

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

DISERTAČNÍ PRÁCE

Tomáš Zaoral

Srovnání antikoagulace pomocí heparinu a citrátu u kontinuální venovenózní hemodialýzy u kriticky nemocných dětí

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice

Olomouc

Školitel: doc.MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D.

Studijní program: doktorský

Obor: Chirurgie

Olomouc 2016

Poděkování:

Svému školiteli doc. MUDr. T.Gabrhelíkovi, Ph.D. za odborné vedení a spolupráci.

Svým nejbližším spolupracovníkům a zejména doc. MUDr. M. Hladíkovi, Ph.D. za podnětné poznámky a připomínky při provádění studie.

Mgr. Janě Zapletalové za statistické zpracování dat.

Kolektivu lékařů odd. dětské intenzivní a resuscitační péče Dětské kliniky, FN Ostrava, kteří mi pomáhali se zapisováním dat a s vyplňováním formulářů

Všem sestřám, které se účastní provádění kontinuálních eliminačních metod u dětí na naší klinice a zejména pak sestře Elišce Gelnarové, která vede úsek dětské dialýzy a kontinuálních eliminačních metod u dětí, za její cenné praktické poznámky a trvalou podporu mé práce.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto disertační práci vypracoval samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů a literatury.

V Ostravě dne 28.4.2016

Obsah

1. Úvod do problematiky	7
1.2 Vývoj a historie kontinuálních eliminačních metod	7
1.3 Principy kontinuálních eliminačních metod	8
1.3.1 Difuze	9
1.3.2 Konvekce	9
1.3.3 Adsorpce	9
1.4 Terminologie	10
1.5 Indikace kontinuálních eliminačních metod u dětí	13
1.6 Praktické aspekty CRRT s ohledem na dětskou populaci	14
1.6.1 Personální vybavení	14
1.6.2 Technické zázemí	14
1.6.3 Cévní vstupy	14
1.6.4 Hemofiltry	16
1.6.5 Sety mimotělního oběhu	18
1.6.6 Substituční roztoky	19

1.6.7 Antikoagulace	20
1.6.7.1 Přehled současných možností antikoagulace při CRRT	21
1.6.7.1.1 Nefrakcionovaný heparin (UFH)	21
1.6.7.1.2 Nízkomolekulární heparin – LMWH	23
1.6.7.1.3 Hirudin	24
1.6.7.1.4 Heparin- coated filtry	25
1.6.7.1.5 Danaparoid sodný – ORGARAN	25
1.6.7.1.6 Argatroban	26
1.6.7.1.7 Prostacyklin	26
1.6.7.1.8 Nafamostat mesylát, Gabexate mesylát	26
1.6.7.1.9 Citrát	27
2. Cíl a design studie	30
3. Soubor pacientů a metodika	31
4. Statistické zpracování	34
5. Výsledky	35
6. Diskuze	49
7. Závěr	52

8. Souhrn	53
9. Summary	54
10. Anotace	55
11. Obrazové přílohy	56
12. Literatura	62
13. Seznam zkratk	71
14. Seznam obrázků	74
15. Seznam tabulek	75
16. Přílohy	76

1. Úvod do problematiky

Užití kontinuálních eliminačních metod (CRRT) u kriticky nemocných dětí se během posledních 25let stalo nedílnou součástí péče o děti s akutní renální dysfunkcí (AKI), s přetížením tekutinami nebo s multiorgánovou dysfunkcí. Do 80.- 90.let minulého století byly při akutním renálním selhání (ARS) u kriticky nemocných pacientů k dispozici pouze intermitentní eliminační metody (IRRT). U dětí s ARS v intenzivní péči byla a někde i stále ještě je preferována peritoneální dialýza (PD) s ohledem na poměrně snadné provedení a minimální technickou náročnost. Méně často než PD byla v dětské intenzivní péči využívána hemodialýza (IHD) a poměrně vzácně, jen ve specifických infikacích plazmaferéza (PF). V posledních 30.letech jsme svědky bouřlivého vývoje kontinuálních eliminačních metod (CRRT), které si našly nezastupitelné místo v léčbě kriticky nemocných pacientů. Prevence a efektivní odstraňování tekutin při zachování hemodynamické stability, vytváření prostoru pro adekvátní nutriční, stabilní kontrola azotemie a možnost okamžité úpravy jednotlivých parametrů kdykoliv dle aktuální změny klinického stavu pacienta vedou ke stále častější preferenci CRRT před intermitentními metodami IRRT v péči o kriticky nemocné pacienty.

1.2 Vývoj a historie kontinuálních eliminačních metod

Postupné prodlužování IHD vedlo následně k vývoji CRRT. V polovině 60.let Henderson popsal eliminační metodu, která využívala pouze hemofiltraci (1). Použil k tomu membránu s vyšší permeabilitou pro vodu a látky s nízkou molekulární hmotností (LMW) než běžné, do té doby užívané membrány pro IHD. Nazval tuto metodu nejdříve „diafiltrací“ a posléze „hemofiltrací“. Za zrod CRRT je považován rok 1977, kdy Petr Kramer náhodně při punkci femorální žíly zavedl katetr do artérie a napadlo ho využít tlakového gradientu mezi tepenným a žilním řečištěm k filtraci krve přes mimotělní oběh (2). U dětí bylo první užití CRRT publikováno v polovině 90.let. V roce 1985 použil Lieberman pomalou kontinuální ultrafiltraci (SCUF) u novorozence s anurickým ARS (3). Následujícího roku použil Ronco poprvé u novorozence kontinuální arteriovenózní hemofiltraci (CAVH) (4). U starších dětí použil CAVH poprvé Leon z Oregonu v roce 1986 (5). V průběhu následujících 10let došlo

k opouštění CAVH a většina pracovišť začala využívat kontinuální venovenozní hemofiltraci (CVVH) s ohledem na možnost zajištění vyrovnané rychlosti průtoku krve. Jako zásadní práce dokumentující používání CRRT u dětí slouží práce Zoebela (6) a Bunchmana (7).

1.3 Principy kontinuálních eliminačních metod

Za kontinuální považujeme takovou eliminační metodu, která probíhá anebo je zahajována s úmyslem, aby probíhala minimálně 24 h. Kontinuální eliminační metody fungují podobně jako metody intermitentní na principu mimotělního oběhu (EC), do kterého je vmezeřena kapilára. Původní dnes již historické zapojení je arterie-véna (A-V), kdy krev proudí díky rozdílu tlakových gradientů mezi tepenným a žilním řečištěm. Pumpou je zde tedy srdeční sval. Druhým způsobem je zapojení véna-véna (CVVH). U tohoto druhého způsobu je krev v EC poháněna pumpou (dříve peristaltická, dnes takřka výhradně rotační). K zajištění dostatečného průtoku krve se u CRRT využívá zejména dvojité (double-lumen) centrálních žilních katetrů (CŽK). S ohledem na nejmenší velikost double-lumen CŽK, která může být limitem pro kojence či novorozence, lze u menších dětí pod 5kg hmotnosti použít dva jednocestné (single-lumen) katetry.

Obecně lze říci, že techniky, které využívají ke kontinuálním eliminacím přirozený arterio-venozní gradient, jsou nyní již opouštěny. A to z těchto důvodů:

- při zapojení véna-véna je zajištěn pumpou stabilní průtok krve mimotělním oběhem
- nezávislost krevního průtoku na změnách A-V gradientu (zejm. u novorozenců a kojenců, kde je menší A-V rozdíl tlaků)
- nižší riziko koagulace v mimotělním oběhu díky stabilnímu krevnímu průtoku

V průběhu jakékoliv CRRT se uplatňují především tři transportní mechanismy: difuze, konvekce a poněkud méně adsorpce.

1.3.1 Difuze

hybnou silou je zde rozdílná koncentrace osmotických látek na obou stranách semipermeabilní membrány. Jak na straně dialyzátu, tak na straně krve. Látky přecházejí přes membránu vždy ve směru z vyšší do nižší osmotické koncentrace rychlostí, která je nepřímo úměrná jejich molekulární hmotnosti. Tento mechanismus se uplatňuje u dialýzy.

1.3.2 Konvekce

zde dochází k transportu látek přes semipermeabilní membránu díky rozdílu hydrostatických tlaků, který je vytvářen rychlostí krevní pumpy. Je zcela nezávislá na koncentraci jednotlivých látek. Tento mechanismus se také nazývá „solvent drag“ (tah rozpouštědla). Konvekce se uplatňuje zejména při hemofiltraci. Ultrafiltrát, který se tvoří díky konvekci má stejné složení látek jako krev. Je to obdoba primární moče po průchodu glomerulem.

Vlastní proces filtrace je fyzikální jev, který závisí na:

- gradientu hydrostatických tlaků přes semipermeabilní membránu
- velikosti molekuly a jejím náboji
- na poměru rozpuštěných a vázaných molekul

1.3.3 Adsorpce

jedná se o navázání látek, bílkovin krevní plazmy a biologicky účinných substancí na povrch membrány. Postupně s časem dochází k nasycení povrchu membrány a snížení jeho účinnosti.

1.4 Terminologie

Intermitentní hemodialýza (IHD)

tato metoda využívá pouze difuze. Její účinek je dán rychlým průtokem krve v krátkém čase , provádí se většinou tj. 3x4hodiny týdně. Je určena především pro chronické renální selhání. Ve srovnání s CRRT dochází k rychlému poklesu osmotických látek při iniciálně vysoké osmolaritě séra a vzniká riziko dysekvilibria (otoku mozku). S výhodou se užívá tam, kde je zapotřebí vysoká účinnost v krátkém čase : intoxikace, dědičné metabolické vady.

Pomalá kontinuální ultrafiltrace (slow continuous ultrafiltration- SCUF) Obrázek č. 1
při této metodě krev prochází vysoce propustným filtrem ať už z venozního nebo z arteriálního přístupu. Odstraněná tekutina = ultrafiltrát (UF) není nahrazován. Množství ultrafiltrátu koresponduje se ztrátou hmotnosti. Používá se pouze k odstraňování tekutin při hyperhydrataci. Využívá principu konvekce.

Dlouhodobá nízkooúčinná dialýza (sustained low efficiency dialysis- SLED)

Tato metoda je hybrid mezi CRRT a IHD. Využívá stejný přístroj jako IHD. Průtok krve a rychlost průtoku dialyzačního roztoku je nižší při srovnání s klasickou IHD. Provádí se každý den v délce 8-12hodin.

Kontinuální hemofiltrace (CAVH - CVVH) Obrázek č.2

je podobná SCUF. Rozdíl je v tom, že vzniká větší objem ultrafiltrátu a je nutné jej částečně nebo zcela nahradit dle požadované vodní bilance a stavu pacienta. Slouží k odstraňování látek s větší molekulovou hmotností (30 – 50kDa). Uplatňuje se zde transport skrze membránu za pomoci konvekce.

Kontinuální hemodialýza (CAVHD-CVVHD) Obrázek č.3

Uplatňuje se zde především difuze stejně jako u IHD. U této metody krev prochází filtrem s nízkou permeabilitou. Proti proudu krve pak protéká kapilárou dialyzační roztok. Tato

technika nevyžaduje náhradu roztoku. Slouží k odstranění látek s malou molekulovou hmotností (urea, kreatinin).

Kontinuální hemodiafiltrace (CAVHDF-CVVHDF) Obrázek č. 4

Tato metoda je kombinací dialýzy a hemofiltrace. Krev prochází přes vysokopermeabilní filtr a protiproudovým systémem proti krvi teče dialyzační roztok. Množství UF je příliš velké a musí být hrazeno. Clearance solutů je dána jak difuzí tak i konvekcí. Účinnost je díky kombinací těchto metod nejen pro nízkomolekulární látky (LMW), ale také i pro látky se středně velkou molekulou (MMW).

Kontinuální high-flux dialýza (CVV-HFHD)

krev u této metody prochází vysoce permeabilním filtrem. V proximální části hemofiltru dochází k tvorbě ultrafiltrátu, což je částečně kompenzováno zpětnou filtrací (backfiltration) v distální části hemofiltru. Dialyzát protéká protiproudovým systémem jednorázově anebo recirkulačním systémem (tzn. že dialyzát teče protiproudově v uzavřeném okruhu, postupně se nasycuje jednotlivými látkami z krve a snižuje se osmotický gradient a rychlost difuze a tedy i clearance nízkomolekulárních látek.) K jeho výměně dochází až je dialyzát izoosmolární s krví. Množství UF je kontrolováno dvojicí pump a vážním systémem. Náhrada UF není nutná, resp. minimální, protože je zde přesná kontrola a regulace filtrace a zpětné filtrace „backfiltration“ pomocí přesných pump. V současnosti se užívá jen minimálně.

Superflux hemofiltrace

při této metodě je použit hemofiltr s vysokou permeabilitou až do 100000 Daltonů (Da). Zvyšuje se clearance cytokinů, je však nutné kontrolovat a substituovat hladinu bílkovin, zejména albuminu.

Vysokoobjemová hemofiltrace (high volume-hemofiltration -HVHF)

Principiálně se jedná o CVVH, kde je však výrazně vyšší hodinový objem výměny, který se u běžných CVVH pohybuje mezi 2-4l/hodinu, tj. 30-50ml/kg/hod. U HVHF se jedná o 7-9l/hod., tj. 100 – 120ml/kg/hodinu. Tyto velké objemy kladou vysoké nároky na přesnost bilance, vnitřního prostředí a také na ošetřující personál pro časté výměny roztoků. Její účinek na zlepšený outcome nebyl potvrzen a v současnosti se nevyužívá (8).

Plazmafereza (PF)

Pomocí kapiláry s vysokou permeabilitou (1000 – 2000 kD) dojde k separaci krevní plazmy od krevních elementů. V průběhu léčby pak dojde k navrácení krevní plazmy do krevního oběhu. Jedná se o mimotělní terapii, která je prováděna v případech, kdy krevní plazma obsahuje tělu škodlivé látky, které není možné jiným způsobem odfiltrovat.

Kontinuální plazma-adsorbce (continuous plasma-adsorption - CPFA) Obrázek č.5

krev prochází přes plazmafiltr s vysokou permeabilitou (800kD). UF (separovaný plazmafiltrát) pak proudí přes adsorbční kapsli, kde dochází k selektivnímu odstranění jen určitého typu molekul. Jedná se o uzavřený systém – tzv. „close loop“, takže není nutná náhrada. Používá se vyjimečně k intoxikacím a k odstraněním látek s větší molekulovou hmotností.

1.5 Indikace kontinuálních eliminačních metod u dětí (81)

Přesné indikace k zahájení CRRT u dětí nejsou definovány

Obecnými indikacemi k zahájení akutních mimotělních eliminačních metod jsou:

- Akutní ledvinné selhání s poruchou vnitřního prostředí, nezvládnutelné konzervativní léčbou
- Akutní kardiální selhání spojené se závažnou hyperhydratací, bez odezvy na konzervativní léčbu
- Akutní a chronická intoxikace látkou eliminovatelnou hemofiltrací/hemodialýzou
- Akutní intoxikace metabolity při dědičných poruchách metabolismu

Absolutní indikace jsou :

1. Hyperkalémie $> 6,5\text{mmol/l}$ při oligoanurii konzervativně neovlivnitelná
2. Oligoanurie trvající více než 12-16hodin s hyperhydratací rezistentní na diuretika
3. Metabolická acidóza $\text{pH} < 7,1$ konzervativně nezvládnutelná
4. Hypertermie (korová $\text{TT} > 39,5^\circ\text{C}$) konzervativně nezvládnutelná
5. Akutní kardiální selhání s oligoanurií a plicní edém konzervativně nezvládnutelný
6. Intoxikace dialyzovatelným toxinem

Weaning:

1. všechna kritéria pro zahájení pominula
2. diureza $\geq 1\text{ml/kg/hod.}$
3. vodní bilance vyrovnaná jen díky diureze
4. Nezvladatelné komplikace CRRT

U dětí jsou indikace identické, specifickou indikací v dětském věku CRRT jsou vrozené metabolické vady.

1.6 Praktické aspekty CRRT s ohledem na dětskou populaci:

1.6.1 Personální zázemí

Prvním a zásadním předpokladem provedení CRRT u dětí je erudovaný, zkušený tým lékařů a sester, který zajišťuje kontinuální péči často, nejlépe týdně nebo měsíčně. Teoretická a odborná znalost problematiky, znalost technického vybavení a přístrojů je nezbytnou podmínkou pro úspěšné provádění CRRT.

1.6.2 Technické zázemí

Další důležitou podmínkou pro CRRT u dětí je adekvátní technické zázemí. Jedná se o různé velikosti CŽK, sety na mimotělní oběh s minimálním plnicím objemem a své nezastupitelné místo mají CRRT přístroje, které jsou vybaveny rotačními pumpami. Tyto přístroje kontrolují bilanci tekutin, rychlost krevní pumpy, arteriální a venozní tlaky, transmembranozní tlak (TMP), ohřívají substituční roztok na požadovanou teplotu. U novorozenců a kojenců do jednoho roku věku je zásadní přesná bilance tekutin. Současné přístroje jsou zatíženy minimální chybou při bilanci tekutin v řádu 0,1 - 0,01 %.

1.6.3 Cévní vstupy

Kvalitní cévní vstup je *conditio sine qua non* pro provedení jakékoliv eliminační metody. V posledních 20 letech je výrazný ústup od využití tlakového gradientu mezi arterií a vénou (CAVH). Krevní průtok při arteriovenozním zapojení do mimotělního okruhu bez pumpy není konstantní. To je dáno proměnlivým srdečním indexem ($CI = L/min/m^2$), což je srdeční výdej (CO) indexovaný na povrch těla. Aby byla rychlost průtoku krve (BFR) mimotělním systémem efektivní, musí být rozdíl mezi arteriálním a venozním tlakem $\geq 30-40$ mmHg. To je značně obtížné u kriticky nemocných oběhově nestabilních pacientů a zejména u dětí s hmotností do 10kg, kde je výrazně nižší hodnota systolického tlaku. Na rychlosti BFR rovněž

závisí i životnost hemofiltru. S měnící se hodnotou BFR se mění také množství ultrafiltrátu a adekvátně tomu se musí přizpůsobit i míra substituce. Metody založené na principu arteriovenozního gradientu jsou již dnes vyhrazeny pro situace, kdy není technicky dostupná metoda s využitím pump (CVVH(D)F). CAVH má tedy dnes již zejména historický význam. V současnosti se užívá takřka výhradně venovenozní zapojení při využití dvoucestného centrálního žilního katetru. Konstantní BFR mimotělním oběhem je zajištěn pumpou. Průtok krevní u dětí nastavujeme na 5 - 10ml/kg/min. Katetry se zavádí Seldingerovou punkční metodou. Konec CŽK by měl být zaveden do atria srdce nebo do junkce mezi horní dutou žílou a atriem. U novorozenců a dětí s nízkou hmotností jsme limitováni velikostí nejmenšího dvoucestného katetru (5Fr Edwards) s ohledem na tenký průsvit centrálních žil. Metodou volby u novorozenců mohou být dva jednocestné katetry zavedené do dvou centrálních žil. Nejnižší BFR je stanoven technickými možnostmi přístrojů (10 –15ml/min). U novorozenců a dětí s hmotností do 2,5 kilogramů je i vnitřní průsvit centrálních žil nedostatečný pro takovýto průtok krve. U těchto dětí dochází k přisávání i při zavedení CŽK do v. femoralis, subclavia či jugularis interna. Proto zavádíme CŽK u novorozenců a nedonošenců až do pravé síně. V současné době lze u dětí s výhodou využít ultrazvuku při zajišťování CŽK. To nám umožní verifikovat cévu s větším vnitřním průměrem (9) a upřesní polohu žíly ve vztahu k arterii. Zároveň zkrátíme čas zavádění a snížíme riziko nežádoucích komplikací (punkce arterie, hematom v okolí atd.). U dětí je vyšší riziko recirkulace (mísení arteriální a venozní krve), které souvisí s délkou CŽK, s lokalizací a také s krevním průtokem. Čím je CŽK kratší, tím je recirkulace vyšší. Vyšší riziko infekce a hluboké trombozy je uváděno při zajištění CŽK cestou femorální žíly (10). Samostatnou otázkou je volba velikosti katetru. Dle poslední studie Hackbartha by u dětí s ohledem na nejkratší životnost neměl být užit menší CŽK než 6,5Fr (11).

Tabulka č. 1 Dětské cévní přístupy pro CRRT

	VELIKOST CŽK&FIRMA	INZERCE
NOVOROZENEC	Double-lumen 5Fr(Edwards) Single-lumen 5 Fr (COOK)	V.femoralis,v. subclavia, v.jugul.int. a.femoralis
	Double-Lumen 6.0 French (COOK/MEDCOMP/GAMC ATH))	V.femoralis,v. subclavia, v.jugul.int.
3-6 KG	Double-Lumen 7.0 French (COOK/MEDCOMP)	V.femoralis,v. subclavia, v.jugul.int.
	Triple-Lumen 7.0 Fr (MEDCOMP)	V.femoralis, subclavia,jugul.int.
6-30 KG	Double-Lumen 8.0 French (KENDALL, ARROW,GAMCATH)	V.femoralis, subclavia, jugul.int.
>15-KG	Double-Lumen 9.0 French (MEDCOMP)	V.femoralis, subclavia, jugul.int.
>30 KG	Double-Lumen 10.0 French (ARROW, KENDALL)	V.femoralis, subclavia, jugul.int.
>30 KG	Triple-Lumen 12.5 French (ARROW, KENDALL)	V.femoralis, subclavia, jugul.int.

1.6.4 Hemofiltry

Základní podmínkou a předpokladem pro fungování CRRT je mimotělní oběh. Stejně tak jako kapilára, jsou i sety pro mimotělní oběh vyrobeny ze syntetických materiálů. Při kontaktu s krví dochází k aktivaci koagulační kaskády (tvorba mikrotrombů s depozicí trombocytů a fibrinu na povrchu syntetického materiálu EC a membrány kapiláry) a také zánětlivé kaskády, především komplementu a leukocytů. Biokompatibilita je schopnost materiálu, zařízení nebo systému pracovat bez klinicky významné koagulační a zánětlivé odpovědi hostitele.

Hemofiltrační membrána je složená z tenké vnitřní vrstvy, která je v přímém kontaktu s krví a slouží jako vlastní semipermeabilní membrána. Tato vrstva je obklopena podpurnou nadstavbou z inertního materiálu, která zajišťuje vlastní integritu a stabilitu kapiláry.

Neomezuje však průtok a nedostává se do přímého kontaktu s krví. U hemofiltračních kapilár

se dnes používá pouze syntetický materiál s výbornou biokompatibilitou, která je nutná s ohledem na délku vlastního výkonu (≥ 24 hod.). Polysulfon (PS), polyakrylonitril (PAN), polyamid (PA), polymetylmakrylát (PMMA) a kopolymer akrylonitrilu a metalylsulfonátu sodného (AN-69) jsou v současnosti výhradně užívány s ohledem na minimální aktivaci komplementu, minimální leukopenii, trombocytopenii a tedy dobrou biokompatibilitu (12). Největší adsorpční kapacitu mají syntetické membrány. Dochází tak ke kompenzaci byť i minimální aktivace trombocytů a komplementu, ke které dochází při kontaktu krve se syntetickou membránou. Navíc po určité době dojde k uvolňování cytokinů a komplementu z plně nasycené syntetické membrány. Doba nasycení syntetických membrán je nejdelší u AN-69 (18-26 hodin). AN-69 má stejnou hustotu, symetrickou strukturu, má výrazné hydrofilní vlastnosti a díky metalylsulfonátovým skupinám má povrch výrazně negativní náboj, což ještě zvyšuje adsorpční schopnost (13). Například u PA membrán dochází k nasycení a následnému uvolňování do oběhu již po 10-15 minutách. Hemodialyzační membrány jsou vysokoodporové, protože průchod krve se děje dlouhými a nerovnými kanálky, které vzájemně komunikují. Hemofiltrační membrána má nižší odpor díky kratší délce kanálků (vláken) a rovnému průběhu s postupně se zvyšujícím vnitřním průměrem. Velikost porů a tedy permeabilita je různá, u jedné kapiláry však vždy stejná. Dialyzační kapiláry umožňují průchod nízkomolekulárním látkám do molekulární hmotnosti (MH) 5000Da. Všechny standardní hemofiltrační kapiláry jsou neprůchodné pro látky s $MH \geq 50.000$ Da. Průchodnost látek s větší MH ukazuje tzv. koeficient propustnosti (Sieving coefficient = S). Ten je závislý na rejekčním koeficientu (r). Rejekční koeficient albuminu, který má molekulovou hmotnost 65000-70000Da, je 1. Rejekční koeficient pro malé soluty, jako je např. urea, se blíží 0.

Platí tento vztah: $S = 1 - r$

Je-li $S = 1$, pak clearance eliminované látky odpovídá ultrafiltraci. Ultrafiltrace je stav, kdy krystaloidy a plazmatická vody jsou odděleny od plné krevní cestou semipermeabilní membrány v závislosti na transmembránovém tlaku (TMP).

TMP je vyjádřen vztahem:

$$\text{TMP} = \text{Pb} - \text{Puf} - \text{p}$$

Pb... je hydrostatický tlak v krevním kompartmentu

Puf... je hydrostatický tlak v ultrafiltračním kompartmentu

p... je onkotický tlak bílkovin

Kritériem výběru hemofiltru je odstraňování látek dle molekulární hmotnosti (LMW, MMW a HMW), charakteristika porů membrány hemofiltru (jejich velikost a hustota), velikost povrchu a biokompatibilita. Volba typu hemofiltru závisí na zvolené metodě. Pro SLED a EDD je vhodný hemofiltr s větší plochou s cílem maximalizovat clearance LMW.

1.6.5. Sety mimotělního oběhu

Nedílnou součástí mimotělního oběhu jsou sety. K dispozici jsou jak dospělé sety s plicím objemem 150ml, pro menší pacienty jsou sety s plicím objemem do 100ml, v současnosti jsou k dispozici i dětské sety s plicím objemem 50-70ml. V průběhu posledních 5let se vyvíjí i přístroje, které by mohly umožnit CRRT i u nedonošených novorozenců od 1kg hmotnosti (Carpediem, Nidus) (14,15). Plicí objem mimotělního systému (set + hemofiltr) musí být menší než 10% celkového objemu krve. V případě potřeby předplňujeme 5% albuminem nebo plnou krví. Toto předplnění obecně platí pokud dítě s hmotností do 5-6kg má pediatrický set nebo dítě s hmotností do 10-11kg má dospělý set anebo pokud je dítě oběhově nestabilní . V případě, že je nutné předplnění krví, je nutné zmínit tzv. „BRADYKININE RELEASE SYNDROM“. Tento syndrom vzniká u acidotických pacientů, s nutností předplnění setu krví uskladněnou v krevní bance. Kontaktem krve s povrchem kapiláry- polyakrylonitrilové membrány (PAN, AN-69) dochází k uvolnění bradykininu. Krev uskladněná v krevní bance je acidotická (pH \pm 6,4) s minimálním obsahem kalcia (antikoagulace citrátem), rizikem déle uskladněné krve je i hyperkalémie (hemolýza). Klinicky se uvolnění bradykininu projevuje náhle vzniklou hypotenzí, tachykardií s nauseou až po silnou anafylaktickou reakcí. Stav je reverzibilní při výměně celého systému (set+kapilára). Lze se mu vyhnout alkalizací, substitucí Calcia při nutnosti předplnění setu krví nebo odložení transfuze až po skončení hemofiltrace, pokud je to možné s ohledem na klinický stav (16,17).

1.6.6 Substituční roztoky

Složení substitučního roztoku (dialyzátu) a způsob substituce jsou spolu s výběrem vhodné modality CRRT určující pro adekvátní terapii. Substituční roztok lze podávat jak před hemofiltrem – prediluce, tak i za ním – postdiluce. Prediluční substituce umožňuje vyšší rychlost ultrafiltrace (UFR) a tím i vyšší clearance solutů, nicméně je nutný větší objem substitučních roztoků. Při stejné UFR (2L/hodinu) dochází u prediluční substituce vlivem diluce solutů před hemofiltrem ke snížení clearance urey až o 15% při srovnání s postdilucí. K dosažení vyšší clearance u HVHF je pak optimální kombinace obou metod v poměru 1:1. Substituční roztok (dialyzát) při CRRT musí obsahovat pufr a elektrolyty ve fyziologickém rozmezí stejném jako v plazmě (68). Většina komerčně dostupných substitučních roztoků neobsahuje fosfor a je nutné jej hradit. Jako pufr se neuvádí acetát s ohledem na nežádoucí hemodynamické účinky. Jako pufr se u CRRT používá pouze laktát a bikarbonát.

Studie u dospělých (68, 69) dokumentují, že jak roztoky na bikarbonátem, tak i roztoky s laktátem jako bází mají stejnou účinnost. Nevýhodou je u roztoků s laktátem nejasná interference s hladinou laktátu vzniklého na podkladě anaerobního metabolismu (sepsis, posthypoxický reperfuční syndrom). K omezení nebo k nedostatečné metabolické konverzi většího množství laktátu na bikarbonát a tím vzniku laktátové acidózy může dojít u pacientů s jaterní dysfunkcí. Na základě těchto studií (69, 70) jsou dnes preferovány roztoky s bikarbonátem při laktátové acidóze a při laktátové intoleranci, která je definována jako vzestup laktátu o více než o 5mmol/l od zahájení CRRT. Bikarbonát je preferován u pacientů s metabolickou acidózou, hepatálním selháním a u HVHF. Při antikoagulaci citrátem je vhodné použít roztoky s nižší hodnotou bikarbonátu s ohledem na riziko alkalizace. Substituční roztoky musí být sterilní, protože dochází k jejich přímé aplikaci do oběhu pacienta. Zda je nutný sterilní nebo zda dostačuje ultra-čistý dialyzát (tabulka č. 2) není zatím jednoznačně prokázáno.

Dialyzát musí být sterilní nebo ultra-čistý pokud dochází k zpětné filtraci/zpětné difúzi u high fluxových membrán.

Tabulka č. 2 Definice kvality vody a dialyzátu

Klasifikace	Bakteriální růst cfu/ml	Endotoxin EU/ml	Indukce tvorby cytokinů
AAMI, dialyzát	2000	5	+
AAMI, voda	200	5	+
Voda z kohoutku	100	0.25	+
Ultra-čistá	0.1	0.03	-
Sterilní	10^{-6}	0.03	-

AAMI = Association for the Advancement of Medical Instrumentation.

Endotoxin 5EU/mL = 1mg/mL (minimální detekční limit = 0.03EU/mL). Cytokinová indukce měřená tak, že lidská krev je inkubována in vitro s dialyzátem (detekční limit 0.15 - 0.25EU/mL = 30-50pg/mL endotoxin).

1.6.7 Antikoagulace (AK)

Pro vlastní fungování CRRT je AK conditio sine qua non. Hlavním cílem antikoagulační terapie je snížit na minimum aktivaci koagulace v mimotělním oběhu a udržet funkční integritu filtru s průchodností mimotělním oběhem. Kromě toho AK umožňuje udržení inertního povrchu mimotělního oběhu a vlastního filtru s ohledem na možnou aktivaci zánětlivé odpovědi.

Při nedostatečné AK dojde ke snížení clearance solutů, ke snížení ultrafiltrační schopnosti až ke ztrátě mimotělního okruhu. Na druhé straně nadměrná AK vede ke krvácivým projevům až v 5–26% u CRRT (18,19). U pacientů s vysokým rizikem krvácení lze provést CRRT i bez antikoagulace (20). V klinické praxi je hodnocena životnost hemofiltru jako výraz adekvátní antikoagulace. Prediktivní hodnotu pro odpovídající antikoagulaci má transmembranozní tlak (TMP) (21).

Cíle antikoagulace :

Jde o splnění těchto požadavků:

1. vysoký antitrombotický efekt při současné nízké antikoagulační aktivitě
2. doba účinku by měla být krátká, v ideálním případě omezená pouze na dobu fungování CRRT
3. účinek by měl být omezen pouze na průtok krve mimotělním oběhem s minimálními systémovými krvácivými projevy, s minimem vedlejších účinků (biokompatibilita , trombocytopenie, aktivace komplementu atd.)
4. jednoduché, dostupné (ideálně bedside monitoring) a rychlé monitorování účinku
5. možnost rychle zastavit působení antikoagulačních v případě rizika krvácení (existence antidota)

1.6.7.1 Přehled současných možností antikoagulace při CRRT

1.6.7.1.1 Nefrakcionovaný heparin (UFH)

Je dosud nejběžněji užíván pro snadnou dostupnost, jednoduché monitorování efektu a nízkou cenu. Patří mezi glykosaminoglykany . Jeho molekulární hmotnost kolísá od 3000Da do 30000Da. Heparin se skládá z negativně nabitého řetězce, který obsahuje opakující se molekuly disacharidu. Heparin je uvolňován z mastocytů a basofilních buněk právě při aktivaci koagulační kaskády. Heparin má několik fyziologických účinků. Nejdůležitějším z nich zejména pro klinické využití je jeho antikoagulační působení. Heparin se váže na antitrombin III a inhibuje aktivaci trombinu. Jeho navázáním na povrch antitrombinu dochází k jeho konformační změně , čímž se změní z pomalého na velmi rychle působící inhibitor aktivace trombinu . Kromě inaktivace trombinu a inhibice agregace trombocytů má ještě

slabší inhibiční efekt na aktivaci f.IX, X, XI, XII a také inhibuje aktivaci protrombinu na trombin. Heparin se odbourává v játrech a v retikuloendoteliálním systému. Při nitrožilní aplikaci je jeho biologický poločas 1-2hodiny. Standardně užívaný nefrakcionovaný heparin je připravován ze sliznice vepřových střev anebo z hovězích plíc.

Pro dávkování je rozhodující systémový aktivovaný tromboplastinový čas (APTT) nebo activating clotting time (ACT) za hemofiltrem (22). U pacientů s koagulopatiemi není nutná antikoagulace, pokud je APTT delší než dvounásobek normy (> 80 sekund) anebo ACT > 200 sekund. Pokud je APTT nižší než 80 sekund nebo ACT nižší než 200sekund, aplikuje se iničiálně dávka 5-15IU/kg (23). Následně se podává heparin kontinuální infuzí rychlostí 5IU/kg/hodinu a titruje se dávka tak, aby hodnota ACT byla mezi 160 – 200 sekundami. Heparin se podává zásadně před hemofiltr často s náhradním roztokem při predilučním zapojení. Kontrola antikoagulace se pak hodnotí za hemofiltrem (ACT) nebo v systémové žilní krvi (APTT). V případě vysokého rizika krvácení se užívá tzv. těsná heparinizace, kdy se snažíme titrovat dávku heparinu tak, aby před kapilárou bylo ACT < 120 s (APTT ≤ 40 sec) a na venozním konci kapiláry ACT 180 - 220s (APTT ≥ 80 sec). Lze použít tzv. „regionální heparinizaci“ s vyvazováním heparinu Protaminem na venozním konci setu. Protamin je nízkomolekulární bílkovina, která se váže na heparin a vytváří inaktivní komplex. Protamin může vyvolat alergickou reakci nebo život ohrožující hypotenzi, zejména pokud je podán jako bolus. Protamin je z těla převážně vylučován ledvinami a proto se může akumulovat při ARS. Mezi nežádoucí komplikace při dlouhodobé antikoagulaci UFH patří osteoporóza, hypertriglyceridemie (zvýšení lipolytické aktivity lipázy) a nejzávažnější je heparinem indukovaná trombocytopenie – HIT (24,25). Vzniká vytvořením komplexů heparin-IgG4 protilátek proti destičkovému faktoru IV. Dochází k vazbě na trombocyty, jejich aktivaci a riziku obstrukce hemofiltru. Při HIT je nezbytné užít alternativní antikoagulaci (citrát, danaparoid, hirudin, prostacyklin).

Užití nízkomolekulárního heparinu (LMWH) a syntetických heparinoidů (Danaparoid) není vhodné s ohledem na zkříženou antigenicitu u HIT. Pokud dojde k tvorbě trombů u HIT, metodou volby je Hirudin nebo Argatroban (26). Pokud není riziko trombozy, pak je metodou volby regionální citrátová antikoagulace. Riziko HIT u UFH je 5-10% a riziko krvácení je 10–50%.

Výhody :

snadná kontrola efektu

nízká cena

Nevýhody:

1. krvácivé projevy – systémový efekt
2. neschopnost inhibice trombinu vázaného na fibrin
3. neschopnost inhibice Xa vázaného na trombin
4. nepůsobí vůbec na zevní systém
5. trombocytopenie indukovaná heparinem - HIT
6. osteoporóza, hypertriglyceridemie

1.6.7.1.2 Nízkomolekulární heparin - LMWH

Nízkomolekulární heparin má MW nižší než 5000 Da. Neváže se tak silně na plasmatické proteiny a endoteliální buňky jako UFH. LMWH blokují faktor Xa, inhibují uvolňování TFPI (tissue factor pathway inhibitor) a tPA (tkáňový inhibitor plasminogenu) z endotelií. Má minimální antitrombinovou aktivitu. Existuje několik druhů LMWH, které mají různou molekulární velikost. Na rozdíl od UFH se účinek hodnotí dle hladiny protilátek proti faktoru Xa = anti-Xa (0,5 -1,1). U ARS dochází k prodloužení biologického poločasu a riziku zvýšení účinnosti. LMWH mají méně nežádoucích účinků (lipolyza, osteoporóza, HIT). LMWH lze částečně inaktivovat Protaminem, ale primární volbou při krvácivých komplikacích je mražená plazma (FFP). Účinnost nízkomolekulárního heparinu a nefrakcionovaného heparinu při CVVHDF je srovnatelná (27).

Výhody :

nižší riziko krvácení

menší pravděpodobnost vzniku heparinem indukované trombocytopenie – HIT

Nevýhody:

vyšší cena: 10 – 20 x vyšší

1.6.7.1.3 Hirudin

přímý inhibitor trombinu, který je antikoagulačním produktem slinných žláz pijavice lékařské – *Hirudo medicinalis*. Hirudin působí nezávisle na antitrombinu. Na rozdíl od heparinu přímo inhibuje jak trombin volný, tak i vázaný na fibrin (28). Jeho eliminační poločas je 2-3 hodiny a je z těla vylučován v 90% nemetabolizován ledvinami. Při ARS dochází k prodloužení poločasu eliminace a je nutné redukovat dávkování. Hirudin je odstraňován přes hemofiltrační membránu rychlostí, která je závislá na tzv. „sieving coefficient“ konkrétní hemofiltrační kapiláry (29). Nativní hirudin byl použit v minulosti u hemodialýzy (30), ale vzhledem k značnému počtu komplikací (alergické projevy, anafylaktický šok) byl nahrazen rekombinantním hirudinem-LEPIDURINEM. Lepidurin je rekombinantní hirudin, který přímo inhibuje ireverzibilně trombin. Má identické biochemické i farmakologické vlastnosti jako přírodní hirudin (31). Je výhradně, podobně jako hirudin, vylučován ledvinami a měl by být velmi opatrně dávkován u pacientů s chronickým renálním selháním a je kontraindikován při akutním renálním selhání. K monitoraci se dá použít APTT. Vhodnější a bedside metodou pro monitoraci lepidurinu je tzv. „ECARIN CLOTTING TIME“ (33). Ecarin je enzym z hadího venomu (*Echis carinatum*), který aktivuje protrombin na meizotrombin. Ecarin vytvoří komplex s tímto meizotrombinem a tím brání aktivaci fibrinogenu na fibrin. Takže s rostoucí hladinou lepidurinu se prodlužuje i ECT. Specifita ECT není ovlivněna heparinem ani jinými antikoagulancii.

Korelace APTT s hladinou hirudinu je na dávce závislá. U nižších dávek je korelace lineární, u vyšších naopak nelineární (34). ECT má výhodu, že lineární vztah je zachován u všech dávek, jak nízkých subterapeutických, tak i vysokých či toxických (0,05-5,0ug/ml). Jeho nevýhodou je, že není běžně dostupný. Největší nevýhodou hirudinu je jeho výhradní eliminace ledvinami a tudíž vysoké riziko krvácivých komplikací. Při podávání r-hirudinu delším než 5dnů byl pozorován vznik anti-hirudinových protilátek (aHAB) až v 70% (35). Tyto protilátky mohou výrazně ovlivnit farmakokinetiku a vést k prodloužení eliminačního poločasu hirudinu. Výrazně se v jejich přítomnosti navíc snižuje eliminace hemofiltrační kapilárou a tak se zvyšuje riziko krvácení. Proto je nutná monitorace těchto protilátek (aHAB).

1.6.7.1.4 Heparin- coated filtry

První zmínka o heparinem připravených membránách je z roku 1996 – Paříž. Výsledky této studie sledovaly pokles trombocytů v malém souboru celkem 33 pacientů. Ve skupině „heparin coated“ filtrů měly tyto delší životnost s nižšími nároky na systémovou aplikaci heparinu při srovnání s neheparinizovanými hemofiltry (36). V současné době však nenalezly širšího užití zejména s ohledem na vysokou cenu a krátkou dobu expirace.

1.6.7.1.5 Danaparoid sodný – ORGARAN

Danaparoid sodný- heparinoid, tedy heparinu podobná látka, který vznikl derivací z vepřové střevní sliznice a je sloučeninou nízkomolekulárních glykosaminoglykanů: heparan sulfátu, dermatan sulfátu a chondroitin sulfátu. Při srovnání s ostatními LMWH je více vyjádřen anti-Xa:anti-IIa poměr, který je 28:1. Je slabým inhibitorem trombinu a nedochází k aktivaci trombocytů. Je eliminován z organismu částečně ledvinami. Poločas eliminace je asi 25 hodin a při ARS je jeho poločas prodloužen. Nemá antagonistu. Rychlý pokles hladiny byl zaznamenán po plasmafereze. I u tohoto léku existuje zkřížená reaktivita v 5-10% případů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT). Orgaran byl poprvé vyzkoušen u IHD (37). Následně pak byl zkoušen zejména při vzniku HIT i u CRRT (38, 39). Dávkování se dle různých doporučení liší. Obecně platí, že se iniciálně dává bolus 750 – 2000 IU pod 55 kg, nad 55 kg bolus 2500 IU, následná udržovací dávka se výrazně diferencuje od 1-2 IU/kg/hodinu až po 100 IU/kg/hodinu. Monitoruje se hladina anti-Xa (0.5 – 1 IU/ml). Jak z výše uvedeného vyplývá, je rozdíl v dávkování zásadní. Velká variabilita dávkování je dána stavem pacienta. U kriticky nemocného pacienta s multiorgánovou dysfunkcí (MODS) s heparinem indukovanou trombocytopenií je nutné sáhnout k vyšším dávkám vzhledem k daleko vyšší incidenci tromboembolií v rámci prokoagulačního stavu u těchto pacientů. U stabilních chronicky nemocných pacientů s renálním selháním a nutností CRRT začínáme s dávkami nižšími – preventivními. Vyšší dávky s sebou nesou větší riziko krvácivých projevů. To vedlo ke použití kombinace citrátu a danaparoidu, tedy kombinace systémové a regionální antikoagulace, se snahou eliminovat riziko krvácení a udržet adekvátně dlouhou životnost kapiláry při minimalizaci rizik tromboembolizace (40). Citrát je absolutně bezpečný u HIT, neposkytuje však žádnou prevenci proti tromboze. Takže při této kombinaci se sníženou systémovou antikoagulací je větší riziko vzniku trombo-embolických komplikací u prokoagulačního stavu, kterým se vyznačují kriticky nemocní.

Fondaparin sodný (ARIXTRA) je nově vyvinutým syntetickým pentasacharidem (41). Nepřímo inhibuje f.Xa přes antitrombin a vede tak k inhibici vzniku trombinu. Zatím je však zkoušen pouze u stabilních pacientů, v chirurgii . Je jen málo zkušeností s tímto preparátem i kriticky nemocných.

1.6.7.1.6 **Argatroban**

přímý kompetitivní syntetický inhibitor trombinu, který byl derivován z L-argininu. Jeho molekulová hmotnost je 526D. Váže se reverzibilně na trombin a tím blokuje jeho činnost. Je metabolizován játry přes cytochrom P 450. Argatroban se dává jako iniciální bolus 2ug/kg/min u dospělých bez hepatální dysfunkce (42). U hepatální dysfunkce se dávka redukuje na 0,5ug/kg/min. Rychlost infuze je titrována dle APTT (1,5 – 3násobek normy). Zkušenosti u dětí jsou minimální.

1.6.7.1.7 **Prostacyklin**

je látka tělu vlastní, vytváří se v endotelu. Prostacyklin působí jako inhibitor agregace trombocytů, které jsou aktivovány při průchodu krve EC a neovlivňuje koagulační kaskádu. Má krátký biologický poločas při fyziologickém pH : 3-5min. Prostacyklin byl zkoušen u IHD (60). Prostacyklin byl užit u CRRT již několikrát (61, 62). Dávkování je v širším rozmezí mezi 4-8ng/kg/minutu, kdy byl dosažen efekt fungování CRRT 15hodin (63). Efekt je na dávce závislý. Incidence krvácení 1:1000. K hlavním nežádoucím účinkům patří hypotenze, která je způsobena vazodilatací a bradykardií .

1.6.7.1.8 **Nafamostat mesylát, Gabexate mesylát**

Zkušenosti se syntetickými inhibitory proteáz u hemodialýzy jsou uváděny zejména v Japonsku již od 80.let (64). Jejich užití u CRRT se omezilo pouze na Japonsko a Koreu (65, 66,67). Medián přežití okruhu je udáván kolem 24h.

1.6.7.1.9 Citrát

U heparinu, který patří k nejrozšířenějším protisrážlivým metodám u CRRT, dochází k život ohrožujícím komplikacím až ve 25 – 30% (18, 19). Navíc heparin může indukovat trombocytopenii – HIT až v 5% u kriticky nemocných s MODS a to je obzvlášť vysokým rizikem pro rozvoj život ohrožující mikrotromboembolizace (43,44). Jednou z alternativ je citrátová regionální antikoagulace, jejíž účinek je omezen zcela na mimotělní oběh (45,46). Kalcium působí jako nezbytný kofaktor koagulační kaskády. Citrát účinkuje antikoagulačně právě díky svému chelátovému účinku na iCa^{++} (ionizované kalcium). Tato vlastnost citrátu vyvazovat kalcium a snižovat hladinu iCa^{++} byla primárně využívána krevními bankami pro zabránění koagulace uskladněné krve.

V roce 1961, Morita a kol. (47) poprvé použili citrát během intermitentní hemodialýzy jako alternativu heparinu u pacientů s vysokým rizikem krvácivých komplikací. Teprve koncem 80. let v r. 1990 byla regionální citrátová antikoagulace užitá při CRRT - Mehta (46). Princip citrátové antikoagulace spočívá v tom, že antikoagulační působení je selektivně omezeno pouze a jen na mimotělní oběh a to tak, že je citrát dodáván do arteriální části mimotělního oběhu, ve kterém dochází k poklesu hladiny iCa^{++} a tedy k antikoagulaci. K zabránění systémové antikoagulace dochází substitucí kalcia do venózní (návratové) části mimotělního oběhu, tedy těsně před návratem do oběhu pacienta, a tím k normalizaci hladiny iCa^{++} . Tento způsob antikoagulace je vhodnou alternativou heparinu nebo LMWH tam, kde je nutné minimalizovat vysoké riziko krvácení (při nutnosti akutního chirurgického výkonu) a také v těch případech, kdy dojde k rozvoji HIT u pacientů na UFH. Citrát je v těle dále metabolizován játry přes Krebsův cyklus na bikarbonát, čímž dochází k alkalizaci a uvolňování předtím navázaného iCa^{++} . U pacientů s jaterním selháváním je metabolismus citrátu na bikarbonát omezen a může dojít k metabolické acidose se zvýrazněním tzv. „anion gap“ při kumulaci citrátu. Hovoříme o tzv. „toxicitě citrátu“, za kterou se považuje hladina citrátu nad 2,5 mmol/l nebo infuzní rychlost vyšší než 1,8 mmol/kg (48). Pak dochází k výraznému snížení hladiny iCa^{++} a je nutno kalcium proporcionálně více substituovat. Důležitý pro toxicitu citrátu je poměr celkového kalcia k hladině iCa^{++} . Pokud je tento poměr $\geq 2,5$, slouží jako nepřímý ukazatel citrátové toxicity. To je důležité zejména u dětí, u nichž dochází k daleko většímu zatížení citrátem, protože průtok citrátu se počítá a vztahuje k průtoku krve mimotělním oběhem (49), který je u dětí limitován menší velikostí CŽK. Největším rizikem toxicity jsou arytmie při poklesu hladiny iCa^{++} v systémovém

oběhu pod 0,8mmol/l (50). U dětí je iniciálně rychlost aplikace citrátu nastavena na 2% z BFR (51) a následně se jeho rychlost zvyšuje o 5-10ml/hodinu tak, aby hladina iCa^{++} v mimotělním oběhu (nikoliv v systému pacienta) byla pod 0,4mmol/l (52). K monitoraci účinku citrátu lze využít ACT (activated clotting time), ale díky lineární závislosti mezi iCa^{++} a ACT se v současnosti používá monitorace iCa^{++} v mimotělním oběhu i v systémovém oběhu pacienta. Hladina iCa^{++} v mimotělním oběhu se udržuje v rozmezí 0,25– 0,4 mmol/l (91,92). V systémovém oběhu je nutné udržovat hladinu iCa^{++} ve fyziologickém rozmezí (0,9 – 1,25mmol/l), abychom zachovali selektivní antikoagulaci. Iniciální rychlost substituce kalcia je asi 25 – 30% rychlosti průtoku citrátu a dále se pak zvyšuje o 2-5ml/h, abychom dosáhli fyziologického rozmezí iCa^{++} v oběhu pacienta.

Existují různé modifikace zapojení, i když se principiálně neliší. Jedná se zejména o složení substitučního roztoku a dialyzačního roztoku, kde většina autorů doporučuje roztok bez kalcia s nižším obsahem bikarbonátu. Důvod je ten, že pokud je kalcium dodáváno do mimotělního oběhu jako součást substitučního roztoku, je k dosažení požadované hladiny iCa^{++} v mimotělním oběhu pod 0,4mmol/l zapotřebí větší množství citrátu. S tím souvisí větší riziko toxicity citrátu a alkalizace. Proto je u citrátové antikoagulace doporučen substituční roztok s nižší nebo nulovou hladinou bikarbonátu. Ve srovnání s jinými antikoagulačními možnostmi je u citrátu uváděna lepší biokompatibilita (53,54). V r. 2004 vyšla první randomizovaná prospektivní studie na srovnání účinku nefrakcionovaného heparinu a citrátu u kriticky nemocných pacientů s ARS. Bylo testováno 23 pacientů s heparinem a 26 pacientů s citrátem (56). Medián přežití hemofiltru byl u citrátu 70hodin, u heparinu 40hodin. Navíc u heparinu byla větší potřeba transfuzí a vyšší riziko krvácivých komplikací než u citrátu. I přes omezení studie (malý vzorek pacientů, nejednalo o zaslepenou studii a byly vyloučeni pacienti s vysokým rizikem krvácení a jaterní cirhózou) lze dnes citrátovou antikoagulaci použít nejen při vyšším riziku krvácení. Některé studie při srovnání účinku heparinové antikoagulace (HACG) a citrátové antikoagulace (CACG) na délku životnosti okruhu CRRT u dospělých pacientů ukazují delší životnost u CACG (56,58), naopak některé neprokázaly rozdíl v délce účinku, ale pouze nižší riziko krvácení u CACG (57). Poslední metaanalýza na 488 pacientech však neprokázala rozdíl v životnosti EC, ale jen vyšší míru krvácení u HCAG při srovnání s CACG (58). Při regionální antikoagulaci citrátem je nezbytná pravidelná kontrola vnitřního prostředí, iontogramu včetně iCa^{++} , celkového kalcia a magnesia a laktátu. Je vhodné počítat poměr celkového a iCa^{++} , dle možností monitorovat hladinu citrátu (55). Vyšetření můžeme doplnit monitorací ACT. Citrátová antikoagulace je znázorněna na obrázku číslo 6.

Indikace:

Pacient s vysokým rizikem krvácení:

- aktivní krvácení, nedávné krvácení
- vysoké riziko krvácení: stav po operaci, trauma, hemoragická diatéza, stresový vřed
- Heparinem indukovaná trombocytopenie a tromboza (HIT)

Kontraindikace :

relativní KI - jaterní cirhoza , septický šok s multiorgánovým selháním

Výhody: Minimální nežádoucí účinky
Dlouhá životnost kapiláry
Selektivní, regionální účinek
Dobrá biokompatibilita

Nevýhody: Náročný na technické zázemí
Riziko metabolické alkalózy
Hypokalcémie
Relativní KI u hepatální insuficience (riziko metabolické acidózy)
Vyšší cena při srovnání s UFH

2. Cíl a design studie

Cílem dizertační práce bylo zjistit, zda existuje rozdíl v délce životnosti mimotělního okruhu, přežití a počet komplikací při použití heparinu a citrátu u kontinuální hemodialýzy u kriticky nemocných dětí. 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 citrátem (CACG) a heparinem (HACG) a četnost komplikací. Rovněž jsme sledovali počet transfuzí jak u citrátu, tak i ve skupině s heparinem. 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 CACG. Od roku 2006 byl na našem pracovišti vytvořen protokol s CACG u CVVHD – viz. tabulka č.3

Tabulka č. 3 Protokol připojení citrátu na CVVHD u dětí

Hmotnost	CŽK	BFR ml/min	4% Citrát ml/hod	10% CaCl ml/hod	Dialyzát ml/hod	Hemofiltr /m²
Nad 30kg	12Fr	100	160	10	2000	AV 1000S/1,8
15 - 25kg	8-12Fr	80	120	7	1500	AV600S/1,4
10 - 15kg	8Fr	60-70	95	5	1000	AV400S/0,75
3 - 10kg	6,5 - 8Fr	50-60	85	3,5 - 4	800	AV400S/0,75 Ultraflux AV ped./0,2
≤ 3kg	6,5Fr	≥ 40	70	3 - 3,5	600	Ultraflux AV ped./0,2

CŽK – centrální venózní katetr

BFR – rychlost průtoku krve (blood flow rate)

3. Soubor pacientů a metodika

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).

Všechny děti, které byly indikovány k zahájení CVVHD byly zařazeny do studie. Indikace k zahájení CVVHD byla při poklesu diurezy či poklesu glomerulární filtrace dle kritérií pro dětskou renální dysfunkci (82). CVVHD bylo indikováno také při převodnění(FO) nad 10% při neúspěchu diuretické terapie, při klinicky zjevných známkách hyperhydratace (otoky, posl. známky edému plic, hepatomegalie) (83). Indikací pro zahájení CVVHD byla rovněž přítomnost dialyzovatelných látek při intoxikaci. Všechny děti byly na umělé plicní ventilaci. Multiorganová dysfunkce (MODS) byla definována jako selhávání 3 a více orgánů dle definice pediatrické konference o sepsi (84).

Vylučovací kritéria: $INR \geq 1.5$, heparinem indukovaná trombocytopenie, pacienti s vysokým rizikem krvácení – posttraumatické krvácení (intracerebrální hematomy, hemothorax, hemoperitoneum). Pacienti s trombocytopenií pod $50 \times 10^9/L$.

Primární cíl :

Délka trvání fungování jednoho okruhu při CVVHD u dětí. Ukončení bylo hodnoceno jako hodnota transmembranozního tlaku (TMP) $\geq 250\text{mmHg}$. Maximální počet okruhů byl 2x HACG a 2x CACG, tedy maximálně 4okruhy u jednoho pacienta. Maximální délka trvání 1okruhu byla stanovena na 72h s ohledem na maximální dobu doporučenou výrobcem.

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 (1xHACG a 1xCACG), maximálně však 4 okruhy (2xHACG a 2xCACG). Celkem bylo srovnáváno 63 dětí, z toho u 8 dětí byly jen 2 okruhy(1xHACG,1xCACG) a u 55 dětí byly celkem 4 okruhy (2xHACG a 2xCACG). Celkem tedy vzniklo 118 párů HACG a CACG ke srovnání. Děti byly kontrolní skupinou sami pro sebe. Pro každý okruh byl zaznamenán počet transfuzí krve, předplnění okruhu transfuzí nebylo zahrnuto do kalkulace. Pro každý typ antikogulace byl počítán průměrný počet transfuzí na každý okruh CVVHD. Transfuze byla indikována při poklesu hladiny hemoglobinu na 70g/l během CVVHD. 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 12h). Po citrátu, kdy nedošlo k ovlivnění systémové koagulace, byl napojen další okruh s HACG ihned. V případě, kdy nenastala normalizace APTT do 12h po ukončení CVVHD s HACG a při nutnosti okamžitého zahájení CVVHD, byl aplikován Protamin sulfát k antagonizaci účinku heparinu v dávce 1mg/100IU UFH s následnou kontrolou APTT. Protamin sulfát byl podán u 6 dětí, z toho u jednoho dítěte bylo nutno podat Protamin 2x k normalizaci APTT. U pacientů byla kontrolována aktivita antitrombinu 2xdenně co 12h 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 250mmHg (po dobu 60minut).

Velikost použitých centrálních venozních katetrů (CŽK) je uvedena v tabulce č.3.

Nejmenší CŽK byl užit dvoucestný 6,5Fr. Byly užity polysulphonové hemofiltry (Ultraflux AV pediatric: 0,2 m² , plnicí objem 18 ml, AV400S: 0,75m² , 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 automaticky ke zohlednění aplikace citrátu i kalcia do celkové tekutinové bilance. Tento set má již výrobcem 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 venozní straně kalcium. U dětí pod 20 kg s tímto zapojením musela být zohledněna aplikace

citrátu i kalcia do nastavení celkové ultrafiltrace. Pro citrátovou antikoagulaci 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, Glukoza 1g/1L, 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, HCO 33,5 mmol, Glukoza 1g/1L, pH 7,2, Osmolarita 292-300 mosmol/l: počítaná

U všech dětí byl před zahájením CVVHD proveden proplach mimotělního oběhu heparinem (UFH) v dávce 10000IU/5l 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 (60-80sec). Medián dávky UFH byl 15 (9,6-23,3) IU/kg/h - tabulka č.4. Regionální citrátová ACG u dětí byla prováděna dle protokolu našeho pracoviště (tabulka č.3). Citrát byl užit ve formě 4% Trisodium citrátu = 136 mmol/l, kalcium jako CaCl₂ = 500 mmol/l. Průtok citrátu byl nastaven s ohledem na rychlost průtoku krve na 4 mmol/l krevního průtoku, kalcium bylo iniciálně nastaveno na 1,7mmol/l krevního průtoku . Roztok 4% citrátu a 10% kalcium chloratum byl dávkován pomocí infuze do mimotělního oběhu. 4%citrát i 10% kalcium chloratum byly titrovány společně tak, aby ionizované kalcium (iCa⁺⁺) v mimotělním oběhu bylo nižší než ≤ 0,3mmol/l a iCa⁺⁺ v krvi pacienta ve fyziologickém rozmezí 1,1 – 1,3mmol/l. Odběry byly provedeny 1h po zahájení, pak za 6h, 12h a při dosažení terapeutického cíle (APTT,iCa⁺⁺) pak byly prováděny co 12h.

4. Statistické zpracování

Ke statistické analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 22. Pro posouzení závislostí mezi mortalitou a kvantitativními parametry byl použit Mann-Whitney U test nebo Studentův dvouvýběrový test v závislosti na normalitě dat. V případě kvalitativních parametrů byl použit chí-kvadrát test, resp. Fisherův přesný test. Pro posouzení závislostí mezi životností okruhu a kvantitativními parametry byla použita Spearmanova korelační analýza. Délka životnosti okruhu s použitím Heparinu a Citrátu byla porovnána pomocí Wilcoxonova párového testu. Pro konstrukci křivek přežívání cyklu s Heparinem a Citrátem byla použita Kaplan-Meierova analýza. V případě mnohonásobného porovnávání byla provedena Bonferroniho korekce signifikance. Normalita dat byla ověřena pomocí Shapiro-Wilk testu. Všechny testy byly provedeny na hladině významnosti 0,05.

5. Výsledky

Od ledna 2009 do června 2014 bylo indikováno na jednotce intenzivní péče Dětské kliniky Fakultní nemocnice v Ostravě celkem 79 dětí k zahájení CVVHD. Do studie nebylo zařazeno 8 dětí, z toho 1 dítě pro hepatální dysfunkci, 2 děti pro trvajících INR ≥ 1.5 a 5 dětí pro polytrauma. U těchto dětí byla prováděna antikoagulace v průběhu CRRT pomocí CACG a prostacyklinu. Do studie tedy bylo iniciálně zařazeno 71 dětí, z toho v dalším průběhu bylo vyřazeno 8 dětí z důvodů nutnosti předčasného ukončení CVVHD: 3x pro nutnost CT vyšetření, 3x pro nutnost chirurgické intervence, 2 děti pro krvácivé komplikace byly převedeny z HACG jen na CACG. Ve sledovaném období jsme provedli CVVHD u 63 dětí 34 chlapců (54%) a 29 děvčat (46%), průměrný věk byl $89,24 \pm 62,90$ měsíců. Průměrná hmotnost byla $30,37 \pm 20,62$ kg; 4 děti měly hmotnost pod 5kg (6,3%). Celková délka CVVHD byla 9381h, maximální délka 1okruhu u HACG byla 56hodin, u CACG 72hodin. Ze 118 srovnávaných okruhů, dosáhlo 5 okruhů maximálního času 72 h (CACG), 113 okruhů bylo ukončeno dříve než za 72 h. Medián trvání životnosti EC byl u HACG signifikantně nižší (36,0h (95%CI: 35,4 -36,6)) než u CACG (41,0h (95%CI: 37,6 -44,4)), $p < 0,0001$. Medián přežití při srovnání HACG a CACG je zobrazen na Kaplan-Meierově křivce – tabulka č. 6. CVVHD bylo indikováno pro oligurii a FO nad 10% u 38 dětí (60,3%), pro vzestup kreatininu 21 dětí (33,3%), pro intoxikaci celkem 4 děti (6,4%). Rychlost průtoku krve byla 1,4 – 12,5ml/kg v rozsahu od 40ml/min do 120ml/min. Dialyzační dávka nebyla statisticky významně rozdílná u CACG (60,34 ml/kg/h) při srovnání s HACG (53,57 ml/kg/h; $p = 1,28$). Před začátkem CVVHD bylo 27 dětí na vazopresorické podpoře a hypotenze byla pozorována u 18 dětí (28,57%) během prvních 10 minut po napojení CVVHD. Medián skórovacího systému PRISM III byl 19 (13 - 46). Ve sledovaném souboru mělo MODS 23 dětí (36,5%). Při propuštění z našeho oddělení byla mortalita dětí v souboru 33,33%, vyšší mortalita 75% byla zaznamenána u 4 dětí pod 5kg hmotnosti. Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a věkem ($p = 0,770$), pohlavím ($p = 0,473$), hmotností ($p = 0,625$), velikostí CŽK ($p = 0,528$), 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 ($p < 0,0001$), byla pozorována vyšší hodnota pH, HCO₃ a base excess (BE) u citrátu při srovnání s heparinem. Metabolická alkalóza byla pozorována u 8 dětí

(11,11%) jen u CACG. Metabolická acidóza nebyla pozorována vůbec. V pozorovaném souboru nebyly pozorovány známky citrátové toxicity (nízké iCa^{++} , metabolická acidóza a vysoký anion gap). Nejvyšší hodnota indexu celkového kalcia/ionizovanému kalcium byla 2,39 (za citrátovou toxicitu je považována hodnota $\geq 2,5$). Počet transfuzí (počet jednotek ery masy podaných v průběhu jednoho okruhu CVVHD) byl statisticky významně nižší u citrátu 0.17 (0.0–1.0) při srovnání s heparinem 0.36 (0.0–2.0; $p = 0.002$) – tabulka č. 10. Celkem 2dětí měly před zahájením CVVHD chronickou renální insuficienci. Z toho jedno dítě zůstalo po CVVHD na chronické dialýze.

Tabulka č. 4 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 (2týdny – 204měs)	84,0 (2týdny – 204měs)	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
CŽK: 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(umol/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

CŽK – centrální venozní katetr, 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 naJIP x 100

PRISM III –prognostické skóre (pediatric risk of mortality)

MODS- syndrom multiorgánové dysfunkce (multiorgan dysfunction syndrome)

Tabulka č. 5 Jednotlivé parametry při CVVHD

Celk. délka CVVHD (hod.)	9381
Celk. 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 venovenozní hemodialýza

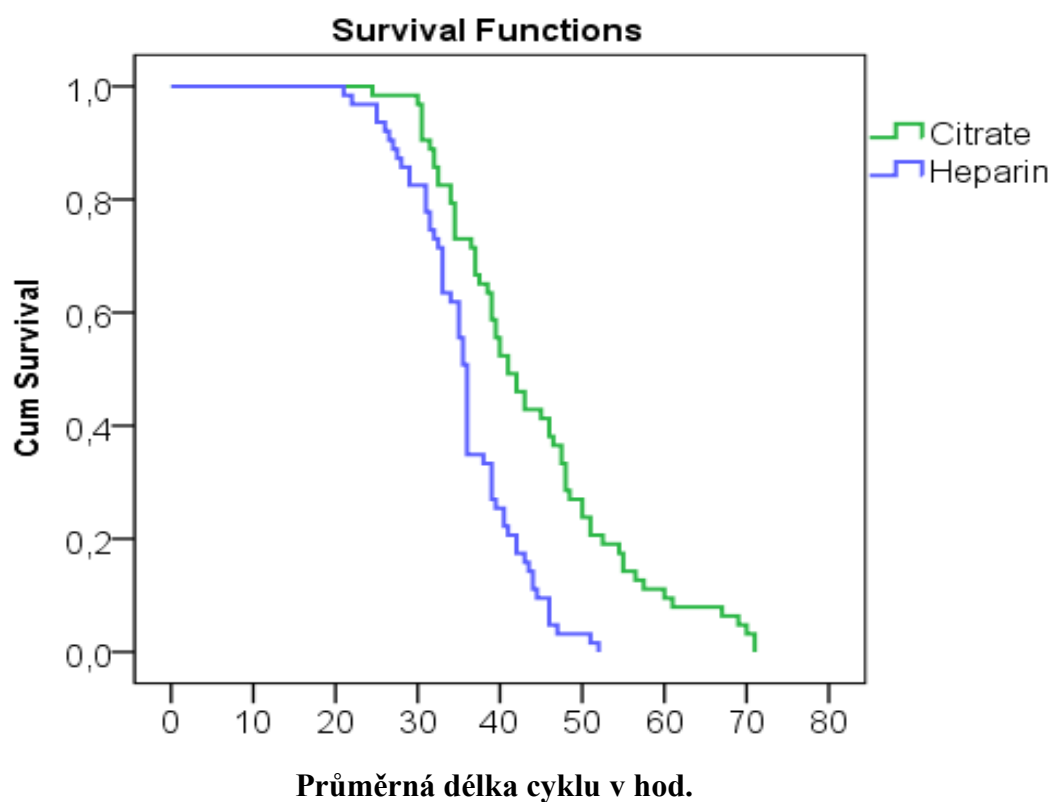
Tabulka č. 6 Kaplan-Meierova křivka přežití - porovnání průměru délky cyklů mezi Heparinem a Citrátem

Mean – průměr hodnot, Median – medián hodnot, Std. Error – střední chyba průměru, confidence interval – interval spolehlivosti, estimate – odhad, lower bound – dolní mez, upper bound – horní mez

Means and Medians for Survival Time								
Hep_Cit	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Citrate průměr	43,9	1,4	41,1	46,7	41,0	1,7	37,6	44,4
Heparin průměr	35,8	,8	34,2	37,5	36,0	,3	35,4	36,6

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Cumulative survival – souhrnné přežití, survival functions – funkce přežití



Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a pohlavím ($p=0,473$)

Survive – přežití, 1 - ano, 0 - ne, Gender - pohlaví, F – žena, M – muž, count – počet, total – celkový počet

Crosstabulation

			Gender		Total
			F	M	
Survive (Yes=1, No=0)	0	Count	8	13	21
		%	38,1%	61,9%	100,0%
	1	Count	20	22	42
		%	47,6%	52,4%	100,0%
Total		Count	28	35	63
		%	44,4%	55,6%	100,0%

Výsledky chi-kvadrát testu

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,514	1	,473
N of Valid Cases	63		

Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a umístěním CŽK ($p = 0,528$)

*Survive – přežití, 1 - ano, 0 – ne, CVC – CŽK, VJI – v.jugularis interna, SC – v. subclavia
VF – v. femoralis, count – počet, total – celkový počet*

Crosstab

		CVC (VJI =1,SC =2,VF = 3)			Total	
		1	2	3		
Survive Yes=1,No=0	0	Count	12	5	4	21
		%	57,1%	23,8%	19,0%	100,0%
1		Count	29	9	4	42
		%	69,0%	21,4%	9,5%	100,0%
Total		Count	41	14	8	63
		%	65,1%	22,2%	12,7%	100,0%

Výsledky Fisherova přesného testu

Fisher's Exact Test

	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	1,477	,528
N of Valid Cases	63	

Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a stupněm převodněním (FO) nad 10% ($p = 0,099$)

Survive – přežití, 1 - ano, 0 – ne, FO – stupeň převodnění nad 10%, 1 – ano, 0 – ne, count – počet, total – celkový počet

Crosstab

		FO nad 10% (YES=1, NO =0)		Total	
		0	1		
Survive Yes=1, No=0	0	Count	5	16	21
		%	23,8%	76,2%	100,0%
	1	Count	19	23	42
		%	45,2%	54,8%	100,0%
Total		Count	24	39	63
		%	38,1%	61,9%	100,0%

Výsledky chi-kvadrát testu

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,726	1	,099
N of Valid Cases	63		

Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a hladinou kreatininu ($p = 0,672$) a urey ($p = 0,678$) a rychlostí průtoku krve ($p = 0,482$)

Výsledky Mann-Whitney U testu

QB – rychlost průtoku krve , creat – kreatinin, BUN – urea , variable – proměnné, survive – přežití, 1 – ano, 0 - ne

Test Statistics^a

	QB (ml/min)	Creat (mg/dl)	BUN (mg/dl)
Mann-Whitney U	393,500	412,000	412,500
Z	-,703	-,423	-,416
Asymp. Sig. (2-tailed)	,482	,672	,678

a. Grouping Variable: Survive (Yes = 1
No = 0)

Byla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a PRISM III ($p < 0,0001$)

*PRISM III - prognostické skóre (pediatric risk of mortality), survive – přežití,
1 – ano, 0 – ne, N – počet, minimum – nejnižší hodnota, maximum – nejvyšší hodnota,
Median – medián hodnot, mean – průměr hodnot, std. deviation – standartní odchylka*

PRISM III (0-74)

Survive (Yes = 1 No = 0)	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Deviation
0	21	16	46	24,0	25,5	7,2
1	42	13	26	16,0	17,5	3,5

Výsledky Mann-Whitney U testu

Test Statistics^a

	PRISM III (0-74)
Mann-Whitney U	109,500
Z	-4,853
Asymp. Sig. (2-tailed)	< 0,0001

a. Grouping Variable: Survive (Yes = 1
No = 0)

Byla prokázána závislost mezi mortalitou a syndromem multiorgánové dysfunkce ($p < 0,0001$).

MODS – multiorgánová dysfunkce ≥ 3 orgánů, ano -1, ne – 0, survival – přežití, count – počet, total – celkový počet

Crosstab

		MODS nad 3org. (Yes = 1, No = 0)		Total	
		0	1		
Survive Yes=1, No=0	0	Count	3	18	21
		%	14,3%	85,7%	100,0%
	1	Count	37	5	42
		%	88,1%	11,9%	100,0%
Total		Count	40	23	63
		%	63,5%	36,5%	100,0%

Výsledky chí-kvadrát testu

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	32,904	1	< 0,0001
N of Valid Cases	63		

Při srovnání odběrů 12h 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 – viz. tabulka č. 7.

Tabulka č. 7 Parametry 12hodin 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
HCO₃ (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)

Iontové dysbalance během CVVHD byly kategorizovány takto:

Hypokalcémie (ionizované kalcium $iCa^{++} < 0,9\text{mmol/l}$), hyperkalcémie ($iCa^{++} > 1,25\text{mmol/l}$) hyponatrémie ($Na < 130\text{mmol/l}$), hypernatrémie ($Na > 145\text{mmol/l}$), 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 č.8.

Tabulka č. 8 Iontové a metabolické dysbalance

	CACG (%)	HACG (%)
HypoCa: $iCa < 0,9\text{mmol/l}$	4/59(6,78)	0(0)
HyperCa: $iCa > 1,25\text{mmol/l}$	2/59(3,4)	0(0)
HypoNa: $Na < 130\text{mmol/l}$	0(0)	0(0)
HyperNa: $Na > 145\text{mmol/l}$	4/59(6,77)	1/59(1,7%)
HypoMg: $Mg < 0,70\text{mmol/l}$	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)

CACG - citrátová antikoagulace, HACG - heparinová antikoagulace, HypoCa – hypokalcémie, HyperCa – hyperkalcémie, HypoNa – hyponatrémie, Hyper Na – hypernatrémie, HypoMg - hypomagnezémie

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 47,8 % (tabulka č. 9).

Tabulka č. 9 Příčiny ukončení CVVHD

	Počet (%) Celkem = 113
Obnovení diurezy	38(33,6)
Alarmy	12 (10,6)
Srážení: TMP \geq 250mmHg	54 (47,8)
CŽK	2 (1,76)
Úmrtí	1 (0,88)
CT/Chirurgic.výkon	6 (5,3)

TMP – transmembranozní tlak

118 okruhu celkem, 5 okruhů dosáhlo maximum 72h délky trvání; 113 okruhů bylo ukončeno do 72 h;

Počet transfuzí (počet jednotek ery masy podaných v průběhu jednoho okruhu CVVHD) byl statisticky významně nižší u citrátu 0.17 (0.0–1.0) při srovnání s heparinem 0.36 (0.0–2.0; $p=0.002$) – tabulka č. 10.

Tabulka č. 10 Počet transfuzí v průběhu CVVHD

	Heparin (<i>n=118</i>)	Citrát (<i>n=118</i>)	p
Počet pacientů s transfuzí	36 (30,5%)	20 (16,96%)	0,021
Počet pacientů s transfuzí po sražení okruhu	14 (11,86%)	4 (3,38%)	0,025
Počet transfuzních jednotek během 1 cyklu CVVHD, median (min - max)	0.36 (0.0–2.0)	0.17 (0.0–1.0)	0,003

6. Diskuze

Za posledních 20let se staly CRRT u kriticky nemocných dětí s akutní renální dysfunkcí běžnou součástí podpurné 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 omezení rychlosti průtoku krve při menším průměru CŽK. 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 (57,71). 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) (72). Potřeba náhrady funkce ledvin je uváděna u dětí na JIP/ARK od 1% v USA a Kanadě, v Evropských zemích je to 5% (79). Jednotlivá centra v USA udávají potřebu CRRT u dětí do 15-20 výkonů za rok (80). Poslední studie z Dánska uvádí 36 dětí na CRRT za období 13 let z jednoho centra (77). 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 u dvou skupin dětí 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. Některé retrospektivní kazuistiky u dětí (74,75) a také kazuistiky u dospělých popisují delší přežití okruhu u CACG při srovnání s HACG u CRRT (55, 57). Poslední metaanalýza však rozdíl v době přežití při srovnání CACG a HACG (59) neukázala.

Naše studie je dle našich znalostí druhou studií u dětí, která prospektivně srovnává účinek citrátu a heparinu u kriticky nemocných dětí při CRRT. Na rozdíl od jiné prospektivní observační multicentrické studie u dětí, která nenašla rozdíl mezi CACG a HACG při CRRT u dětí (73), jsme v naší studii pozorovali, že v průběhu CVVHD u dětí je statisticky významně delší přežití okruhu s CACG při srovnání s HACG. V klinické praxi je efekt antikoagulace vyjádřen nejčastěji přežitím mimotělního okruhu. Přežití mimotělního okruhu je v několika studiích definováno jako transmembránový tlak vyšší než 200 mmHg (57) nebo 300 mmHg (55). V naší studii jsme za přežití mimotělního okruhu arbitrážně zvolili $TMP \geq 250$ mmHg

trvající po dobu 60 minut. Dle našich vlastních zkušeností, $TMP \geq 250$ mmHg trvajících déle než 60 minut vede k častým a opakujícím se alarmům a následně dochází k výrazné redukci ultrafiltrace. Tato arbitrážně stanovená hodnota TMP však může vést k předčasnému ukončení při srovnání s jinými studii. Na našem oddělení používáme v rámci standardního protokolu při iniciálním předplnění okruhu CRRT proplach fyziologickým roztokem s heparinem bez ohledu na typ následné antikoagulace. Jen pacienti s vysokým rizikem krvácení nebo s heparinem indukovanou trombocytopenií jsou proplachováni bez heparinu. Doporučení pro předplňování mimotělního okruhu není dostatečně prostudováno. Dle dostupných zdrojů jsme našli jedinou malou prospektivní randomizovanou cross-over studii, kde je prokázána nižší trombogenicita při předplnění okruhu heparinem při srovnání předplnění bez heparinu, avšak nejsou uvedeny rozdíly v délce přežití EC (82). Můžeme spekulovat, že předplnění okruhu CVVHD heparinem mohlo přispět k mírnému prodloužení životnosti okruhů s CACG, kdy v některých studiích s citrátem je uvedeno předplnění pouze čistým fyziologickým roztokem.

Děti v našem souboru byly těžce nemocné - medián prediktivního skóre PRISM III byl 19 (13 - 46). Mortalita dětí v našem souboru byla 33,33%, vyšší mortalita 75% byla zaznamenána u menších dětí pod 5kg hmotnosti, což odpovídá mortalitě jiných studií u dětí s CRRT (71,77). Na rozdíl od ostatních studií jsme v naší práci zjistili, že stupeň převodnění nad 10% nekoreluje statisticky významně s mortalitou. To může být způsobeno naší agresivní strategií ultrafiltrace během prvních 24 hod CRRT (rychlost ultrafiltrace 4 – 5 ml/kg/hod). V dalším průběhu pak byla rychlost ultrafiltrace upravena dle individuální hemodynamické tolerance (1 – 2ml/kg/hod). Podobně jako u některých studií u dospělých jsme pozorovali i v naší studii, že u citrátu jsou nižší nároky na počet transfuzí při srovnání s heparinem (55, 57).

Citrátová antikoagulace u CRRT je proveditelná i u menších dětí a novorozenců (75), avšak je zde větší riziko metabolických komplikací při srovnání s dospělými pacienty (76). 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% (78). Všechny děti v naší studii byly na umělé plicní ventilaci a pravidelně byla kontrolována a udržována normokapnie. 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 – 0,4mmol/l. U nejmenších dětí pod 5 kg je vyšší riziko MAK s ohledem na vyšší dávku citrátu/kg hmotnosti (76). To lze řešit redukcí obsahu bikarbonátu v dialyzačním roztoku a rovněž i zvýšením dialyzační dávky v ml/kg/h. V našem citrátovém protokolu pro CVVHD byla nejnižší rychlost dialyzátu limitována nejnižší rychlostí přístroje Multifiltrate, což odpovídá u dětí s hmotností pod 3kg dávce 200 ml/kg. Největší riziko při vyšší dialyzační dávce spatřujeme ve zvýšené clearance a poddávkování antibiotik a léků. Metabolická acidóza (MAC) nebyla pozorována vůbec, což by bylo možné vysvětlit vyloučením pacientů s jaterní dysfunkcí, u kterých nedochází k přeměně citrátu na bikarbonát a v těle dochází k hromadění citrátu a tedy zvyšování MAC. Nicméně do naší studie nebyl zařazen pouze jeden pacient pro hepatální dysfunkci a to pravděpodobně ovlivnilo výsledek jen minimálně. Citrát vytváří vazbou s kalcium tzv. citrát-kalcium komplex, který je difuzí odstraňován do dialyzačního roztoku. V naší studii byla dialyzační dávka na kg hmotnosti významně vyšší při srovnání s jinými studii a to mohlo vést k vyšší clearance citrátu [1,56] a mohlo by to vysvětlit absenci MAC. Ve vzorcích odebraných 12 hod po začátku CVVHD je patrná mírná tendence k alkalóze. To může být částečně vysvětleno nižší hodnotou cílového iCa^{++} (0,25 – 0,3) v mimotělním okruhu při srovnání s jinými studii a tím i vyšší dávkou citrátu.

V naší studii byla pozorována hypokalcémie u CACG 2x při zahájení, u HACG nebyla zaznamenána vůbec. Byla velmi snadno vyřešena navýšením substituce kalcia.

Hyperkalcémie byla u CACG zjištěna 2x v odstupu 12h po zahájení. 1x stačila jen redukce substituce kalcia, 1x došlo k podání dialyzačního roztoku s kalcium. 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 12hodinách celkem u 5dětí, z toho 4xCACG a 1x HACG. Stav byl vyřešen zvýšením dialyzační dávky a ředěním všech léků do 5% glukózy místo do fyziologického roztoku. Hyponatrémie nebyla zaznamenána vůbec.

Hypomagnezémie byla zaznamenána 1x ve skupině 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 2x denně a upravovali dávku dle hladin. V naší studii jsme prokázali statisticky významnou závislost mezi zkracující se životností mimotělního okruhu a nižším věkem, nižší hmotností a nižším průtokem krve. U dětí jsme

často limitovaní velikostí CŽK 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 venozním konci kapiláry krev koncentrovanější s vyšším rizikem hyperkoagulace a zneprůchodnění filtru. Míru zakoncentrování krve na venozním 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 CŽK. Čím vyšší FF, tím vyšší hematokrit a tím vyšší riziko srážení na konci kapiláry (16). U dětí se díky menším CŽK a tím i nižším průtoku krve 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. Proto je výhodou použití difuze u citrátové antikoagulace, kde je FF významně nižší než u konvekce. Nevýhodou při difuzi je nižší odstraňování molekulárních látek střední velikosti zejména při sepsi. Doposud však nebyla spolehlivě prokázána nižší mortalita u konvekce při srovnání s difuzí.

7. Závěr

V naší prospektivní studii jsme zjistili, že při srovnání mezi heparinovou a citrátovou antikoagulací u kriticky nemocných dětí na kontinuální venovenozní hemodialýze, má citrát statisticky delší životnost mimotělního okruhu než heparin. Ve skupině s citrátovou antikoagulací byl celkem 5x zaznamenán maximální čas 72 hodin u jednoho okruhu, zatímco nejdelší čas ve skupině s heparinovou antikoagulací byl 56 hodin. Zjistili jsme také statisticky významnou závislost mezi zkracováním životnosti mimotělního okruhu a klesajícím věkem, nižší hmotností a pomalejším průtokem krve. Počet transfuzí krve v průběhu citrátové antikoagulace byl signifikantně nižší při srovnání s heparinem. Závěrem je třeba uvést, že citrátová antikoagulace u kontinuální venovenozní hemodialýzy je snadno a bezpečně proveditelná i u nejmenších dětí. Citrátová antikoagulace i u těch nejmenších dětí je dle našeho protokolu zatížena jen minimem metabolických komplikací, které jsou snadno řešitelné. Citrátová antikoagulace umožňuje v současnosti provádět dlouhodobě CRRT i u těch nejmenších dětí a novorozenců s minimálním rizikem krevních ztrát a podstatně déle než tomu bylo doposud. To nyní umožňuje bezpečně zvládnout tuto důležitou součást péče o

kriticky nemocné děti a nabízí tak šanci pro zvládnutí multiorgánového selhání s akutním postižením ledvin i u novorozenců.

8. Souhrn

V naší prospektivní studii jsme prokázali, že při srovnání mezi heparinovou a citrátovou antikoagulací u kriticky nemocných dětí na kontinuální venovenozní hemodialýze, má citrát statisticky delší životnost mimotělního okruhu než heparin. Byla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a prognostickým skóre PRISM III a také mezi mortalitou a syndromem multiorgánové dysfunkce. V naší studii jsme prokázali statisticky významnou závislost mezi zkrácením životnosti mimotělního oběhu, klesajícím věkem, nižší hmotností a pomalejším průtokem krve. Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi mortalitou a věkem, pohlavím, hmotností, velikostí centrálního žilního katetru, hladinou kreatininu a urey. Počet transfuzí v průběhu citrátové antikoagulace byl statisticky významně nižší při srovnání s heparinem, což odpovídá i zjištění ostatních studií. Zaznamenali jsme jen minimální počet metabolických a iontových dysbalancí, které byly velmi snadno řešitelné úpravou nastavených parametrů.

9. Summary

In our prospective study, we showed that when compared to heparin and citrate anticoagulation in critically ill children on continuous veno-venous hemodialysis citrate has a statistically longer circuit lifespan than heparin. It was demonstrated significant correlation between mortality and prognostic PRISM III score and also between mortality and multiple organ dysfunction syndrome. In our study we did not find a statistically significant relationship between shortening the circuit lifespan, decreasing age, lower weight and slower blood flow rate. Significant correlation between mortality and age, sex, weight, size, central venous catheter , serum creatinine and blood urea nitrogen has not been demonstrated. Number of transfusions during citrate anticoagulation was significantly lower when compared with heparin, which corresponds to the findings of other studies. We noticed only a minimal number of metabolic and ionic imbalances that were easily resolved by adjusting the settings.

10. Anotace

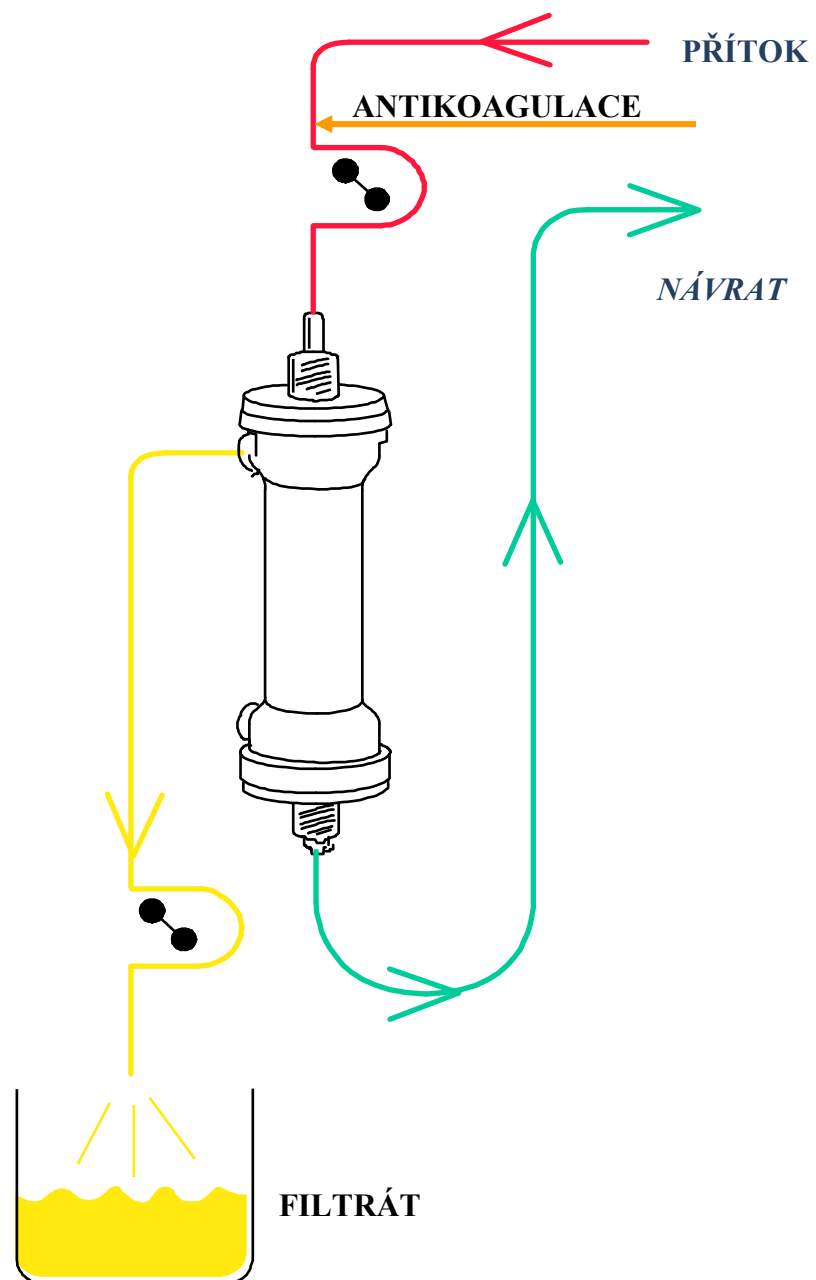
DIZERTAČNÍ PRÁCE

- Název práce: Srovnání antikoagulace pomocí heparinu a citrátu u kontinuální venovenozní hemodialýzy u kriticky nemocných dětí
- Title: Comparison of citrate and heparin effects on continuous venovenous hemodialysis in critically ill children
- Autor: MUDr. Tomáš Zaoral
- Vedoucí práce: doc. MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D.
- Institute: Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Olomouc
- Počet stran: 76
- Počet příloh: 16
- Rok obhajoby: 2016
- Klíčová slova: kontinuální venovenozní hemodialýza, heparin, citrát, děti
- Key words: continuous venovenous hemodialysis, heparin, citrate , children

11. Obrazové přílohy

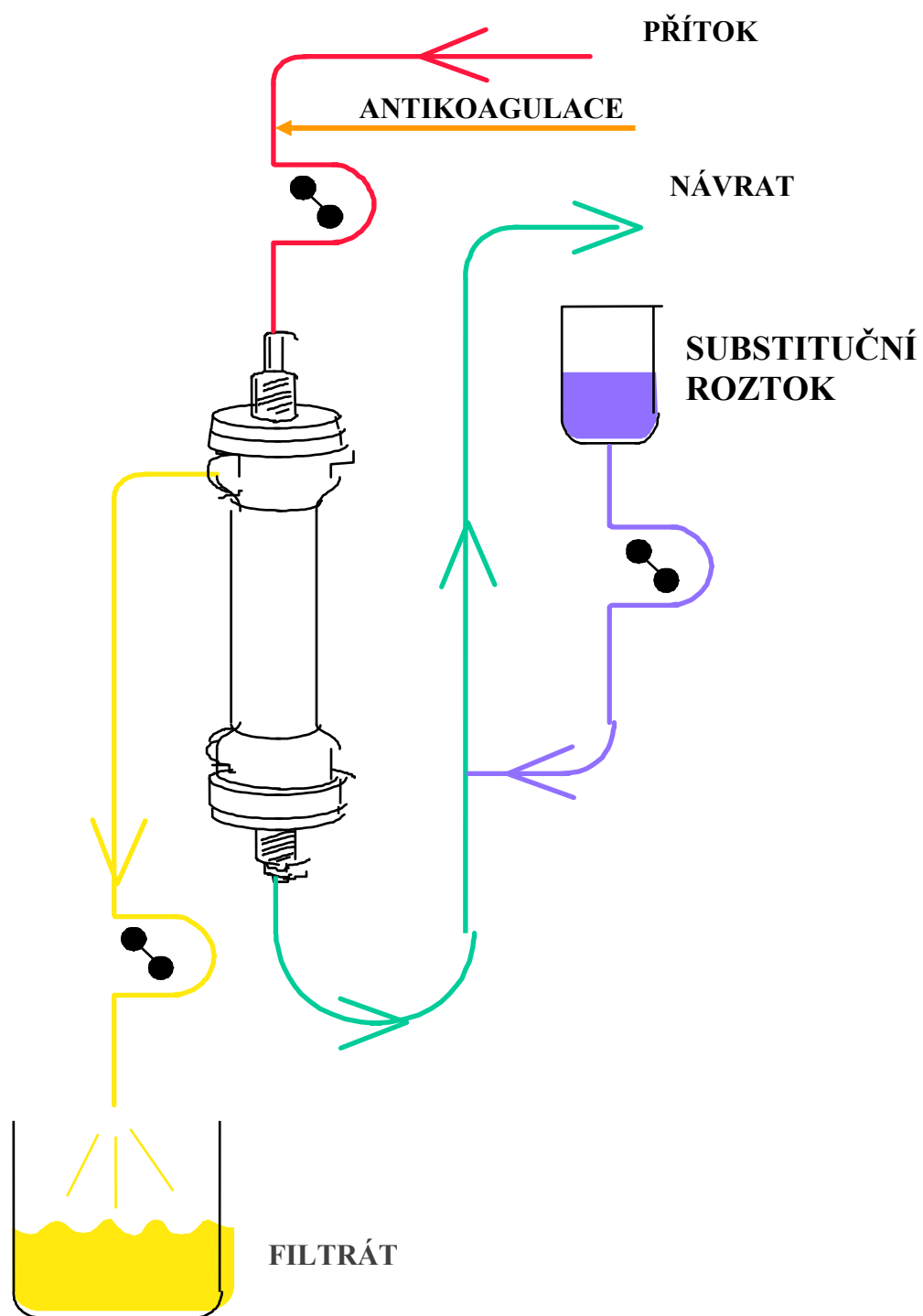
Obrázek č. 1

Pomalá kontinuální ultrafiltrace (slow continuous ultrafiltration- SCUF)



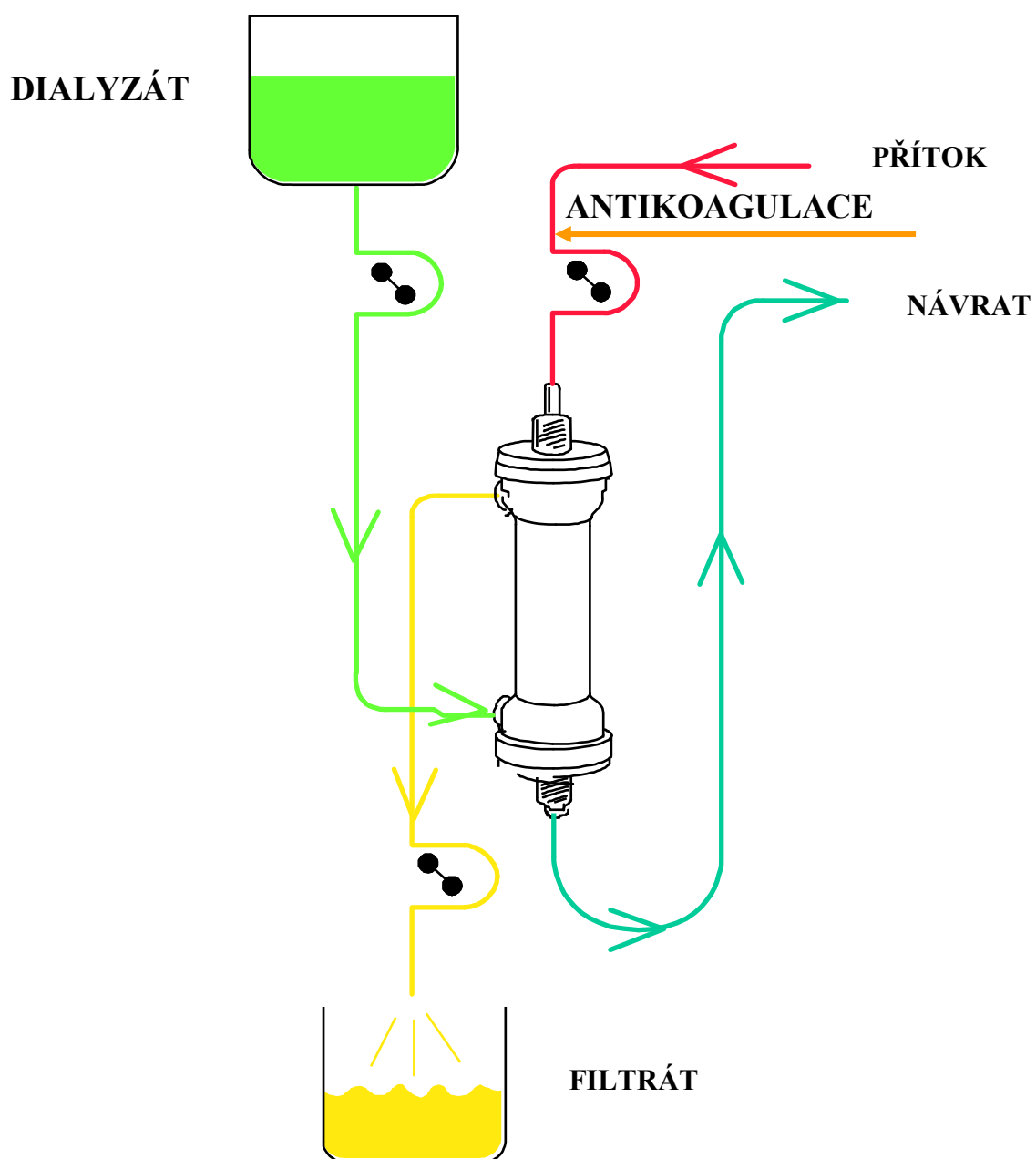
Obrázek č. 2

Kontinuální (arterio)venózní hemofiltrace [C(A)VVH]



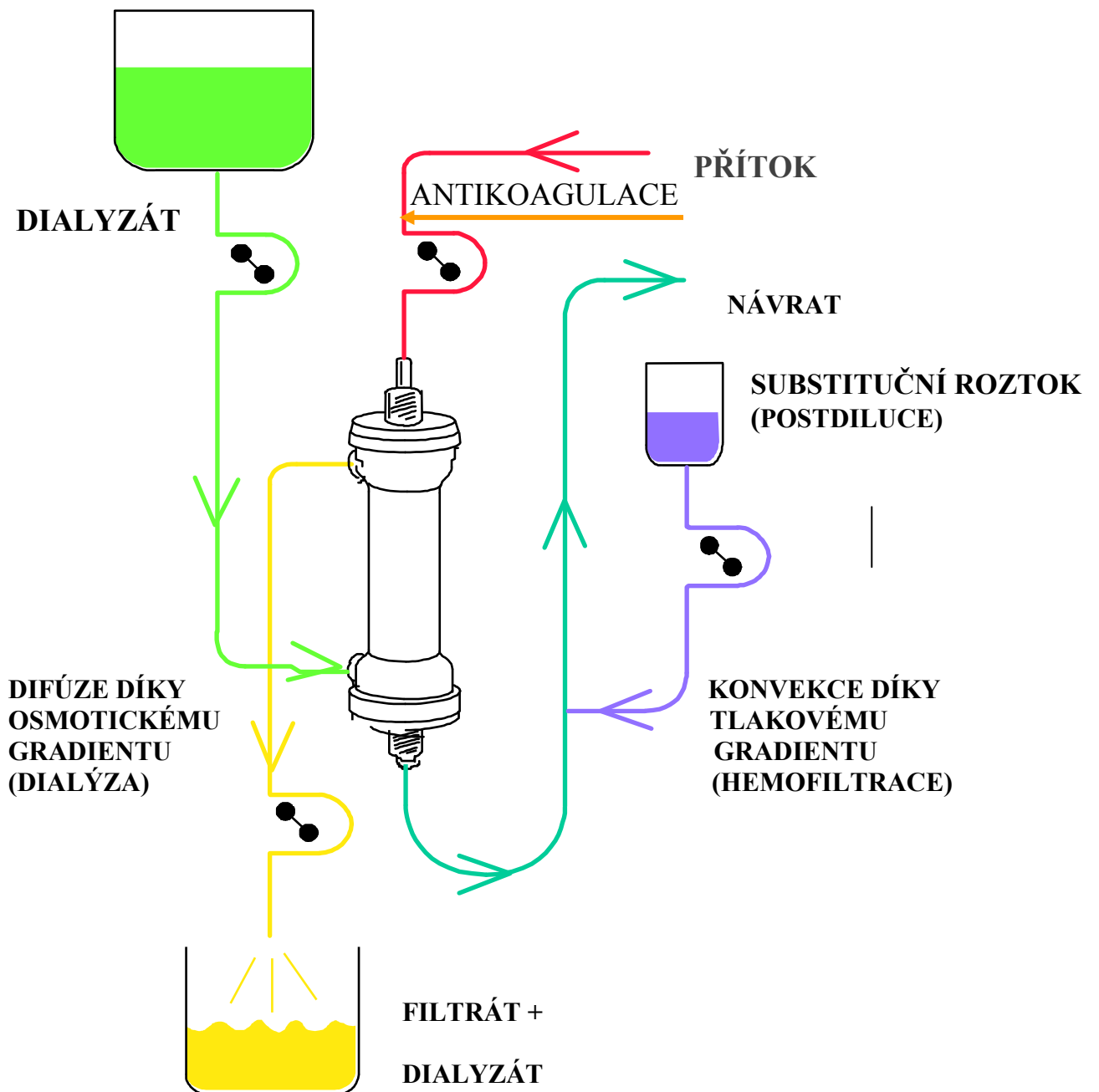
Obrázek č. 3

Kontinuální (arterio)venózní hemodialýza [C(A)VVHD]



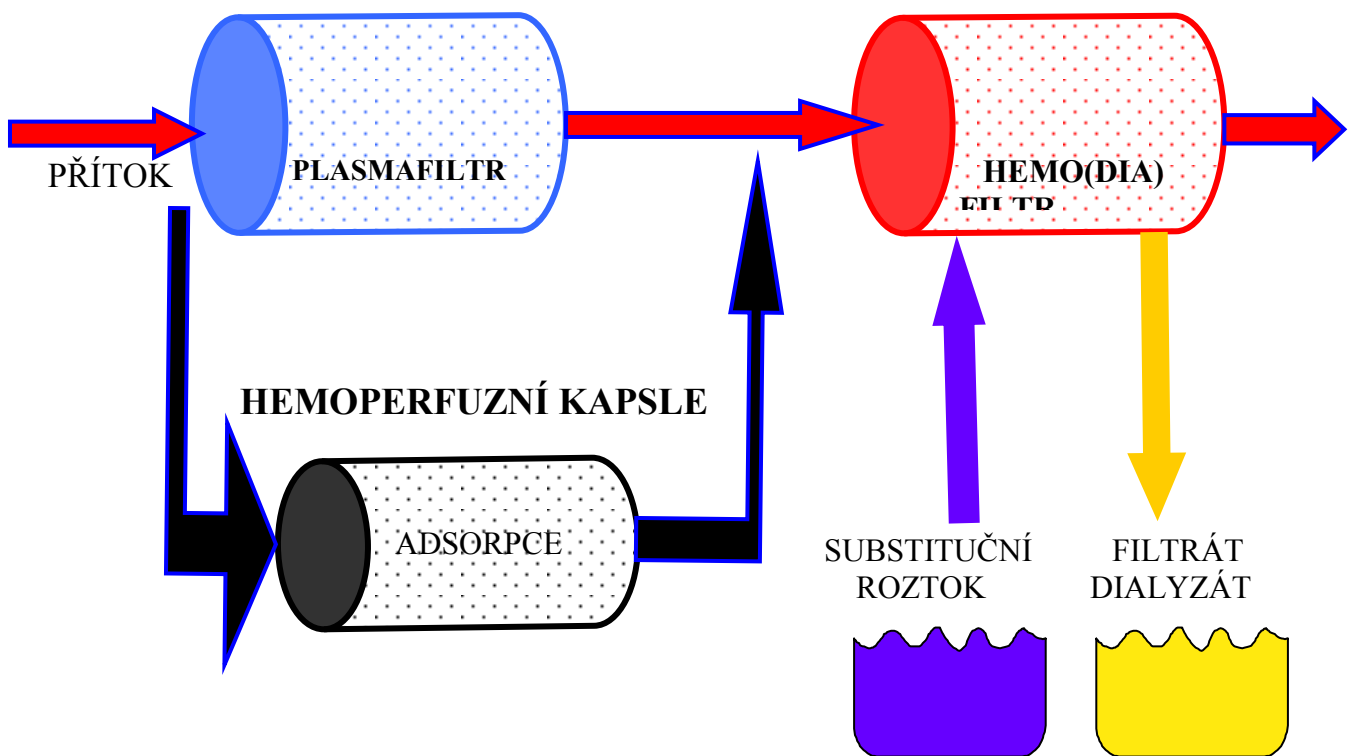
Obrázek č. 4

Kontinuální (arterio)venózní hemodiafiltrace (CAVHDF-CVVHDF)



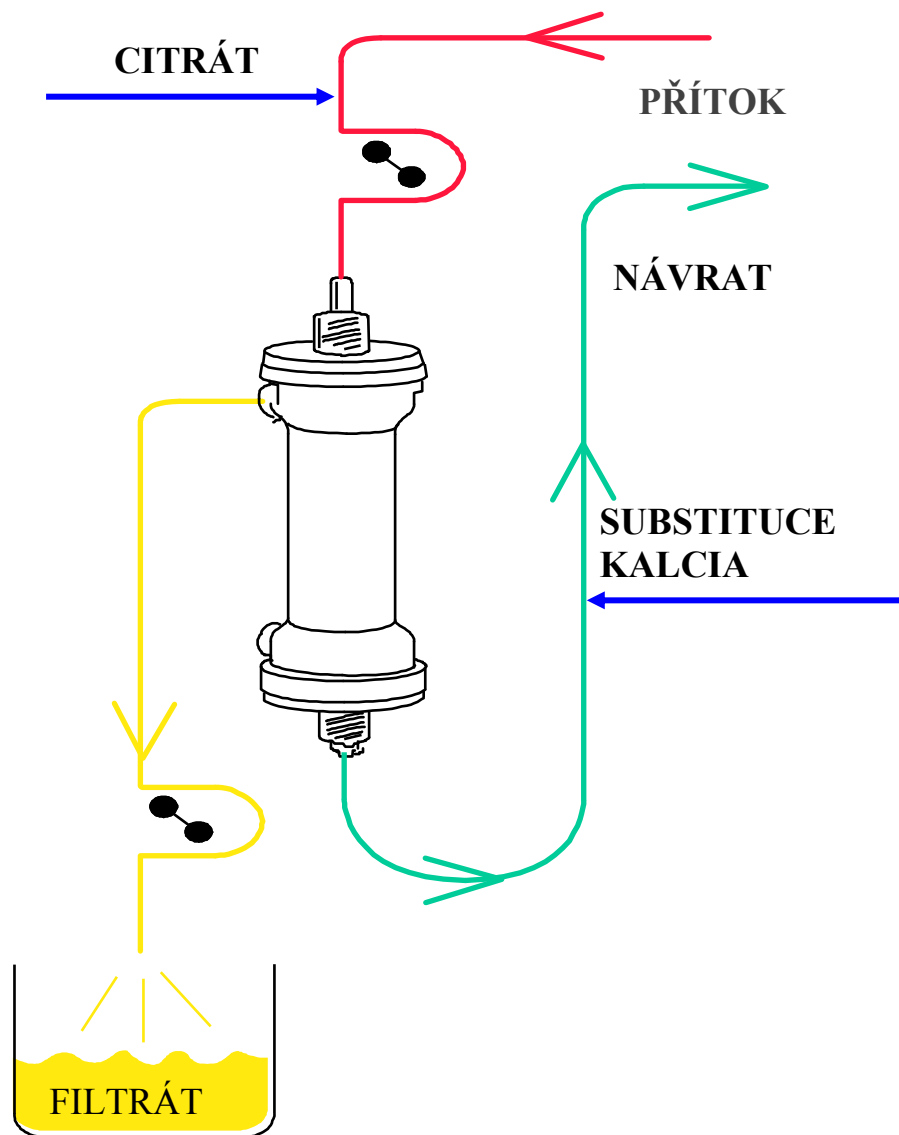
Obrázek č. 5

Kontinuální plazma-adsorbce (CPFA – kombinace metod)



Obrázek č. 6

Citrátová antikoagulace



12. Literatura

1. Henderson LW, Besarab A et al. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Trans Amer Soc Artif Organs* 1967, 13; 216
2. Kramer P, Wigger W et al. Arteriovenous hemofiltration : a new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics 1977, *Klin Wochenschrift* 55; 1121-1122
3. Lieberman KV, Nardi L, Bosch JP. Treatment of acute renal failure in an infant using continuous arterio-venous hemofiltration. *Journal of Pediatrics* 1985, 106; 646 – 649
4. Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, La Greca G. Treatment of acute renal failure in the newborn by continuous arteriovenous hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985, 41; 634 – 638
5. Leone MR, Jenkins RD, Golper TA, Alexander SR. Early experience with continuous arteriovenous hemofiltration in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med* 1986, Dec 14(12); 1058-63
6. Zobel G, Ring E et al. Five years experience with continuous extracorporeal renal support in paediatric intensive care. *Intensive Care Medicine* 1991, 17 ; 315-319
7. Bunchman TE, Donckerwolcke RA. Continuous arterial-venous diahemofiltration and continuous veno-venous diahemofiltration in infants and children. *Pediatr Nephrol.* 1994, Feb 8(1); 196-102
8. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013, Sep 39(9); 1535-46

9. Trautner H, Greim CA, Arzet H. Ultraschallgesteuerte zentralvenöse Punktion bei neuropädiatrischen Patienten unter Vermeidung von potentiell hirndrucksteigernden Maßnahmen. *Der Anaesthesist* 2003, Springer-Verlag, 52, 2; 115 - 119

10. Goetz AM(1), Wagener MM, Miller JM et al. Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998, Nov 19(11); 842-5

11. Hackbarth R, Bunchman TE, Chua AN, Goldstein SL et al. The effect of vascular access location and size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy: a report from the PPCRRT registry. *Int J Artif Organs* 2007, 30; 1116-1121

12. Nakae H, Motoyama S et al. The effective removal of proinflammatory cytokines by continuous hemofiltration with a polymethylacrylate membrane following severe burn injury: report of three cases. *Surgery today* 1999, *Japanese Journal of Surgery* 1999, 29 ; 762-765

13. Kamijo Y, Soma Z et al.: The effect of a hemofilter during extracorporeal circulation on hemodynamics in patients with SIRS : *Intensive Care Medicine* 2000, 26 ; 1355-1359

14. Ronco C, Garzotto F, Brendolan A, Ricci Z, Goldstein SL et al. Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants: development and first-in-human use of a miniaturised machine (CARPEDIEM). *Lancet* 2014, May 24, 383(9931); 1807-13

15. Coulthard MG, Crosier J, Griffiths C et al. Haemodialysing babies weighing <8 kg with the Newcastle infant dialysis and ultrafiltration system (Nidus): comparison with peritoneal and conventional haemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2014, 29(10);1873-81

16. Lacour F., Maheut H. AN 69 membrane and conversion enzyme inhibitors: prevention of anaphylactic shock by alkaline rinsing ? *Nephrologie* 1992, 13 135 – 136

17. Brophy PD, Mottes TA, Kudelka TL et al. AN 69 membrane reactions are pH- dependent and preventable. *Am Journal Kidney Diseases* 2001 July, 38 (1), 173 – 178

18. Martin PZ, Chevrolet JC et al.: Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration A retrospective study : American Journal of Kidney Diseases 1994, Vol. 24, 5 ; 806-812
19. Stefanidis I, Hägel J et al.: Hemostatic alterations during continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure : Clinical nephrology 1996, Vol. 46, 3; 199-205
20. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. Intensive Care Medicine 2000, 26 ; 1652-1657
21. Joannidis M(1), Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. Crit Care 2007, 11(4); 218
22. Waele JJ, Cauwenberghe S. et al. The use of the activated clotting time for monitoring heparin therapy in critically ill patients. Intensive Care Medicine 2003,29;325-328
23. Martin PY, Chevrolet JC et al. Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: A retrospective study. American Journal of Kidney Diseases 1994, Vol. 24, 5 ; 806-812
24. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia : an overview of 230 patients treated with organan. Thrombosis and haemostasis 1993, Oct 18, Vol. 70(4); 554-561
25. Ranze O. Heparin-induced thrombocytopenia in paediatric patients: a review of the literature and a new case treated with danaparoid sodium . European Journal of Pediatrics 1999, Dec, Vol. 158(Suppl.3); S130-3
26. Bambrah Ramandeep K, Dat CP, Fauzia R. Argatroban in Heparin-Induced Thrombocytopenia: Rationale for Use and Place in Therapy. Therapeutic Advances in Chronic Disease 2013, Nov, 4(6); 302–304

27. Reeves JH, Cumming AR et al. A controlled trial of low-molecular weight heparin /dalteparin/ versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous dialysis with filtration. *Critical Care Medicine* 27; 2224 – 2228
28. Pulletz S, Lehmann C et al. Influence of heparin and hirudin on endothelial binding of antithrombin in experimental thrombinemia. *Critical Care Medicine* 2000 Aug, vol.28(8); 2881-6
29. Frank RD, Farber H et al. Hirudin elimination by hemofiltration: a comparative study of different membranes. *Kidney International* 1999, Nov, suppl.; S41-S45
30. Van Wyk V, Badenhorst PN et al. A comparison between the use of recombinant hirudin and heparin during hemodialysis. *Kidney International* 1995, Oct. 48(4);1338- 1343
31. Nowak G. Pharmacology of recombinant hirudin. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2002, Oct. 28(5) ; 415-424
32. Bucha E, Nowak G et al. R-hirudin as anticoagulation in regular hemodialysis therapy: finding of therapeutic R-hirudin blood/plasma concentrations and respective dosages. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis* 1999, Jul, 5 (3); 164-170
33. Potzsch B, Hund S et al. Monitoring of recombinant hirudin: assessment of a plasma-based ecarin clotting time assay. *Thrombosis research* 1997, Jun 1, 86(5); 373-383
33. Nurmohamed MT, Breckmans RJ et al. Monitoring anticoagulant therapy by activated partial thromboplastin time: hirudin assessment. *Thrombosis and haemostasis* 1994, Nov, 72(5); 685-692
34. Fischer KG, Liebe V et al. Anti-hirudin antibodies alter pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant hirudin. *Thrombosis and haemostasis* 2003, Jun, 89(6); 973- 982
35. Sieffert E, Mateo J et al.: Continuous veno-venous CVVH using heparin-coated or non heparin-coated membranes in critically ill patients : CRRT Conference-Paris 1996. abstract , San Diego 1997

36. Moonen M, Rorive G et al. Low molecular weight heparinoid Orgaran during continuous venovenous hemofiltration in patients with heparin induced thrombocytopenia. *Nephrol Dial Transplant* 1997,12; A169
37. Lindhoff-Last E, Betz E et al. Use of a low-molecular weight heparinoid (danaparoid sodium) for continuous renal replacement therapy in intensive care patients. *Clinical application in thrombosis and haemostasis* 2001, 7; 300-304
38. Wester JPJ, Stolk MFJ et al. Danaparoid sodium in CAVHD in seriously ill patients with heparin-induced thrombocytopenia(abstract). *Intensive Care Medicine* 2000, 26; S272
39. M.Dworschak, JM.Hiesmayr et al. Lifesaving citrate anticoagulation to bridge to danaparoid treatment. *Ann Thorac Surg* 2002, 73; 1626-1627
40. Wester JP, Leyte A, Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ et al. Low-dose fondaparinux in suspected heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill. *Neth Journal of Medicine* 2007, Mar, 65(3);101-8
41. Link A, Girndt M, Selejan S et al. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009, 37(1); 105-110
42. Miller ML et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 1989, 56(5) ; 483-490
43. Pravinkumar E, Webster NR. Heparin-induced thrombocytopenia and alternative anticoagulation: current concepts . *British Journal of Anaesthesia* 2003,90 (5); 676 – 685
44. W.N.Suki, R.D.Bonuelous et al.: Citrate for regional anticoagulation : *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1988, Vol. XXXIV ; 524-527

45. Mehta RL, McDonald BR et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney International* 1990, Vol. 38; 976-981
46. Morita Z, Johnson RW et al. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate . *American Journal of Medical Science* 1961, 242; 32-42
47. Palsson R, Niles J Let al. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with high risk of bleeding. *Kidney International* 1999, 55;1991-1997
48. Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon U. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatric nephrology* 2002, 17; 819-824
49. Zaloga G. Hypocalcemia in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1992, 20; 251-262
50. Bunchman TE, Maxvold NJ et al. Pediatric hemofiltration : Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatric nephrology* 2002, 17; 150-154
51. Hofmann RM, Maloney Ch et al. A novel method for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration . *Renal failure* 2002,24(3); 325-335)
52. Böhler J, Hörl WH et al. Reduction of granulocyte activation during hemodialysis with regional citrate anticoagulation: Dissociation of complement activation and neutropenia from neutrophil degranulation . *Journal of the American Society of Nephrology* 1996,7 ; 234-241
53. Leitiene P, Fouque D, Rigal D, Adeleine P et al. Heparins and blood polymorphonuclear stimulation in haemodialysis: an expansion of the biocompatibility koncept. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15(10); 1631 – 1637
54. Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, Kingma P. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clin Chem Lab Med* 2006,44(8); 962-6

55. 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; pp. 260-5.
56. 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; pp. 602-608
57. 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); pp. 2361-7
58. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF 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); pp. 810-8
59. RM.Zusman, RH.Rubin et al.: Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole antithrombotic agent : *The New England Journal of Medicine* 1981, April 16 ; 934-939
60. Fiaccadori E, Maggiore U et al. Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive Care Medicine* 2002, 28; 586-593
61. Kozek -Langenecker SA, Felfernig M et al. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration . *Critical Care Medicine* 1994, 22(11); 1774-1781
62. Kozek-Langenecker SA, Spiss CK, Michalek-Sauberer A et al. Effect of prostacyclin on platelets, polymorphonuclear cells, and heterotypic cell aggregation during hemofiltration. *Crit Care Med* 2003, 31; 864–868

63. Taenaka N, Terada N et al. Hemodialysis using gabexate mesilate in patients with a high bleeding risk. *Critical Care Medicine* 1986, Vol 14, 5; 481- 483
64. Baek NN, Jang HR, Huh W, Kim YG et al. The role of nafamostat mesylate in continuous renal replacement therapy among patients at high risk of bleeding. *Ren Fail.* 2012, 34(3); 279-85
65. Hwang SD(1), Hyun YK, Moon SJ, Lee SC. Nafamostat mesilate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs.* 2013 Mar, 36(3); 208-16
66. Lee YK, Lee HW, Choi KH, Kim BS et al. Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a randomized controlled study. *PLoS One.* 2014 Oct 10; 9(10)
67. Barenbrock M, Hausberg M, de la Motte et al. Effects of bicarbonate and lactate buffered replacement fluids on cardiovascular outcome CVVH patients. *Key International* 2000, 58; 1751 – 1757
68. Zimmerman D, Cotman P, Ting R, Tobe SW et al. Continuous veno-venous haemodialysis with a novel bicarbonate dialysis solution: prospective cross-over comparison with a lactate buffered solution. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14; 2387 – 2391
69. Maxvold NJ, Flynn JT, Brophy PD. Prospective , crossover comparison of bicarbonate vs lactate-based dialysate for pediatric CVVHD. *Blood Purif* 1999, 17, abst: 27
70. Goldstein SL. Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury. *Seminars in Dialysis*, 2011, 24; 187-191
71. Gabutti L, Marone C. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Medicine*, 2002, 28; 1419-1425
72. Brophy P, Somers M, Baum M, Symons JM, McAfee N. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT) *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005, 20; 1416–1421

73. Soltysiak J, Warzywoda A, Kociński B et al. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement. *Pediatric Nephrology*, 2014, 29; 469–475
74. 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; 1-7
75. Chadha V, Garg U, Warady B, Alon U. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatric nephrology*, 2002, 17; 819-824
76. Pedersen O, Jepsen SB, Toft P. Continuous renal replacement therapy for critically ill infants and children. *Danish Medical Journal*, 2012 Feb, 59(2); A4385
77. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med*, 2003, 31; 2450–2455
78. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clinical Nephrology*, 1998, 49; 91-5
79. 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; 29-35
80. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med*, 2003, 31; 2450–2455
81. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2: 1–138, 2012
82. Richtrova P, Opatrny Jr K, Vit L, Sefrna F, et al. The AN69 ST haemodialysis membrane under conditions of two different extracorporeal circuit rinse protocols a comparison of thrombogenicity parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 2007, 22(10) ; 2978–84

13. Seznam zkratk

- AK – antikoagulace
- AKI – akutní postižení ledvin (acute kidney injury)
- AN-69 – kopolymer akrylonitrilu a metalylsulfonátu sodného
- APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastine time)
- ÁRO – anesteziologicko resuscitační oddělení
- ARS – akutní selhání ledviny
- APTT – aktivovaný tromboplastinový čas
- BE – přebytek bází (base excess)
- BFR – rychlost průtoku krve (blood flow rate)
- CACG – citrátová antikoagulace
- CAVH – kontinuální arteriovenozní hemofiltrace
- CAVHD – kontinuální arteriovenozní hemodialýza
- CAVHDF – kontinuální arteriovenozní hemodiafiltrace
- CRRT – kontinuální eliminační metody (continuous renal replacement therapy)
- CI – srdeční index (cardiac index)
- CO – srdeční výdej (cardiac output)
- CPFA – kontinuální plazma-adsorbce
- CVVH – kontinuální venovenozní hemofiltrace
- CVVHD – kontinuální venovenozní hemodialýza
- CVVHDF – kontinuální venovenozní hemodiafiltrace

CVV-HFHD – kontinuální high-flux dialýza

CŽK – centrální žilní katetr

EC – mimotělní oběh (extracorporeal circuit)

FF – filtrační frakce

FFP – mražená plazma (fresh frozen plasma)

FO – stupeň převodnění (fluid overload)

HACG – heparinová antikogulace

HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie

HMW – vysoká molekulární hmotnost (high molecular weight)

HVHF – vysokoobjemová hemofiltrace (high volume hemofiltration)

IHD – intermitentní hemodialýza

INR – international normalized ratio

IRRT – intermitent renal replacement therapy

JIP – jednotka intenzivní péče

LMWH – nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)

LMW - nízká molekulární hmotnost (low molecular weight)

MAC - metabolická acidóza

MAK – metabolická alkalóza

MAP – střední arteriální tlak (mean arterial pressure)

MH – molekulární hmotnost

MMW – střední molekulární hmotnost (medium molecular weight)

MODS – multiorgánová dysfunkce

PA – polyamid

PAN – polyakrilonitril

PD – peritoneální dialýza

PF - plazmaferéza

PMMA – polymetylmetakrylát

PRISM – prognostické skóre (pediatric risk of mortality)

SCUF – pomalá kontinuální ultrafiltrace (slow continuous ultrafiltration)

SLED - dlouhodobá nízkooúčinná dialýza (sustained low efficiency dialysis)

TMP – transmembranozní tlak (transmembranous pressure)

UF – ultrafiltrát

UFR – rychlost ultrafiltrace (ultrafiltration rate)

UFH – nefrakcionovaný heparin

14. Seznam obrázků

Obrázek č. 1	Pomalá kontinuální ultrafiltrace (slow continuous ultrafiltration- SCUF)	56
Obrázek č.2	Kontinuální (arterio)venozní hemofiltrace [C(A)VVH]	57
Obrázek č. 3	Kontinuální (arterio)venozní hemodialýza [C(A)VVHD]	58
Obrázek č. 4	Kontinuální (arterio)venozní hemodiafiltrace (CAVHDF-CVVHDF)	59
Obrázek č. 5	Kontinuální plazma-adsorbce (continuous plasma-adsorption - CPFA)	60
Obrázek č. 6	Citrátová antikoagulace	61

15. Seznam tabulek

Tabulka č. 1	Dětské cévní přístupy pro CRRT	16
Tabulka č. 2	Definice kvality vody a dialyzátu	20
Tabulka č. 3	Protokol připojení citrátu na CVVHD u dětí	30
Tabulka č. 4	Základní charakteristika souboru	36
Tabulka č. 5	Jednotlivé parametry při CVVHD	37
Tabulka č. 6	Kaplan-Meierova křivka přežití - porovnání průměru délky cyklů mezi Heparinem a Citrátem	38
Tabulka č. 7	Parametry 12hodin po zahájení	45
Tabulka č. 8	Iontové a metabolické dysbalance	46
Tabulka č. 9	Příčiny ukončení CVVHD	47
Tabulka č. 10	Počet transfuzí v průběhu CVVHD	48

16. Přílohy

Publikace autora k dané problematice

Příloha č. 1

Tomas Zaoral MD, Michal Hladik Assoc Prof, Jana Zapletalova Ph.D,
Borek Travnicek MD: Circuit lifetime with citrate vs. Heparin in pediatric continuous
venovenous hemodialysis. Pediatric Critical Care Medicine, přijato k publikaci dne 22.4.2016

IF: 2,4

Příloha č. 2

Zaoral Tomáš, Hladík Michal, Zapletalová Jana: Srovnání antikoagulace pomocí heparinu
a citrátu u kontinuální venovenozní hemodialýzy u kriticky nemocných dětí - prospektivní
cross-over studie. Anest. intenziv. Med., 26, 2015, č. 5, s 270-278

Příloha č.3

Zaoral Tomáš, Akutní selhání a poškození ledvin u dětí, Pediatrie pro praxi, 16/1, přehledový
článek, 70 - 74