

Systemy pro akutní terapii

Regionální citrátová antikoagulace Ci-Ca®

Klinická implementace Ci-Ca® léčebných protokolů



Ci-Ca®  multiIntenseCare



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Regionální citrátová antikoagulace Ci-Ca®

Klinická implementace Ci-Ca® léčebných protokolů

Dr. med. Torsten Slowinski,
vedoucí dialyzačního oddělení, univerzitní nemocnice Campus
Mitte University Hospital Charité

Charitéplatz 1,
10117 Berlin, Německo

Medicína je nepřetržitě se rozvíjející věda. Rozšiřování našich výzkumných a klinických zkušeností vede ke změnám v léčebných postupech i medikaci. Autor prostudoval všechny zdroje považované za spolehlivé ve snaze poskytnout informace v souladu se standardy akceptovanými v době publikace. Jelikož nelze vyloučit chybu lidského faktoru či nové lékařské objevy, autor, vydavatel ani další osoby účastnící se přípravy či publikace této práce neposkytují záruky, že informace obsažené v tomto dokumentu jsou ve všech aspektech přesné nebo kompletní. Nenesou zodpovědnost za žádné chyby, opomenutí nebo výsledky získané použitím těchto informací. Čtenářům doporučujeme, aby si ověřili informace obsažené v tomto dokumentu také z jiných zdrojů.

Známky a názvy označené symbolem ® jsou registrované ochranné známky společnosti Fresenius Group ve vybraných zemích.

Obsah

1	Regionální citrátová antikoagulace při CRRT	4
2	Stručný přehled: Regionální citrátová antikoagulace Ci-Ca®	5
2.1	Výběr specifické léčebné možnosti Ci-Ca®	5
2.2	Průtoky na začátku terapie	6
2.3	Úprava dávky citrátu	7
2.4	Úprava dávky kalcia	8
2.5	Úpravy pro kontrolu sérové koncentrace bikarbonátu	9
2.6	Časové rozvržení monitorace a provádění úprav	11
3	Ci-Ca® terapie – mimotělní oběh a roztoky	12
3.1	Mimotělní oběh a hemofiltry	12
3.2	Citrátový roztok	13
3.3	Dialyzační roztoky	14
3.4	Substituční roztok	15
3.5	Kalciový roztok	15
4	Volba Ci-Ca® terapie	16
5	Běžná obsluha při klinickém managementu Ci-Ca® terapie	20
5.1	Úprava citrátové antikoagulace	21
5.2	Dialyzační dávka a sérová koncentrace bikarbonátu	23
5.3	Úprava průtoku substitučního roztoku (pouze pro Ci-Ca® postCVVHDF)	26
5.4	Rovnováha kalcia a jeho management	26
5.5	Možný dopad na další elektrolyty	28
6	Neobvyklé situace během klinického použití Ci-Ca® terapie	29
6.1	Koagulace navzdory Ci-Ca® terapii	29
6.2	Ucpání membrány	30
6.3	Kumulace citrátu u pacientů s poruchou metabolismu citrátu	32
7	Shrnutí	36
	Literatura	36
	Základní informace/Léčebný protokol Ci-Ca® postCVVHDF	

1 Regionální citrátová antikoagulace při CRRT

Úvod

Kontinuální mimotělní náhrada funkce ledvin (CRRT) se používá v běžné klinické praxi v péči o kriticky nemocné pacienty s akutním renálním selháním (AKI). Účinná antikoagulace mimotělního krevního oběhu je zásadní pro bezproblémovou náhradu funkce ledvin. V posledních letech se regionální antikoagulace citrátem stala v široké míře uznávanou léčebnou možností. Od roku 2012 upřednostňují pokyny pro klinickou praxi KDIGO použití regionální citrátové antikoagulace u akutního renálního selhání před užíváním heparinu také u pacientů bez zvýšeného rizika krvácení, kteří nedostávají systémovou antikoagulaci z jiných důvodů, přičemž u nich neexistuje kontraindikace použití citrátu.¹ V závislosti na užitém protokolu jsou důvody volby citrátové antikoagulace následující:

- Menší riziko krvácení díky snížení množství antikoagulace v mimotělním oběhu^{2,3}
- Prodloužení životnosti filtru ve srovnání s heparinovou antikoagulací³⁻⁵
- Menší potřeba transfúze⁵
- Možnost vyloučení heparinu, což je nezbytné u pacientů s HIT typu II
- Lepší kontrola koncentrace bikarbonátu v séru^{6,7}
- Lepší biokompatibilita mimotělního oběhu⁸

Specialisté po celém světě již mají zkušenosti s více než půl milionem Ci-Ca[®] terapií s přínosným, dlouhodobě prověřeným, racionálním protokolem regionální citrátové antikoagulace a komplexně začleněným citrátovým modulem v systému multi**Filtrate**/multi**Filtrate**PRO.^{6,9-16} Systém multi**Filtrate**PRO, jako vyspělejší systém, obsahuje například rozšířené uživatelské návody a na obrazovce systému multi**Filtrate**PRO lze zobrazit klíčové informace k Ci-Ca[®] protokolu. Bylo dosaženo dlouhé a spolehlivé životnosti filtru a toho, že dosažená dávka odpovídá dávce předepsané.¹³ V případě potřeby lze dosáhnout také velmi vysoké dialyzační dávky.¹³ Různé publikace potvrzují, že při Ci-Ca[®] terapiích lze dobře kontrolovat koncentraci různých elektrolytů a acidobazickou rovnováhu v léčebném režimu Ci-Ca[®] CVVHD a Ci-Ca[®] postCVVHDF.^{6,10-12,14} Nedávná publikace dokládá nízkou incidenci (2,99 %) narušení metabolické rovnováhy na pacienta odpovídající kumulaci citrátu při použití Ci-Ca[®] protokolu.¹⁵ Kromě toho několik autorů potvrdilo vhodnost Ci-Ca[®] terapie také u pacientů s jaterním onemocněním.^{11,15,16} Citrátová antikoagulace se proto stala standardem v léčbě CRRT.

Následující kapitoly popisují medicínské a technické základy regionální citrátové antikoagulace Ci-Ca[®] pro protokoly Ci-Ca[®] CVVHD, Ci-Ca[®] postCVVHDF a Ci-Ca[®] EMiC[®]2. Obsahují praktické pokyny i předpoklady potřebné pro úspěšnou implementaci do klinické praxe. Upozorňujeme, že uváděné informace se primárně vztahují k systému multi**Filtrate**PRO. V relevantních případech je však popsán rozdílný přístup používaný u předchozího modelu systému multi**Filtrate**.

2 Stručný přehled: Regionální citrátová antikoagulace Ci-Ca[®]

2.1 Výběr specifické léčebné možnosti Ci-Ca[®]

Systémy multi**Filtrate** a multi**Filtrate**PRO nabízí tři Ci-Ca[®] terapie: Ci-Ca[®] CVVHD, Ci-Ca[®] postCVVHDF a Ci-Ca[®] EMiC[®]2. Všechny zahrnují standardizovaný citrátový protokol integrovaný do systému multi**Filtrate** a multi**Filtrate**PRO. Komplexnější integraci jednoznačně nabízí systém multi**Filtrate**PRO.

- **Ci-Ca[®] CVVHD** s hemofiltrem AV1000S představuje první možnost Ci-Ca[®] terapie. Vyznačuje se jednoduchým nastavením na přístroji a výhodou je dlouhá, nepřerušovaná a účinná léčba nahrazující funkci ledvin.
- **Ci-Ca[®] postCVVHDF** je terapie s konvektivní hemofiltrací clearance. Režim zvyšuje celkovou možnou CRRT dávku o 50 % bez zvýšení citrátové zátěže. Tato možnost je doporučována ve speciálních případech vyžadujících vyšší efektivitu CRRT léčby, například u obézních nebo těžce intoxikovaných pacientů.

- **Ci-Ca[®] EMiC[®]2** terapie je kombinací vyšší clearance hemofiltru EMiC[®]2 pro střední molekuly a jednoduchosti Ci-Ca[®] CVVHD terapie. Vyšší clearance pro střední molekuly může být vhodná při zvýšené koncentraci středních molekul, např. cytokinů při sepsi, myoglobinu nebo volného hemoglobinu. Kalcium a puřfrovací báze jsou však malé molekuly a jejich clearance je u filtru EMiC[®]2 a standardního hemofiltru používaného k léčbě CRRT podobná, a proto lze v režimu Ci-Ca[®] EMiC[®]2 použít nezměněný protokol Ci-Ca[®] CVVHD.

Aby byly protokoly Ci-Ca[®] CVVHD, Ci-Ca[®] EMiC[®]2 a Ci-Ca[®] postCVVHDF jednoznačně odlišeny, je v této brožuře použito konzistentní barevné kódování: žluté pozadí pro protokol Ci-Ca[®] CVVHD a Ci-Ca[®] EMiC[®]2 a modré pozadí pro protokol Ci-Ca[®] postCVVHDF.



2.2 Průtoky na začátku terapie

Ci-Ca® terapie lze aplikovat s různou úrovní účinnosti. To umožňuje úpravu celkové CRRT dávky dle klinických potřeb. Obrázek 1 znázorňuje typické kombinace průtoku na začátku terapie pro tři úrovně

dávky u Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC®2 nebo Ci-Ca® postCVVHDF. Navrhovaná nastavení na začátku léčby Ci-Ca® postCVVHDF se liší od nastavení u dvou dalších Ci-Ca® terapií.

Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC®2

	Kombinace 1	Kombinace 2	Kombinace 3
Průtok krve	80 ml/min	100 ml/min	120 ml/min
Dávka citrátu* (4 % citrát)	4,0 mmol/l	4,0 mmol/l	4,0 mmol/l
Průtok dialyzačního roztoku	1 600 ml/h	2 000 ml/h	2 400 ml/h
Průtok substitučního roztoku	—	—	—
Dávka kalcia*	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l
Celková dávka	1 600 ml/h	2 000 ml/h	2 400 ml/h

Ci-Ca® postCVVHDF

	Kombinace 1	Kombinace 2	Kombinace 3
Průtok krve	80 ml/min	100 ml/min	120 ml/min
Dávka citrátu* (4 % citrát)	5,0 mmol/l	5,0 mmol/l	5,0 mmol/l
Průtok dialyzačního roztoku	1 600 ml/h	2 000 ml/h	2 400 ml/h
Průtok substitučního roztoku	800 ml/h	1 000 ml/h	1 200 ml/h
Dávka kalcia*	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l
Celková dávka	2 400 ml/h	3 000 ml/h	3 600 ml/h

* Na obrazovce systému multiFiltrate označuje text „citrate/ blood“ (citrát/ krev) dávku citrátu a text „calcium/ filtrate“ (kalcium/ filtrát) dávku kalcia.

Obrázek 1: Příklad nastavení systému pro regionální antikoagulaci v režimu Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC®2 a Ci-Ca® postCVVHDF:

Standardně je v obou protokolech nastaven průtok dialyzačního roztoku na 33 % průtoku krve.⁶ Tento poměr je uveden v uživatelském rozhraní systému multiFiltratePRO. Při práci se systémem multiFiltrate můžete používat jednoduchou mnemotechnickou pomůcku, jelikož tento poměr odpovídá numerickému poměru průtoku dialyzačního roztoku k průtoku krve „20:1“, protože je průtok dialyzačního roztoku uváděn v jednotkách „ml/h“ a průtok krve v „ml/min“.

Kromě toho je při Ci-Ca® postCVVHDF nutné konstantně nastavit průtok substitučního roztoku na 17 % průtoku krve. To odpovídá numerickému poměru průtoku substitučního roztoku k průtoku krve „10:1“, jelikož je průtok dialyzačního roztoku uváděn v jednotkách „ml/h“ a průtok krve v „ml/min“.

Celková dávka představuje součet průtoků dialyzačního a substitučního roztoku. Pokud nepoužijete významnější prediluci, lze tuto hodnotu použít jako náhradu za celkový výstupní průtok a účinnost léčby CRRT.

2.3 Úprava dávky citrátu

Dávkování citrátu se upravuje podle koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem. Navržená standardní nastavení jsou pro protokoly Ci-Ca® CVVHD a Ci-Ca® EMiC®2 stejná. Vezmeme-li v úvahu kalcium podané do mimotělního oběhu v roztoku multiBic® při Ci-Ca® postCVVHDF, bylo cílové rozmezí koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem sníženo na úroveň odpovídající navržené vyšší dávce citrátu. Individuální dávka citrátu je pacientovi upravena podle koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem. Obrázky 2A a 2B obsahují pokyny k úpravě dávky citrátu v závislosti na naměřené koncentraci *ionizovaného* kalcia za filtrem. Na obrazovku systému multiFiltratePRO lze pro zjednodušení načíst informace z těchto a dalších klíčových obrázků (obrázky 2A-4B).

V režimu Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC®2 je cílové rozmezí koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem 0,25 až 0,34 mmol/l. V případě normální systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia u pacientů je obvyklá dávka citrátu potřebná k dosažení cílového rozmezí koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem 4 mmol na litr ošetřené krve (výchozí dávka).

Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC®2	
Koncentrace <i>ionizovaného</i> kalcia za filtrem [mmol/l]	Změna dávky citrátu (infuze na litr krve)
> 0,40	Zvyšte o 0,2 mmol/l a informujte lékaře
0,35–0,40	Zvyšte o 0,1 mmol/l
0,25–0,34	Beze změny (obvyklé cílové rozmezí)
0,20–0,24	Snižte o 0,1 mmol/l
< 0,20	Snižte o 0,2 mmol/l a informujte lékaře

Obrázek 2A: Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC®2: Schéma úpravy dávky citrátu (v závislosti na zkušenostech pracoviště je možné aktivovat jiné hodnoty vyžadující informování lékaře)

V režimu Ci-Ca® postCVVHDF je cílové rozmezí koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem 0,20 až 0,29 mmol/l. V případě normální systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia u pacientů je obvyklá dávka citrátu potřebná k dosažení cílového rozmezí koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem 5 mmol na litr ošetřené krve (výchozí dávka). Pokud budou v režimu Ci-Ca® postCVVHDF naměřené hodnoty nižší než 0,20 mmol/l, snížení dávky citrátu je třeba klinicky stanovit v krocích po 0,1 mmol/l každých 10 minut. Po jednotlivých úpravách je nutné provést opětovné vyhodnocení, dokud nebude hodnota naměřená za filtrem v cílovém rozmezí.

Pokud jsou hodnoty koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem nižší než 0,20 mmol/l nebo vyšší než 0,40/0,35 mmol/l, je nutné pečlivě zkontrolovat roztoky a nastavení.

Ci-Ca® postCVVHDF	
Koncentrace <i>ionizovaného</i> kalcia za filtrem [mmol/l]	Změna dávky citrátu (infuze na litr krve)
> 0,35	Zvyšte o 0,2 mmol/l a informujte lékaře
0,30–0,35	Zvyšte o 0,1 mmol/l
0,20–0,29	Beze změny (obvyklé cílové rozmezí)
< 0,20	Snižte o 0,1 mmol/l a informujte lékaře

Obrázek 2B: Ci-Ca® postCVVHDF: Schéma úpravy dávky citrátu (v závislosti na zkušenostech pracoviště je možné definovat jiné hodnoty vyžadující informování lékaře)

2.4 Úprava dávky kalcia

Dávka substituce kalcia se upravuje podle systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia pacienta. Navržená standardní nastavení pro substituci kalcia jsou pro protokoly Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMIc®2 i Ci-Ca® postCVVHDF stejná. Obecně navrhované cílové rozmezí odpovídá normálnímu fyziologickému rozmezí. Pokud je to však z klinického hlediska vhodné, ošetřující lékař může předepsat jiné cílové rozmezí (viz kapitola 5.4). Při normálním rozmezí systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia na začátku léčby a při použití kombinací průtoků z obrázku 1 je typická rychlost substituce kalcia 1,7 mmol na litr filtrátu. Obrázky 3A a 3B navrhuje možnosti k úpravě dávky. Pokud bude předepsané jiné cílové rozmezí, tabulku je nutné upravit odpovídajícím způsobem.

Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMIc®2	
Systémová koncentrace <i>ionizovaného</i> kalcia [mmol/l]	Změna dávky kalcia (poměr kalcia na litr filtrátu)
> 1,35	Snižte o 0,4 mmol/l a informujte lékaře
1,21–1,35	Snižte o 0,2 mmol/l
1,12–1,20	Beze změny (typické cílové rozmezí)
1,00–1,11	Zvyšte o 0,2 mmol/l
< 1,00	Zvyšte o 0,4 mmol/l a informujte lékaře

Obrázek 3A: Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMIc®2: Schéma úpravy dávky kalcia (v závislosti na zkušenosti pracoviště je možné definovat jiné hodnoty vyžadující informování lékaře)

Pokud jsou hodnoty systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia nižší než 1,00 mmol/l nebo vyšší než 1,35 mmol/l, je nutné pečlivě zkontrolovat roztoky a nastavení. Ani klinický stav však nemusí uspokojivě vysvětlit takto naměřené hodnoty.

Ci-Ca® postCVVHDF	
Systémová koncentrace <i>ionizovaného</i> kalcia [mmol/l]	Změna dávky kalcia (poměr kalcia na litr filtrátu)
> 1,35	Snižte o 0,4 mmol/l a informujte lékaře
1,21–1,35	Snižte o 0,2 mmol/l
1,12–1,20	Beze změny (typické cílové rozmezí)
1,00–1,11	Zvyšte o 0,2 mmol/l
< 1,00	Zvyšte o 0,4 mmol/l a informujte lékaře

Obrázek 3B: Ci-Ca® postCVVHDF: Schéma úpravy dávky kalcia (v závislosti na zkušenosti pracoviště je možné definovat jiné hodnoty vyžadující informování lékaře)

2.5 Úpravy pro kontrolu sérové koncentrace bikarbonátu

V zásadě existují dva způsoby kontroly koncentrace bikarbonátu v séru.

První způsob kontroly koncentrace bikarbonátu v séru spočívá v úpravě infuze citrátu. Vzhledem k tomu, že infundovaný citrát je metabolizován na bikarbonát, vede zvýšení dávky citrátu ke zvýšené tvorbě bikarbonátu a brání tak vzniku metabolické acidózy. Naopak snížení dávky citrátu upravuje metabolickou alkalózu. Hlavní úlohou citrátu je dosažení antikoagulace, a dávka citrátu je proto úzce spojena s průtokem krve. Při Ci-Ca® terapii lze tudíž infuzi citrátu změnit změnou průtoku krve. Zvyšování průtoku krve lze proto použít jako metodu řešení metabolické acidózy. Snížení průtoku krve na druhou stranu povede k poklesu citrátové zátěže pacienta a lze jej použít jako metodu řešení metabolické alkalózy.

Při Ci-Ca® postCVVHDF odstraňuje systém do filtrátu více citrátu a bikarbonátu vzhledem ke kombinovanému difuznímu a konvektivnímu očišťování krve. Tento efekt upravuje vyšší dávka citrátu v kombinaci s nižší koncentrací bikarbonátu v substitučním roztoku. U protokolu Ci-Ca® postCVVHDF je navíc nutné poznamenat, že poměr průtoku substitučního roztoku a průtoku krve by měl zůstat stejný, tzn. průtok substitučního roztoku je nutné úměrně měnit se změnami průtoku krve.

Druhý způsob kontroly koncentrace bikarbonátu v séru vychází z úpravy průtoku roztoků Ci-Ca® Dialysate. Roztoky Ci-Ca® Dialysate mají snížený obsah bikarbonátu (20 mmol/l). Samotné zvýšení průtoku roztoků Ci-Ca® Dialysate proto vede ke zvýšené eliminaci pufrových bází, zatímco naopak pokles tohoto průtoku eliminaci pufrových bází sníží.

V kontextu těchto změn průtoku dialyzačního roztoku a průtoku krve lze říci, že úpravou poměru průtoku dialyzačního roztoku k průtoku krve lze upravit vliv Ci-Ca® terapie na acidobazickou rovnováhu.

Úprava metabolické alkalózy – vyšší poměr průtoku dialyzačního roztoku k průtoku krve (obrázek 12, strana 24):

- **Snížení průtoku krve (citrátové zátěže)** bude působit proti metabolické alkalóze.
- **Zvýšení průtoku roztoků Ci-Ca® Dialysate** bude působit proti metabolické alkalóze.

Úprava metabolické acidózy – nižší poměr průtoku dialyzačního roztoku k průtoku krve (obrázek 13, strana 25):

- **Zvýšení průtoku krve (citrátové zátěže)** bude působit proti metabolické acidóze.
- **Snížení průtoku roztoků Ci-Ca® Dialysate** bude působit proti metabolické acidóze.

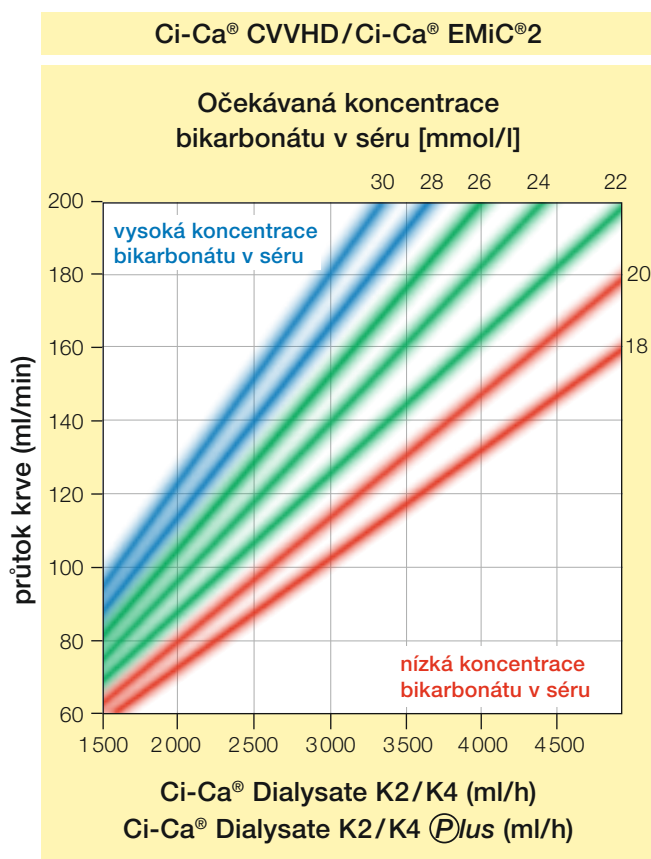
Obrázky 4A a 4B znázorňují očekávanou sérovou koncentraci bikarbonátu u kombinací průtoku dialyzačního roztoku a průtoku krve v režimech Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMIc®2 a Ci-Ca® postCVVHDF.

Při úpravě poměru průtoku dialyzačního roztoku a průtoku krve při Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca®

EMiC®2 teoreticky povede **20% změna** průtoku dialyzačního roztoku nebo průtoku krve k očekávané změně koncentrace bikarbonátu v séru o cca 4 mmol/l. Z klinických zkušeností vyplývá, že postupná změna může být vhodnější. Což znamená upravit jeden z průtoků například o 20 % a několik dalších hodin sledovat vliv této změny. V případě potřeby lze provést další úpravu.

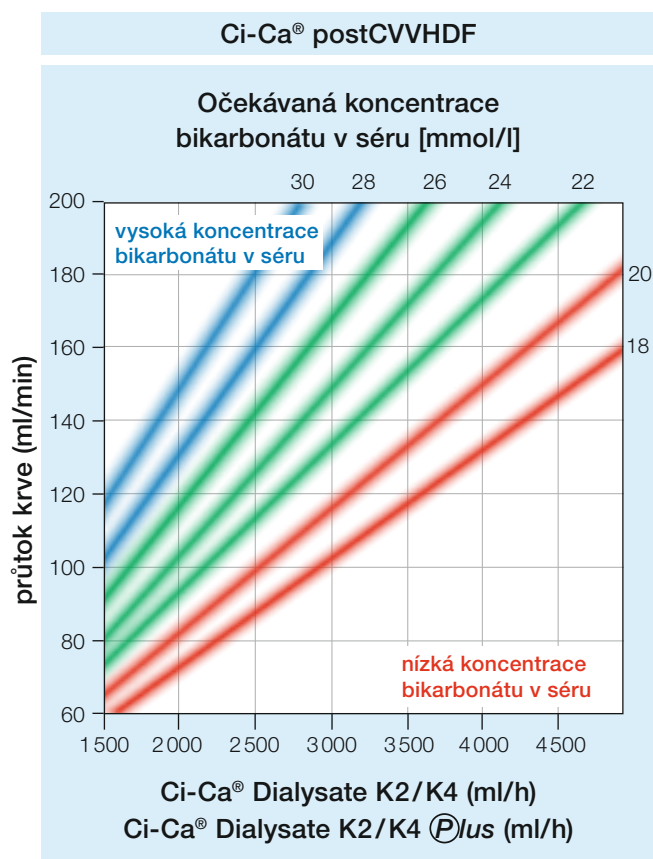
Při úpravě poměru průtoku dialyzačního roztoku a průtoku krve při Ci-Ca® postCVVHDF

teoreticky povede **30% změna** průtoku dialyzačního roztoku nebo průtoku krve k očekávané změně koncentrace bikarbonátu v séru o cca 4 mmol/l. Z klinických zkušeností vyplývá, že postupná změna může být vhodnější. Což znamená upravit jeden z průtoků například o 30 % a několik dalších hodin sledovat vliv této změny. V případě potřeby lze provést další úpravu.



Obrázek 4A: Očekávaná koncentrace bikarbonátu v séru při Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC®2 ve vztahu k průtoku krve dialyzačního roztoku *

* Simulace proběhla s následujícími konstantními parametry léčby: dávka citrátu 4,0 mmol/l, dávka kalcia 1,7 mmol/l, čistá ultrafiltrace 100 ml/h (na základě numerického modelu – pouze orientační).¹⁷



Obrázek 4B: Očekávaná koncentrace bikarbonátu v séru při Ci-Ca® postCVVHDF ve vztahu k průtoku krve dialyzačního roztoku *

* Simulace proběhla s následujícími konstantními parametry léčby: dávka citrátu 5,0 mmol/l, dávka kalcia 1,7 mmol/l, čistá ultrafiltrace 100 ml/h, průtok substitučního roztoku = 17 % průtoku krve (na základě numerického modelu – pouze orientační).¹⁷

2.6 Časové rozvržení monitorace a provádění úprav

Dávka citrátu a koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem

První měření je nutné provést ihned po zahájení Ci-Ca® terapie (doporučené úpravy pro Ci-Ca® CVVHD/ Ci-Ca® EMiC®2 naleznete na obrázku 2A a úpravy pro Ci-Ca® postCVVHDF na obrázku 2B, strana 7). Úpravy dávky citrátu vedou ke změnám koncentrace *ionizovaného* kalcia v oběhu během několika minut. Koncentraci *ionizovaného* kalcia za filtrem je třeba zkontrolovat 5 minut po zahájení léčby a adekvátně po úpravách dávky citrátu. Za stabilních podmínek je třeba koncentraci *ionizovaného* kalcia za filtrem sledovat každých 8 až 12 hodin (obrázek 5).

Dávka kalcia a systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia

Za stabilních podmínek je třeba systémovou koncentraci *ionizovaného* kalcia u pacienta sledovat každých 6 až 8 hodin. Měření lze provádět i častěji, např. 2 až 3 hodiny po zahájení léčby nebo v případě podezření, že je systémová koncentrace *ionizovaného* kalcia mimo rozsah. Ke změně dávky kalcia by však nemělo docházet příliš často (viz kapitola 5.4). Po úpravě dávky kalcia potrvá několik hodin, než se systémová koncentrace *ionizovaného* kalcia pacienta ustálí. Pokud dojde k úpravě koncentrací, které byly mírně mimo rozsah, neměly by se další úpravy provádět po dobu následujících 6 až 8 hodin.

Ke sledování je vhodné odebrat vzorek systémové krve, ideálně z dostupného arteriálního vstupu. Pokud není k dispozici arteriální vstup, je možné použít také vzorek krve z centrální nebo periferní žíly. K odběru vzorku systémové krve nepoužívejte červený odběrový port na setech kazety Ci-Ca®. Nedetekovaná recirkulace u špičky katétru může snadno vést k chybně naměřeným nízkým hodnotám systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia. V důsledku chybného měření může lékař pacientovi zvýšit dávku kalcia, což povede k nárůstu systémové koncentrace kalcia u pacienta. Pokud i přesto použijete červený odběrový port, postupujte opatrně a případně nečekaně nízké hodnoty koncentrace *ionizovaného* kalcia zkontrolujte ještě jednou, např. provedením periferní venepunkce.

Úprava poměru dialyzačního průtoku k průtoku krve pro kontrolu koncentrace bikarbonátu v séru

Za stabilních podmínek je třeba koncentraci bikarbonátu v séru sledovat každých 6 až 8 hodin. Vliv úprav průtoku Ci-Ca® Dialysate nebo průtoku krve (se kterým je úměrně svázán průtok citrátu) v rámci korekce koncentrace bikarbonátu v séru pacienta se projeví za několik hodin. Pokud dojde k úpravě koncentrací, které byly mírně mimo rozsah, neměly by se další úpravy provádět po dobu následujících 6 až 8 hodin.

Sledované parametry	Doba odběru vzorku po zahájení léčby		Další časové body	Místo odběru vzorku
	Výchozí úroveň	5 minut		
Koncentrace <i>ionizovaného</i> kalcia za filtrem	—	X	každých 8–12 hodin	odběrový bod za filtrem (obrázek 11, strana 22)
Systémová koncentrace <i>ionizovaného</i> kalcia	X	—	každých 6–8 hodin	vzorek systémové krve
Koncentrace bikarbonátu v séru	X	—	každých 6–8 hodin	vzorek systémové krve

Obrázek 5: Příklad monitorování za stabilních podmínek

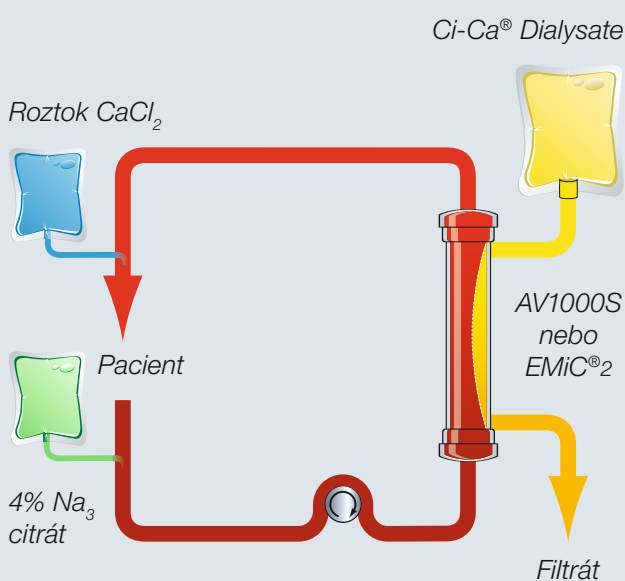
3 Ci-Ca[®] terapie – mimotělní oběh a roztoky

3.1 Mimotělní oběh a hemofiltry

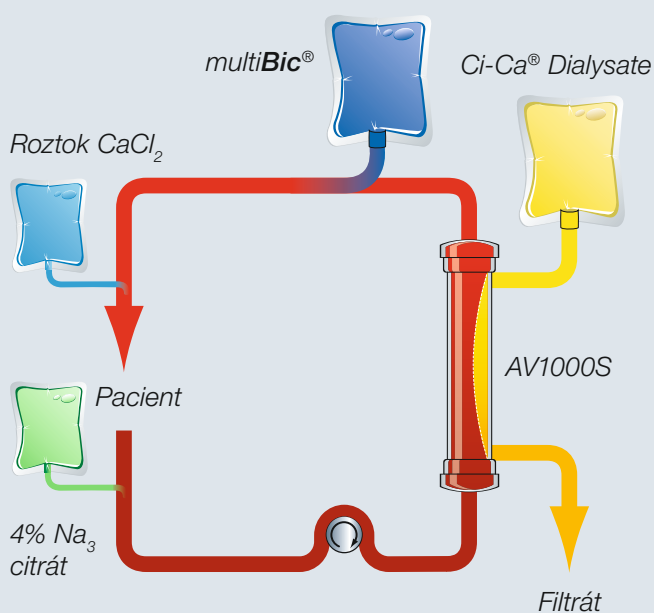
Obrázky 6A a 6B obsahují schémata mimotělního oběhu: Ci-Ca[®] CVVHD/Ci-Ca[®] EMiC[®]2 a Ci-Ca[®] postCVVHDF. 4% roztok citrátu trisodného se podává do přístupového setu v blízkosti centrálního žilního katétru. Antikoagulovaná krev je dialyzována pomocí Ci-Ca[®] Dialysate a vznikne filtrát. Upozorňujeme, že pojem filtrát se v této příručce používá stejně jako v návodu k použití systému multiFiltratePRO jako označení (a) tekutiny filtrované přes semipermeabilní membránu i (b) směsi tohoto prvního filtrátu a použitého dialyzátu přečerpávané pumpou filtrátu do odpadního vaku. V režimu Ci-Ca[®] postCVVHDF je substituční roztok podáván postdilučně za filtrem. Koncentrace kalcia v séru pacienta se udržuje kontinuálním podáváním kalcia za filtrem do návratového setu.

Při Ci-Ca[®] postCVVHDF je k regionální citrátové antikoagulaci nutné (u difuzních Ci-Ca[®] terapií preferované) použití hemofiltrů typu high-flux s velkou plochou membrány (jako např. filtr Ultraflux[®] AV1000S pro Ci-Ca[®] CVVHD a Ci-Ca[®] postCVVHDF nebo filtr EMiC[®]2 pro Ci-Ca[®] EMiC[®]2). Velká plocha membrány zvyšuje difuzi, a tím zlepšuje konzistenci léčby. Usazeniny proteinů nebo lipidů na membráně však v průběhu léčby mohou snižovat její permeabilitu.¹⁸ Podrobnosti k detekci a doporučenému řešení v případech snížené permeability membrány naleznete v kapitole 6.2.

Ci-Ca[®] terapie mohou mít významný vliv na elektrolytové složení ošetřované krve. V důsledku toho byly použité roztoky vybrány způsobem umožňujícím dobrou koordinaci jejich vlivů na složení krve. Specifické aspekty požadovaných roztoků jsou projednávány v následujících kapitolách.



Obrázek 6A: Ci-Ca[®] CVVHD/Ci-Ca[®] EMiC[®]2:
Mimotělní oběh s citrátovou antikoagulací



Obrázek 6B: Ci-Ca[®] postCVVHDF:
Mimotělní oběh s citrátovou antikoagulací

3.2 Citrátový roztok

4% roztok citrátu trisodného má při Ci-Ca[®] terapii dvě funkce. První funkcí je antikoagulace zajištěná chelací kalciových iontů, čímž dochází k poklesu koncentrace *ionizovaného* kalcia a tím i k inhibici koagulační kaskády v mimotělním oběhu. K tomuto účelu je podáván do mimotělního oběhu přes vstupní linku. I když je značná část citrátu z filtrátu přímo odstraněna, nezanedbatelné množství se dostane do systému pacienta. Za normálních okolností se podaný citrát metabolizuje za vzniku bikarbonátu. Druhou funkcí citrátu je jeho působení jako nepřímá pufrovací báze. Rychlost infuze citrátu je propojena s průtokem krve. Práce se systémem je tak jednodušší a uživatel volí skutečnou dávku citrátu, tzn. množství citrátu na litr ošetřené krve (krve protékající oběhem).

Při Ci-Ca[®] CVVHD/Ci-Ca[®] EMiC[®]2 je obvyklá dávka citrátu 4 mmol na litr ošetřené krve.

Při Ci-Ca[®] postCVVHDF je obvyklá dávka citrátu 5 mmol na litr ošetřené krve. Tato hodnota je vyšší, jelikož roztok multiBic[®] podávaný za hemofiltrem obsahuje určité množství kalcia. Výraznější pokles koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem tudíž snižuje riziko koagulace spojené s podáváním roztoku multiBic[®]. V režimu Ci-Ca[®] postCVVHDF navíc odstraňuje systém do filtrátu více citrátu (nepřímá pufrovací báze) a bikarbonátu (přímá pufrovací báze) vzhledem ke kombinovanému difuznímu a konvektivnímu očišťování krve. Tento efekt kompenzuje vyšší dávku citrátu v kombinaci s bikarbonátem obsaženém v substitučním roztoku.

3.3 Dialyzační roztoky

Protokoly Ci-Ca® (Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMIc®2 a Ci-Ca® postCVVHDF) byly navrženy k použití s několika dialyzačními roztoky upravenými pro potřeby regionální antikoagulace Ci-Ca® terapie. Jejich složení je uvedeno na obrázku 7. Aby bylo možné efektivně používat mechanismus účinku citrátu v hemofiltru, měl by být používán dialyzační roztok bez kalcia.^{6, 19} Koncentrace sodíku a bikarbonátu jsou upraveny, aby se vykompenzovala zátěž sodíkem a pufrovacími bázemi, pomocí infuze 4% roztoku citrátu triisodného. Kromě toho dochází k chelaci hořčičkových iontů citrátem. V rámci prevence hypomagnezémie je koncentrace hořčíku v roztocích Ci-Ca® Dialysate lehce zvýšena (viz obrázek 7).

Kontinuální léčba náhrady funkce ledvin odstraňuje z krve pacienta s vysokou účinností také fosfát, což vede k riziku klinicky relevantní hypofosfatémie.²⁰ Fosfát přidaný do dialyzačního roztoku pomáhá udržet fyziologickou koncentraci fosfátu, a snižuje tak riziko rozvoje hypofosfatémie. Ci-Ca® Dialysate K2 *Plus* a K4 *Plus* obsahují přidaný fosfát a lze je používat jako dialyzační roztoky ve všech Ci-Ca®



protokolech. Všechny roztoky navíc obsahují glukózu v koncentraci odpovídající příslušnému normálnímu rozsahu v krvi. Glukóza obsažená v roztocích Ci-Ca® Dialysate minimalizuje riziko ztrát glukózy, a obvykle proto nemusí být podávána infuze čisté glukózy.

	Ci-Ca® Dialysate K2	Ci-Ca® Dialysate K4	Ci-Ca® Dialysate K2 <i>Plus</i>	Ci-Ca® Dialysate K4 <i>Plus</i>
Sodík	133 mmol/l	133 mmol/l	133 mmol/l	133 mmol/l
Draslík	2,0 mmol/l	4,0 mmol/l	2,0 mmol/l	4,0 mmol/l
Vápník	0 mmol/l	0 mmol/l	0 mmol/l	0 mmol/l
Hořčík	0,75 mmol/l	0,75 mmol/l	1,0 mmol/l	1,0 mmol/l
Chloridy	116,5 mmol/l	118,5 mmol/l	115,75 mmol/l	117,75 mmol/l
Bikarbonát	20 mmol/l	20 mmol/l	20 mmol/l	20 mmol/l
Glukóza	1,0 g/l	1,0 g/l	1,0 g/l	1,0 g/l
Fosfáty	–	–	1,25 mmol/l	1,25 mmol/l

Obrázek 7: Ci-Ca® Dialysate K2/K4 a Ci-Ca® Dialysate K2/K4 *Plus* – dialyzační roztoky splňující požadavky Ci-Ca® terapie

3.4 Substituční roztok

V režimu Ci-Ca® postCVVHDF je substituční roztok s obsahem kalcia podáván specificky v postdiluci za filtrem, což umožňuje zvýšené konvektivní očištění krve. Protokol Ci-Ca® postCVVHDF byl navržen k použití hemofiltračních roztoků multiBic® pufovaných bikarbonátem. Dostupná složení naleznete na obrázku 8.



	multiBic® bez obsahu draslíku	multiBic® 2 mmol/l draslíku	multiBic® 3 mmol/l draslíku	multiBic® 4 mmol/l draslíku
Sodík	140 mmol/l	140 mmol/l	140 mmol/l	140 mmol/l
Draslík	—	2,0 mmol/l	3,0 mmol/l	4,0 mmol/l
Vápník	1,5 mmol/l	1,5 mmol/l	1,5 mmol/l	1,5 mmol/l
Hořčík	0,50 mmol/l	0,50 mmol/l	0,50 mmol/l	0,50 mmol/l
Chlorid	109 mmol/l	111 mmol/l	112 mmol/l	113 mmol/l
Bikarbonát	35 mmol/l	35 mmol/l	35 mmol/l	35 mmol/l
Glukóza	1 g/l	1 g/l	1 g/l	1 g/l

Obrázek 8: multiBic®, hemofiltrační roztoky pufované bikarbonátem

3.5 Kalciový roztok

Kalcium je odstraňováno přes membránu do filtrátu/odpadního roztoku v podobě *ionizovaného* kalcia a komplexů kalcium-citrát. Toto odstraňování kalcia vyžaduje kompenzaci, aby byla bilance kalcia v těle pacienta udržována na neutrální úrovni: V režimech Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMIc®2 to zajišťuje infuze vhodného roztoku kalcia, v režimu Ci-Ca® postCVVHDF infuze substitučního roztoku obsahujícího kalcium multiBic® i vhodného roztoku kalcia.

Uživatel nadefinuje poměr substituce kalcia k průtoku filtrátu a úpravou této hodnoty se dosáhne cílové systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia (viz kapitola 5.4). Tento postup výrazně ulehčuje dávkování roztoku kalcia.

V praxi musí roztok kalcia obsahovat mezi 50 a 500 mmol/l kalciových iontů, doporučují se roztoky s koncentrací kalciových iontů na úrovni přibližně 100 mmol/l. V klinické praxi se používají hlavně roztoky chloridu vápenatého (CaCl₂), a jsou proto doporučovány jako první volba. Při nastavování Ci-Ca® terapií se systémem multiFiltrate nebo multiFiltratePRO je nutné jednorázově nadefinovat koncentraci použitého roztoku kalcia a uložit ji do vnitřní paměti. Důrazně doporučujeme používat roztoky kalcia o neměnné koncentraci u všech Ci-Ca® terapií v nemocnici, aby nedošlo k záměně. Jakákoli pozdější změna by také vyžadovala odpovídající změny nastavení zařízení a podaného roztoku kalcia, aby nedošlo k narušení bezpečnosti v důsledku případné záměny koncentrací kalcia.

4 Volba Ci-Ca[®] terapie



V této kapitole naleznete informace o třech dostupných možnostech léčby, Ci-Ca[®] CVVHD, Ci-Ca[®] postCVVHDF a Ci-Ca[®] EMiC[®]2, které mohou pomoci lékařům při výběru léčby. Při výběru je nutné zvážit optimální terapeutické účinky a jednoduchost manipulace.

Ci-Ca[®] CVVHD je prvním použitím regionální antikoagulace Ci-Ca[®]. Během posledních let se zkušenosti s možností Ci-Ca[®] CVVHD terapie značně rozšířily. Kliničtí pracovníci hojně přijímají Ci-Ca[®] CVVHD a mnoho center používá tento režim léčby u většiny pacientů vyžadujících léčbu CRRT.^{10,15,21} Režim Ci-Ca[®] CVVHD přináší následující výhody:

- Vysoká účinnost CRRT léčby je dosažena s relativně nízkými průtoky krve (např. průtok dialyzačního roztoku 2 000 ml/h v kombinaci s průtokem krve 100 ml/min), při kterých je možné použít menší a méně invazivní katétr.
- Difúzní přenos rozpuštěných látek je spojen s menší aktivací koagulace, srovnáme-li jej s čistým konvektivním přenosem rozpuštěných látek nebo kombinací obou procesů.²² Z toho důvodu přispívá výběr režimu CVVHD jako základní modality k prodloužení životnosti filtru.
- Nízké průtoky krve minimalizují množství citrátu potřebného k dosažení regionální antikoagulace, což omezuje systémovou infuzi citrátu a následnou zátěž pro metabolismus.
- CVVHD minimalizuje ve srovnání s postdiluční CVVH hemokoncentraci, což přispívá ke snížení rizika koagulace při použití režimu CVVHD.
- Při Ci-Ca[®] CVVHD nedochází k významné prediluci, účinnost CRRT roztoků je tedy vysoká.



Ci-Ca[®] CVVHD kombinuje mnoho výhod a lze ji považovat za obecně vhodnou léčebnou možnost. Někdy je však nutné použít výjimečně vysokou dávku CRRT a v některých případech je z klinického hlediska vhodné dosáhnout vysoké clearance pro střední molekuly. Pro tyto potřeby jsou k dispozici režimy Ci-Ca[®] postCVVHDF a Ci-Ca[®] EMiC[®]2.

Ci-Ca[®] postCVVHDF přidává k režimu Ci-Ca[®] CVVHD použití substitučního roztoku, přičemž využívá stejný hemofiltr Ultraflux[®] AV1000S. Tím se zvyšuje konvekce a umožňuje obecně přijatelný stupeň hemokoncentrace na výstupu filtru (až 20 %).

Kvůli použití substitučního roztoku je práce v režimu Ci-Ca[®] postCVVHDF o něco náročnější, jelikož je v klinické praxi nutné připojit další – čtvrtý roztok a pravidelně jej měnit. Na druhou stranu se CRRT dávka při Ci-Ca[®] postCVVHDF zvyšuje ve srovnání s Ci-Ca[®] CVVHD až o 50 %. To by mohlo být přínosné pro pacienty, kteří potřebují vyšší CRRT dávku (např. obézní pacienti, pacienti s těžkou intoxikací).

Ci-Ca[®] EMiC[®]2 zvyšuje clearance středních molekul použitím specifického optimalizovaného hemofiltru EMiC[®]2. Většina srovnání konvektivního a difuzního odstraňování rozpuštěných látek vychází z explicitního

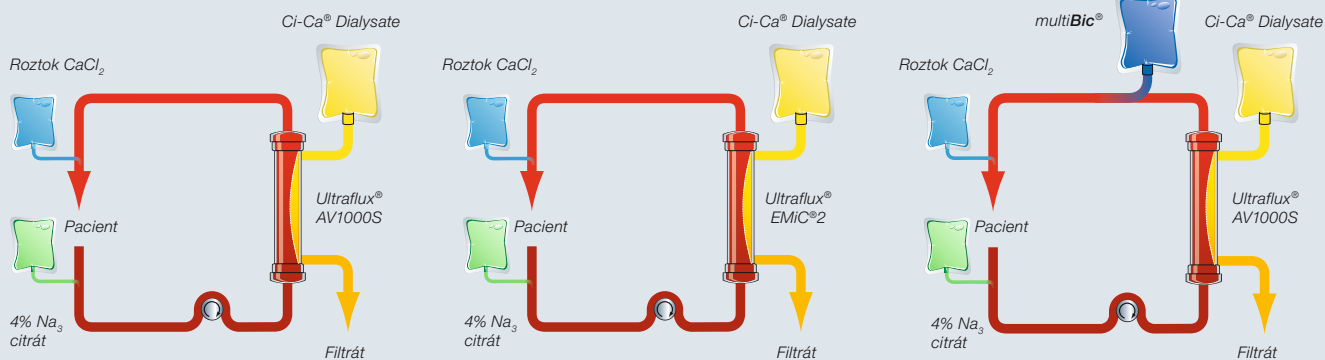
nebo implicitního předpokladu použití identických hemofiltrů. Optimální charakteristiky filtru se však liší v závislosti na jeho použití při CVVH nebo CVVHD. V režimu difuzní léčby se používají filtry s velkými povrchy, membránami s vysokou permeabilitou a filtry s dlouhými kontaktními časy dialyzátu k vyšší clearance středních molekul.²³⁻²⁵ Tyto faktory byly zohledněny při vývoji a použití hemofiltru EMiC[®]2. U hemofiltru EMiC[®]2 používaného v režimu CVVHD byla v klinické praxi prokázána dokonce vyšší clearance pro střední molekuly než u hemofiltru AV1000S v režimu postdiluční CVVH, přičemž ztráty albuminu byly nízké v obou režimech.²⁶

Ci-Ca[®] EMiC[®]2 tak kombinuje přínos Ci-Ca[®] CVVHD terapie s účinným difuzním odstraňováním středních molekul pomocí hemofiltru EMiC[®]2. Tato forma léčby přináší výhody zejména pacientům, u kterých hrají střední molekuly zásadní roli v jejich klinickém obrazu (např. sepse, rabdomyolýza).

Obrázek 9 (strana 18) obsahuje srovnání Ci-Ca[®] CVVHD, Ci-Ca[®] EMiC[®]2 a Ci-Ca[®] postCVVHDF a krátké shrnutí léčebných režimů, použitých roztoků, jejich výhod a léčebných cílů. Schéma průtoku znázorňuje rozdíly mezi léčebnými možnostmi.

	Ci-Ca® CVVHD	Ci-Ca® EMiC®2	Ci-Ca® postCVVHDF
Léčebný cíl	Obecně vhodná léčebná možnost u AKI (akutní selhání ledvin)	Léčebná možnost se zvýšenou clearance pro střední molekuly podle klinických potřeb, např. u sepsy, rabdomyolýzy atd.	Možnosti léčby s další konvekcí umožňující zvýšení celkové CRRT dávky na vyšší hodnoty podle klinických potřeb, např. u oběžních pacientů nebo pacientů s těžkou intoxikací
Použitý filtr a léčebný režim	Ultraflux® AV1000S při Ci-Ca® CVVHD	Ultraflux® EMiC®2 při Ci-Ca® CVVHD	Ultraflux® AV1000S při Ci-Ca® postCVVHDF
Použité roztoky	<ul style="list-style-type: none"> 4% roztok Na₃ citrátu Dialyzační roztok: Ci-Ca® Dialysate K2/K4 nebo Ci-Ca® Dialysate K2/K4 <i>Plus</i> Roztok CaCl₂ 	<ul style="list-style-type: none"> 4% roztok Na₃ citrátu Dialyzační roztok: Ci-Ca® Dialysate K2/K4 nebo Ci-Ca® Dialysate K2/K4 <i>Plus</i> Roztok CaCl₂ 	<ul style="list-style-type: none"> 4% roztok Na₃ citrátu Dialyzační roztok: Ci-Ca® Dialysate K2/K4 nebo Ci-Ca® Dialysate K2/K4 <i>Plus</i> Substituční roztok multiBic® Roztok CaCl₂
Společné výhody	<ul style="list-style-type: none"> Vysoká účinnost při nízkých průtocích krve Nízký průtok krve umožňuje použití menších, méně invazivních katétrů Efekt naředění krve ve filtru je minimalizován, CRRT roztok je využit účinněji 		
Specifické výhody léčby	<ul style="list-style-type: none"> Dobře zavedený standardizovaný protokol 	<ul style="list-style-type: none"> Dobře zavedený standardizovaný protokol Vysoká clearance pro střední molekuly díky specificky optimalizovanému hemofiltru EMiC®2 	<ul style="list-style-type: none"> Umožňuje použití o 50% více CRRT roztoku, CRRT dávka může být tedy vyšší

Schématu průtoků

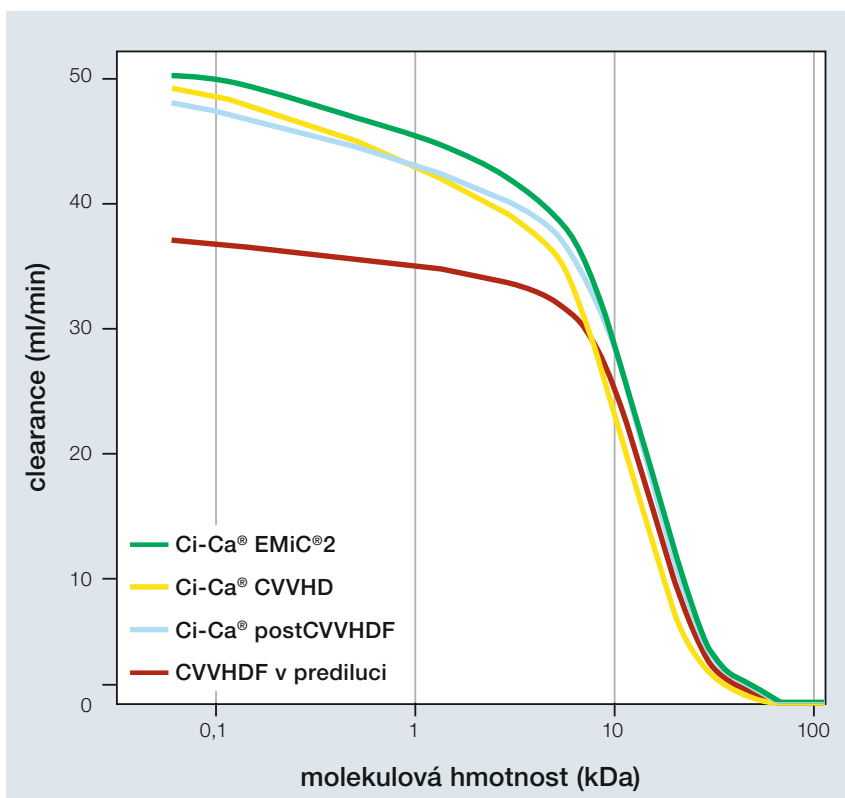


Obrázek 9: Hlavní charakteristiky režimů Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® EMiC®2 a Ci-Ca® postCVVHDF

Obrázek 10 srovnává očekávanou účinnost čtyř různých léčebných režimů při stejném celkovém průtoku CRRT roztoku 3 l/h, různě rozděleném do průtoku dialyzačního a substitučního roztoku a průtoků krve odpovídajících zavedeným protokolům:

- Ci-Ca® CVVHD (průtok dialyzačního roztoku 3 l/h), předpokládaný průtok krve 150 ml/min
- Ci-Ca® EMiC®2 (průtok dialyzačního roztoku 3 l/h), předpokládaný průtok krve 150 ml/min
- Ci-Ca® postCVVHDF (průtok dialyzačního roztoku 2 l/h, průtok substitučního roztoku 1 l/h), předpokládaný průtok krve 100 ml/min
- Prediluční CVVHDF s použitím citrátem pufrovaného hemofiltrací roztoku (průtok dialyzačního roztoku 1,5 l/h, průtok substitučního roztoku 1,5 l/h), předpokládaný průtok krve 120 ml/min odpovídající rozumné dávce citrátu (s koncentrací citrátu např. 18 mmol/l odpovídající dávce citrátu 3,75 mmol/l)²⁷⁽²⁾

Ci-Ca® EMiC®2 terapie má nejlepší profil clearance ze všech srovnávaných léčebných režimů – malé a střední molekuly jsou účinně eliminovány. Odstranění středních molekul má při Ci-Ca® postCVVHDF a Ci-Ca® EMiC®2 podobnou úroveň, u obou přesahuje clearance pro střední molekuly úroveň režimu Ci-Ca® CVVHD. O něco nižší clearance pro malé molekuly u režimu Ci-Ca® postCVVHDF ve srovnání s režimem Ci-Ca® CVVHD je dán nižším průtokem krve než u režimu Ci-Ca® CVVHD a je dán předpokladem úplného vyrovnání koncentračního rozdílu mezi stranou dialyzátu a krve (kvůli významně vyššímu průtoku krve ve srovnání s průtokem dialyzačního roztoku). Jak lze při udržování celkového průtoku CRRT roztoku na konstantní úrovni očekávat, nastavení CVVHDF v prediluci má nižší úroveň clearance ve srovnání s nastaveními bez prediluce.



Obrázek 10: Schematické znázornění srovnávací profily účinnosti různých léčebných modalit při stejném celkovém průtoku CRRT roztoku (3 l/h): Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® EMiC®2, Ci-Ca® postCVVHDF a nastavení CVVHDF v prediluci odpovídající použití hemofiltrací roztoku pufrovaného citrátem pro srovnání. Zobrazené křivky vycházejí z údajů in vitro a byly modelovány v souladu se standardní teorií přenosu rozpuštěných látek přes semipermeabilní membránu při dialýze a hemofiltraci.²⁸⁻³¹

5 Běžná obsluha při klinickém managementu Ci-Ca® terapie



Regionální citrátová antikoagulace je účinná a spolehlivá forma antikoagulace při kontinuální léčbě nahrazující funkci ledvin. Předpokladem je pečlivá kontrola acidobazické rovnováhy a stavu elektrolytů u pacienta. Tento postup by měl pomoci při rozpoznávání možných trendů ve vztahu k narušení nebo posunu metabolické rovnováhy (stavu elektrolytů) s dostatečným předstihem, aby bylo možné provést včasné úpravy. V klinické praxi se osvědčila systé-

mová dokumentace klíčových údajů léčby. Všechny relevantní průtoky i laboratorní parametry je třeba zapisovat do protokolu léčby. Ukázkový protokol naleznete na konci této příručky, lze jej používat v kombinaci se systémem multiFiltratePRO i multiFiltrate. Účinné strategie léčby u narušené acidobazické rovnováhy a stavu elektrolytů jsou projednávány v této a následující kapitole.

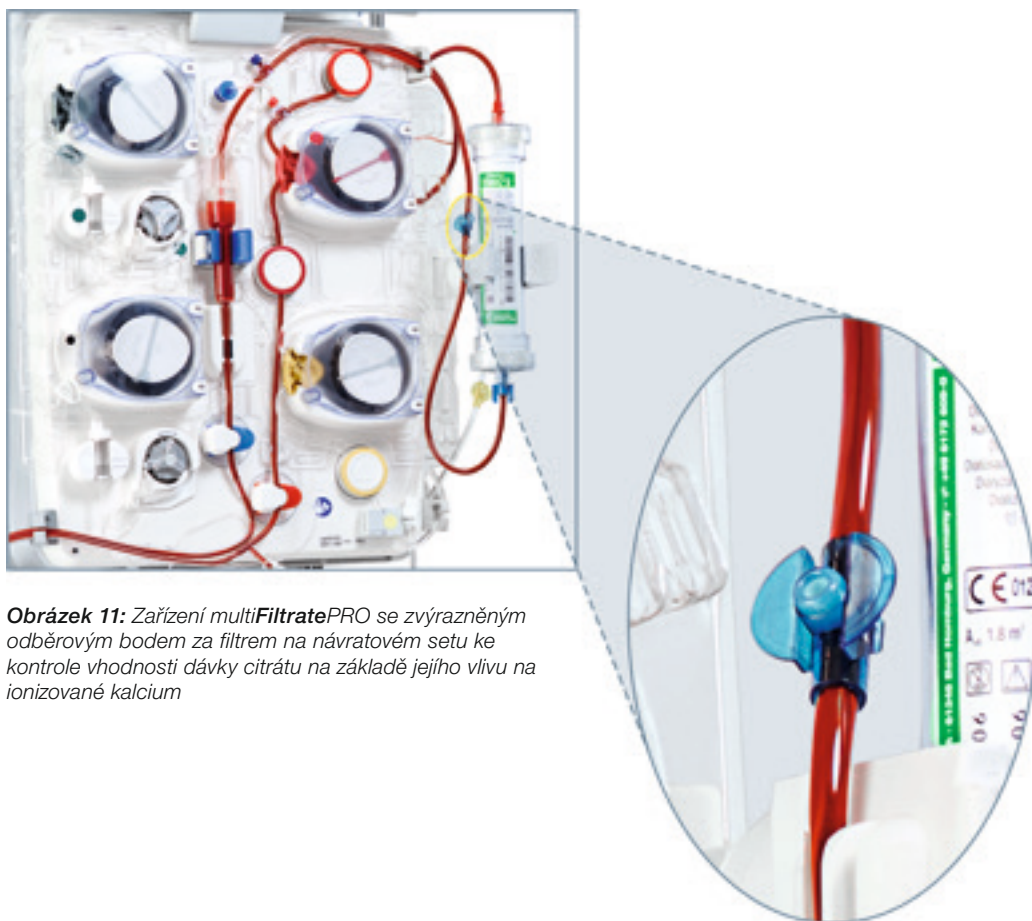
5.1 Úprava citrátové antikoagulace

Se systémem Ci-Ca[®] lze účinnost citrátové antikoagulace upravovat výběrem dávky citrátu. Dávka citrátu představuje množství citrátu v jednotkách mmol podané infuzí na litr ošetřené krve přečerpané přes okruh. Toto nastavení přímo odpovídá požadovanému účinku, tzn. antikoagulaci krve v mimotělním oběhu. Pokud dojde ke změně průtoku krve, systém Ci-Ca[®] zachová dávku citrátu automatickou úpravou rychlosti průtoku roztoku citrátu. Pokud uživatel změni dávku citrátu, průtok roztoku citrátu se upraví, ale průtok krve zůstane beze změn. Bezpečnostní funkce zařízení multi**Filtrate**PRO a multi**Filtrate** zahrnují automatické zastavení citrátové pumpy v případě jakéhokoli zastavení krevní pumpy (např. kvůli problémům s katétretem nebo tlakovým alarmům). Brání tak pacienta před nechtěným infuzním podáním citrátu. V rámci prevence použití zbytečných nastavení a nechtěně vysoké systémové infuzi citrátu zahrnují zařízení multi**Filtrate** a multi**Filtrate**PRO bezpečnostní limity (maximální průtok krve 200 ml/min, dávka citrátu 2,0–6,0 mmol/l).

Obecně doporučené úvodní nastavení pro režimy Ci-Ca[®] CVVHD/Ci-Ca[®] EMiC[®]2 zahrnuje dávku citrátu 4,0 mmol na litr ošetřené krve a pro režim Ci-Ca[®] postCVVHDF 5,0 mmol na litr ošetřené krve. Pokud je systémová koncentrace *ionizovaného* kalcia v normálním rozsahu, cílové rozmezí koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem (v režimech Ci-Ca[®] CVVHD/Ci-Ca[®] EMiC[®]2: 0,25–0,34 mmol/l, v režimu Ci-Ca[®] postCVVHDF: 0,20–0,29 mmol/l) je často dosažen již s navrženými standardními nastaveními citrátu nebo po malé úpravě úvodní léčebné dávky.

Při sledování koncentrace *ionizovaného* kalcia v mimotělním okruhu se osvědčil odběrový bod za filtrem na návratovém setu. Nachází se za hemofiltrem a před infuzí roztoku kalcia nebo substitučního roztoku (obrázek 11). Nejdříve je třeba zkontrolovat koncentraci *ionizovaného* kalcia za filtrem během několika minut po zahájení léčby, aby byla zajištěna adekvátnost antikoagulace a správné nastavení. Podobně lze zkontrolovat účinek úprav dávky citrátu po několika minutách. Obvykle stačí na kompletní

výměnu krve v mimotělním oběhu 5 minut. Další kontroly koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem je třeba provádět pravidelně každých šest až osm hodin a podle klinických potřeb.³² Za stabilních podmínek stačí kontroly jednou za 8 až 12 hodin. Obrázek 2 (strana 7) znázorňuje prověřenou klinickou praxi nemocnice Charité (Berlin, Charité Campus Mitte) založenou na klinických zkušenostech získaných za více než 10 let.⁴



Obrázek 11: Zařízení multiFiltratePRO se zvýrazněným odběrovým bodem za filtrem na návratovém setu ke kontrole vhodnosti dávky citrátu na základě jejího vlivu na ionizované kalcium

5.2 Dialyzační dávka a sérová koncentrace bikarbonátu

Všichni pacienti nevyžadují stejnou dialyzační dávku. Těžší pacienti například obvykle potřebují větší dialyzační dávku než pacienti s nižší tělesnou hmotností. U pacientů s kompenzovanými parametry retence (např. po účinné léčbě po dobu několika dnů) lze úvodní předepsanou úroveň účinnosti snížit. Obrázek 1 (strana 6) znázorňuje ukázková nastavení léčby s různými dávkami léčby. V jednotlivých případech je nutné rozhodnout podle klinického stavu. Vyšší průtok krve a průtok dialyzačního roztoku lze použít po zvážení všech průtoků.

Obrázky 4A a 4B (strana 10) znázorňují teoreticky očekávané koncentrace bikarbonátu v séru u různých kombinací průtoků dialyzačního roztoku a průtoku krve při Ci-Ca[®] CVVHD/Ci-Ca[®] EMI[®]2 nebo Ci-Ca[®] post-CVVHDF, které lze použít k definování úvodních nastavení při zahajování léčby. Z přibližně lineárních křivek lze usoudit, že poměr průtoku dialyzačního roztoku a průtoku krve je hlavním determinantem výsledné koncentrace bikarbonátu v séru.

Při předepisování Ci-Ca[®] terapie je nutné nejdříve definovat průtok dialyzačního roztoku, který má zásadní vliv na účinnost, a následně průtok krve v závislosti na cílové koncentraci bikarbonátu v séru. Navrhovanou kombinaci je nutné dodržovat, jelikož nesprávný poměr průtoku dialyzačního roztoku a průtoku krve může vést k metabolické alkalóze nebo acidóze. Pokud použijete poměr průtoku dialyzačního roztoku k průtoku krve, který se významně liší od úrovně 33 % (nebo „20 : 1“, dle numerických hodnot průtoku dialyzačního roztoku a průtoku krve) ve snaze korigovat acidobazickou nerovnováhu, sledujte další vývoj acidobazické rovnováhy. Při

normalizaci acidobazické rovnováhy je nutné zvážit změnu poměru průtoku dialyzačního roztoku k průtoku krve směrem ke standardní hodnotě 33 %.

Koncentraci bikarbonátu v séru pacienta je nutné pravidelně kontrolovat vzhledem k možným pomalým změnám metabolického stavu pacienta. U stabilního pacienta obvykle stačí kontroly v intervalu šest až osm hodin. Upozorňujeme, že hodinová CRRT dávka je ve vztahu k efektivnímu distribučnímu objemu bikarbonátu v těle pacienta malá a pravděpodobně potrvá několik hodin, než se vliv změny poměru průtoku dialyzačního roztoku a průtoku krve zcela projeví. Toto zpoždění vyplývá z velkého distribučního objemu bikarbonátu ve srovnání s CRRT dávkou podanou za určitou dobu. Pokud by změny koncentrace bikarbonátu v séru s úvodní vybranou kombinací průtoků krve a dialyzačního roztoku neměly požadovaný charakter, změnou průtoku dialyzačního roztoku nebo průtoku krve změňte poměr průtoku dialyzačního roztoku k průtoku krve a také vliv na koncentraci bikarbonátu v séru pacienta.³³

Na koncentraci bikarbonátu v séru pacienta nemá vliv pouze použitá léčba nahrazující funkci ledvin. V případě jakékoli nechtěné dysregulace acidobazické rovnováhy pacienta je třeba zvážit i jiné faktory.

Metabolická alkalóza

Metabolická alkalóza může vzniknout v důsledku neadekvátní rychlosti infuze puřrovacích bází v podobě citrátu.⁴ I když je velká část infuzně podaného citrátu odstraněna přímo do filtrátu, citrát se v nezanedbatelném množství dostává do systémového oběhu. Velmi zjednodušeně lze říci, že metabolizací každé molekuly infuzně podaného citrátu s trojitým záporným nábojem dochází ke vzniku tří iontů bikarbonátu s jedním záporným nábojem. Toto množství bikarbonátu je započteno ve všech Ci-Ca[®] protokolech. Konkrétně to je ten důvod, proč Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 a Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 *Plus* mají ve srovnání se standardními CRRT roztoky snížené koncentrace bikarbonátu. I přesto však může dojít u některých pacientů k rozvoji metabolické alkalózy.

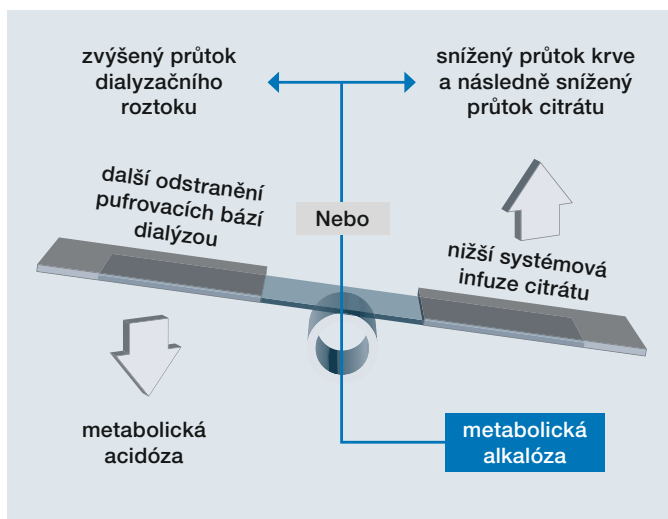
Rozvoj metabolické alkalózy v kombinaci s hyperkalcémií nebo nízkými požadavky na substituci kalcia (např. dávka kalcia nižší než 1,3 mmol/l) a zvýšením koncentrace sodíku v séru může signalizovat ucpání membrány (podrobnosti naleznete v kapitole 6.2). V takovém případě doporučujeme filtr vyměnit.

Pokud se rozvine izolovaná metabolická alkalóza, je možné zvážít úpravu poměru průtoku dialyzačního roztoku k průtoku krve. Metabolickou alkalózu během citrátové antikoagulace lze potlačit snížením průtoku krve při zachování průtoku dialyzačního roztoku (obrázek 12). Pokles průtoku krve automaticky vede ke snížení infuzně podaného množství citrátu s následnou redukcí metabolizovaného objemu citrátu za vzniku bikarbonátu v těle pacienta. Průtok krve však není vhodné nastavovat na úroveň nižší než 80 ml/min, aby byla zaručena minimální hodnota.

Pokud dojde ke změně průtoku krve při Ci-Ca[®] post-CVVHDF, je nutné zkontrolovat průtok substitučního roztoku, aby nebyla narušena maximální přijatelná hemokoncentrace na úrovni 20 %.

Případně lze pro korekci metabolické alkalózy navýšit průtok dialyzačního roztoku.^{4,6,17,33} Zvýšení průtoku dialyzačního roztoku vede ke zvýšené clearance bikarbonátu a citrátu z krve přes hemofiltr.

Obecně: Metabolickou alkalózu lze potlačit snížením průtoku krve nebo zvýšením průtoku dialyzačního roztoku (obrázek 12).



Obrázek 12: Možnosti při řešení metabolické alkalózy

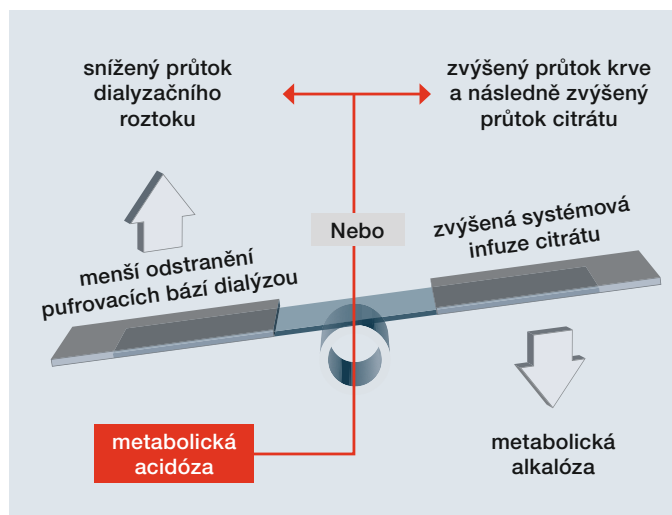
Metabolická acidóza

Metabolická acidóza může vzniknout v důsledku neadekvátně vysoké eliminace puřrovacích báží do dialyzátu. Jelikož je hodnota bikarbonátu 20 mmol/l v Ci-Ca® Dialysate K2/K4 a Ci-Ca® Dialysate K2/K4 *Plus* nižší než fyziologická hodnota 24 ± 2 mmol/l, dialýza proti tomuto roztoku efektivně odstraňuje puřrovací báze, hlavně citrát a také bikarbonát z krve.

Metabolická acidóza může vzniknout v důsledku hromadění citrátu. Hromadění citrátu lze vyhodnotit jednodušeji klinicky na základě narušené homeostázy kalcia. Podrobnosti o detekci hromadění citrátu a reakci na ně naleznete v kapitole 6.3.

Znovu připomínáme, že na začátku léčby je nutné zvolit průtok krve a průtok dialyzačního roztoku podle tabulek na obrázku 1 (strana 6) nebo schémat na obrázcích 4A a 4B (strana 10), aby byl vliv na koncentraci bikarbonátu v séru vyrovnán. Pokud se u pacienta rozvine metabolická acidóza, je možné snížit dialyzační průtok podle pokynů na obrázku 13. Snížení průtoku dialyzačního roztoku vede ke snížené clearance bikarbonátu a citrátu z krve přes hemofiltr, což působí proti metabolické acidóze. Druhou možností kompenzace metabolické acidózy je zvýšení průtoku krve a následně také citrátové zátěže a metabolické tvorby bikarbonátu.

Obecně: Metabolickou acidózu lze potlačit zvýšením průtoku krve nebo snížením průtoku dialyzačního roztoku (obrázek 13).



Obrázek 13: Možnosti při řešení metabolické acidózy

5.3 Úprava průtoku substitučního roztoku (pouze pro režim Ci-Ca® postCVVHDF)

Pokud chcete dosáhnout hladkého průběhu CRRT léčby, hemokoncentrace na výstupu hemofiltru by neměla překračovat 20%. K optimalizaci konvektivní clearance s protokolem Ci-Ca® postCVVHDF se využívá tento obecně přijímaný poměr. Pokud není překročen 20% limit hemokoncentrace, průtok substitučního roztoku by měl být úměrný průtoku krve a měl by představovat 17% ($\frac{1}{6}$ průtoku krve). Jelikož se pro průtok substitučního roztoku (ml/h) a průtok krve (ml/min) používají různé jednotky, jedná se o ekvivalent numerického poměru „10:1“.

Pokud je překročen 20% limit filtrační frakce (např. kvůli vysokému nastavení čisté ultrafiltrace), doporučuje se mírně snížit průtok substitučního roztoku. Tímto způsobem lze dodržet rozsah maximální akceptovatelné hemokoncentrace. Filtrační frakce vyšší než 20% bude na obrazovce systému multiFiltrate i multiFiltratePRO zvýrazněna.

Upozorňujeme, že průtok substitučního roztoku (multiBic® obsahující 35 mmol/l bikarbonátu) není vhodný k záměrné úpravě koncentrace bikarbonátu v séru v režimu Ci-Ca® postCVVHDF, proto by k tomuto účelu neměl být používán. Místo toho by měl

být průtok substitučního roztoku udržován v zavedeném poměru k průtoku krve, tzn. mění se obvykle úměrně ke všem změnám průtoku krve. Stejně tak je nutné v režimu Ci-Ca® postCVVHDF primárně upravovat vliv na acidobazickou rovnováhu pacienta pomocí změny poměru průtoku dialyzačního roztoku k průtoku krve (viz předchozí kapitola).

5.4 Rovnováha kalcia a jeho management

Ci-Ca® Dialysate K2/K4 a Ci-Ca® Dialysate K2/K4 *Plus* neobsahuje kalcium. Systém však přes hemofiltr ve významné míře odstraňuje kalcium z těla pacienta, zejména ve formě komplexů kalcium-citrát. Tuto kontinuální ztrátu kalcia přes hemofiltr je nutné kompenzovat infuzí kalcia. Pokud bude substituce kalcia nedostatečná nebo nebude probíhat vůbec, pacient bude mít negativní bilanci kalcia, což může vést ke klinicky relevantní hypokalcémii.

Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC®2

$$\text{Průtok filtrátu} = \text{Průtok dialyzačního roztoku} + \text{Průtok kalcia} + \text{Průtok citrátu} + \text{Čistá ultrafiltrace}$$

Ci-Ca® postCVVHDF

$$\text{Průtok filtrátu} = \text{Průtok dialyzačního roztoku} + \text{Průtok substitučního roztoku} + \text{Průtok kalcia} + \text{Průtok citrátu} + \text{Čistá ultrafiltrace}$$



Jelikož je očekávaná ztráta kalcia přibližně úměrná průtoku filtrátu (také označovaný jako výstupní průtok, viz rovnice), systém Ci-Ca® požádá uživatele o nastavení substituce kalcia v podobě dávky kalcia, tzn. substituce kalcia v jednotkách mmol kalcia na litr vytvořeného filtrátu. Zvýšení průtoku dialyzačního roztoku bez změny dávky kalcia povede k odpovídajícímu nárůstu průtoku kalcia. Tímto automatickým úkonem systém Ci-Ca® kompenzuje zvýšené odstranění kalcia při zvýšeném průtoku dialyzačního roztoku. Systém zahrnuje bezpečnostní funkce v podobě koordinovaných zastavení pump bránící nekompenzovanému odstranění nebo infuzi kalcia. Pokud se zastaví pumpa dialyzačního roztoku, automaticky se zastaví i pumpa kalcia. Pokud se zastaví pumpa kalcia (např. z důvodu nedostatku roztoku kalcia), zastaví se také pumpa dialyzačního roztoku.

Během prvních několika hodin od zahájení regionální citrátové antikoagulace se často objevuje mírný pokles systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia, který se obvykle rychle vyrovná. Tento úvodní pokles je důsledkem nové rovnováhy mezi systémovou infuzí citrátu a jeho metabolismem – očekává se mírný nárůst systémové koncentrace citrátu. Tento citrát vytváří komplexy s *ionizovaným* kalcem, což vysvětluje mírný pokles systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia. Na základě očekávaných mírných poklesů systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia je nutné upravit veškeré předem existující hypokalcémie ještě před zahájením regionální citrátové antikoagulace.¹⁷

U všech Ci-Ca® terapií je navrhovaná výchozí dávka kalcia 1,7 mmol/l odpovídající teoreticky očekávaným ztrátám kalcia do filtrátu za typických podmínek léčby. Zkušenosti ukazují, že mezi pacienty existují při úpravách dávky kalcia potřebných v počáteční fázi léčby určité rozdíly. Obrázky 3A a 3B (strana 8) zobrazují schémata pro Ci-Ca® terapie, podle kterých lze upravit substituci kalcia. V počáteční léčebné

fázi obvykle stačí mírné úpravy navrhované výchozí hodnoty k dosažení vyrovnané substituce kalcia a stabilní systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia v cílovém rozmezí.¹³

Obvykle stačí kontrolovat systémovou koncentraci *ionizovaného* kalcia každých 6 až 8 hodin. V závislosti na klinické situaci však může být nutné takové kontroly provádět častěji, například dodatečně provést kontrolu již 2 až 3 hodiny po zahájení léčby. Další kontroly budou samozřejmě nutné v případech nečekaných změn stavu pacienta, které mohou být spojené s hypo- nebo hyperkalcémií. Při změně dávky kalcia je důležité mít na paměti, že se očekávané změny systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia projevují velmi pomalu. Úplný vliv dávky kalcia na systémovou koncentraci *ionizovaného* kalcia a vytvoření nové bilance se může projevit až po 12 hodinách nebo i později. Obecně se nedoporučuje provádět několik změn dávky kalcia během krátkého období, jelikož může dojít k příliš výrazné změně systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia.³²

Ve většině případů se provádí substituce kalcia s cílem stabilizovat systémovou koncentraci *ionizovaného* kalcia v normálním rozmezí. U některých pacientů však může být vhodné změnit cílové rozmezí. U septických pacientů bylo zjištěno zhoršení orgánových funkcí a důsledky spojené s náhradou kalcia.³⁴ U pacientů s rabdomyolýzou se může objevit také hluboká hypokalcémie a není jasné, jestli je takovou hypokalcémií nutné plně normalizovat.³⁵ Jelikož nejsou k dispozici přesnější údaje, obecně je vhodné dosáhnout zavedeného normálního rozmezí, pokud se ošetřující lékař nerozhodne pokračovat jiným způsobem.

V režimu Ci-Ca® postCVVHDF se kalcium substituuje pomocí substitučního roztoku multiBic® a roztoku kalcia. V tomto léčebném režimu počítá systém Ci-Ca® požadovanou substituci kalcia na základě celkového průtoku filtrátu, odečte množství dodané v roztoku multiBic® a podá zbývající množství v podobě infuze roztoku kalcia. Průtok roztoku kalcia uvedený na obrazovce zařízení se vztahuje pouze k průtoku vlastního roztoku kalcia. V doporučeném nastavení režimu Ci-Ca® postCVVHDF (viz obrázek 1, strana 6) vytváří systém přibližně 1/3 celkového průtoku filtrátu, který má odpovídat infuzi roztoku multiBic® obsahující 1,5 mmol/l kalcia. Infuze kalcia s roztokem multiBic® proto typicky znemožňuje vybrat dávky kalcia nižší než 0,5 mmol/l. Toto omezení však ani zdaleka není klinicky relevantní – pokud by bylo z klinického hlediska výjimečně potřebné, lze vybrat významně negativní bilance kalcia.

Systémová *ionizovaná* hypokalcémie může také svědčit o hromadění citrátu (viz kapitola 6.3). Na druhou stranu může systémová *ionizovaná* hyperkalcémie vznikat při ucpání membrány (viz kapitola 6.2).

Obecně: Pokud se projeví hyperkalcémie/hypokalcémie, mohou se upravit dávky kalcia podle doporučení ve schématech na obrázcích 3A a 3B (strana 8).

5.5 Možný dopad na další elektrolyty

Fosfát

Fosfát je důležitou složkou například přenašeče energie ATP a hypofosfatémie má závažné klinické důsledky. Jelikož může být odstraňování fosfátu během CRRT léčby při použití roztoků bez obsahu fosfátu nadměrné, byly vyvinuty roztoky Ci-Ca® Dialysate K2 *(Plus)* a K4 *(Plus)* s cílem zabránit hypofosfatémii. Koncentraci fosfátu je však nutné pravidelně kontrolovat, v klinicky relevantní situaci může být vhodné zavést další substituci fosfátu.

Sodík

K citrátové antikoagulaci se používá roztok citrátu sodného. Existuje riziko hypernatrémie. V důsledku toho je koncentrace sodíku ve všech dialyzačních Ci-Ca® roztocích snížena na 133 mmol/l. Tímto způsobem lze odstranit přebytečný sodík do filtrátu, čímž se kompenzuje infuzní podání sodíku spojené s použitím roztoku citrátu sodného. V klinické praxi je riziko hypernatrémie prakticky nulové.^{6, 17} Koncentrace sodíku v séru zvýšená nad běžnou úroveň by však mohla být známkou ucpání membrány. V takovém případě je odstraňování sodíku do filtrátu narušeno (viz kapitola 6.2).

Hořčík

Hořčík vytváří podobně jako kalcium dialyzovatelné komplexy s citrátem. Kromě toho lze očekávat, že citrát způsobí přeměnu části hořčíku vázaného na proteiny na komplexy hořčíku a citrátu schopné proniknout přes membránu. V rámci prevence teoretického rizika systémové spotřeby hořčíku a s tím spojené hypomagnezémie má Ci-Ca® Dialysate K2/K4 zvýšenou koncentraci hořčíku na úrovni 0,75 mmol/l. Ci-Ca® Dialysate K2/K4 *(Plus)* obsahuje hořčík v lehce vyšší koncentraci (1,0 mmol/l).

6 Neobvyklé situace během klinického použití Ci-Ca[®] terapie

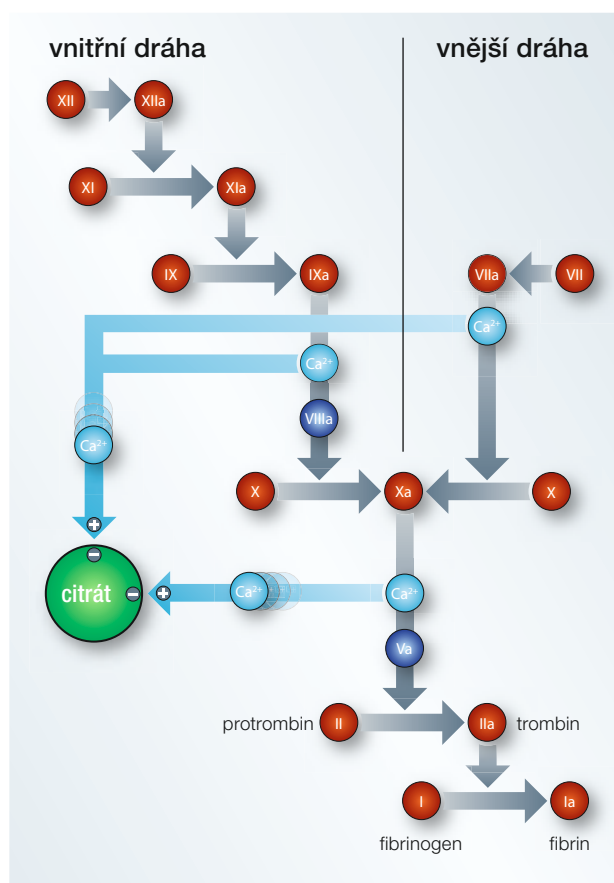
Během Ci-Ca[®] terapie byly zjištěny tři neobvyklé situace: koagulace i přes Ci-Ca[®] terapii, ucpání membrány a kumulace citrátu. Ačkoli jsou tyto neobvyklé situace dosti vzácné, je nutné je mít při léčbě pacienta na paměti.

6.1 Koagulace navzdory Ci-Ca[®] terapii

U některých pacientů byla zjištěna koagulace na filtru i přes správně vedenou Ci-Ca[®] terapii. Existuje několik klinických stavů, které byly spojené s koagulací i přes citrátovou antikoagulaci:

- Pacient se zatím nerozeznanou HIT typu II (heparinem indukovaná trombocytopenie typu II), která zahrnuje systémové uvolnění trombinu³⁶
- Jiné stavy spojené se systémovou aktivací trombinu jako DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace)
- Vysoké koncentrace fibrinogenu nebo vysoké koncentrace lipidů^{18, 37, 38}

Podle principů citrátové antikoagulace váže citrát kalcium, které je potřebné ve více stupních koagulační kaskády. Koagulační faktory závislé na vitamínu K (včetně F II, F VII, F IX a F X) sdílí tzv. doménu GLA, která fyziologicky naváže několik kalciových iontů a je potřebná k interakci s aktivovanými fosfolipidovými membránami. Dle výzkumu vázání kalcia je pravděpodobné, že snížení koncentrace *ionizovaného* kalcia na hodnotu přibližně 0,3 mmol/l naruší vázání kalcia na doménu GLA, což následně ovlivní kroky označené na obrázku 14 jako závislé na kalciumu.³⁹ Na rozdíl od koagulačních faktorů závislých na vitamínu K ztrácí trombin po aktivaci domény GLA. Vázání kalcia na doménu GLA je tedy relevantní u protrombinu (F II), ne však u trombinu (F IIa). Citrát tudíž neinhibuje trombin a konečná část koagulační kaskády může probíhat i přes citrátovou antikoagulaci.



Obrázek 14: Citrát inhibuje koagulační kaskádu na více místech vytvořením komplexů s kalciumem

Postup v případě rozvoje koagulace i přes citrát:

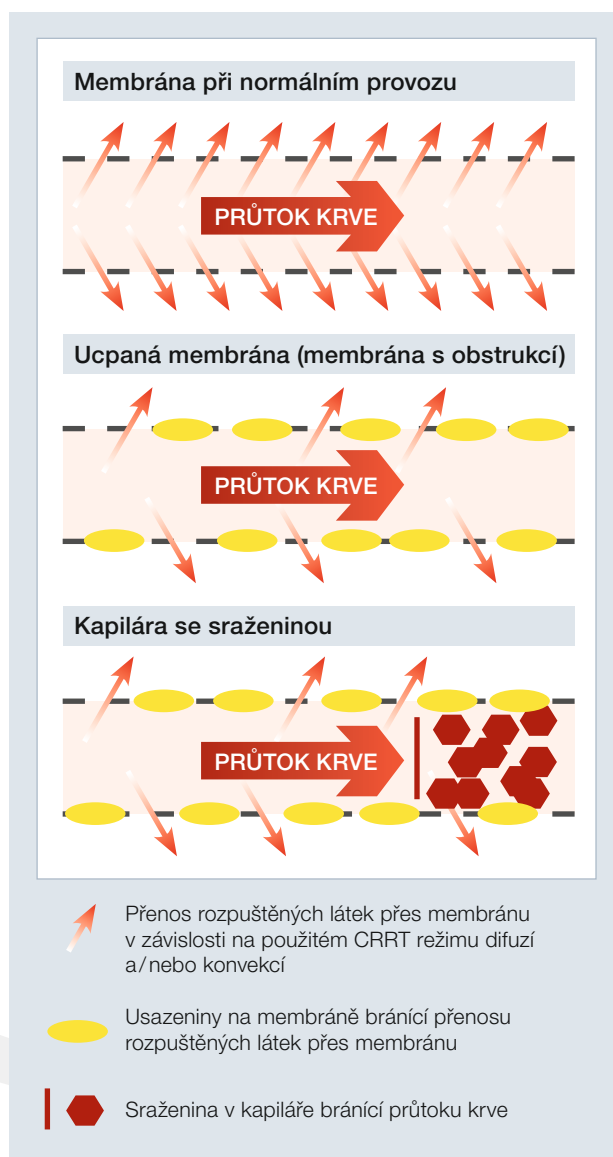
- Dvakrát zkontrolujte, zda je koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem v požadovaném rozmezí a zda je podávána přijatelná dávka citrátu.
- Ujistěte se, že pacient netrpí nediodagnostikovanou HIT typu II.³⁶
- Zvažte systémové přidání přímého inhibitoru trombinu jako např. argatrobanu.⁴⁰
- Při použití heparinu může být nefrakcionovaný heparin lepší než nízkomolekulární heparin, jelikož nízkomolekulární heparin působí více na koagulační faktor F X.

6.2 Ucpání membrány

Koagulace a ucpání jsou dvě různé formy narušení funkce kapilární membrány (obrázek 15).

V případě koagulace v kapiláře vzniká relevantní obstrukce průtoku krve, která vede k nárůstu tlaku před filtrem a jiným tlakovým změnám v mimotělním okruhu. Pokud je průtok krve zablokovaný, dojde k zastavení přenosu rozpuštěných látek přes membránu z krve na stranu filtrátu a do kapiláry bude vstupovat pouze minimum krve nebo dokonce žádná další krev.

Při ucpání membrány se materiál z krve pacienta ukládá na membráně a brání přenosu rozpuštěných látek přes membránu. Difuzní a konvektivní permeabilita membrány hemofiltru se s jeho používáním při léčbě snižuje. Průtok krve podél vlákna může zůstat do značné míry nenarušen, takže změny nebudou mít na tlak v mimotělním okruhu žádný nebo jenom minimální vliv.



Obrázek 15: Vizualizace membrány při normálním provozu, s ucpanou membránou nebo kapilárou se sraženinou

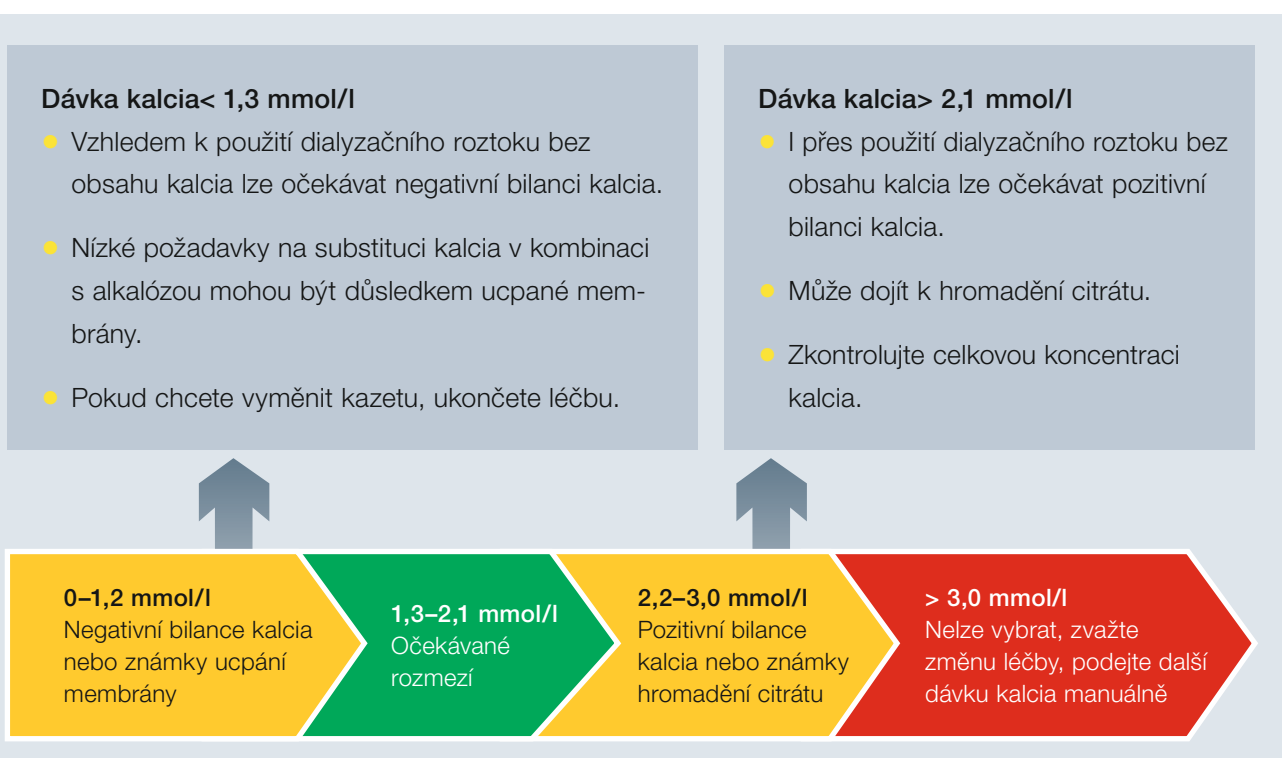
Narušený přenos rozpuštěných látek přes membránu při jejím ucpání lze rozpoznat podle následujících příznaků:

- Hyperkalcémie a/nebo klesající potřeba substituce kalcia vzhledem k nižší míře odstraňování komplexů kalcium-citrát
- Alkalóza v důsledku nižší míry odstraňování komplexů kalcium-citrát, jejichž metabolismus vede k tvorbě dalšího bikarbonátu
- Nižší míra odstraňování uremických toxinů (urea, kreatinin)
- Hypernatrémie v důsledku nižší míry odstraňování sodíku

Systém Ci-Ca® obvykle rozezná nastavení příliš nízké dávky kalcia a podle kontextu zobrazí poznámku, která uživatele upozorní na riziko ucpání membrány (obrázek 16).

Postup v případě ucpání membrány:

Pokud se projeví alkalóza a zároveň i vysoká koncentrace kalcia v séru (nebo nastavení nízké dávky kalcia), doporučujeme vyměnit filtr. Míra ucpávání membrány se u jednotlivých pacientů liší, delší doba filtrace je obecně spojena s vyšší pravděpodobností výskytu této komplikace. U takových pacientů je nutné zvážit preventivní výměny filtru v definovaných intervalech, např. každých 24 hodin. Tímto způsobem lze zabránit rozvoji komplikací v podobě snížené clearance, alkalózy a hyperkalcémie.



Obrázek 16: Systém multiFiltratePRO je schopen rozeznat ucpání membrány. Pokud vyberete dávku kalcia mimo očekávané rozmezí, zobrazí příslušnou poznámku.

6.3 Hromadění citrátu u pacientů s poruchou metabolismu citrátu

Použití regionální citrátové antikoagulace je nevyhnutelně spojeno s určitou systémovou infuzí citrátu. Výhody regionální citrátové antikoagulace, jako je vyšší průchodnost filtru a možnost vyhnout se systémové antikoagulaci, lze použít pouze za předpokladu, že bude systémově podávaný citrát úspěšně metabolizován.

V literatuře je porucha metabolismu citrátu často spojována s nedostatečnou jaterní funkcí. Studie L-CAT ani další studie neodhalily významnou korelaci mezi jaterní dysfunkcí a poruchou metabolismu citrátu.^{11,16,41} Regionální citrátová antikoagulace byla také bezpečně použita u pacientů s potvrzenou nebo suspektní jaterní dysfunkcí, např. u pacientů s vysokým skóre MELD (model pro terminální jaterní onemocnění), pacientů vyžadujících CRRT terapii po transplantaci jater nebo pacientů léčených pomocí mimotělních systémů k podpoře jaterních funkcí.^{42–44} Jaterní dysfunkce tudíž pravděpodobně nepředstavuje absolutní kontraindikaci použití regionální citrátové antikoagulace. Jednoznačně se však u takových pacientů doporučuje sledovat průběh léčby, hlavně známky poruchy metabolismu citrátu.

Podle retrospektivní analýzy v nemocnici Charité v Berlíně dochází k poruše metabolismu citrátu a následně k hromadění citrátu s nízkou, avšak nenulovou incidencí na úrovni 2,99 % (32 z 1 070 pacientů) ze všech léčebných postupů CVVHD používajících regionální citrátovou antikoagulaci.¹⁵ Hromadění citrátu bylo zjištěno obvykle u pacientů s těžkou laktátovou acidózou v šoku. Gong a kol. dříve prokázali, že nedostatečný přísun kyslíku je s poruchou metabolismu citrátu spojen více než porucha jaterních funkcí.⁴¹ Tato zjištění dosvědčují, že do-

statečný metabolismus citrátu vyžaduje aerobní metabolické dráhy. Tento proces vyžaduje funkční dýchací řetězec v mitochondriích.

V další části této kapitoly naleznete krátký souhrn diagnostiky hromadění citrátu a možnosti adekvátní reakce. Rozdíly mezi režimy Ci-Ca[®] CVVHD/Ci-Ca[®] EMiC[®]2 a Ci-Ca[®] postCVVHDF jsou v kontextu rizika hromadění citrátu a jakýchkoli příslušných reakcí malé.

Metabolismus citrátu

Citrát se v organismu nachází fyziologicky v nízkých koncentracích, u zdravých lidí je koncentrace citrátu v séru na úrovni přibližně 0,1 mmol/l. Citrát je metabolitem citrátového cyklu, a proto vzniká a je metabolizován ve většině buněk. Játra jsou důležitá pro rozklad citrátu, avšak jiné orgány, jako jsou ledviny a svaly, jsou také schopny efektivně metabolizovat tuto energetickou látku.

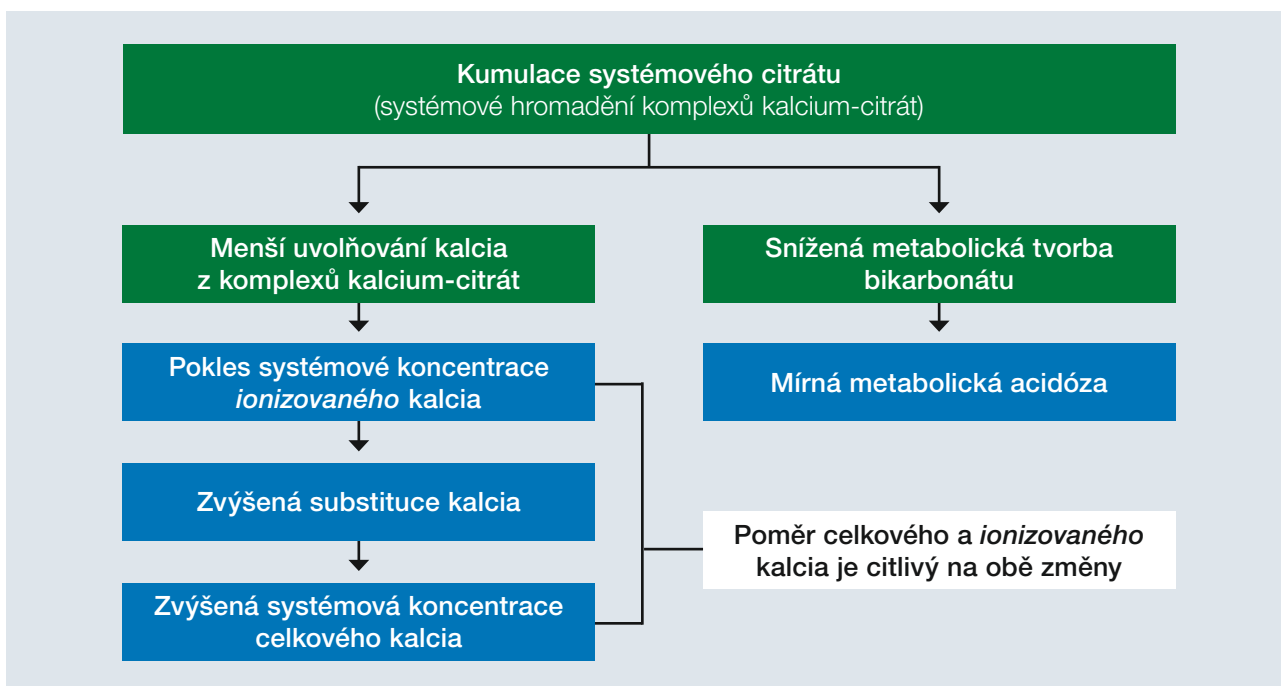
Citrátový cyklus je elementární metabolický proces probíhající v aerobních buňkách, zásadní pro oxidační rozklad organických látek. Na druhou stranu při něm vznikají meziproducty pro esenciální biosyntézu. Procesy narušující správný průběh citrátového cyklu a s ním spojené metabolické kroky mohou negativně ovlivnit metabolismus citrátu. Z klinických příkladů lze zmínit stavy jako jsou závažná otrava paracetamolem a metforminem indukovaná laktátová acidóza (MALA) blokující buněčné dýchání.^{45,46} Narušený citrátový metabolismus byl také spojován s významně narušeným arteriálním tlakem kyslíku (paO₂).⁴¹

Diagnostika hromadění citrátu

Hromadění citrátu nelze rozeznat přímo, jelikož běžná klinická praxe nezahrnuje přímé měření citrátu. Místo toho je (předpokládané) hromadění citrátu klinicky diagnostikováno na základě vzorce souvisejících elektrolytů a narušení acidobazické rovnováhy (viz také obrázek 17). Pokud dojde k narušení citrátového metabolismu, citrát a komplexy kalcium-citrát se nahromadí v systémové krvi. Systémový citrát se váže na *ionizované* kalcium, což vede k poklesu koncentrace systémového, „volného“ *ionizovaného* kalcia. Reakcí na tuto *ionizovanou* hypokalcémii je mírné zvýšení dávky kalcia podle protokolu citrátové antikoagulace (srovnejte se schémata na obrázcích 3A a 3B, strana 8). Takové navýšení dávky kalcia může stabilizovat systémovou koncentraci *ionizovaného* kalcia, současně však dojde k nárůstu koncentrace celkového kalcia (obrá-

zek 17). Úvodní pokles systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia a později nárůst koncentrace celkového kalcia jsou zařazeny do výpočtu poměru celkového kalcia k *ionizovanému* kalciumu. Tento poměr je prokazatelně důležitý parametr pro zjištění hromadění citrátu.^{11,47,48} Poměry celkového a *ionizovaného* kalcia vyšší než 2,25 jsou citlivým indikátorem pro zjištění hromadění citrátu.⁹

Nedostatečný metabolismus citrátu vede také k poklesu koncentrace bikarbonátu v séru. Z toho důvodu je vždy nutné pomýšlet na hromadění citrátu, pokud se objeví jinak nevysvětlitelná metabolická acidóza. Kromě toho citrát sám o sobě nahrazuje bikarbonát díky svému negativnímu náboji, a proto nepřímě vede k rozvoji metabolické acidózy se zvýšenou aniontovou mezerou.



Obrázek 17: Vliv sníženého metabolismu citrátu, klinicky diagnostikovatelné parametry jsou označeny modrou barvou

V praxi je zvýšení potřebné dávky kalcia na koncentraci vyšší než 2,1 mmol/l často prvním klinicky detekovaným příznakem poruchy metabolismu citrátu. V takovém případě je nutné zkontrolovat další známky hromadění citrátu. V závažných případech může potřebná dávka kalcia dosáhnout velmi vysokých hodnot. Pokud není horní limit 3 mmol/l zavedený v systému Ci-Ca[®] dostatečný ke stabilizaci systémové koncentrace *ionizovaného* kalcia, Ci-Ca[®] terapii je nutné ukončit. Krátkodobě lze v tomto případě zvýšit systémovou koncentraci *ionizovaného* kalcia na bezpečnou úroveň samostatným intravenózním podáním kalcia.

Je možné vyvodit následující závěry: Pokud dojde u pacienta léčeného citrátovou antikoagulací k *ionizované* hypokalcémii i přes adekvátní substituci kalcia a pokud tuto hypokalcémii nelze korigovat zvýšením dávky kalcia, je prakticky prokázána porucha metabolismu citrátu.

Postup v případě poruchy metabolismu citrátu

Pokud je metabolismus citrátu významně narušen, podávání citrátu je nutné přímo zastavit. Tito pacienti často trpí poruchou buněčného dýchání, jako je těžký šok, nebo jsou v daný moment resuscitováni. Tito pacienti často vykazují *ionizovanou* hypokalcémii i přes vysoký stupeň substituce kalcia.

U méně postižených pacientů lze individuálně upravovat dávku citrátu a zlepšit tak systémovou zátěž citrátům, takže lze i u mírné poruchy metabolismu citrátu použít regionální citrátovou antikoagulaci (také viz obrázek 18). Cílová koncentrace *ionizovaného* kalcia v mimotělním oběhu je nastavena na mírně vyšší úroveň, což vede k nižší požadované dávce citrátu. Při použití cílového rozmezí 0,30–0,35 mmol/l se použije horní polovina jinak navrhovaného cílového rozmezí. V režimu Ci-Ca[®] postCVVHDF je tato

hodnota již nad navrhovaným cílovým rozmezím. Cílové rozmezí lze zvýšit na úroveň až 0,4–0,5 mmol/l u obou Ci-Ca[®] protokolů. To umožňuje snížit dávku citrátu. Dle zkušeností nemocnice Charité Campus Mitte umožňuje koncentrace *ionizovaného* kalcia za filtrem v mimotělním oběhu v rozmezí 0,4 a 0,5 mmol/l ve většině případů udržet průchodnost filtru po dobu 24 hodin nebo déle. Pokud není porucha metabolismu citrátu příliš závažná, snížení dávky citrátu často povede k vytvoření nové rovnováhy mezi dávkou citrátu a metabolismem citrátu, takže celková koncentrace kalcia neporoste, nebo dokonce poklesne. Může dojít k metabolické acidóze, jelikož podané množství citrátu nemusí být dostatečné k udržení vyrovnané koncentrace bikarbonátu v séru. V těchto případech lze kompenzaci zajistit samostatnou infuzí bikarbonátu.

U pacientů v nemocnici Charité Campus Mitte s kontraindikovanou alternativní, např. systémovou, antikoagulací vyžadujících kontinuální citrátovou antikoagulaci lze tolerovat mírný nárůst celkového kalcia, maximálně do hodnoty 3 mmol/l, pokud se systémovou koncentrací *ionizovaného* kalcia daří udržet v normálním rozmezí.

Pokud by se koncentrace celkového kalcia i přesto zvýšila, je nutné regionální citrátovou antikoagulaci zastavit. U těchto pacientů lze CRRT terapii často provést i bez jakékoli antikoagulace.⁴⁹

Možné reakce na kumulaci citrátu

Kumulaci citrátu je nutné kontrolovat pravidelně nebo v případě klinického podezření

Klinicky relevantní kumulace citrátu?

Kritéria:

- Výrazný pokles koncentrace *ionizovaného* kalcia
- Zvýšená potřeba substituce kalcia
- Celkové kalcium > 3 mmol/l
- Poměr celkového kalcia a *ionizovaného* kalcia > 2,25

Ne

Ano

Snížení dávky citrátu

a tím i systémové infuze citrátu, přijměte vyšší hodnotu jako např. 0,30–0,35 mmol/l, nebo dokonce až 0,4–0,5 mmol/l pro koncentraci kalcia za filtrem

Ukazuje kontrola nadále klinicky relevantní kumulaci citrátu?

ne

ano

Metabolická acidóza kvůli snížení systémové infuze citrátu?

ne

ano

Korekce
bikarbonátem

Pokračujte
v Ci-Ca[®] terapii

Pokračujte v Ci-Ca[®] terapii,
ale pečlivě sledujte

Ukončete
Ci-Ca[®] terapii

Obrázek 18: Možné reakce na poruchu metabolismu citrátu během Ci-Ca[®] CVVHD/Ci-Ca[®] EMI[®]2 a Ci-Ca[®] postCVVHDF u kriticky nemocných pacientů

Regionální citrátová antikoagulace umožňuje výjimečnou antikoagulaci v mimotělním oběhu. Představuje proto ideální alternativu ke klasické systémové antikoagulaci nejenom pro pacienty po operaci a/ nebo pacienty se zvýšeným rizikem krvácení. Současné směrnice doporučují širší používání regionální citrátové antikoagulace.¹

Systémy multi**Filtrate** a multi**Filtrate**PRO nabízejí tři Ci-Ca[®] terapie. Ci-Ca[®] CVVHD s hemofiltrem Ultraflux[®] AV1000S je historicky první Ci-Ca[®] terapie. Ci-Ca[®] postCVVHDF zvyšuje maximální relevantní účinnost CRRT léčby, jelikož umožňuje předepsat až o 50 % více CRRT roztoku při stejném průtoku krve. Tato možnost může být přínosná pro pacienty vyžadující vyšší CRRT dávku (např. pacienti s nadváhou). Ci-Ca[®] EMiC[®]2 je založená na hemofiltru Ultraflux[®] EMiC[®]2 optimalizujícím odstraňování středních molekul a zachovává jednoduchost původního a zavedeného protokolu Ci-Ca[®] CVVHD. Tato možnost může být přínosná zejména pro ty pacienty, u kterých hrají střední molekuly zásadní roli v jejich klinickém obrazu (např. cytokiny u sepse, volný myoglobin u rhabdomyolýzy).

Systém multi**Filtrate** je časem prověřený systém, který zavedl Ci-Ca[®] protokol na různých pracovištích. Systém multi**Filtrate**PRO je CRRT přístroj nové generace, se kterým může být implementace Ci-Ca[®] protokolu více rozšířena. Do systému multi**Filtrate**PRO byly například zařazeny často požadované informace Ci-Ca[®] protokolu, takže jsou přímo a jednoduše přístupné u lůžka pacienta.

Systém multi**Filtrate** a ve větší míře systém multi**Filtrate**PRO umožňují spolehlivé a jednoduché použití regionální citrátové antikoagulace v rutinní klinické praxi s Ci-Ca[®] CVVHD, Ci-Ca[®] postCVVHDF nebo Ci-Ca[®] EMiC[®]2.

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012. 2:1-138
2. Wu MY et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2012. 59:810-8
3. Zhang Z & Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2012. 38:20-8
4. Morgera S et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004. 97:c131-6
5. Monchi M et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomised study. *Intensive Care Med* 2004. 30:260-5
6. Morgera S et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009. 37:2018-24
7. Oudemans-van Straaten HM et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009. 37: 545-52
8. Oudemans-van Straaten HM et al. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care* 2011. 15:202
9. Joannidis M. Regional citrate anticoagulation--finally on its way to standardisation? *Crit Care Med* 2009. 37:2128-9
10. Link A et al. Total-to-ionised calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit Care* 2012. 16:R97
11. Schultheiß C et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care* 2012. 16:R162
12. Raimundo M et al. Maintaining normal levels of ionised calcium during citrate-based renal replacement therapy is associated with stable parathyroid hormone levels. *Nephron Clin Pract* 2013. 124:124-31
13. Kalb R et al. Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk. *Ther Apher Dial* 2013. 17:202-12
14. Lieker I et al. Study on a Regional Citrate Anticoagulated Continuous Venovenous Hemodiafiltration Protocol with Variable Treatment Dose. *J Am Soc Nephrol* 2011. 22:316A
15. Khadzhyrov D et al. Incidence and outcome of metabolic disturbances consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J Crit Care* 2014. 29:265-71
16. Slowinski T et al. Multicenter prospective observational study on safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in CVVHD in presence of liver failure: The Liver Citrate Anticoagulation Threshold study (L-CAT). *Crit Care* 2011. 15 Suppl 1:S46
17. Morgera S et al. Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis - acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005. 101:c211-9
18. Kazory A et al. Shortened hemofilter survival time due to lipid infusion in continuous renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract* 2008. 108:c5-9
19. Evenepoel P et al. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomised study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *Am J Kidney Dis* 2007. 49:642-9

20. Locatelli F et al. Electrolyte disorders and substitution fluid in continuous renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl* 1998. 66:S151-5
21. Tovey L et al. Beyond the randomised clinical trial: citrate for continuous renal replacement therapy in clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2013. 124:119-23
22. Klingel R et al. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 2004. 19:164-70
23. Brunet S et al. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 1999. 34:486-92
24. Haase M et al. Beta2-microglobulin removal and plasma albumin levels with high cut-off hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2007. 30:385-92
25. Lebau O & Kleinekofort W. Simplified measurement of middle molecular toxin removal during continuous therapies. *ASAIO J* 2013. 59:512-6
26. Rimmelé T et al. Super high-flux continuous hemodialysis: an efficient compromise for blood purification in sepsis. *Crit Care* 2012. 16 Suppl 1:S135
27. Tolwani AJ et al. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006. 1:79-87
28. Clark WR et al. Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 1999. 10:601-9
29. Werynski A & Waniewski J. Theoretical description of mass transport in medical membrane devices. *Artif Organs* 1995. 19:420-7
30. Leyboldt JK et al. Dialyzer clearances and mass transfer-area coefficients for small solutes at low dialysate flow rates. *ASAIO J* 2006. 52:404-9
31. Sargent JA & Gotch FA. Principles and biophysics of dialysis. In Jacobs C (Eds). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Kluwer: Dordrecht 1996. p.34-102
32. Kindgen-Milles D et al. Treatment of severe hypercalcemia using continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *ASAIO J* 2008. 54:442-4
33. Kindgen-Milles D et al. Treatment of metabolic alkalosis during continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Int J Artif Organs* 2008. 31:363-6
34. Collage RD et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin dependent protein kinase signaling. *Crit Care Med* 2013. 41:e352-60
35. Morgan DJ & Ho KM. Profound hypocalcaemia in a patient being anticoagulated with citrate for continuous renal replacement therapy. *Anaesthesia* 2009. 64:1363-6
36. Slowinski T et al. Recurrent early filter clotting in regional citrate anticoagulated continuous veno-venous hemodialysis (citrate-CVVHD) due to undetected antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes. *Crit Care* 2010. 14 Suppl 1:S173
37. Cosmin A et al. Therapeutic Plasma Exchange (TPE) for Recurrent Clotting During Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT). *Blood Purif* 2010. 27:276
38. Bassi E et al. Recurrent clotting of dialysis filter associated with hypertriglyceridemia induced by propofol. *Am J Kidney Dis* 2014. 63:860-1
39. Sabharwal AK et al. Interaction of calcium with native and decarboxylated human factor X. Effect of proteolysis in the autolysis loop on catalytic efficiency and factor Va binding. *J Biol Chem* 1997. 272:22037-45
40. Ferguson LM et al. Recurring extracorporeal circuit clotting during continuous renal replacement therapy in fungal sepsis: successful treatment with argatroban. *Am J Med Sci* 2013. 345:256-8
41. Gong D et al. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients during continuous blood purification. *Chin Med J (Engl)* 2003. 116:360-3
42. Saner FH et al. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in liver transplant patients requiring post-operative renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012. 27:1651-7
43. Balogun RA et al. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients with liver and kidney failure. *J Nephrol* 2012. 25:113-9
44. Faybik P et al. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system. *Crit Care Med* 2011. 39:273-9
45. Meyers LL et al. Acetaminophen-induced inhibition of hepatic mitochondrial respiration in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988. 93:378-87
46. Piel S et al. Metformin induces lactate production in peripheral blood mononuclear cells and platelets through specific mitochondrial complex I inhibition. *Acta Physiol (Oxf)* 2015. 213:171-80
47. Meier-Kriesche HU et al. Increased total to ionised calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001. 29:748-52
48. Hetzel GR et al. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2006. 48:806-11
49. Palsson R & Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999. 55:1991-7

Zkrácené informace

multiBic® bez draslíku, roztok pro hemofiltraci
multiBic® 3 mmol/l draslíku, roztok pro hemofiltraci

multiBic® 2 mmol/l draslíku, roztok pro hemofiltraci
multiBic® 4 mmol/l draslíku, roztok pro hemofiltraci

multiBic® bez draslíku/2/3/4 mmol/l draslíku se dodává v dvoukomorovém vaku se 4,75 l zásaditého roztoku hydrogenuhličitanu v jedné komoře a 0,25 l kyselého roztoku elektrolytů s glukosou v komoře druhé. Smícháním obou roztoků otevřením peelového švu mezi oběma komorami vznikne roztok připravený k použití.

Složení: 1000 ml roztoku připraveného k použití obsahuje:

Účinné látky v [g/l]:	multiBic® bez draslíku	multiBic® 2 mmol/l draslíku	multiBic® 3 mmol/l draslíku	multiBic® 4 mmol/l draslíku
Chlorid sodný	6,136	6,136	6,136	6,136
Chlorid draselný	—	0,1491	0,2237	0,2982
Hydrogenuhličitan sodný	2,940	2,940	2,940	2,940
Dihydrát chloridu vápenatého	0,2205	0,2205	0,2205	0,2205
Hexahydrát chloridu hořečnatého	0,1017	0,1017	0,1017	0,1017
Monohydrát glukózy = odpovídá glukóze	1,100 1,000	1,100 1,000	1,100 1,000	1,100 1,000

1000 ml roztoku připraveného k použití obsahuje:

Účinné látky v [mmol/l]:	multiBic® bez draslíku	multiBic® 2 mmol/l draslíku	multiBic® 3 mmol/l draslíku	multiBic® 4 mmol/l draslíku
Na ⁺	140	140	140	140
K ⁺	—	2,0	3,0	4,0
Ca ⁺⁺	1,5	1,5	1,5	1,5
Mg ⁺⁺	0,50	0,50	0,50	0,50
Cl ⁻	109	111	112	113
HCO ₃ ⁻	35	35	35	35
Glukóza	5,55	5,55	5,55	5,55
Teoretická osmolarita [mosm/l]	292	296	298	300
pH ≈ 7,2				

Indikace: Přípravek se používá u pacientů s akutní renální insuficiencí vyžadující kontinuální hemofiltraci.

Dávkování a způsob podání: přípravek se používá výhradně pro intravenózní infúzi. Infúze roztoku připraveného k použití se podává do mimotělního oběhu pomocí volumetrické pumpy. Není-li stanoveno jinak, podává se u dospělých k odstranění odpadních metabolických produktů v závislosti na metabolickém stavu pacienta infúze 800 až 1400 ml/h roztoku. Doporučený maximální filtrační objem je 75 l denně.

Kontraindikace: multiBic® bez draslíku/2/3 mmol/l draslíku: hypokalémie, metabolická alkalóza. multiBic® 4 mmol/l draslíku: hyperkalémie, metabolická alkalóza. Kontraindikace podmíněně vlastní hemofiltrací: 1) Renální selhání se zvýšeným hyperkatabolizmem v případech, kdy již nelze symptomy urémie zmírnit hemofiltrací. 2) Nedostatečný přítok krve z cévního přístupu. 3) Jestliže je vysoké riziko hemoragie z důvodu systémové antikoagulace.

Interakce: Správné dávkování substitučního roztoku a přesné sledování klinických chemických hodnot a životních ukazatelů zabraňuje interakcím s dalšími léčivými. Možné jsou následující interakce: 1) Náhrady elektrolytů, parenterální výživa a další infúzní roztoky obvykle podávané při intenzivní péči ovlivňují složení séra a stav tekutin pacienta. To je třeba zohlednit při předepisování hemofiltrací. 2) Hemofiltrací může snížit koncentraci léčiv v krvi, speciálně léčiv s nízkou vazebnou kapacitou na bílkoviny, s malým distribučním objemem, s malou molekulární vahou pod filtrační prostupnost hemofiltru a léčiv s adsorpcí na hemofiltr. Může být třeba vhodně upravit dávky takových léčiv. 3) Toxicita digitálistu může být zamaskována hyperkalémií, hypermagnezemií a hypokalémií. Úprava hladiny těchto elektrolytů při hemofiltraci může odhalit příznaky a symptomy otravy digitálistem, např. srdeční arytmií.

Nežádoucí účinky: Nežádoucí účinky, jako nevolnost, zvracení, svalové křeče, hypotenze a hypertenze, mohou být výsledkem vlastní terapie nebo mohou být vyvolány substitučním roztokem. Všeobecně platí že, tolerance bikarbonátových hemofiltrací roztoků je dobrá. Lze však očekávat následující nežádoucí účinky léčby: Hyper- nebo hypohydrataci, elektrolytovou nerovnováhu (např. hypokalémii), hypofosfatémii, hyperglykémii a metabolickou alkalózu.

Upozornění:

Před hemofiltrací a v jejím průběhu by měly být monitorovány biochemické parametry v séru, tělesná hmotnost a bilance tekutin. Hemofiltrací roztok má být před infúzí zahřátý vhodným zařízením přibližně na tělesnou teplotu, v žádném případě nesmí být podáván při teplotě nižší než pokojové. Nepoužívejte přípravek před smísením obou roztoků.

Podmínky uchování: Uchovávejte při teplotě nad 4°C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg v.d.H., Německo. **Registrační číslo:** 87/270-3/05-C. **Poslední revize textu:** 21.10.2009. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Úhrada přípravku je zahrnuta v ceně zdravotního výkonu.



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Centrála: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Německo
Telefon: +49 (0) 6172-609-0 · Fax: +49 (0) 6172-609-2191
Česká republika: Fresenius Medical Care - ČR, s.r.o. · Evropská 423/178 · 160 00 Praha 6
Telefon: +420 237 037 900 · Fax: +420 235 350 506 · E-mail: fresenius@fresenius.cz
www.fresenius.cz · www.FreseniusMedicalCare.com