

# TROMBOCYTOPENIE JAKO KOMPLIKACE KONTINUÁLNÍCH OČIŠŤOVACÍCH METOD

MUDr. Jan Stašek

Interní klinika FN Motol, Metabolická jednotka intenzivní péče, Praha

Kontinuální očišťovací metody (CRRT) patří v současnosti k široce používaným léčebným postupům u kriticky nemocných pacientů zejména v indikaci renálního selhání v terénu hemodynamické nestability. Jedním z předpokladů úspěšně prováděné CRRT je většinou celková nebo lokální antikoagulace. Pacienti vyžadující tuto formu orgánové podpory jsou však často ohroženi krvácivými komplikacemi na základě koagulační poruchy, trombocytopatie či trombocytopenie. Heparin jakožto nepoužívanější forma antikoagulace může sám o sobě způsobovat závažnou trombocytopenii často ve spojení s trombózami, na které je třeba pomyšlet a které vyžadují specifickou terapii. CRRT bez antikoagulace je vhodnou alternativou u trombocytopenických pacientů a je umožněna zejména kvalitním cévním přístupem s dostatečnou rychlostí mimořádného krevního průtoku.

**Klíčová slova:** kontinuální očišťovací metody (Continuous Renal Replacement Therapy – CRRT), antikoagulace, heparinem indukovaná trombocytopenie typ II.

## THROMBOCYTOPENIA AS A COMPLICATION OF CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY

Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) are widely used therapeutic procedures in critically ill patients nowadays, especially in the setting of acute renal failure with hemodynamical instability. Either systematic or regional anticoagulation is usually one of the presumptions of successfully performed CRRT. However, patients in the need of this form of organ support are often at risk of bleeding because of coagulation or platelet disorders including thrombocytopenia. Heparin itself as the most widely used anticoagulant can cause serious thrombocytopenia often with thrombosis, which should be considered and treated specifically. CRRT without anticoagulation is an appropriate option in thrombocytopenic patients and is enabled mostly by good vascular access and sufficient velocity of extracorporeal blood circulation.

**Key words:** Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT), anticoagulation, Heparin-induced Thrombocytopenia type II (HIT II).

### Úvod

Kontinuální očišťovací metody (dále jen CRRT) v současnosti představují v prostředí jednotek intenzivní péče a ARO (ICU) důležitý terapeutický prostředek. Zvláště v posledních letech tyto metody nacházejí čím dál tím větší uplatnění na mnoha pracovištích zejména v Austrálii a Evropě, a to včetně České republiky. Hlavní indikací CRRT je renální selhání u hemodynamicky nestabilního pacienta – jedno či více z následujících kritérií: kalium  $>6,5$  mmol/l, urea  $>30$  mmol/l, kreatinin  $>300$   $\mu$ mol/l, diuréza  $<200$  ml/den, orgánové příznaky uremie. Mezi vedlejší indikace patří těžká acidóza (pH  $<7,1$ ), progresivní a nekontrolovatelná dysnatremie, nekontrolovatelná hypertermie (tepota jádra  $>39,5$  °C) či hypotermie, edémový stav rezistentní na diuretika, předávkování dialyzovatelným toxinem, koagulopatie vyžadující rychlé podání velkých objemů krevních derivátů u pacienta v plicním edému či ARDS nebo s rizikem jejich vzniku (11). Některými autory uváděná sepsis jako indikace zahájení kontinuální hemofiltrace za účelem snížení hladin cirkulujících cytokinů nebyla potvrzena a v současnosti se sepsis bez renálního selhávání jako indikace CRRT nedoporučuje (3, 13). Ačkoliv doposud nebylo jednoznačně prokázáno snížení mortality oproti metodě intermitentní hemodialýzy, CRRT umožňují odstranění většího množství tekutiny za cenu lepší hemodynamické stability a lepší kontroly vnitřního prostředí. Zlepšení mortality bylo zatím dokázáno při pou-

žití vyšších dávek ultrafiltrace u kontinuální veno-venózní hemofiltrace ( $>35$  ml/kg/hod) (10).

Mezi kontinuální očišťovací metody v současnosti nejvíce užívané patří kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH), kontinuální veno-venózní hemodialýza (CVVHD), kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace (CVVHDF), pomalá kontinuální ultrafiltrace (SCUF) a kontinuální hemodialýza přes vysoce propustnou membránu, tzv. high-flux dialýza (CVVHFD). Od původních arterio-venózních metod je pro jejich četné komplikace a obtíže upouštěno a nejsou dostupné informace o pracovištích, jež by je v současnosti v České republice vykonávalo.

Principy všech CRRT jsou obdobné: Krev poháněná pumpou proudí skrze filtr ze semi-permeabilní membrány a během tohoto průchodu jsou látky v ní obsažené odstraňovány buď konvekci (CVVH), difúzí (CVVHD) či kombinací obou (CVVHDF a částečně i CVVHFD). Difúze se vztahuje na malé molekuly jako urea a ionty, při konvekci jsou malé a střední molekuly mechanismem „solvent drag“ (tah rozpouštědla) filtrovány přes membránu pomocí filtračního tlaku a odpovídající množství tekutiny je nahrazováno ve formě tzv. náhradního roztoku obsahujícího definované množství elektrolytů buď před (prediluce), či za filtr (postdiluce), nebo do obou míst zároveň. Důležitým faktorem je propustnost filtru, kdy v současnosti nejvíce používané jsou tzv. high-flux membrány propouštějící molekuly až do hmotnosti zhruba

30 kDa. To zahrnuje ionty, malé a středně velké molekuly včetně některých zánětlivých mediátorů a léků, při zachování nepropustnosti pro plazmatické bílkoviny a látky na nich navázané. Další možný očišťovací mechanismus během CRRT je adsorpce na membránu (2). Byly vyvinuty filtry potažené látkami zvyšujícími adsorbci, například polymyxinem B, které měly potencovat eliminaci právě cytokinů účastnících se zánětlivé kaskády, nicméně tento způsob se v současnosti neukazuje jako efektivní. Toto podporuje již výše uvedený fakt, že těžká sepsis bez renálního selhávání není brána jako indikace k zahájení CRRT.

### Antikoagulace u CRRT

Jedním z problémů vyvstávajících u CRRT je antikoagulace. Lze předpokládat, že kontakt mezi krví a membránou filtru aktivuje koagulační kaskádu a vyúsťuje ve srážení uvnitř filtru (7). To má za následek zkrácení životnosti filtru a snížení účinnosti prováděné metody, navíc se mohou uplatňovat i zánětlivé mediátory uvolňované z aktivovaných trombocytů. Aktuálně neužívanější filtry jsou vyrobeny ze syntetických materiálů (polysulfon, polyamid, polyakrylonitril, polymethylmetakrylát), které jsou hydrofobní a k uvedeným účinkům by u nich mělo docházet v minimální míře.

Existuje několik způsobů antikoagulace u kontinuálních očišťovacích metod. Prvním a patrně nejjednodušším způsobem je CRRT bez antikoagulace. Ta je indikována především u trombocy-

topenických pacientů s abs. počtem destiček pod 80 tisíc/ $\mu$ l a je umožněna kvalitním cévním přístupem (nejlépe 14 Fr dialyzační katetr), dostatečným krevním průtokem (200–300 ml/min) a eventuálně zařazením pravidelných proplachů okruhu.

Druhým a pravděpodobně nejužívanějším je heparin, a to v několika podobách: Jednak to je aplikace heparinu před filtr v dávkách, které neprodlužují koagulační časy (APTT) v krvi pacienta. Dále to je systémová heparinizace v případech, kdy existuje ještě jiný důvod pro antikoagulační terapii (např. plicní embolie). Za třetí připadá v úvahu tzv. lokální heparinizace, kdy je heparin aplikovaný před filtr do okruhu vzápětí za filtrem neutralizován definovanou dávkou protaminu (8).

Další alternativou je použití nízkomolekulárního heparinu (LMWH) či heparinoidu. LMWH mohou být aplikovány jak systémově podkožní injekcí, tak intravenózně pomalou infuzí za sledování hladin antiXa aktivity v séru pacienta. Nízkomolekulární heparinoidy (danaparoid) nejsou v ČR zatím registrovány.

U pacientů ohrožených krváčovými komplikacemi je výhodné použití citrátové regionální antikoagulace. Spočívá v aplikaci 4% citrátu sodného před filtr za kontroly koagulačních časů a s náhradou kalcia ve formě  $\text{CaCl}_2$  do systémové cirkulace, přičemž se monitoruje kalcémie. Poměrně častým a závažným nežádoucím účinkem u tohoto způsobu antikoagulace je právě hypokalcémie, dále metabolická alkalóza či acidóza u pacientů neschopných metabolizovat citrát (jaterní insuficience).

Širšímu užití analogů prostacyklinu ( $\text{PGI}_2$ ) brání zatím jejich cena, nicméně epoprostenol (v ČR registrovaný přípravek Flolan) je výhodný opět zejména u stavů s rizikem krvácení.

Nafamostat mesylát je inhibitorem serin proteázy, jenž je další alternativou antikoagulace (9), u nás však není dosud dostupný.

### Příčiny trombocytopenie u pacienta s CRRT

Trombocytopenie je definována jako absolutní počet destiček pod 100 000/ $\mu$ l. Samozřejmě patří mezi stavy se zvýšeným rizikem krvácení a jako taková může mít řadu příčin. Tyto lze rozdělit na dvě skupiny dle vztahu k prováděné očišťovací metodě. Toto rozdělení je do značné míry umělé a v praxi má trombocytopenie u pacienta napojeného na CRRT často multifaktoriální charakter, nicméně je vhodné brát tyto možnosti v úvahu. Za prvé jde o stav přímo nezávislý na CRRT a existující již před jejím zahájením (jako například hypersplenismus, autoimunní trombocytopenie, poléková trombocytopenie, hematologické choroby, sepse, DIC), anebo se může jednat o stav přímo související s procedurou očišťovací metody. Do této skupiny náleží zejména heparinem indukovaná trombocytopenie a trombocytopenie vzniklá následkem srážení krve v extrakorporeálním okruhu CRRT, především v místě kontaktu s membránou filtru.

Snížení počtu destiček po podání heparinu může mít podobu buďto mírné trombocytopenie bez trombotických komplikací, tzv. HIT (Heparin-induced thrombocytopenia) typ I, která nevyžaduje specifickou terapii a vzniká zhruba u 10–20% pacientů léčených heparinem, anebo méně často jako HIT II vzniklá následkem tvorby protilátek IgG proti komplexům heparin – destičkový faktor 4 (d.f. 4), a to u 2–3% heparinizovaných pacientů 5–12. den po jeho nasazení. Při tom dochází k aktivaci trombocytů a klinické manifestaci ve formě arteriálních či žilních trombóz nebo častěji jako tvorba sraženin v extrakorporeálním okruhu (4, 5), anebo také jako krvácivý stav. Diagnóza HIT II se opírá o vyloučení jiných příčin trombocytopenie a průkazu protilátek nejčastěji funkčními testy trombocytů a nověji metodou ELISA ve specializovaných hematologických centrech. HIT po podání nízkomolekulárního heparinu má incidenci podstatně nižší, nicméně protilátky proti komplexu heparin – d.f. 4 reagují až v 90% případů i s LMWH, z čehož vyplývají i jisté terapeutické konsekvence.

### Léčebný postup u trombocytopenických pacientů s CRRT

Management trombocytopenie závisí na její příčině, absolutním počtu destiček a komplikacích ve smyslu krvácení nebo naopak trombózy. Počet destiček 50–100 tisíc na  $\mu$ l v převážné většině případů nevyžaduje specifickou intervenci a pacienta stačí observovat. Při počtu 20–50 tisíc na mikrolitr a klinickém podezření na HIT II je třeba okamžitě vysadit heparin, což zahrnuje mimo jiné i odstranění všech heparinových zátek a heparinem propláchnutých okruhů výměnou za např. citrátové zátky. Při komplikující arteriální či venózní trombóze je dále třeba nasadit systémovou antikoagulaci, zpočátku nejlépe rekombinantním hirudinem jakožto přímým ireverzibilním antagonistou trombinu – v ČR registrované přípravky Revasc (desirudin) a Refludan (lepirudin) (5, 12).

### Literatura

1. Alving BM. How I treat Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003; 101: 31.
2. Bellomo R, Baldwin I, Ronco C, Golper T. Atlas of Hemofiltration. Saunders 2002; 15–18.
3. Černý V, Novák I, Cvachovec K. Sepse v intenzivní péči, vybraná doporučení v diagnostice a terapii. Maxdorf 2002; 145–146.
4. Davenport A. Management of Heparin-induced thrombocytopenia during continuous renal replacement therapy. *American Journal of Kidney Diseases* 1998; 32 (4): E3.
5. Davenport A. Heparin-induced thrombocytopenia during renal replacement therapy. *Hemodialysis International* 2004; 295–303.
6. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill 2005; 674–675.
7. Mehta R. Anticoagulation for continuous renal replacement therapies. In Ronco C, Bellomo R, et al. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht; Kluwer academic Publishers 1998; 1199–1211.
8. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies: Anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *Journal of Nephrology* 2003; 16: 566–571.
9. Novák I. Manuál CRRT, Fresenius Medical Care 2003; 21–22.
10. Ronco C, Brendolan A, Lupi A, et al. Effects of different doses in continuous venovenous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26–30.
11. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Continuous Renal Replacement Therapy: Opinions and Evidence. *Advances in Renal Replacement Therapy*, Vol 9, No 4, 2002; pp 229–244.
12. Schneider T, Heuer B, Deller A, Boesken WH. Continuous haemofiltration with r-hirudin (lepirudin) as anticoagulant in a patient with heparin induced thrombocytopenia (HIT II). *Wien Klin Wochenschr.* 2000; 112 (12): 552–555.
13. Silvestr W. Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care. *Kidney Int* 1998; 53: 138–141.

Nevýhodou těchto přípravků je obtížná monitorace s rizikem krvácení. V americké literatuře se uvádí jako lék volby přímý reverzibilní inhibitor trombinu argatroban (1, 6), jenž by měl mít ve srovnání s r-hirudinem menší krvácivé komplikace. Ten však toho času není v ČR k dispozici. Použití LMWH je pro výše zmíněné vysoké procento zkřížené reaktivity protilátek proti komplexu heparin – d.f. 4 a LMWH kontraindikováno. Při absenci známek trombózy je možné přejít pouze na lokální antikoagulaci citrátem či prostacyklinem, avšak i zde se vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy centrálního katetru a centrální žíly doporučuje systémová antikoagulace a následná warfarinizace. Při počtu destiček pod 15–20 000 na  $\mu$ l, anebo při závažném krvácení i při jejich vyšších hodnotách je na místě substituce trombocytárními náplavy.

Jak již bylo zmíněno, u trombocytopenických pacientů ještě před zahájením CRRT je vhodná regionální antikoagulace citrátem či CRRT bez antikoagulace.

### Závěr

Velká část pacientů vyžadujících orgánovou podporu ve formě kontinuální očišťovací metody je ohrožena krváčovými komplikacemi na podkladě trombocytopenie, trombocytopenie nebo koagulační poruchy. Existuje několik způsobů antikoagulace, díky nimž je docíleno prodloužení životnosti filtru a tedy i snížení nákladů na léčbu. Nejpoužívanějším zůstává díky cenové dostupnosti a poměrně jednoduchým dávkovacím schémům heparin. Jeho nejzávažnějším a ne zcela ojedinělým nežádoucím účinkem je heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT II) vyžadující promptní zahájení specifické a finančně dosti nákladné terapie. CRRT bez antikoagulace je vhodnou alternativou u trombocytopenických pacientů a je umožněna zejména kvalitním cévním přístupem s dostatečnou rychlostí krevního průtoku čili předpoklady nikterak sofistikovanými.