia was detected throughout the study.

Conclusion: We found no correlation between the citrate load in the transfusion units and the plasma ionized calcium, using routine perioperative measurement of ionized calcium. Routine measurement of ionized calcium during transfusion treatment may eliminate the empirical bolus administration of calcium, which can be risky in many cardiac surgery patients.

KEYWORDS

ionized hypocalcaemia – transfusion – cardiopulmonary bypass

ÚVOD

Kalcium je nejvíce zastoupeným elektrolytem lidského těla. Průměrně má dospělý více než jeden kilogram vápníku. Až 99 % kalcia se nachází v kostech a zubech. Toto množství tvoří takzvaný nesměnitelný pool. Zbýlé jedno procento, nacházející se v měkkých tkáních a plazmě, pak tvoří směnitelný pool. V plazmě se kalcium nachází ve dvou formách, přibližně jedna polovina je v ionizované, tedy biologicky aktivní formě, druhá polovina, biologicky inaktivní, tvoří komplexy převážně s bílkovinami. Stálá hladina kalcia v krevní plazmě je zajištěna interakcí orgánů (střevo, skelet, ledviny), hormonů (vitamin D, parathormon, kalcitonin) a v neposlední řadě zpětnou vazbou kalcia. Kalcium má významné fyziologické i patofyziologické funkce a z přísné homeostázy kalcia v krevní plazmě vyplývá jeho důležité postavení. Je nezbytné pro funkci buněčných membrán, neuromuskulární dráždivost, tvorbu akčního potenciálu v kardiomyocytech a v krevní koagulaci s účastí na enzymatických reakcích. Podílí se na dělení buněk, chemotaxi nebo fagocytóze [1–3]. Při ischemickém poškození hraje roli v uvolňování volných radikálů, inhibici ATP a uvolnění cytokinů. Dále má stěžejní úlohu při ischemicko-reperfučním poškození myokardu, kde se jedná o tzv. kalciový paradox [4].

Korelace mezi celkovým a ionizovaným kalcie je konstantní jen za fyziologických okolností. U kriticky nemocných pacientů je tato korelace narušena, a to především ve dvou situacích: u poruch acidobazické rovnováhy nejrůznější etiologie včetně možnosti iatrogenní intoxikace citrátem a při změnách koncentrace proteinů v plazmě. Je proto nezbytné ionizovanou kalcemii měřit izolovaně ion-specifickými elektrodami a udržovat ionizovanou kalcemii v úzkém rozmezí 0,9–1,3 mmol/l, čehož se v klinické praxi dosahuje léčbou příčiny, eventuálně substitucí.

Jednou z uváděných příčin ionizované hypokalcémie je redistribuce kalciových iontů [3]. K té může dojít při podávání transfuzních přípravků obsahujících citrát. Citrát je zde přítomen jako

antikoagulační látka, vytváří vazbu s kalcie a tím inhibuje koagulační kaskádu. Komplex citrát-kalcium je poté metabolizován v játrech, citrát je přeměněn na bikarbonát a ionizované kalcium je uvolněno zpět do cirkulace. U pacientů léčených masivním transfuzním protokolem proto může dojít k transienční ionizované hypokalcémii, o jejíž klinické významnosti jsou ve starší i recentní literatuře uváděna značně odlišná data [5–7]. Nicméně u pacientů s nealterovanými jaterními funkcemi je ionizovaná hypokalcémie přechodná a hladina ionizované kalcémie se do 15 minut od ukončení transfuze vrací k normálním hodnotám [3]. Tyto mechanismy mohou být alterovány u polytraumatizovaných a podchlazených pacientů a při poruchách acidobazické rovnováhy, proto se o roli kalcia s ohledem na jeho vliv v koagulační kaskádě diskutuje zejména v doporučených postupech pro léčbu polytraumatizovaných nemocných [8].

Z literatury je také známo, že bolusové podání kalcia u pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu může indukovat spasmus koronárních arterií včetně graftu mamární arterie [9, 10]. Dalším nepříznivým efektem je nárůst spotřeby kyslíku v myokardu v důsledku hyperkontraktility s rizikem vzniku myokardiální ischemie včetně prohloubení reperfučního poškození. V případě preexistující hypertrofie myokardu existuje při bolusovém podání kalcia i riziko zhoršení diastolické dysfunkce při narušení lusitropie [11].

Cílem prospektivní observační studie neinterventního charakteru bylo zjistit, zda existuje korelace mezi dávkou citrátu podaného prostřednictvím transfuzních přípravků a mírou poklesu ionizované kalcémie. Byla testovaná hypotéza, zda nedochází ke statisticky významnému poklesu ionizované kalcémie v souvislosti s léčbou transfuzními přípravky.

SOUBOR PACIENTŮ A METODA

Po předchozím kladném stanovisku Etické komise Fakultní nemocnice Hradec Králové (čj. 201504 S18P) byli zařazeni do prospektivní

observační studie 42 pacienti podstupující kardiologickou operaci v mimotělním oběhu s indikovaným podáním transfuzních přípravků. Informovaný souhlas nebyl v souladu s vyjádřením etické komise vyžadován, jednalo se o sledování vztahů mezi rutinně měřenými hodnotami, množství krevních odběrů ani rutinní postup v léčbě preventivní péči nebyly podstatně ovlivněny. Žádný ze zařazených pacientů neměl v perioperačním období známky jaterní léze.

Před zahájením sběru dat bylo ve spolupráci s Transfuzním oddělením Fakultní nemocnice Hradec Králové stanoveno přesné množství citrátu (v gramech) v jednotlivých transfuzních přípravcích (plná krev použita pro perioperační autotransfuzi v rámci izovolemické hemodiluce, erytrocytární koncentrát ERD, čerstvě zmražená plazma FFP a trombocyty směsné typu TBSD). Množství citrátu, který je obsažen v jednotlivých preparátech dostupných ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1 Citrát v jednotlivých transfuzních přípravcích

Množství citrátu v 1 TU jednotlivých transfuzních přípravků ve FN Hradec Králové	
Transfuzní přípravek	Množství citrátu (mg)
1x TU ERD (erytrocyty)	59–190
1x TU FFP (čerstvě zmražená plazma)	1265–1430
1x TU TBSD	990–1315
Plná krev (autotransfuze)	1600

ERD – de leukotizovaný erytrocytární koncentrát, FFP – čerstvě zmražená plazma, TBSD – de leukotizované směsné trombocyty
TU – transfuzní jednotka

Hodnoty arteriálních krevních plynů, hemoglobinu, hematokritu, acidobazické rovnováhy (ABR) a mineralogramu včetně ionizované kalcémie byly měřeny v perioperačním období jednak po ukončení mimotělního oběhu, před podáním transfuzních přípravků, poté bezprostředně po dokončení podání posledního z nich a následně při přijetí na jednotku intenzivní péče a prvního perioperačního dne. Výše uvedené hodnoty jsou součástí rutinně měřeného panelu vyšetření v perioperačním období na bedside analyzátoru (ABL800 FLEX, Radiometer Medical, Dánsko) určeného pro operační sály kardiologie. U pacientů zařazených do studie, u nichž se na základě předoperačních laboratorních vyšetření a s ohledem na rozsah výkonu předpokládalo podávání transfuzních přípravků, nebyl empiricky podáván 1 g CaCl_2 inj. 10% bezprostředně před deklampem aorty [4], a to jednak z důvodu možného ovlivnění hodnot ionizované kalcémie ve vstupním měření krevních plynů a mineralogramu po podání protaminu, jednak z důvodu narůstající literární evidence o rizikovitosti tohoto postupu [4, 9]. První odběr vyšetření

krevních plynů včetně bedside mineralogramu před podáním transfuzních přípravků byl prováděn 5 minut po ukončení podání protaminu, u všech nemocných bylo dosaženo v této fázi operace již normotermie.

Současně bylo zaznamenáno množství a typy podaných transfuzních přípravků, indikace k podání 1 g CaCl_2 inj. 10% byla stanovena pro případ poklesu ionizované kalcémie pod 0,9 mmol/l podle platných doporučení [8]. Všechny transfuzní přípravky byly podávány po ukončení infuze protaminu a po odběru vzorku na bedside vyšetření mineralogramu, a to v přetlakových infuzích.

Získaná data (vývoj ionizované kalcémie, pH, hemoglobinu a hematokritu) byla vyhodnocena deskriptivní statistickou analýzou a jsou uvedena jako průměr $\pm$ SD nebo medián (95% interval spolehlivosti). Vztah mezi poklesem ionizované kalcémie (ΔCa^{++}) a dávkou podaného citrátu v transfuzních přípravcích byl vyhodnocen korelační analýzou se stanovením Pearsonova korelačního koeficientu. Statistická významnost ($p < 0,05$) změn sledovaných laboratorních parametrů mezi jednotlivými časovými úseky byla zjišťována párovým t-testem nebo testem podle Manna-Whitneye (SigmaPlot 12.1., California, USA).

VÝSLEDKY

Ve stanovené periodě prospektivní observační studie byli zařazeni celkem 42 pacienti, kteří podstoupili kardiologickou operaci v mimotělním oběhu a kteří vyžadovali v perioperačním období po odpojení od mimotělního oběhu léčbu transfuzními přípravky typu ERD, FFP či TBSD, nebo jim byla podána plná krev odebraná v rámci izovolemické hemodiluce před zahájením mimotělního oběhu. Celkem u 27 nemocných byla provedena izovolemická hemodiluce, 15 pacientů podstoupilo chirurgickou revaskularizaci myokardu, 10 výkon na srdeční chlopni a 17 kombinovaný výkon. U žádného z pacientů nebyla zjištěna hypokalcémie ve vstupním odběru po odpojení od mimotělního oběhu. Základní charakteristika souboru nemocných a vybraných vstupních laboratorních hodnot je uvedena v tabulce 2.

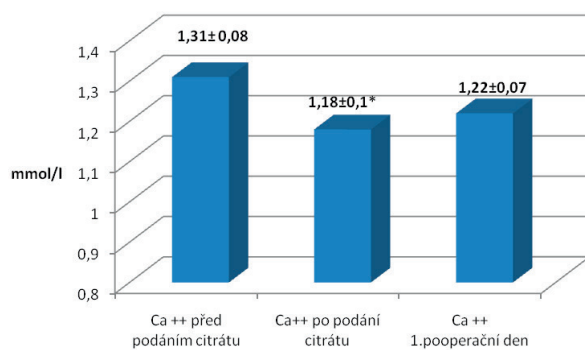
Tab. 2 Charakteristika souboru a vstupní hodnoty

Věk (roky)	64 $\pm$ 9
Pohlaví	10 žen, 32 mužů
Tělesná hmotnost (kg)	90 $\pm$ 17
Množství podaného citrátu (g)	5 (3,8 – 6,2)
Hematokrit před transfuzní léčbou	0,28 $\pm$ 0,03
Ionizovaná kalcémie před zahájením transfuze (mmol/l)	1,31 $\pm$ 0,08

Data jsou uvedena jako průměr $\pm$ SD, nebo medián (mezikvartilové rozpětí)

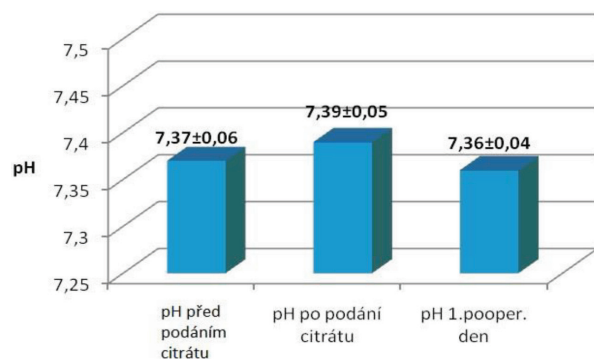
Celkem u 7 pacientů v souboru bylo podáno prostřednictvím transfuzních přípravků více než 10 g citrátu, největší podaná dávka citrátu v souvislosti s transfuzní léčbou činila ve sledovaném souboru 21,5 g, a to u nemocného po podání 3x TU plně krve, 6x TU ERD + 10x TU FFP + 2x TU TBSD.

Ve sledované skupině pacientů nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hodnotách pH a hematokritu před zahájením léčby transfuzními přípravky a po jejím ukončení. Byl zjištěn statisticky významný pokles hodnot ionizované kalcémie měřené bezprostředně po podání transfuzních přípravků. Hodnoty ionizované kalcémie po přijetí na JIP a první pooperační den se již statisticky významně nelišily od vstupních hodnot (grafy 1, 2). Přes statisticky významný pokles nebyla u žádného z pacientů zaznamenána ionizovaná hypokalcémie s hodnotou pod 0,9 mmol/l.



Graf 1 Vývoj ionizované kalcémie po podání transfuzních přípravků

*statisticky významný pokles, $\alpha < 0,05$, test podle Manna-Whitneyho



Graf 2 Vývoj hodnot pH po podání transfuzních přípravků

Korelační analýza neprokázala na jednorázové hladině významnosti vzájemný vztah mezi množstvím podaného citrátu a poklesem ionizované kalcémie s hodnotou korelačního koeficientu $r = -0,21$.

DISKUSE

Prospektivní observační studie byla zaměřena na vztah mezi dávkou citrátu podaného v transfuzních přípravcích a změnou ionizované kalcémie. Tento vztah nebyl ve sledované skupině pacientů nalezen, a to i přesto, že množství citrátu podaného prostřednictvím transfuzních přípravků bylo v širokém rozmezí. Ve sledovaném souboru pacientů došlo ke statisticky významnému poklesu ionizované kalcémie v souvislosti s podaným citrátem, nicméně klinický význam není zcela zřejmý, neboť nebyla zaznamenána žádná patologická hodnota ionizované kalcémie. Z tohoto pohledu mohou být v riziku operování, kteří mají již vstupní hladinu ionizované kalcémie na spodní hranici referenčního rozmezí nebo dokonce pod ní.

Absence detekce ionizované hypokalcémie je pravděpodobně dána rychlostí metabolismu citrátu při intaktních jaterních funkcích, kdy jeho chelační aktivita podle předchozích měření je eliminována do patnácti minut od ukončení podávání krevních převodů a ionty kalcia jsou uvolněny zpět do oběhu [3, 5]. V předchozí literatuře byl publikován výskyt ionizované hypokalcémie v souvislosti s masivními transfuzemi, jednalo se však o přechodné poklesy. Na tento výskyt ionizované hypokalcémie musí být vždy nahlíženo v kontextu s poruchou acidobazické rovnováhy, s hypotermií a se stupněm hemodiluze [6, 7, 12]. U pacientů zařazených v prezentované observační studii nebyla ve sledovaných intervalech zjištěna hypotermie ani acidóza.

Prezentovaná práce je ve své metodice limitována odlišnou rychlostí podávaného citrátu v transfuzních přípravcích mezi jednotlivými pacienty, čímž se liší časový interval měření ionizované kalcémie uvnitř sledované skupiny. Tato skutečnost je dána jednak odlišným objemem podávaných transfuzních přípravků, jednak rozdílem v toleranci tekutinové nálože kardiovaskulárním aparátem mezi jednotlivými pacienty. Je pravděpodobné, že intervalová změna ionizované kalcémie koreluje spíše s rychlostí infuze [6]. Nicméně, v reálné klinické praxi se předpokládá kontrolní měření ionizované kalcémie společně s ostatními parametry po podání zvolené úvodní „dávky a typu“ transfuzních preparátů určených k léčbě krvácení a daného stupně koagulační poruchy.

Hodnoty hematokritu před zahájením transfuzní léčby a po jejím dokončení se statisticky významně nelišily pravděpodobně z následujících důvodů: jednak významnou část souboru tvořili nemocní, u nichž byla provedena pouze izovolemická hemodiluze, jednak plánovaná transfuzní léčba také zohledňovala rozsah výkonu a délku mimotělního oběhu a neřídila se pouze hematokritem na konci mimotělního oběhu.

Výskyt ionizované hypokalcémie vstupně nebo v perioperačním období u závažných traumat je spojen s horší prognózou nemocných [13, 14], proto lze doporučit rutinní měření ionizované kalcémie jak v perioperační péči o polytraumatizované nemocné, tak u ostatních pacientů vyžadujících masivní krevní převody. Hypokalcémie může alterovat nervosvalový přenos, snížit kontraktilitu myokardu, a v závažných případech ($\text{Ca}^{++} < 0,4 \text{ mmol/l}$) může dojít k poruše hemokoagulace [15]. Naopak význam měření ionizované kalcémie perioperačně v kardiocirurgii může podle výsledků prezentované práce též předcházet empirickému bolusovému podávání kalcia s potenciálními komplikacemi u rizikových skupin nemocných. Jedná se hlavně o nárůst inotropie s navýšením spotřeby kyslíku v myokardu, poruchy srdečního rytmu i o periferní vazokonstrikci, která se v kardiocirurgii může pravděpodobně týkat i bypassu mamární tepnou na koronární řečiště [9].

ZÁVĚR

Perioperačním rutinním měřením ionizované kalcémie nebyl zjištěn vztah mezi dávkou citrátu podaného v transfuzních přípravcích a poklesem ionizované kalcémie u kardiocirurgických nemocných. Lze shrnout, že při prosté transfuzi erytrocytárních koncentrátů se bolusová substituce kalcia jeví jako neodůvodněná. Iniciální léčba perioperační koagulační poruchy včetně trombocytopenie/patie s podáním 10–15 ml FFP/kg tělesné hmotnosti a 1–2krát TU TBSO při absenci závažné hypotermie také nevyžaduje aplikaci kalcia. Rutinní měření ionizované kalcémie na pracovišti autora odstranilo empirické bolusové podávání kalcia, které může být v řadě klinických situací rizikové.

LITERATURA

1. Zadák Z. Výživa v intenzivní péči. 2. vydání. Praha: Grada, 2008, ISBN 8024728443.
2. Marino PL. The ICU book. 4th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2013, ISBN 1451188692.
3. Parrillo J, et al. Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014, ISBN 0323089291.
4. Derek M, Yellon D, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. N Engl J Med. 2007; 357:1121–1135.

5. Denlinger JK, Nahrwold ML, Gibbs PS, Lecky, JH. Hypocalcemia during rapid blood transfusion in anaesthetized man. BJA. 1976;48(10):995–1000.
6. Kahn RC, Jascott D, Graziano C, Schweizer O, Howland O, Goldiner WS, Paul L. Massive Blood Replacement: Correlation of Ionized Calcium, Citrate, and Hydrogen Ion Concentration. Anesth & Analg. 1979;58, 274–278.
7. Lier H. Incidence and significance of reduced ionised calcium in massive transfusion. Internat Journal of Intensive Care. 2012; 56, 130–133.
8. Spahn DR, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an update European guideline. Crit Care Med. 2013, 19;17(2):R76.
9. Gregory M, Janelle MD, Felipe Urdaneta, Tomas D. Martin, MD, Janelle, MG, Urdaneta F, Martin TD, Lobato EB. Effects of calcium chloride on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass, Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia J Cardiothorac Vasc Anesth. 2000;14: 4–8.
10. Koski G. Internal mammary artery spasm: is calcium the culprit? J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000;14:1–3.
11. Levick JR. An introduction to cardiovascular physiology. 5th ed. London: Hodder Arnold, 2010, ISBN 978-0-340-94204-8.
12. Aguilera IM, Vaughan RS. Calcium and the anaesthetist, Anaesthesia. 2000;55:779–790.
13. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli P. Early hypocalcemia in severe trauma, Crit Care Med. 2005;33: 1946–1952.
14. Cherry RA, Bradburn E, Shaffer DE, Gabbay ML. Do Early Ionized Calcium Levels Really Matter in Trauma Patients? Journal of Trauma-Injury Infection & Crit Care. 2006;61:774–779.
15. King WH, Patten ED, Bee DE. An In Vitro Evaluation of Ionized Calcium Levels and Clotting in Red Blood Cells Diluted With Lactated Ringer's Solution. Anesthesiology, 1988, 68: 115–121.

Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína.

Do redakce došlo dne 28. 8. 2016.
Do tisku přijato dne 22. 12. 2016.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Marian Mynář
e-mail: marian.mynar@fnhk.cz