



Kontinuálne eliminačné metódy v praxi

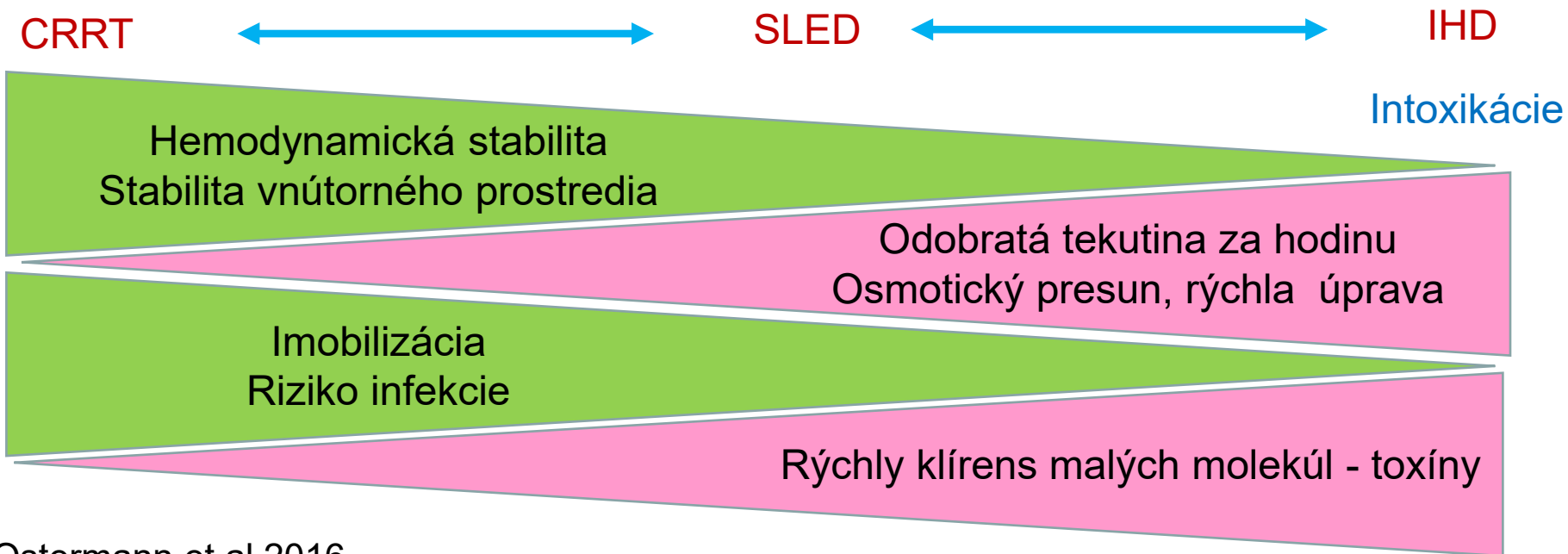
Jankó Viktor

Centrum eliminačných metód Medimpax, Bratislava

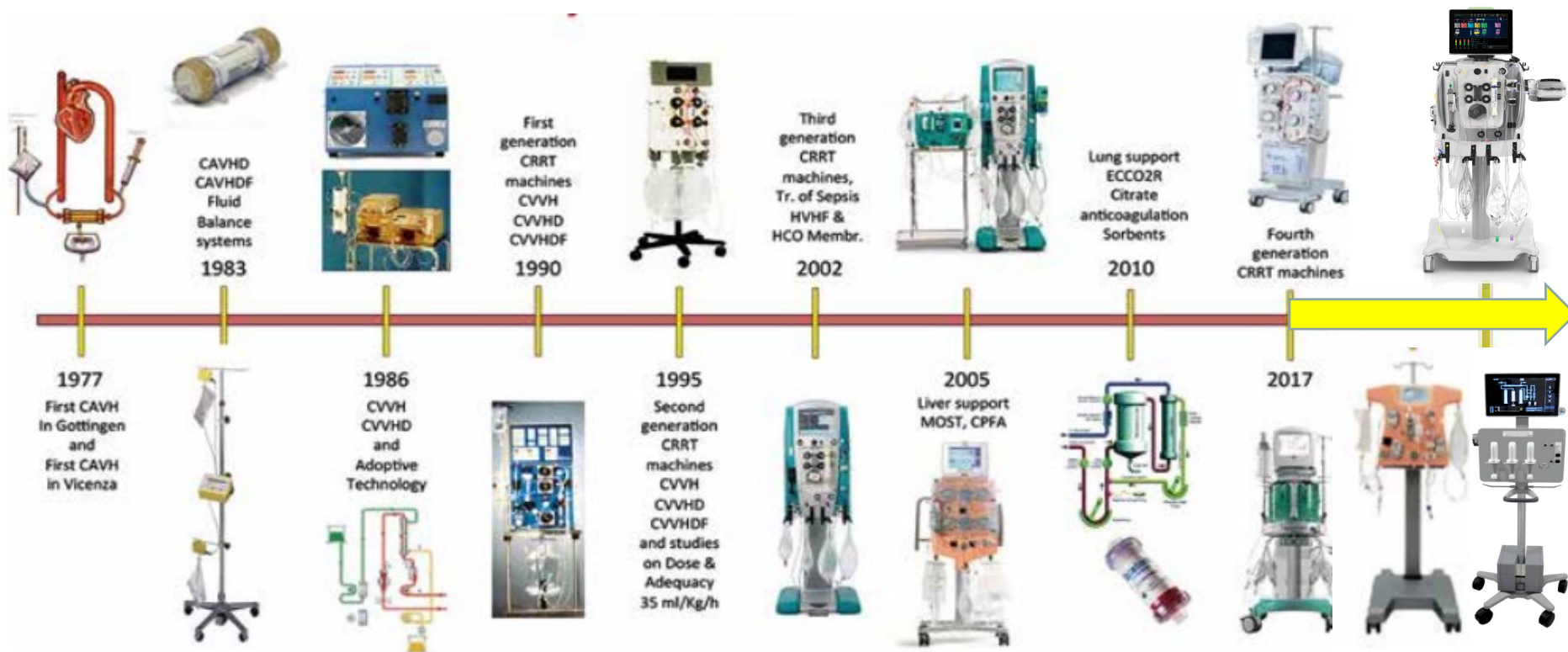
Detská klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny, NÚDCH, Bratislava

Eliminácia na ICU

- Využívanie eliminačných metód na jednotkách intenzívnej starostlivosti sa za posledných 10 rokov výrazne zmenilo.
- Stúpa počet pacientov so sepsou a multiorgánovým zlyhaním následkom intenzívnej chemoterapie, alebo akútnej infekcie pri preexistujúcom chronickom ochorení.
- Vo výbere eliminačných metód sa čoraz významnejšie zohľadňuje **trvanie** danej metódy - rýchla zmena zloženia a objemu telesnej tekutiny môže viesť k nepriaznivému vývoju klinického stavu.



Kontinuálne metódy



KDIGO clinical practice guideline for **acute kidney injury**: dose of renal replacement therapy in AKI. *Kidney Int.* 2012;2:113–5.

20–25 ml/kg/h

- **čistá dávka CRRT** - pre všetky modality !!!!

30-35 ml/kg/h pri sepe

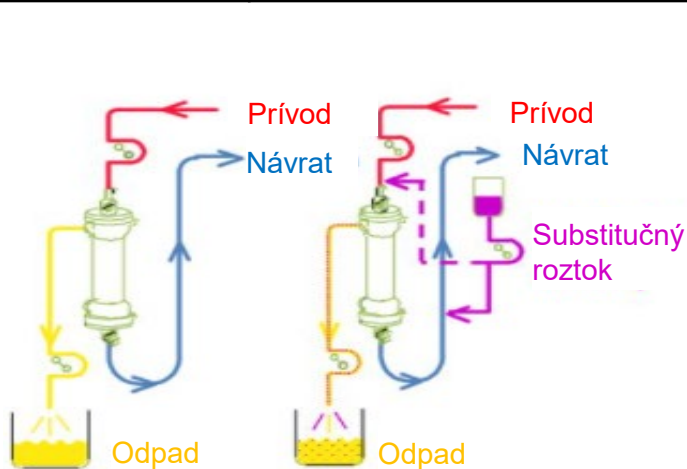
- **čistá dávka CRRT**

Hodnotiť efektívnosť terapie každý deň – urea, kreatinín, kyselina močová!

Dávka CRRT je **množstvo tekutín**, ktoré sa dostáva **do styku s krvou** pacienta

CRRT - modality

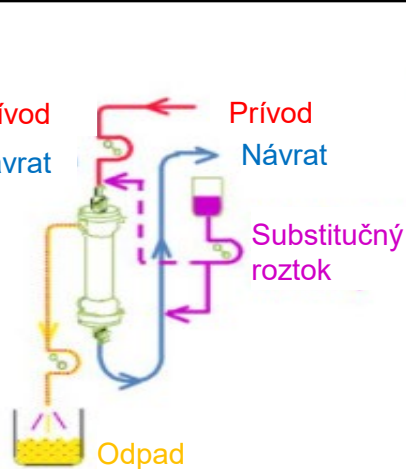
Modality		Dávka CRRT
SCUF	Slow continuous ultrafiltration	Len odber tekutiny
CVVH	Continuous veno-venous hemofiltration	Odber tekutiny + substitučný roztok
CVVHD	Continuous veno-venous hemodialysis	Odber tekutiny + dialyzačný roztok
CVVHDF	Continuous veno-venous hemodiafiltration	Odber tekutiny + substitučný roztok + dialyzačný roztok



SCUF

Neupravuje vnútorné prostredie

Odber tekutiny



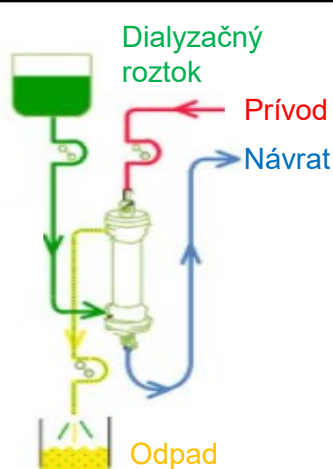
CVVH

Konvekcia

Odber tekutiny

+

veľké molekuly



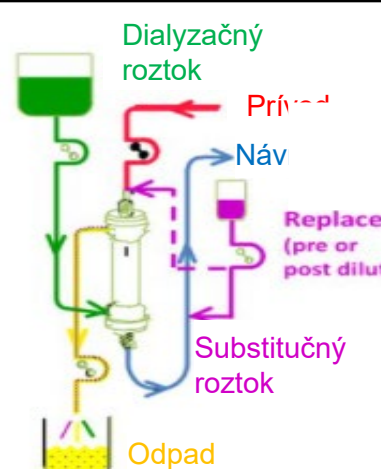
CVVHD

Difúzia

Odber tekutiny

+

malé molekuly



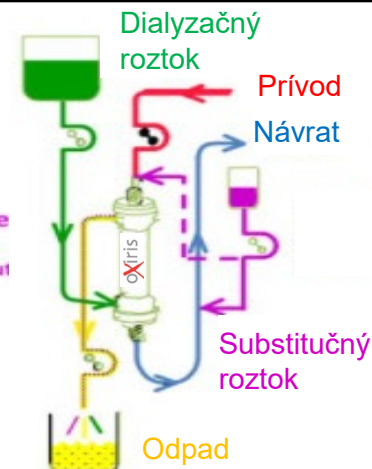
CVVHDF

Difúzia + konvekcia

Odber tekutiny

+

malé a veľké molekuly



CVVHDF + adsorpcia

Difúzia +

konvekcia+adsorpcia

Odber tekutiny

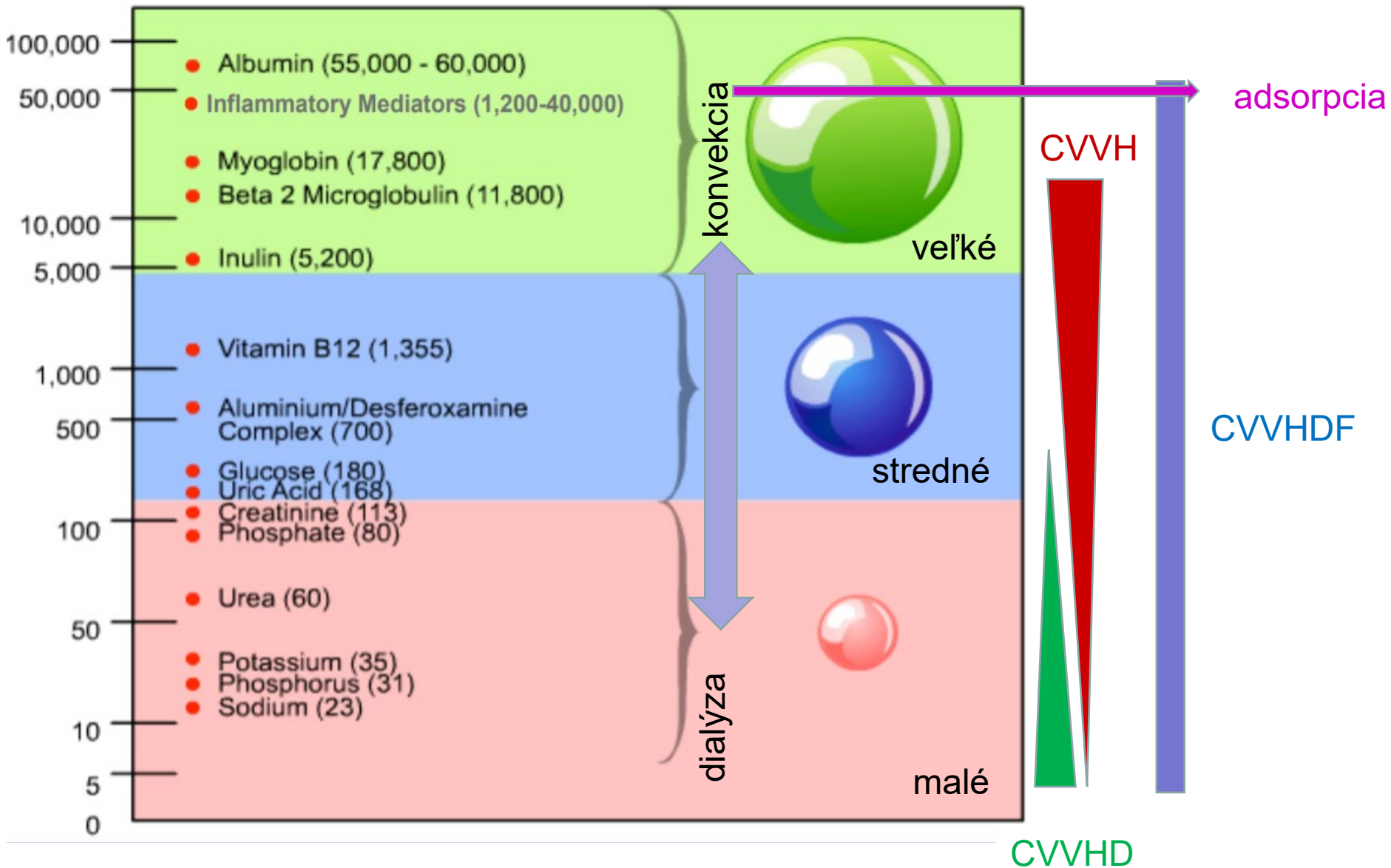
malé a veľké molekuly

cytokíny

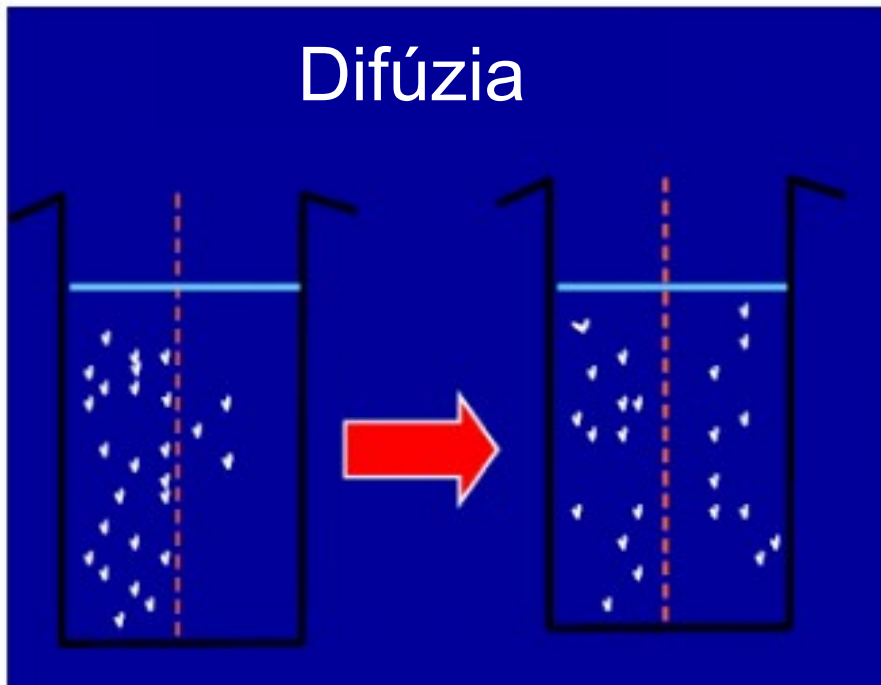
Pri všetkých modalitách jedna dávka CRRT?

autor	rok	n (pacient)	typ dialýzy	koagulácia	prietok krvi ml/min	typ dilúcie	Dávka ml/kg/h	výsledok
Ronco et al	2000	425	CVVH	heparín	145-207	post	20 35 45	vyššia dáka CRRT má lepšie prežívanie
Saudan et al	2006	206	CVVH CVVHDF	heparín	100-125	pre	25 35	vyššia dáka CRRT a CVVHDF má lepšie prežívanie
Tolwani et al	2008	200	CVVHDF	4 % citrát	100-150	pre	20 35	vyššia dávka CRRT nezlepšuje prežívanie pacientov
Vesconi et al (DO- RE-MI)	2009	15200 (419)	CVVH CVHD CVVHDF	-	-	-	<35 >35	nedosiahnutá dávka CRRT, intenzívna terapia skracuje pobyt na ICU ale nezlepšuje prežívanie

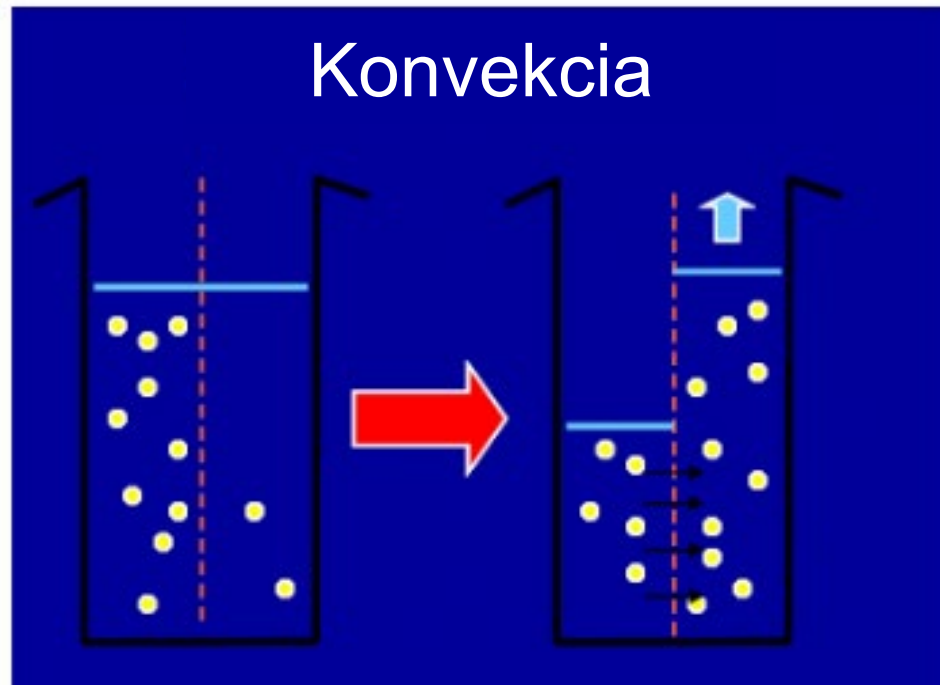
Čo vlastne odstraňujeme ?



Dialýza (difúzia) – Filtrácia (konvekcia)



Dialyzačný roztok



Substitučný roztok
Veľkosť molekuly

Rozdiel medzi pred a postdilúciou

• Postdilúcia

- Efektívnejšia na rýchle odstránenie veľkých molekúl
- Zvyšuje riziko zrážania na membráne (**Htc nad 50 %**)

• Predilúcia

- Pomalšie odstránenie veľkých molekúl
- Predlžuje životnosť membrány

Príklad

Hmotnosť 60 kg
HTC 40 %

Filtračná frakcia najlepšie do 25 %

Filtračná frakcia = $1 - (34/45) = 25,5 \%$

Prietok krvi	100	ml/min
Citrát 18 mmol/l (pred)	1000	ml/h
Dialyzačný roztok	800	ml/h
Substitučný roztok (po)	600	ml/h
Odber tekutiny	100	ml/h
Dávka CRRT	40	ml/kg/h



Antikoagulácia - CRRT

- **ŽIADNA – preplach membrány s fyziologickým roztokom**

- Hypokoagulácia - Trombocyty pod $50 \times 10^9/l$, INR 1,5-2, rAPTT 1,5-2
- Aktívne krvácanie, pooperačný stav – 24 hodín

CAVE !!!

Substitúcia
koagulačných
faktorov

- **SYSTÉMOVÁ** - ovplyvňuje koagulačnú kaskádu v okruhu i v tele pacienta

- **Heparín**

- Príprava stroja (preplach 1/1 FR s heparínom 5000 IU/l)
- Bolus heparínu 10-20 IU/kg, kontinuálna infúzia heparínu 10-20IU/kg
- Cieľová hodnota rAPTT 1,5-2,0 – kontrola á 30 min až 1 h
- Nežiadúce účinky – HIT, krvácanie
- Výhoda – antidotum – 1 mg protamin = 100 IU, skúsenosti, štúdie pre efektívnu terapiu

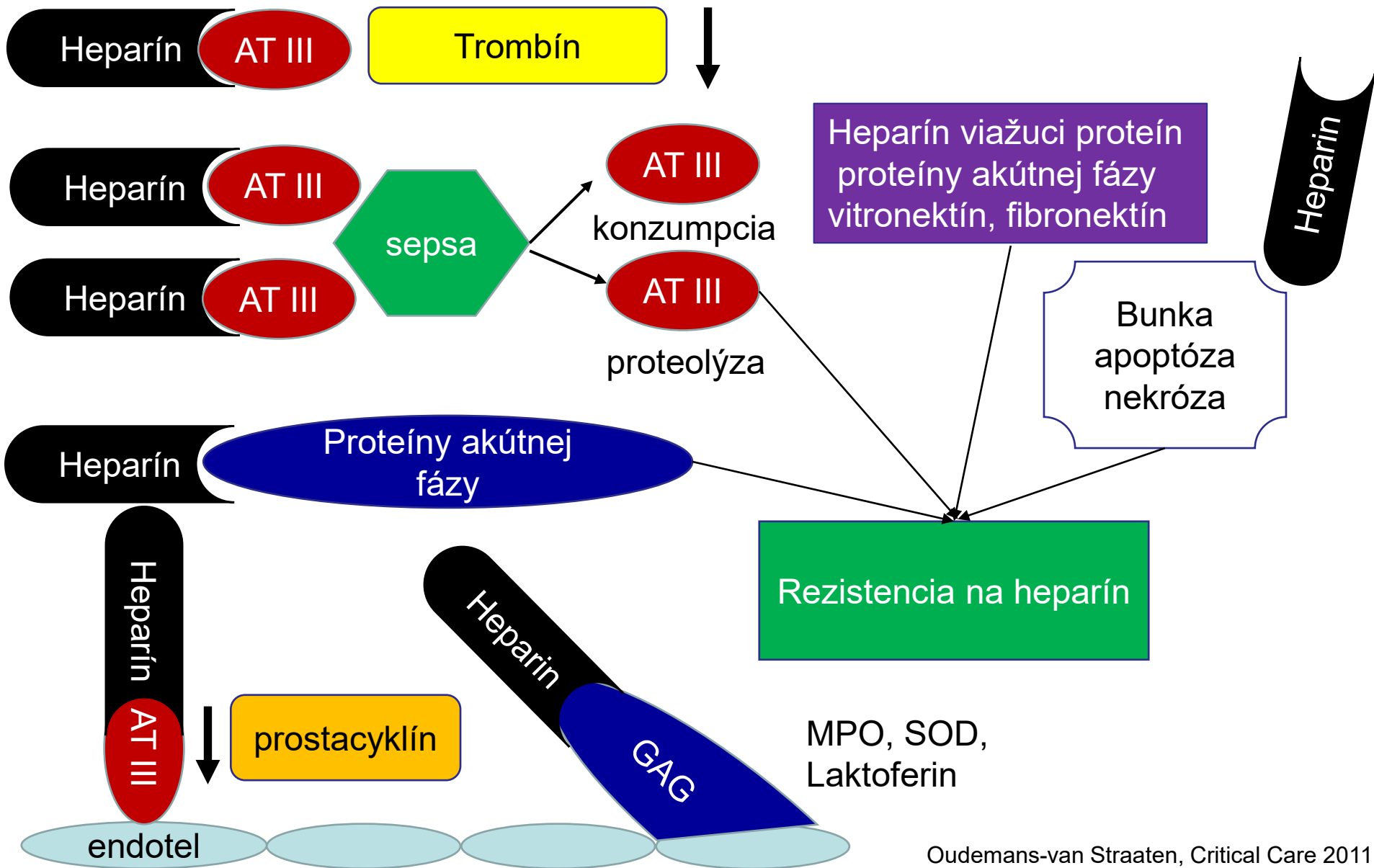
CAVE !!!

Heparín vs tumor
substitúcia AT III
(50 IU/kg)

- **Frakcionovaný heparin – LMW heparín**

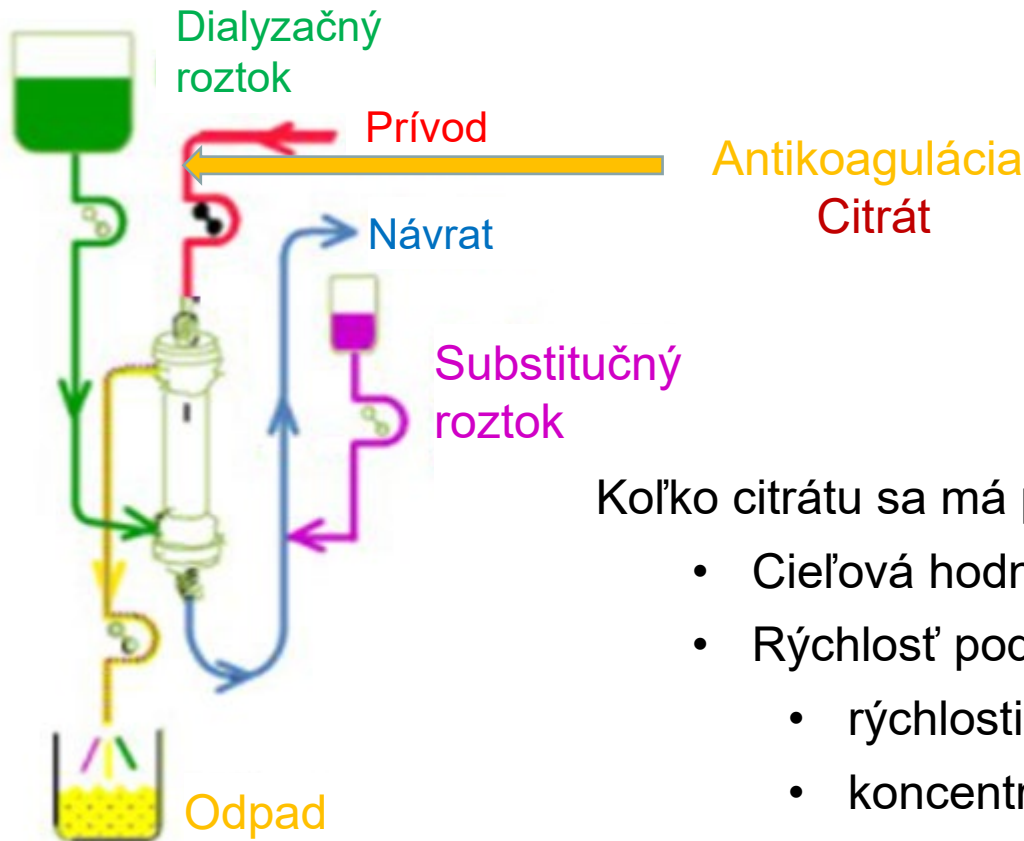
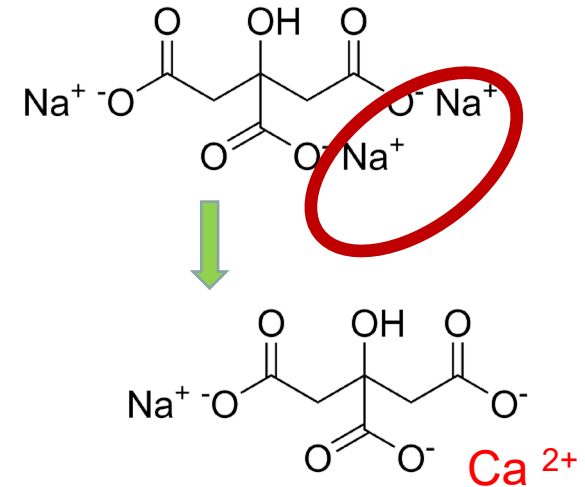
- Modifikované dávkovanie
- Kumulácia v organizme - anti-Xa 0,25-0,3 IU/mL

Heparín pri seipse



Citrátová - regionálna antikoagulácia

- funguje na princípe vyviazania kalcia citrátom
- citrát (citrátový roztok) sa podáva pred filtrom



Koľko citrátu sa má podať ?

- Cieľová hodnota 2-5 (3) mmol citrátu na liter krvi
- Rýchlosť podávania citrátu závisí od
 - rýchlosti prietoku krvi (BFR – ml/min)
 - koncentrácie citrátu !!!
 - Vysoko koncentrovaný 4% citrát 136 mmol/l
 - Nízko koncentrovaný citrát 18 mmol/l

Regionálna citrátová antikoagulácia (RCA)

- **Citrát** sa metabolizuje v pečeni (50-70%), vo svaloch (20%) v obličkách (5%) na **bikarbonáty** (časť v glukoneogenéze).

$$1 \text{ mmol/l citrát} = 3 \text{ mmol HCO}_3^-$$

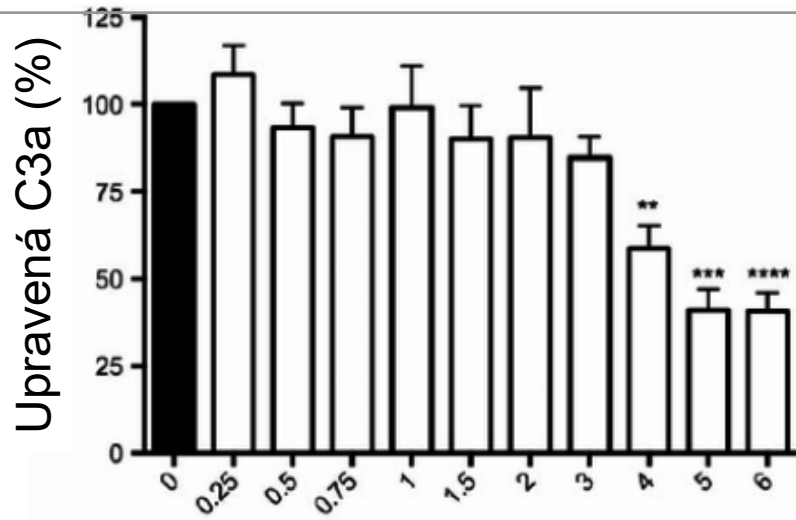
- **Citrát** sa odstraňuje dialýzou a konvekciou – **kumulácia citrátu**
- Pacientom tolerovaná **bezpečná dávka citrátu** 15-17 mmol/h (u detí 5-8mmol/h).
- Pri **RCA** sa používa vždy **dialyzačný roztok bez vápnika !!**
- Pacient má **fyzilogickú hemokoaguláciu!**
- Samotný citrát má energetickú hodnotu 0,59 kcal/mmol = 3 kcal/g.

CAVE !!!

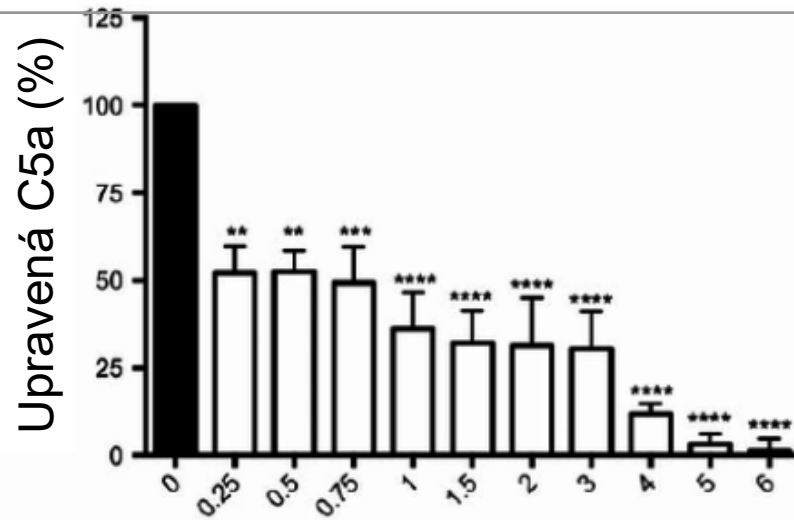
Hepatic failure, resuscitation, lactic acidosis

REDUKOVAŤ dávku citrátu o 50 % tzn. 5-7 mmol/h (3-4 mmol/h)

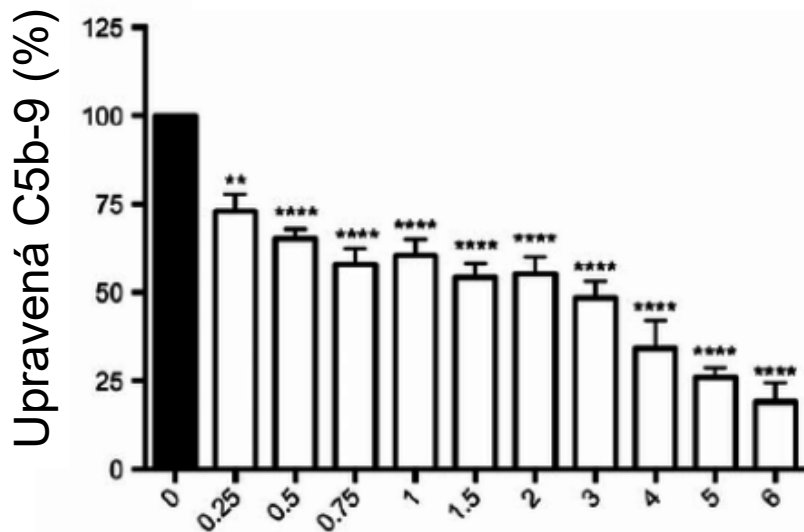
Citrát a komplement



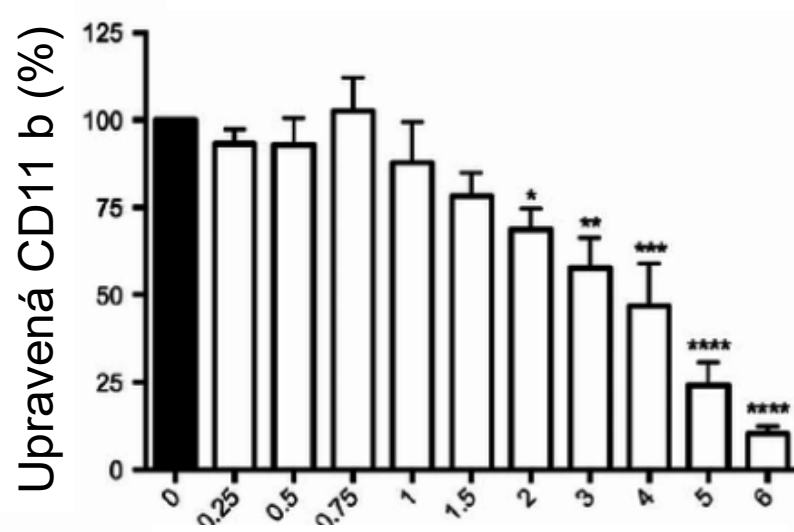
Koncentrácia citrátu mmol/l



Koncentrácia citrátu mmol/l



Koncentrácia citrátu mmol/l



Koncentrácia citrátu mmol/l

Rozdiely medzi aktívnymi membránami



Duté vlákno

elektricky nabitý hydrogél
polyetylénimín

cytokíny
Lipopolysacharid



Tkané vlákno

Polymyxín B

Lipopolysacharid



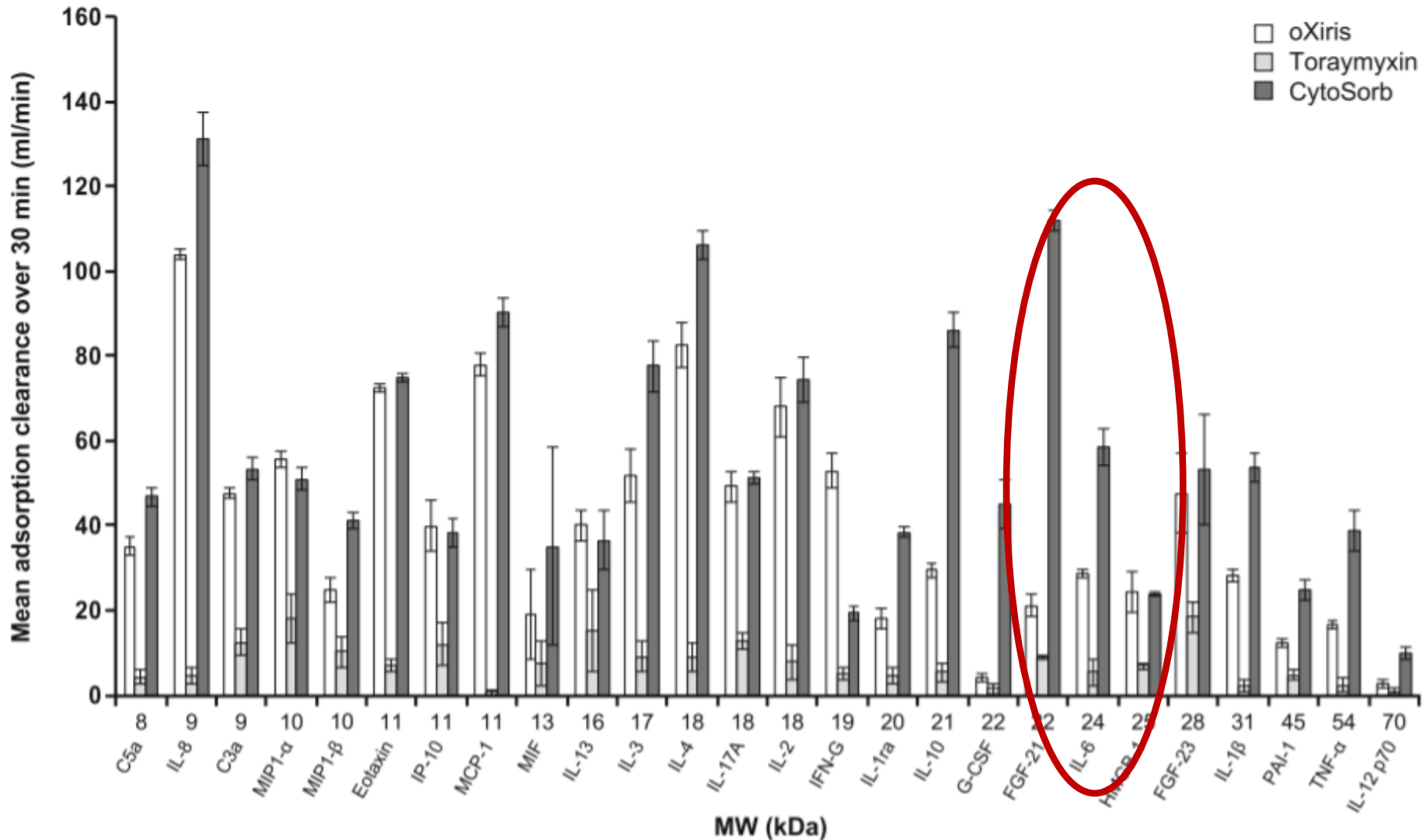
Mikroporózne koráliky

hydrofóbná živica

cytokíny
bilirubín

Efektívnosť aktívnych membrán

Odstránenie cytokínov a zápalových mediátorov za 30 min



Odstránenie cytokínov a zápalových mediátorov za 120 minút

	Mediators	Removal rates (RR%) at 120 min			
		Control tubing	oXiris	CytoSorb	Toraymyxin
Pro-inflammatory cytokines	IL-3	3.9 (± 1.4)	99.3 (± 0.0)	99.4 (± 0.0)	70.2 (± 11.1)
	IP-10	16.6 (± 17.4)	99.3 (± 0.3)	99.1 (± 0.2)	68.6 (± 11.9)
	IL-17α	16.7 (± 7.8)	98.7 (± 0.4)	97.6 (± 0.3)	74.0 (± 6.2)
	MIP-1α	2.9 (± 3.1)	97.3 (± 0.4)	97.3 (± 0.4)	91.0 (± 0.4)
	MIP-1β	4.7 (± 2.9)	91.5 (± 1.2)	92.4 (± 0.0)	70.3 (± 9.0)
	HMGB-1	8.4 (± 3.2)	89.5 (± 0.4)	91.8 (± 0.9)	61.5 (± 1.9)
	IL-8	4.6 (± 8.0)	100 (± 0.0)	100 (± 0.0)	34.5 (± 13.1)
	IFN-γ	7.9 (± 8.8)	99.5 (± 0.3)	95.7 (± 0.6)	37.4 (± 8.3)
	Eotaxin	14.3 (± 9.1)	99.1 (± 0.1)	99.0 (± 0.0)	42.2 (± 7.9)
	IL-6	5.2 (± 9.3)	93.5 (± 1.4)	99.6 (± 0.1)	41.8 (± 14.6)
	MIF	14.3 (± 5.9)	78.0 (± 24.4)	83.0 (± 20.2)	45.1 (± 13.8)
	MCP-1	6.0 (± 4.1)	100 (± 0.0)	100 (± 0.0)	11.3 (± 4.4)
	TNF-α	11.8 (± 12.5)	90.1 (± 2.2)	98.4 (± 0.2)	17.9 (± 9.2)
	IL-1β	8.2 (± 4.5)	86.8 (± 1.0)	97.2 (± 0.0)	15.0 (± 13.3)
	Anti-inflammatory cytokines	IL-4	6.1 (± 8.3)	99.9 (± 0.0)	99.9 (± 0.0)
IL-2		1.8 (± 5.0)	99.4 (± 0.2)	99.3 (± 0.3)	61.6 (± 13.6)
IL-10		8.9 (± 7.7)	99.0 (± 0.4)	99.8 (± 0.0)	40.6 (± 14.9)
IL-13		12.2 (± 5.9)	93.5 (± 0.0)	94.2 (± 0.0)	73.7 (± 20.6)
IL-1Ra		11.2 (± 3.6)	90.2 (± 2.8)	92.1 (± 0.0)	35.4 (± 16.2)
IL-12 p70		7.0 (± 7.5)	22.1 (± 4.5)	76.5 (± 2.5)	6.9 (± 8.0)
Complement factors		C3a	14.8 (± 11.5)	96.4 (± 1.2)	98.2 (± 0.2)
	C5a	1.3 (± 4.8)	90.7 (± 0.6)	95.7 (± 1.2)	38.8 (± 7.9)
Serine protease	PAI-1	8.5 (± 4.9)	87.9 (± 1.8)	95.5 (± 0.4)	30.9 (± 9.6)
Growth factors	FGF-23	18.3 (± 12.2)	98.7 (± 1.1)	99.4 (± 0.8)	88.4 (± 5.5)
	FGF-21	2.9 (± 0.5)	96.0 (± 0.9)	99.9 (± 0.0)	70.9 (± 10.1)
	G-CSF	8.1 (± 9.0)	36.0 (± 2.9)	99.4 (± 0.0)	16.9 (± 8.0)
Fluid removal	CRRT	-	Yes	No	No



Štúdia

Cieľ práce

Komplexná analýza septických pacientov na CRRT s aktívnou membránou OXIRIS

Vstupné kritéria

- Sepsa/SIRS, SOFA nad 6
- IL-6 nad 500 ng/l
- Diuréza môže byť zachovaná



CRRT – CVVHDF Oxiris nastavenie

prvých 12 h

Prietok krvi

Hmotnosť x 2

Citrát 18 mmol/l

Automaticky

Dialyzačný roztok

Prietok krvi x 11

Substitučný roztok po filtri

Citrát x 0,4

Odber tekutiny

100-150 ml/h

Filtračná frakcia

30 – 35 %

Dávka CRRT

45-50 ml/kg/h

medzi 12-72 h

Hmotnosť x 1,6

Automaticky

Prietok krvi x 8

Citrát x 0,3

100-150 ml/h

30 – 35 %

35-40 ml/kg/h

Súbor pacientov

20 pacientov vo veku 15-82 rokov, 13 mužov a 7 žien

parameter	priemer	min	max
vek (rok)	44,7±21,5	15	82
SOFA	14,1±4,3	8	18
CRP (mg/l)	154,3±97,7	49,45	450,2
PCT (µg/l)	14,4±6,9	5,6	27,4
IL-6 (ng/l)	2866,9±965,5	551,2	4866

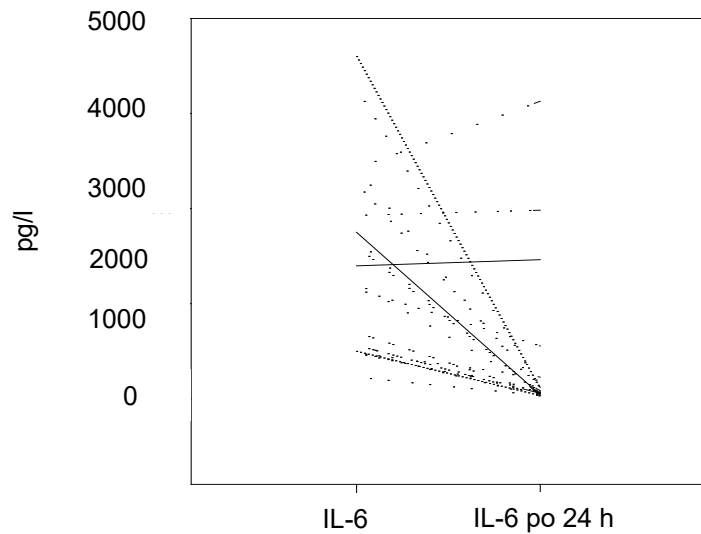
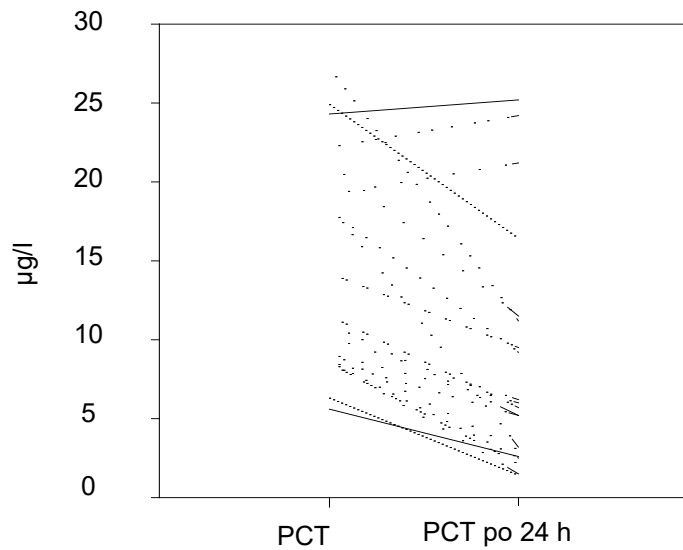
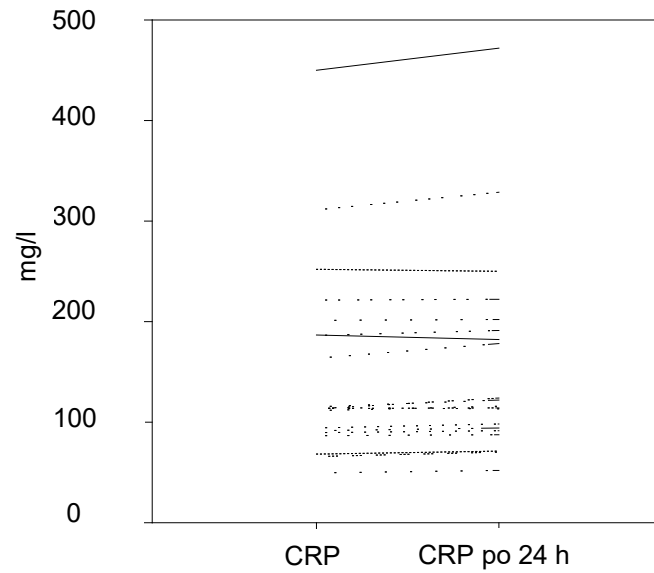
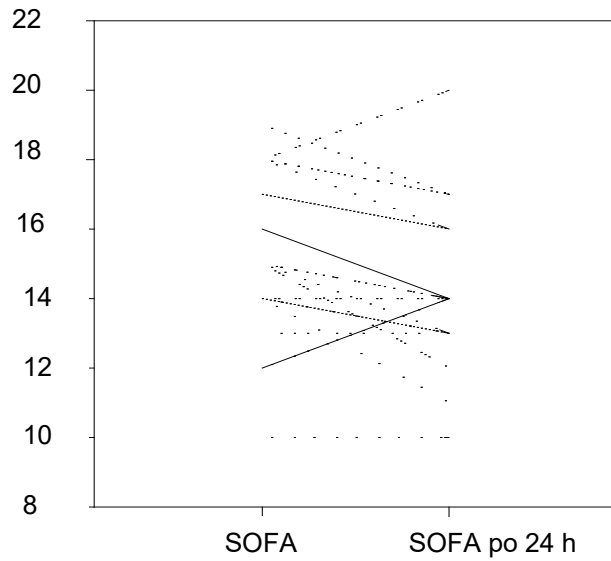
Súbor pacientov

Metabolity									
S_Glukóza	4,2		4,1 - 5,6	mmol/l	S_Močovina	12,7	+	3,5 - 7,2	mmol/l
S_Kreatinín enzym. Clearance	450	+	49 - 90	umol/l	S_Troponín T hs	100,5	+	< 14,0	ng/l
eGF CKD-EPI	0,14			ml/s/1,73 m ²					
Imunologické vyš.									
S_CRP	49,40	+	< 5,00	mg/l	S_Interleukín-6	4866,0	+	< 7,0	ng/l
ABR									
pH	7,537	+	7,360 - 7,440		Buffer base	47,8		45,0 - 49,0	mmol/l
HCO3 std.	20,5	-	22,0 - 26,0	mmol/l	BE (B)	-0,1		-2,5 - 2,5	mmol/l
pCO2	3,22	-	4,65 - 6,00	kPa	pO2	9,38		8,00 - 14,00	kPa
satO2	0,960		0,950 - 1,000		ctCO2	21,24		21,00 - 25,00	mmol/l
B_Vápnik ioniz.	1,180		1,150 - 1,330	mmol/l					
Hormonálna diagnost.									
S_Prokalcitonín	10,16	+	< 0,50	ug/l					

Výsledky

parametre	pred CRRT (n=20)			po 24 h CRRT (n=20)			p
	priemer	min	max	priemer	min	max	
SOFA	14,1±4,3	8	18	14,4±2,3	6	20	0,057
CRP (mg/l)	154,3±97,7	49,45	450,2	159,1±101,5	52	472	0,002
PCT (µg/l)	14,4±6,9	5,6	27,4	8,6±7,5	1,4	25,2	p<0,001
IL-6 (ng/l)	2866,9±965,5	551,2	4866	429,48±644,48	52,3	3257	p<0,001

Výsledky v grafe (n=20)



Výsledky vo vzťahu k prežívaniu

parameter	prežili (n=13)	neprežili (n=7)	p
vek	39,8±23,5	53,8±14,11	0,169
SOFA	13,46±2,29	14,42±2,57	0,198
CRP (mg/l)	149±113,5	176±79,64	0,235
PCT (µg/l)	11,75±5,9	19,17±6,28	0,032
IL-6 (ng/l)	2953,06±250,56	2706,9±434,29	0,797

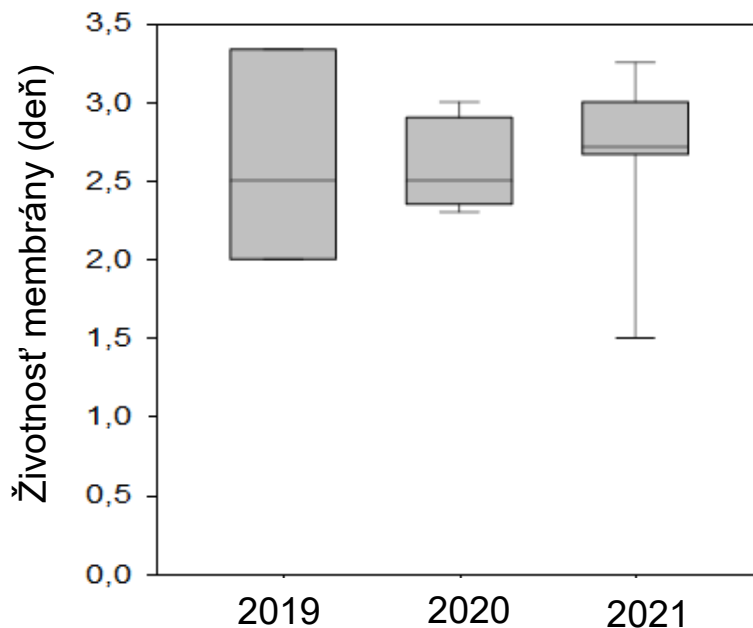
parametre	prežili (n=13)			neprežili (n=7)		
	pred CRRT	po CRRT	p	pred CRRT	po CRRT	p
SOFA	13,46±2,29	12,15±2,64	0,012	12,42±2,57	12,57±1,71	0,788
CRP (mg/l)	149±113,5	144,82±109,47	0,002	176±79,64	171,78±75,51	0,179
PCT (µg/l)	11,75±5,9	6,10±4,29	<0,001	19,17±6,28	13,85±9,64	0,12
IL-6 (ng/l)	2953,06±250,56	132,05±63,81	<0,001	2706,9±434,29	2124,7±354,6	0,312

Charakteristika CRRT

parametre	celý súbor (n=20)	prežili (n=13)	neprežili (n=7)	p
trvanie CRRT (h)	168,3±89,7	131,7±58,9	236,4±101,8	p=0,037
počet setov (ks)	2,8±1,7	2,3±1,4	3,8±1,9	p=0,084
životnosť membrány (h)	62,4±13,3	62,57±14,3	62,2±12,4	p=0,999

Komplikácie

Hypotenzia	10 %
Hypotermia	45%
Vyvrážanie krvi	25 %
Malfunkcia CVK	40 %
Úmrtnosť	35 %
Preťaženie citrátom	0 %
Metabolická alkalóza $\text{HCO}_3^- > 26 \text{ mmol/l}$	10 %



Záver

- Kontinuálna eliminačná metóda na ICU si vyžaduje multidisciplinárny tímový prístup lekárov intenzívnej medicíny, nefrológov a **kvalifikovaného ošetrovateľského personálu**.
- Aktívne membrány majú významné postavenie v terapeutických postupoch.
- Diuréza \neq indikácia CRRT
- CVVHDF s nízko koncentrovaným citrátom (18 mmol/l) je bezpečná a vysoko efektívna.
- Nastavená dávka CRRT \neq dosiahnutej dávke CRRT
 - Typ dilúcie (pre- alebo post-) ovplyvňuje dávku CRRT – korekčný faktor
 - Zastavený prietok krvi (vyšetrenia, hygiena, výmena setu, riešenie komplikácií)
 - Nastavené CRRT 45-50 ml/kg/h dosiahnuté 35-40 ml/kg/h
 - Nastavené CRRT 35-40 ml/kg/h dosiahnuté 25-30ml/kg/h

Ďakujem za pozornosť



Ďakujem všetkým
doktorom a sestram,
ktorí s nami spolupracujú