

Received: 2009.07.25
Accepted: 2009.10.05
Published: 2009.10.16

Wpływ cytrynianu sodu na funkcję cewników naczyniowych używanych na potrzeby hemodializy oraz występowanie powikłań krwotocznych i infekcyjnych związanych z ich używaniem

The impact of sodium citrate on dialysis catheter function and frequency of catheter-related bacteriemia and haemorrhage

Maciej Szymczak, Waclaw Weyde, Józef Penar, Tomasz Gołębiowski, Katarzyna Madziarska, Magdalena Krajewska, Marian Klinger

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Zapewnienie dostępu naczyniowego to jeden z najważniejszych problemów hemodializoterapii. Uważa się, iż najlepszym dostępem naczyniowym u chorych hemodializowanych jest przetoka tętniczo-żylna z naczyń własnych. Niestety nie zawsze jej wytworzenie jest możliwe. Często konieczne jest stosowanie innych metod zapewniania dostępu naczyniowego w tym cewników naczyniowych. Sposób zabezpieczenia cewnika dializacyjnego przez jego wypełnienie środkiem przeciwkrzepliwym na okres między zabiegami hemodializ wpływa na częstość występowania wielu powikłań związanych z hemodializoterapią. Najczęściej wypełnia się cewniki dializacyjne heparyną. Ostatnio wzrasta użycie do tego celu cytrynianu sodu. Dostępne dane wskazują, iż zastosowanie do zabezpieczania cewników 4% cytrynianu sodu lub heparyny 1000 IU/ml pozwala na 11,9-krotne zmniejszenie częstości krwawień w porównaniu ze stosowaniem do wypełniania cewników heparyny 5000 IU/ml. Inne dane wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie częstości infekcji odcewnikowych przy stosowaniu cytrynianu sodu 30% do wypełniania cewników w porównaniu z heparyną. Analogiczne dane dotyczące cytrynianu sodu 46,7% nie są jednoznaczne. Nie wydaje się, aby cytrynian sodu 4% w istotny sposób zmniejszył częstość infekcji w porównaniu z heparyną 5000 IU/ml. Liczne prace wskazują na korzystny wpływ cytrynianu sodu w różnych stężeniach na funkcje cewników. Nie wszystkie dane są jednak jednoznaczne. Przeciek cytrynianu sodu z cewnika do krążenia ogólnego wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych, które w przypadku cytrynianu sodu 46,7% mogą być niebezpieczne. Właściwe wypełnianie cewnika powinno jednak temu zapobiec. Dostępne dane wskazują, iż wypełnianie cewników cytrynianem sodu w stężeniu do 30% wydaje się bezpieczne. Wyniki badań dotyczących 46,7% cytrynianu sodu nie są jednoznaczne – wskazują na konieczność zachowania ostrożności przy stosowaniu tego środka.

Słowa kluczowe:

cytrynian sodu • cewniki naczyniowe • hemodializa • powikłania

Summary

Vascular access is one of the most important problems of hemodialysis therapy. It is known that an arteriovenous fistula provides the best vascular access, but its creation is not always possible. Other solutions, such as the insertion of a central venous catheter, are then required. Adequate protection of such catheters by interdialytic fill with locking solution affects the frequency of hemodialysis-related complications. The most widespread catheter locking solution is heparin. Sodium citrate is being used more frequent recently. Available data indicate that hemorrhage is 11.9 times more frequent if the catheter locking solution is 5000 IU/ml heparin than if 4% sodium citrate or 1000 IU/ml heparin is used. Other data indicate that the frequency of infection is statistically decreased when 30% sodium citrate is used to fill the catheter instead of 5000 IU/ml heparin. Analogous data on 46.7% sodium citrate are not consistent. It seems that the use of 4% sodium citrate instead of 5000 IU/ml heparin does not decrease the frequency of infections. Numerous studies indicate that sodium citrate at various concentrations exerts a positive influence on catheter function. However, not all data are in accord. The spill of sodium citrate from the catheter to the systemic circulation is connected with a risk of adverse events. It may be dangerous if the citrate concentration is 46.7%. However, adequate filling of the catheter should prevent such events. Available data indicate that filling of the catheter with a solution of citrate of a concentration of no more than 30% should be safe. Data on 46.7% citrate are not conclusive, so precautions should be taken.

Key words: sodium citrate • dialysis catheter • hemodialysis therapy • complications

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=896607>

Word count: 3520

Tables: 1

Figures: –

References: 37

Adres autorki: lek. Maciej Szymczak, Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej AM, ul. R.Traugutta 57/59, 54-417 Wrocław; e-mail: mszymc@wp.pl

Wykaz skrótów: **aPTT** – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated partial thromboplastin time); **ASDIN** – Amerykańskie Towarzystwo Nefrologii Diagnostycznej i Interwencyjnej (American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology); **ASAIO** – Amerykańskie Towarzystwo na Rzecz Sztucznych Organów Wewnętrznych (American Society for Artificial Internal Organs); **BMC** – część nazwy własnej czasopisma (Bio Med Central); **CVAD** – urządzenie zapewniające dostęp do żyły centralnej (central venous access device); **EDTA** – kwas etylenodiaminotetraoctowy; **INR** – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (International Normalized Ratio); **IU** – międzynarodowa jednostka (international unit); **rt-PA** – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu.

PROBLEMY ZWIĄZANE Z DOSTĘPEM NACZYNIOWYM W HEMODIALIZOTERAPII

Zapewnienie odpowiedniego dostępu naczyniowego to jeden z najistotniejszych, a zarazem najtrudniejszych do rozwiązania problemów związanych z hemodializoterapią. Wytworzenie przetoki tętniczo-żylną z naczyń własnych nie zawsze jest możliwe. Pozostają wtedy inne sposoby zapewnienia dostępu naczyniowego – jednym z nich jest założenie cewnika do żyły centralnej. Nie ulega wątpliwości, że przetoka tętniczo-żylna z naczyń własnych stanowi najbardziej trwałą znany sposób wytworzenia dostępu naczyniowego [14]. W badaniach przeprowadzonych w grupie osób starszych wykazano, że zespolenia tętniczo-żylna z naczyń własnych również mogą być znacznie dłużej użytkowane zanim nastąpi utrata ich funkcjonalności w porównaniu z cewnikami naczyniowymi. Infekcje przy-

czyniają się do znacznie częstszej utraty dostępu naczyniowego u pacjentów dializowanych z użyciem cewników założonych do naczyń centralnych, niż u osób, u których wytworzono przetokę tętniczo-żylną [12]. Ogólnie wśród pacjentów dializowanych z użyciem cewników naczyniowych śmiertelność jest 1,32 razy większa niż u osób, u których dostęp naczyniowy stanowi zespolenie tętniczo-żylna z naczyń własnych [23]. Odsetki osób dializowanych za pomocą innych dostępu niż przetoka tętniczo-żylna są szczególnie duże w grupach chorych starszych, z cukrzycą, otyłych, z chorobą naczyń obwodowych, zapaleniem tkanki podskórnej, zgorzełą. W ostatnich latach w wielu krajach rośnie liczba osób dializowanych z użyciem cewników założonych do naczyń centralnych w różnych grupach pacjentów, nawet u osób młodych bez cukrzycy [13] (badanie randomizowane). Ponad 25% pacjentów w USA jest dializowanych za pomocą cewników naczyniowych [15].

Zasadniczym problemem związanym z używaniem cewników dializacyjnych jest ograniczenie powikłań krwotocznych i infekcyjnych oraz uzyskanie jak najdłuższego ich użytkowania. Krótszy czas przydatności cewnika naczyniowego i konieczność jego wymiany wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności wśród dializowanych pacjentów [7] (badanie retrospektywne z randomizowaną próbą).

ZABEZPIECZANIE CEWNIKÓW NA OKRES MIĘDZYDIALIZACYJNY

Dobre zabezpieczenie cewnika na okres między zabiegami hemodializ zapobiega zakrzepicy cewnika, pozwala zachować odpowiedni przepływ, ogranicza częstość wymiany cewnika, zmniejsza częstość stosowania leków trombolitycznych celem udrażniania cewnika, zmniejsza częstość hospitalizacji związanych z uzyskiwaniem dostępu naczyniowego do celów hemodializy.

Do najczęstszych powikłań związanych ze stosowaniem cewników dializacyjnych należy zaliczyć tworzenie się zakrzepów w obrębie cewnika, bakteriemię, posocznicę, krwotoki, zwężenia naczyń. Na pierwsze cztery z wymienionych powikłań możemy mieć wpływ przez wybór środka zabezpieczającego cewnik na okres między zabiegami hemodializy.

Do zabezpieczenia cewników na ten okres mogą służyć: heparyna (1000–10000 IU/ml), cytrynian sodu (4–46,7%), 4% cytrynian sodu z 30% etanolem [5], 4% cytrynian sodu z taurolidyną 1,35% [31], 3,13% cytrynian sodu z gentamycyną 40 mg/ml 1:2 [10,11], 3,5% polygeline [9], minocyklina z EDTA [6], wankomycyna z 4% cytrynianem sodu [3], 7% cytrynian sodu z błękitem metylenowym i parabensem [33].

W 1914 roku po raz pierwszy wykorzystano antykoagulacyjne właściwości cytrynianu do konserwowania krwi (cyt. za [19]). W późniejszych latach, po zastosowaniu cewników dializacyjnych wprowadzanych do żył centralnych próbowano je w niektórych ośrodkach zabezpieczać na okres między dializami roztworami 4–46,7% cytrynianu. Jednak w większości ośrodków cewniki były zabezpieczane na okres między zabiegami hemodializy za pomocą heparyny (1000–10000 IU/ml).

CEL PRACY

Celem pracy jest analiza dostępnego piśmiennictwa dotyczącego porównania klasycznego postępowania – wypełniania cewnika dializacyjnego heparyną oraz wypełniania cewników naczyniowych używanych do celów hemodializy alternatywnym środkiem, jakim jest roztwór cytrynianu sodu.

POWIKŁANIA KRWOTOCZNE

Opisane objętości światła kanałów cewnika, które wypełnia się roztworem substancji przeciwkrzepliwej są zwykle zawyżone. Nawet przy wypełnieniu światła cewnika roztworem antykoagulantu w 80% istnieje 15% prawdopodobieństwo przecieku tego roztworu do krążenia ogólnego [25]. Może to skutkować występowaniem powikłań krwotocznych. W jednej z prac porównywano częstość powikłań krwotocznych związanych z używaniem cewników naczyniowych zależnie od tego, jaki środek był używany

do zabezpieczenia cewnika na okres międzydializacyjny. Obserwacje dotyczyły cewników, które były wypełniane heparyną 5000 IU/ml w porównaniu z cewnikami wypełnianymi 4% cytrynianem lub heparyną 1000 IU/ml. Obserwacja dotyczyła 24–48 godzin po założeniu cewnika permanentnego. Częstość krwawień była 11,9 razy większa (uwzględniając wszystkie krwawienia – mniejsze i większe) w grupie, w której użyto heparyny 5000 IU/ml do zabezpieczenia cewnika. Różnica dotyczyła głównie częstości dużych krwawień (wymagające przetoczenia krwi, przyjęcia na oddział szpitalny lub odesłania pacjenta na oddział intensywnej terapii). Nie było istotnej statystycznie różnicy w zakresie małych krwawień – niewymagających procedur wyżej wymienionych.

Jeśli przyjrzymy się grupie badanych, to 52 pacjentów miało cewniki wypełniane heparyną 5000 IU/ml, 91 pacjentów 4% cytrynianem lub heparyną 1000 IU/ml. INR przed założeniem cewnika w obu grupach wynosiło odpowiednio 1,21 i 1,29. Różnica była istotna statystycznie ($p=0,04$), lecz jeśli uwzględnić ten fakt, to pacjenci w grupie z cytrynianem powinni być bardziej narażeni na powikłania krwotoczne, a było odwrotnie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w obu grupach pacjentów w odniesieniu do: wieku, płci, aPTT, stężenia płytek we krwi obwodowej, częstości występowania cukrzycy, częstości wcześniejszego stosowania cewników u danego pacjenta.

U pacjentów, u których zastosowano heparynę, częstsze było założenie cewnika dopiero po kilku próbach w kilku miejscach (różnica była istotna statystycznie po zastosowaniu do analizy statystycznej analizy dwuczynnikowej, lecz nie była statystycznie znamienna jeśli badano z wykorzystaniem analizy wieloczynnikowej). Mogło to mieć pewien wpływ na wyniki całości opracowania, lecz wydaje się, że wielokrotna kaniulacja naczyń centralnych w grupie heparynowej nie ma decydującego wpływu na ostateczne wyniki obserwacji, ponieważ żaden z pacjentów, u których konieczne było wielokrotne zakładanie cewników wypełnianych heparyną w różnych miejscach, nie doświadczył krwawienia. Autorzy tej pracy proponują, żeby po założeniu i w okresie 24–48 godzin przed i po większych zabiegach chirurgicznych unikać wypełniania cewników permanentnych stężonymi roztworami heparyny [37].

POWIKŁANIA INFEKCYJNE

Porównanie właściwości antybakteryjnych heparyny i cytrynianu sodu wykazuje, że heparyna stymuluje tworzenie w obrębie cewników dializacyjnych biofilmu przez gronkowce. Cytrynian sodu wykazuje podobne działanie, ale tylko w stężeniach mniejszych niż 0,5%, natomiast w większych hamuje tworzenie w obrębie cewników dializacyjnych biofilmu przez gronkowce [30]. Cytrynian sodu w stężeniach niższych niż 2,2% nie wykazuje bezpośredniego działania antybakteryjnego, zaś w stężeniach 2,2–15% działa antybakteryjnie w stosunku do drobnoustrojów Gram-dodatnich, takich jak gronkowce. Cytrynian sodu w stężeniach 30 i 46,7% wykazuje działanie antybakteryjne zarówno w stosunku do drobnoustrojów Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych [11,35].

W dużym randomizowanym badaniu porównywano zabezpieczanie cewników na okres międzydializacyjny he-

paryną 5000 IU/ml w zestawieniu z 30% cytrynianem. Zastosowanie 30% roztworu cytrynianu sodu do wypełniania cewników dializacyjnych doprowadziło do 87 i 64% odpowiednio w przypadku cewników tunelizowanych i ostrych zmniejszenia częstości infekcji w porównaniu z wypełnianiem ich heparyną 5000 IU/ml [36].

Inni autorzy wykazali zmniejszenie częstości infekcji z 4,32/3000 cewnikodni przy stosowaniu do wypełniania cewników heparyny 5000–10000 IU/ml, do 1,68/3000 cewnikodni przy zastosowaniu cytrynianu sodu 20% z gentamycyną 3 mg/ml i do 0% przy zastosowaniu 47% roztworu cytrynianu sodu. Biorąc jednak pod uwagę, że w badaniu tym, w poszczególnych okresach obserwacyjnych, wypełniano cewniki kolejno heparyną, cytrynianem sodu z gentamycyną (najpierw odpowiednio 10% i 3 mg/ml, potem 20% i 3 mg/ml), a dopiero na końcu cytrynianem sodu 47%, trudno odróżnić wpływ na częstość infekcji odcewnikowych samego cytrynianu sodu 47% od wpływu wcześniejszego zastosowania cytrynianu sodu z gentamycyną. Dalsze obserwacje prowadzone przez tych badaczy wykazały, że po powrocie do wypełniania heparyną (u tej samej grupy pacjentów w dalszej obserwacji) nastąpił wzrost częstości infekcji odcewnikowych do 4,13/3000 cewnikodni i kolejny spadek do 1,79/3000 cewnikodni w następnym okresie obserwacyjnym, kiedy wypełniano cewniki cytrynianem sodu 23% [2].

Inne badanie porównujące funkcje cewników, częstości występowania zakażeń odcewnikowych między trzymiesięcznym okresem wypełniania światła cewników heparyną 5000 IU/ml, a trzymiesięcznym okresem, w którym do wypełniania cewników stosowano 46,7% cytrynian sodu przeprowadzono w Polsce. Wykazano, że użycie 46,7% cytrynianu sodu pozwoliło na 50% redukcję ryzyka zakażenia odcewnikowego. Z badania tego wynika, że korzystne jest stosowanie 46,7% cytrynianu sodu, należy jednak zwrócić uwagę, iż badanie było przeprowadzone na bardzo małej liczbie pacjentów (8) [20].

Korzyści ze stosowania 46,7% cytrynianu sodu umniejszają jednak w znacznym stopniu wyniki badania, które ukazały się w ostatnim czasie. Była to randomizowana jednośrodkowa próba, w której porównano cewniki wypełnione 46,7% cytrynianem sodu z zabezpieczonymi roztworem 5% heparyny. Wykazano, iż częstość infekcji w obu grupach nie różniła się w sposób istotny statystycznie. Wnioski z tego badania podważa nieco to, iż częstość występowania infekcji odcewnikowych przy wypełnianiu cewników heparyną wśród badanych 0,7/1000 cewnikodni [27] była bardzo niska w porównaniu z analogicznymi danymi pochodzącymi z innych prac. Według innych autorów częstości te wynosiły 4,1/1000 cewnikodni (heparyna 5000 IU/ml) [36], 4,2/1000 cewnikodni (heparyna 5000 IU/ml) [11].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości bakteriemii w szerzej komentowanym niżej badaniu dotyczącym porównania okresu wypełniania cewników heparyną 10000 IU/ml, z okresem stosowania do wypełnienia światła cewnika 4% cytrynianu sodu [16].

W innej pracy (opisanej szerzej w rozdziale o funkcji cewnika), w której również porównywano 2 okresy wypełniania cewników – najpierw wypełniano cewniki heparyną

5000 IU/światło cewnika, a potem 4% cytrynianem sodu wykazano, że wśród pacjentów, którzy mieli cewniki wypełniane heparyną częstsze były bakteriemie. Różnica była istotna statystycznie, ale w trakcie badania zaczęto stosować antybiotyki w postaci maści na okolicę ujścia cewnika, co utrudnia interpretację wyników tego badania [19].

Istotnie statystycznie zmniejszenie częstości występowania infekcji odcewnikowych uzyskano przez stosowanie do zabezpieczania cewników na okres międzodializacyjny 3,13% cytrynianu sodu z gentamycyną 40 mg/ml 1: 2 (do 0,03 infekcji/100 cewnikodni) w porównaniu z heparyną 5000 IU/ml (0,42 infekcji/100 cewnikodni) (badanie randomizowane) [11].

Istotny spadek prawdopodobieństwa zakażenia związanego z cewnikiem wykazano także po zastosowaniu minocykliny z EDTA (badanie randomizowane) [6]. Wykazano również stabilność wankomycyny w roztworze 4% cytrynianu sodu, jednak zastosowanie tak przygotowanego preparatu w praktyce klinicznej wymaga dalszych badań [3]. Mimo wielu zalet stosowanie antybiotyków do wypełniania światła cewników dializacyjnych wiąże się z potencjalną możliwością wystąpienia kumulacji tych leków, pojawienia się działań niepożądanych oraz narastania oporności na antybiotyki. Korzystne wyniki dotyczące częstości występowania infekcji odcewnikowych uzyskano również po zastosowaniu 1,35% tauroolidyny z 4% cytrynianem sodu [31].

W przypadku tauroolidyny jej stosowanie jest jednak ograniczone przez wysoki koszt i brak dużych randomizowanych badań potwierdzających jednoznacznie korzyści z jej stosowania [8].

Od niedawna próbuje się również stosować do wypełniania cewników dializacyjnych roztwór 7% cytrynianu sodu z błękitem metylenowym i z parabensem. Wymienione składniki wykazują działanie przeciwko wielu drobnoustrojom (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Łączny wpływ wymienionych substancji na zahamowanie rozwoju bakterii jest znacznie silniejszy, niż by to wynikało z prostego zsumowania siły działania poszczególnych składników [33].

FUNKCJA CEWNIKA

Porównywano także wpływ środka użytego do wypełnienia światła cewników, a dokładniej heparyny 10000 IU/ml oraz 4% cytrynianu sodu na różne parametry dotyczące cewników. Obserwacja dotyczyła dwóch okresów: wypełniania heparyną 10000 IU/ml (146 pacjentów) i wypełniania 4% cytrynianem (161 pacjentów). Po okresie wypełniania heparyną, wszystkim pacjentom obligatoryjnie zaczęto wypełniać cewniki cytrynianem. Brano również pod uwagę pacjentów z cewnikami, których użycie nakładało się na oba okresy. W badaniu brali udział pacjenci z cewnikami dializacyjnymi, niezależnie od tego czy były one permanentne, czy też ostre. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości wymiany cewników spowodowanych słabym przepływem, czy też częstości zycia rt-PA celem udrożnienia cewnika.

Obie grupy badane nie różniły się istotnie statystycznie pod względem różnic następujących parametrów: liczby

cewników, średniego wieku pacjentów, czasu od założenia cewnika, odsetka chorujących na cukrzycę, hemodializowanych czasowo, hemodializozależnych, pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni dializą otrzewnową, pacjentów, którzy opuścili program hemodializ – w tym osób, które miały przeszczepioną nerkę, były przeniesione do innych programów leczenia nerkozastępczego, a także pod względem odsetka tych, u których nastąpił powrót funkcji nerki. Grupy badane nie różniły się również istotnie statystycznie w zakresie odsetka pacjentów, którzy zmarli, w tym zgonów związanych z chorobą serca, posocznica, nowotworami złośliwymi, innych o nieznanym przyczynie. Obie grupy badane nie różniły się również w sposób istotny statystycznie pod względem różnic w używaniu przez pacjentów leków, w tym warfaryny, kłopidogrelu, kwasu acetylosalicylowego. Parametry krzepnięcia były wyższe podczas okresu leczenia heparyną. Różnica była istotna statystycznie, dotyczyło to: INR, aPTT. Leczenie cytrynianem było znacznie tańsze niż heparyną (w USA), ale ceny i dostępność cytrynianu w różnych krajach bardzo się różnią [16].

W innej pracy opisano wpływ na funkcję cewnika heparyny 5000 IU/światło cewnika w porównaniu z 4% cytrynianem sodu. Zestawiano ze sobą parametry dotyczące również funkcji cewników w dwóch okresach: wypełniania heparyną 5000 IU/światło cewnika (176 cewników, 121 pacjentów) i wypełniania 4% cytrynianem (177 cewników, 129 pacjentów).

Po okresie używania cewników wypełnionych heparyną wszystkim pacjentom obligatoryjnie zaczęto wypełniać cewniki cytrynianem. Nie uwzględniano pacjentów, którzy byli dializowani czasowo, a okres dializ nakładał się na oba okresy obserwacyjne. Brano pod uwagę tylko pacjentów z cewnikami permanentnymi rozpoczynających dializy. W grupie, która miała cewniki wypełniane heparyną w porównaniu z grupą, która miała cewniki wypełniane cytrynianem: odsetek pacjentów, u których trzeba było wymienić cewniki był większy, czas od założenia cewnika do chwili, w której zaszła konieczność jego wymiany był krótszy, częściej stosowano t-PA celem udrożnienia cewnika, dłuższe były hospitalizacje. Wszystkie powyższe różnice były istotne statystycznie. Częstość hospitalizacji nie różniła się w sposób istotny statystycznie między obiema grupami. Całkowity czas 'przydatności' cewnika był krótszy w grupie osób z cewnikami wypełnianymi heparyną. Ta różnica również była istotna statystycznie z tym, że uwzględniono tylko cewniki, które nie dotrwały do końca danego okresu obserwacyjnego. W badaniu tym obserwowane grupy pacjentów nie różniły się istotnie statystycznie pod względem sumarycznej liczby cewników, liczby cewnikodni (iloczyn liczby obserwowanych cewników i dni obserwacji), wieku, płci, odsetka osób należących do poszczególnych ras (kaukaskiej i czarnej), częstości występowania cukrzycy, nadciśnienia, choroby wieńcowej, udaru mózgu lub przejściowych ataków niedokrwiennej łącznie, choroby naczyń obwodowych, hiperlipidemii oraz odsetka występowania poszczególnych schorzeń jako etiologii niewydolności nerek w tym cukrzycy, nadciśnienia, kłębuszkowego zapalenia nerek, nefropatii śródmiąższkowej, innych przyczyn łącznie, nieznanych przyczyn łącznie. W trakcie badania zmieniono typ używanych cewników, lecz nie znaleziono żadnej istotnej statystycznie zmiany wyników związanej ze zmianą typu cewnika [19].

Przy porównaniu cewników wypełnionych heparyną 5000 IU/ml albo 5% cytrynianem (badanie randomizowane) wykazano większą liczbę zakrzepów w dializatorze i w cewnikach w grupie cytrynianowej. Różnica ta była istotna statystycznie, ale mała liczebność obu grup pacjentów (9 i 10) nie pozwala na wysnuwanie z tego wyniku jednoznacznych wniosków [17].

W wyżej komentowanym badaniu, w którym cewniki wypełniano kolejno heparyną, cytrynianem sodu z gentyminą, 47% cytrynianem sodu, heparyną i 23% cytrynianem sodu wykazano, iż częstość używania urokinazy celem udrażniania cewnika była istotnie statystycznie mniejsza w okresach wypełniania cewnika cytrynianem sodu w porównaniu z okresami wypełniania cewników heparyną [2].

W innym opracowaniu do wypełniania cewników dializacyjnych stosowano heparynę 5000 IU/ml albo 4% cytrynian, albo 3,5% polygeline (badanie randomizowane). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości tworzenia zakrzepów oraz częstości wymiany cewnika. Małe liczebne grupy pacjentów (10, 10) oraz to, że okres obserwacji u pacjentów z cewnikami zabezpieczonymi cytrynianem był dłuższy, a także mała liczba zdarzeń po 1 zakrzepie na grupę nie pozwalają na jednoznaczną interpretację tych danych [9]. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości użycia t-PA wśród 44 pacjentów, u których wypełniano cewniki heparyną 5000 IU/ml albo 4% cytrynianem (badanie randomizowane) [24]. Podobnie przy wypełnianiu cewników dializacyjnych 5% cytrynianem w porównaniu z 10% cytrynianem (badanie randomizowane) nie wykazano istotnych statystycznie różnic, między różnymi parametrami funkcji cewników i między grupami [21].

W dużym randomizowanym badaniu porównywano również zabezpieczanie cewników na okres międzydializacyjny heparyną 5000 IU/ml w zestawieniu z 30% cytrynianem. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie częstości wymian cewnika z powodu problemów z przepływem. Całkowity czas 'przydatności' cewnika był dłuższy w przypadku cewników zabezpieczanych cytrynianem - różnica ta była istotna statystycznie. Rezultaty tego badania, a dotyczące częstości infekcji omówiono wyżej [36].

We wspomnianej już pracy [20], w której porównywano trzymiesięczny okres wypełniania światła cewników heparyną 5000 IU/ml z trzymiesięcznym okresem, w którym do wypełniania cewników stosowano 46,7% cytrynian sodu wykazano 67% zmniejszenie częstotliwości używania urokinazy w związku z problemami związanymi z przepływem krwi.

Korzyści ze stosowania 46,7% cytrynianu sodu zmniejszają jednak w znacznym stopniu wyniki badania, które ukazały się w ostatnim czasie. Była to randomizowana jednośrodkowa próba, w której porównano cewniki wypełnione 46,7% cytrynianem sodu z zabezpieczonymi roztworem 5% heparyny. Częstość zakrzepicy była zaś większa w grupie, w której wypełniano cewniki 46,7% cytrynianem sodu. W grupie „cytrynianowej” częściej występowały działania niepożądane, co spowodowało, że czas obserwacji w tej grupie był krótszy [27].

Próbowano również wypełniać cewniki dializacyjne na okres międzodializacyjny 4% cytrynianem sodu z 30% etanolem. Najbardziej stężony roztwór etanolu, który możemy dodać do 4% roztworu cytrynianu sodu bez wytworzenia strąków krystalicznych, to 30% roztwór. Po 9-tygodniowej inkubacji 30% roztworu etanolu z 4% roztworem cytrynianu w cewniku dializacyjnym obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia cytrynianu sodu w obrębie światła cewnika. Sugeruje się, iż wzrost stężenia cytrynianu sodu w obrębie światła cewnika może być związany z absorpcją etanolu przez polimer, z którego wykonany jest cewnik (w tym przypadku karbotan) [4]. Możliwą interakcję między 30% etanolem a materiałem ściany cewnika potwierdzają późniejsze badania wykazujące, że wytrzymałość mechaniczna cewników na rozciąganie jest podobna po wypełnieniu ich na okres 9 tygodni heparyną 5000 IU/ml, bądź 4% cytrynianem sodu, mniejsza przy wypełnieniu ich 4% cytrynianem sodu z 30% roztworem etanolu [5].

Po zastosowaniu minocykliny z EDTA do wypełniania cewnika (badanie randomizowane) uzyskano przedłużenie czasu użycia cewników w porównaniu z heparyną. Niestety rosnący problem antybiotykooporności ogranicza przydatność kliniczną wyników tego badania [6].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Stosując cytrynian sodu do wypełniania cewników na okres międzodializacyjny należy pamiętać o możliwości przecieku roztworu wypełniającego cewnik do krążenia ogólnego. Aby przewidzieć skutki takiego zdarzenia nie należy zapominać o właściwościach metabolicznych cytrynianu sodu. Czas półtrwania tego związku chemicznego w ludzkiej krwi obwodowej wynosi około 35 min. Jest on zatem krótszy niż czas półtrwania heparyny niefrakcjonowanej (60–90 min) [19]. Cytrynian sodu jest w całości metabolizowany w wątrobie do bikarbonatu. Cytrynian nie kumuluje się u osób dializowanych z wyjątkiem pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby, pacjentów ze stabilną marskością wątroby w bardzo ciężkim stanie ogólnym i pacjentów ze stabilną marskością wątroby, u których zabiegi hemodializ są słabo efektywne. [18]. Jeśli cytrynian sodu dostanie się do krążenia ogólnego może wywołać hipokalcemię. Podanie takiej ilości 4% cytrynianu sodu, jaka wypełnia cewnik do krążenia ogólnego w bolusie powoduje zneutralizowanie puli około 10% zjonizowanego wapnia obecnego w danej chwili w surowicy krwi – nie uwzględniając napływu wapnia z innych pul. Podanie takiej samej ilości 46,7% cytrynianu w bolusie u osoby ważącej 70 kg wedle eksperymentalnych badań na zwierzętach powinno spowodować głęboki spadek ciśnienia [26]. Opisano przynajmniej dwa przypadki zgonów mogących mieć związek z podaniem 46,7% cytrynianu sodu w bolusie [28,34]. Należy jednak zauważyć, iż w jednym z tych przypadków, zgon nastąpił 24 godziny po podaniu 46,7% roztworu cytrynianu sodu, więc związek między podaniem leku, a zgonem pacjenta jest w tym przypadku niepewny [28]. W obu przypadkach bezpośrednio przyczyną zgonu pacjenta było nagłe zatrzymanie akcji serca [28,34]. W jednej z prac szacowano prawdopodobieństwo wystąpienia niebezpiecznego zdarzenia związanego z wypełnieniem cewnika roztworem 47% cytrynianu sodu. Oceniono, iż pacjenci wysokiego ryzyka stanowią 10% populacji dializowanych, a prawdopodobieństwo popełnienia błędu przez osobę obsługującą dializator oceniono na

1/100–1/10000. Ryzyko wystąpienia niebezpiecznego zdarzenia związanego z wypełnianiem cewnika roztworem 47% cytrynianu sodu wynosi zatem 1/1000–1/100000 [26]. Nie obserwowano przypadków zgonów pacjentów przy stosowaniu do wypełniania cewników dializacyjnych roztworów cytrynianu sodu o stężeniach mniejszych niż 46,7%. W dużym randomizowanym badaniu wykazano bezpieczeństwo stosowania 30% cytrynianu sodu [36]. Wśród innych działań niepożądanych cytrynianu mogących się pojawić po jego przedostaniu się do krążenia ogólnego można wymienić metaliczny smak w ustach, uogólnione mrowienia i drętwienia, hipomagnezemię, rzekomą hipernatremię [32], zaburzenia rytmu serca (przedłużenie QT, *torsade de pointes*), krwawienia, spadek ciśnienia.

Aby uniknąć działań niepożądanych należy powoli wprowadzać roztwór do cewnika, przynajmniej przez 10 s i wstrzymać podawanie w przypadku pojawienia się metalicznego smaku w ustach oraz mrowień lub drętwień. Podczas następnego wypełniania do światła cewnika należy wprowadzić o 0,1 ml roztworu mniej. Takie postępowanie jest rekomendowane przy stosowaniu 30 i 46,7% cytrynianu sodu. Jeżeli jest niemożliwe odciążenie zawartości cewnika przed dializą możliwe jest jednorazowe przepłukanie cewnika solą fizjologiczną w kierunku pacjenta, lecz należy tę czynność wykonywać bardzo powoli (przez 20–30 s). Jeżeli nie ma efektu przed wykonaniem kolejnego płukania należy odczekać kilka minut (nie jest określone dokładnie jak długo) [1]. Należy też systematycznie kontrolować stężenia wapnia, bikarbonatu i cytrynianów u osób w bardzo ciężkim stanie ogólnym oraz u osób ze zdekompenowaną marskością wątroby, bądź nawet stabilną marskością wątroby, jeśli zabiegi hemodializ są mało efektywne, np. z powodu słabej podaży krwi z cewnika do układu dializacyjnego [18]. W przypadku prowadzenia 8-godzinnych zabiegów hemodializ wskazana jest kontrola poziomu wapnia przynajmniej przed każdym zabiegiem i po każdym zabiegu hemodializy [10].

Należy również wspomnieć o możliwości zafałszowania parametrów krzepnięcia przez pobranie krwi z cewnika dializacyjnego wypełnionego środkiem przeciwkrzepliwym. W jednej z prac przeanalizowano to zagadnienie. Gdy cewnik był wypełniony heparyną INR był podwyższony u wszystkich pacjentów średnio o 56%, a gdy w cewniku znajdował się roztwór cytrynianu sodu, nie wpływało to na wynik INR w porównaniu z krwią pobraną z wkłucia obwodowego [29].

PODSUMOWANIE

Wiele dostępnych danych pochodzących z prac wielu różnych autorów wskazuje, że cytrynian sodu używany jako środek do zabezpieczania cewników dializacyjnych na okres między zabiegami hemodializ jest w porównaniu z heparyną lepszy. Niestety w warunkach polskich jest on obecnie znacznie droższy niż heparyna. Jednak biorąc pod uwagę ile można zaoszczędzić przez zmniejszenie ilości przetaczanej pacjentom krwi, zmniejszenie częstości stosowania antybiotyków oraz spadek częstości hospitalizacji związanych z powikłaniami krwotocznymi, infekcyjnymi oraz z uzyskiwaniem dostępu naczyniowego do hemodializy stosowanie cytrynianu sodu jako środka zabezpieczającego cewniki dializacyjne powinno być również opłacalne pod względem farmakoekonomicznym.

Stosowanie 46,7% cytrynianu sodu może się wciąż wydawać kontrowersyjne ze względu na niejednoznaczność uzyskiwanych wyników dotyczących wypełniania cewników tym roztworem oraz potencjalnie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Bardziej korzystne dane dotyczą 30 i 4% cytrynianu sodu.

Stosowanie 4% cytrynianu sodu lub heparyny 1000 IU/ml do zabezpieczania cewników dializacyjnych na okres między

zabiegami hemodializ jest zalecane według najnowszych wytycznych ASDIN. U pacjentów, u których przy stosowaniu heparyny 1000 IU/ml powstały zakrzepy w świetle cewnika, można zastosować heparynę 5000 lub 10000 IU/ml [22]. Należy jednak pamiętać o odpowiednim przeszkoleniu personelu wypełniającego cewniki naczyniowe na okres między zabiegami hemodializ tak, aby nie były popełniane błędy w technice wypełniania cewnika, a to powinno zapewnić bezpieczeństwo pacjentów.

Tabela 1. Porównanie właściwości heparyny i cytrynianu sodu

Właściwości	Cytrynian sodu	Heparyna
Wpływ na rozwój bakterii	<0,5% sprzyja tworzeniu biofilmu 0,5–2,2% hamuje tworzenie biofilmu 2,2–15% hamuje rozwój bakterii Gram-dodatnich >15% hamuje rozwój bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych [11,30,35]	sprzyja tworzeniu biofilmu [30]
Częstość infekcji – brak różnicy istotnej statystycznie [16]	4% cytrynian sodu	heparyna 10000 IU/ml
Częstość infekcji – cytrynian sodu lepszy [19]	4% cytrynian sodu	heparyna 5000 IU/ml
Częstość infekcji – cytrynian sodu lepszy [36]	30% cytrynian sodu	heparyna 5000 IU/ml
Częstość infekcji – cytrynian sodu lepszy [20]	46,7% cytrynian sodu	heparyna 5000 IU/ml
Funkcja cewnika – różnica nieistotna statystycznie [16]	4% cytrynian sodu	heparyna 10000 IU/ml
Funkcja cewnika – cytrynian sodu lepszy [19]	4% cytrynian sodu	heparyna 5000 IU/światło cewnika
Funkcja cewnika – heparyna lepsza [17] (badanie randomizowane)	5% cytrynian sodu	heparyna 5000 IU/ml
Funkcja cewnika – różnica nieistotna statystycznie [9, 24] (badania randomizowane)	4% cytrynian sodu	heparyna 5000 IU/ml
Funkcja cewnika – cytrynian sodu lepszy [36] (duże badanie randomizowane – 291 pacjentów)	30% cytrynian sodu	heparyna 5000 IU/ml
Funkcja cewnika – cytrynian sodu lepszy [20]	46,7% cytrynian sodu	heparyna 5000 IU/ml
Krwawienia – cytrynian sodu 4% lub heparyna 1000 IU/ml lepsze [37]	4% cytrynian sodu lub heparyna 1000 IU/ml	heparyna 5000 IU/ml
Infekcje – różnica nieistotna statystycznie, częstość tworzenia się zakrzepów i działań niepożądanych-większa w grupie „cytrynianowej” [27] (duże badanie randomizowane – 232 pacjentów)	46,7% cytrynian sodu	5% heparyna

PIŚMIENNICTWO

- [1] Administration Trisodium Citrate 30% & 46.7% in 5ml. http://www.citra-lock.com/documenten/brochure_may08.pdf
- [2] Ash S.R., Mankus R.A., Sutton J.M., Criswell R.E., Crull C.C., Velasquez K.A., Smeltzer B.D., Ing T.S.: Concentrated Sodium Citrate (23%) for Catheter Lock. ASAIO J., 2000; 46: 222 Hemodial. Int., 2000; 4: 22–31
- [3] Battistella M., Walker S., Law S., Lok C.: Antibiotic lock: *in vitro* stability of vancomycin and four percent sodium citrate stored in dialysis catheters at 37°C. Hemodial. Int., 2009; 13: 322–328
- [4] Bell A.L., Gu X., Burczynski F.J., Vercaigne L.M.: Ethanol/trisodium citrate for hemodialysis catheter lock. Clin. Nephrol., 2004; 62: 369–373
- [5] Bell A.L., Jayaraman R., Vercaigne L.M.: Effect of ethanol/trisodium citrate lock on the mechanical properties of carbothane hemodialysis catheters. Clin. Nephrol., 2006; 65: 342–348
- [6] Bleyer A.J., Mason L., Russell G., Raad I.I., Sherertz R.J.: A randomized, controlled trial of a new vascular catheter flush solution (minocycline-EDTA) in temporary hemodialysis access. Infect. Control. Hosp. Epidemiol., 2005; 26: 520–524
- [7] Bradbury B.D., Chen F., Furniss A., Pisoni R.L., Keen M., Mapes D., Krishnan M.: Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: description and association with mortality. Am. J. Kidney Dis., 2009 53: 804–814

- [8] Bradshaw J.H., Puntis J.W.: Taurolidine and catheter-related bloodstream infection: a systematic review of the literature. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2008; 47: 179–186
- [9] Buturović J., Ponikvar R., Kandus A., Boh M., Klinkmann J., Ivanovich P.: Filling hemodialysis catheters in the interdialytic period: heparin versus citrate versus polygelatine: a prospective randomized study. *Artif. Organs*, 1998; 22: 945–947
- [10] Clark J.A., Schulman G., Golper T.A. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation during 8-hour sustained low-efficiency dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 736–742
- [11] Dogra G.K., Herson H., Hutchison B., Irish A.B., Heath C.H., Gollgede C., Luxton G., Moody H.: Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 2133–2139
- [12] Ekbal N.J., Swift P.A., Chalisey A., Steele M., Makanjuola D., Chemla E.: Hemodialysis access-related survival and morbidity in an elderly population in South West Thames, UK. *Hemodial. Int.*, 2008; 12(Suppl.2): S15–S19
- [13] Ethier J., Mendelssohn D.C., Elder S.J., Hasegawa T., Akizawa T., Akiba T., Canaud B.J., Pisoni L.R.: Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 3219–3226
- [14] Feldman H.I., Kobrin S., Wasserstein A.: Hemodialysis vascular access morbidity. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996; 7: 523–535
- [15] Finelli L., Miller J.T., Tokars J.I., Alter M.J., Arduino M.J.: National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 2002. *Semin. Dial.*, 2005; 18: 52–61
- [16] Grudzinski L., Quinan P., Kwok S., Pierratos A.: Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters – an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 471–476
- [17] Hendrickx L., Kuypers D., Evenepoel P., Maes B., Messiaen T., Vanrenterghem Y.: A comparative prospective study on the use of low concentrate citrate lock versus heparin lock in permanent dialysis catheters. *Int. J. Artif. Organs*, 2001; 24: 208–211
- [18] Kramer L., Bauer E., Joukhar C., Strobl W., Gendo A., Madl C., Gangl A.: Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2003; 31: 2450–2455
- [19] Lok C.E., Appleton D., Bhola C., Khoo B., Richardson R.M.: Trisodium citrate 4% – an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 477–483
- [20] Magrian G.: Zastosowanie nowoczesnych antykoagulantów w pielęgnacji cewników permanentnych. *Forum Nefrologiczne*, 2008; 1: 152–155
- [21] Meeus G., Kuypers D.R., Claes K., Evenepoel P., Maes B., Vanrenterghem Y.: A prospective, randomized, double-blind crossover study on the use of 5% citrate lock versus 10% citrate lock in permanent hemodialysis catheters. *Blood Purif.*, 2005; 23: 101–105
- [22] Moran J.E., Ash S.R.: Locking solutions for hemodialysis catheters; heparin and citrate – a position paper by ASDIN. *Semin. Dial.*, 2008; 21: 490–492
- [23] Pisoni R.L., Arrington C.J., Albert J.M., Ethier J., Kimata N., Krishnan M., Rayner H.C., Saito A., Sands J.J., Saran R., Gillespie B., Wolfe R.A., Port F.K.: Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2009; 53: 475–491
- [24] Plamondon I., Agharazii E.A., Langlois S., Desmeules S.: Randomized cross-over comparison of 4% citrate and heparin for catheter lock of double lumen haemodialysis catheters (Abstract). *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 12A
- [25] Polaschegg H.D., Shah C.: Overspill of catheter locking solution: safety and efficacy aspects. *ASAIO J.*, 2003; 49: 713–715
- [26] Polaschegg H.D., Sodemann K.: Risks related to catheter locking solutions containing concentrated citrate. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 2688–2690
- [27] Power A., Duncan N., Singh S.K., Brown W., Dalby E., Edwards C., Lynch K., Prout V., Cairns T., Griffith M., McLean A., Palmer A., Taube D.: Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.*, 2009; 53: 1034–1041
- [28] Purchase L., Gault M.H.: Hemodialysis with a Permcath kept open with streptokinase and later citrate in a heparin-sensitive patient. *Nephron*, 1991; 58: 119–120
- [29] Rioux J.P., De Bortoli B., Troyanov S., Madore F.: The effect of sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheter on the international normalized ratio (INR) value. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 1772–1773
- [30] Shanks R.M., Sargent J.L., Martinez R.M., Graber M.L., O’Toole G.A.: Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 2247–2255
- [31] Simon A., Ammann R.A., Wiszniewsky G., Bode U., Fleischhack G., Besuden M.M.: Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect. Dis.*, 2008; 8: 102
- [32] Srivastava R., Murphy M.J., Card J., Severn A., Fraser C.G.: The case of the floating gel. *J. Clin. Pathol.*, 2004; 57: 1333–1334
- [33] Steczko J., Ash S. R., Nivens D. E., Brewer L., Winger R.K.: Microbial inactivation properties of a new antimicrobial/antithrombotic catheter lock solution (citrate/methylene blue/parabens). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24: 1937–1945
- [34] triCitrasol <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm173095.htm>
- [35] Weijmer M., Debets-Ossenkopp Y., van der Vondervoort F, ter Wee P.: Analysis of antimicrobial activity of different locking solutions for hemodialysis catheters (Abstract). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001; 16: 157A
- [36] Weijmer M.C., van den Dorpel M.A., Van de Ven P.J., ter Wee P.M., van Geelen J.A., Groeneveld J.O., van Jaarsveld B.C., Koopmans M.G., le Poole C.Y., Schrander-Van der Meer A.M., Siebert C.E., Stas K.J.: Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 2769–2777
- [37] Yevzlin A.S., Sanchez R.J., Hiatt J.G., Washington M.H., Wakeen M., Hofmann R.M., Becker Y.T.: Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin. Dial.*, 2007; 20: 351–354

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.