



Tomasz Stompór

Katedra i Klinika Nefrologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Czy czas na zmianę rodzaju terapii nerkozastępczej u chorych z ostrą niewydolnością nerek?

## STRESZCZENIE

Ostra niewydolność nerek (ONN) albo ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*) jest chorobą występującą u znacznego odsetka pacjentów hospitalizowanych, a zwłaszcza u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii. Wystąpienie tego powikłania w bardzo istotny sposób obciąża rokowanie, zwiększając śmiertelność szpitalną i pozszpitalną, oraz — u części chorych, którzy przeżyli ONN/AKI — powodując trwałe uszkodzenie nerek wymagające terapii nerkozastępczej. Leczenie ostrego uszkodzenia nerek, zwłaszcza w warunkach oddziałów intensywnej terapii stanowi bardzo poważne wyzwanie; jednym z jego istotnych elementów jest terapia nerkozastępcza. W chwili obecnej — pomimo

szybko rosnącej liczby badań poświęconych temu zagadnieniu — nie wypracowano jednoznacznych standardów dotyczących wskazań do rozpoczęcia tej terapii, czasu jej rozpoczęcia po rozpoznaniu choroby, „dawki” leczenia nerkozastępczego oraz wyboru metody leczenia. Analizy przeżycia pacjentów oraz częstości i czasu powrotu czynności nerek po przebyciu epizodu ich ostrego uszkodzenia nie pozwalają na rozstrzygnięcie, która z metod (terapię ciągłą lub przerywaną hemodializą) stanowi lepszy wybór w leczeniu tej grupy pacjentów.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 2, 62–69

**Słowa kluczowe:** ostra niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, hemodializa, hemofiltracja, hemodiafiltracja, powolna niskoprzepływowa hemodializa codzienna

## WSTĘP

W ostatnich latach doszło do istotnego postępu dotyczącego naszej wiedzy na temat etiologii, epidemiologii, sposobów leczenia oraz rokowania w ostrej niewydolności nerek. Stało się tak dzięki wysiłkom ekspertów zgrupowanych w grupie roboczej *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), które pozwoliły na wystandaryzowanie i ujednoczenie kryteriów rozpoznawania ostrej niewydolności (czy ściślej — ostrego uszkodzenia) nerek. Ostre uszkodzenie nerek podzielono według tzw. skali RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss* oraz *End-stage renal disease*) na pięć etapów, z których pierwsze trzy odnoszą się bezpośrednio do kolejnych stopni ciężkości choroby, a dwa pozostałe mówią o jej odległym

rokowaniu i ewentualnej nieodwracalności (skalę RIFLE omówiono szczegółowo m.in. w opublikowanych ostatnio podręcznikach nefrologii) [1]. Działalność ADQI jest słusznie porównywana z pracami *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), a wypracowane przez nią dokumenty (w tym m.in. klasyfikacja RIFLE) odpowiadają w przybliżeniu zaleceniom K/DOQI w odniesieniu do ostrej niewydolności nerek.

Celem niniejszego poglądowego artykułu jest omówienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącej zastosowania różnych metod terapii nerkozastępczej u chorych z ostrą niewydolnością (uszkodzeniem) nerek; tam, gdzie było to możliwe, zagadnienia te omówiono w odniesieniu do skali RIFLE.

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. med. Tomasz Stompór  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński  
ul. Kopernika 15c, 31–501 Kraków  
tel./faks: (0 12) 424 71 30  
e-mail: stompin@mp.pl

Pojęcia „ostra niewydolność nerek” (ONN) i „ostre uszkodzenie nerek” (AKI, *acute kidney injury*) są w tym artykule umownie traktowane jako tożsame. W tekście pominięto szczegółowe opisy aspektów technicznych i metodycznych poszczególnych rodzajów zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi stosowanych w AKI, ponieważ szczegółowe informacje na ten temat można odnaleźć w niedawno opublikowanych polskich podręcznikach z tej dziedziny [1, 2].

## **LECZENIE NERKOZASTĘPCZE W OSTREJ NIWYDOLNOŚCI NEREK — ZAGADNIENIA EPIDEMIOLOGICZNE**

Epidemiologia niewydolności nerek jest jednym z najbardziej kontrowersyjnych zagadnień współczesnej nefrologii. Doliczono się bowiem ponad 30 różnych definicji tej choroby, co całkowicie wyklucza jednorodny opis jej epidemiologii. Najlepiej ilustruje to praca Chertowa i wsp., którzy w grupie 9210 pacjentów, u których w trakcie hospitalizacji z różnych przyczyn wykonano co najmniej dwa oznaczenia kreatyniny w surowicy. W odniesieniu do tej grupy pacjentów zastosowano 9 różnych definicji rozpoznania AKI: częstość rozpoznawania choroby wynosiła 1–44%, a ryzyko zgonu związane z rozpoznaniem było od 2–16 razy wyższe w porównaniu z chorymi bez AKI, w zależności od przyjętej definicji [3]. Analiza prac, w których epidemiologię AKI u pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii (IT) opisywano z uwzględnieniem skali RIFLE wskazuje, że AKI występuje w tej grupie pacjentów z częstością 10,8–67% [4]. Częstość występowania niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego jest także bardzo zmienna. Wśród ogółu pacjentów hospitalizowanych może dotyczyć 0,3–1,4%, ale jeżeli są to pacjenci oddziałów kardiochirurgicznych lub hospitalizowanych na oddziale IT, odsetek ten wzrasta nawet do 5% (oczywiście samo pojęcie „wymagający terapii nerkozastępczej” jest mało precyzyjne — jak wspomniano poniżej, pomimo istnienia pewnych standardów w tym zakresie, ostateczna decyzja po podjęciu leczenia zabiegowego, a tym bardziej wyboru metody — jest nadal obciążona znacznym subiektywizmem). Ponad wszelką wątpliwość wśród chorych hospitalizowanych zwiększa się częstość występowania ostrej niewydolności nerek i wzrost ten ocenia się na około 11% w ciągu roku (jest on równoległy do wzrostu częstości występo-

wania sepsy i innych powikłań sepsy, np. zespołu ostrego zaburzeń oddechowych [ARDS, *adult respiratory distress syndrom*]) [4, 5].

## **WSKAZANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO W OSTREJ NIWYDOLNOŚCI NEREK I WYBÓR CZASU ROZPOCZĘCIA TERAPII**

W każdym „klasycznym” podręczniku nefrologii znaleźć można szczegółowe zalecenia dotyczące podjęcia terapii nerkozastępczej w ostrej niewydolności nerek. Są to bez wyjątku objawy kliniczne bądź wartości badań laboratoryjnych oznaczające bardzo zaawansowaną, objawową fazę choroby. Przez analogię warto przypomnieć, że takie wskazania bardzo długo obowiązywały w przewlekłej chorobie nerek i dopiero wyniki kolejnych obserwacji klinicznych, jak i prace zespołów ekspertów, takich jak K/DOQI, *Caring for Australasians with Renal Impairment* (CARI) czy Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) wprowadziły nowe zasady rozpoczynania dializoterapii na podstawie wyliczenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego czy stanu odżywienia, co w konsekwencji doprowadziło do całkowitej zmiany podejścia do planowania terapii nerkozastępczej. Nasuwa się tu jeszcze jedna analogia — zarówno włączenie leczenia nerkozastępczego w przewlekłej, jak i w ostrej niewydolności nerek z trudem poddaje się weryfikacji za pomocą metody referencyjnej oceny procedur medycznych, a mianowicie randomizacji. Stopień skomplikowania obu chorób czyni niemal niemożliwym takie podejście badawcze, choć oczywiście podejmowane są w tym względzie pewne próby (w odniesieniu do przewlekłej choroby nerek, np. badanie IDEAL [*Initiating Dialysis Early and Late*], w ONN — omówione poniżej badanie Boumana i wsp. [7]).

Większość naszej wiedzy na temat wpływu czasu rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (a więc i stopnia zaawansowania objawów) pochodzi z analiz retrospektywnych i badań obserwacyjnych (w niektórych przypadkach z tzw. „historyczną” grupą kontrolną). W wielu z nich wykazano korzyści wynikające z wczesnego rozpoczynania dializ (zazwyczaj w podejmowaniu decyzji przyjmowano kryteria oparte na stężeniu mocznika, kreatyniny lub objętości wydalanego moczu), przy czym grupy często nie były porównywalne pod względem ciężkości stanu ogólnego, choć zazwyczaj porównywalna była etiologia ONN. Za jedno

►► Ponad wszelką wątpliwość wśród chorych hospitalizowanych zwiększa się częstość występowania ostrej niewydolności nerek i wzrost ten ocenia się na około 11% w ciągu roku ◀◀

z najważniejszych opublikowanych dotychczas badań obserwacyjnych należy uznać publikację grupy *Program to Improve Care in Acute Renal Disease* (PICARD), w której oceniano wyniki leczenia 243 pacjentów z ONN na oddziale IT; różne odmiany terapii nerkozastępczej rozpoczynano u nich przy wartości azotu mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*) poniżej albo powyżej 76 mg/dl. W grupie pacjentów wcześniej włączanych do dializy obserwowano większą liczbę niewydolności innych narządów i układów. Przeżycie pacjentów zaczynających leczenie później było o kilka procent niższe w porównaniu z wczesnym rozpoczęciem dializy, przy wartości  $p = 0,09$ . Analiza wyników terapii po skorygowaniu do wieku, współistniejącej niewydolności wątroby, obecności sepsy, trombocytopenii, wyjściowego stężenia kreatyniny, a także po stratyfikacji względem miejsca leczenia i rodzaju stosowanej techniki nerkozastępczej wykazała, że późne rozpoczęcie dializ jest związane ze wzrostem względnego ryzyka zgonu o 85% [6].

Wpływ zarówno dawki, jak i czasu rozpoczęcia terapii weryfikowano w prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym, w którym rozpoczynano wysokoobjętościową hemofiltrację (72–96 l/24 godz.) w ciągu 12 godzin od rozpoznania trwającej co najmniej 6 godzin oligurii („wczesna” wysokoobjętościowa hemofiltracja), albo niskoobjętościową hemofiltrację (24–36 l/24 godz.) w ciągu 12 godzin od rozpoznania trwającej co najmniej 6 godzin oligurii („wczesna” niskoobjętościowa hemofiltracja), albo „niskoobjętościową” hemofiltrację dopiero przy wystąpieniu „klasycznych” wskazań do leczenia nerkozastępczego, takich jak poziom BUN > 112 mg/dl, stężenie potasu > 6,5 mmol/l lub rozwój obrzęku płuc („późna” niskoobjętościowa hemofiltracja). Pomędzy opisanymi strategiami postępowania nie zaobserwowano żadnych różnic w zakresie rokowania, choć śmiertelność 28-dniowa ogółu populacji wyniosła „zaledwie” 27% (mogłoby to sugerować relatywnie mniej ciężki stan kliniczny leczonych chorych, co niewątpliwie utrudniło wykazanie korzyści płynące z zastosowania którejś z metod) [7].

W opublikowanej ostatnio pracy pogłębionej poświęconej omawianym zagadnieniom wskazano, że skala RIFLE może okazać się mało pomocna w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii nerkozastępczej. Autorzy powołują się tu na wyniki obserwacji Hoste i wsp., którzy stwierdzili, że **w grupie**

**5385 pacjentów oddziałów IT z rozpoznaniem AKI zidentyfikowanych w okresie jednego roku zaledwie 14% z AKI w stadium F (i tylko 4,1% ogółu chorych — w stadiach R, I i F) było leczonych nerkozastępczo. Można zatem przypuszczać, że skala RIFLE nie doszacowuje ciężkość AKI, która uzasadniałaby podjęcie dializy, i że należy kierować się szeregiem innych, nieobjętych tą klasyfikacją kryteriów [8, 9].** Konstatacja ta oznacza, że — w przeciwieństwie do terapii w schyłkowej niewydolności nerek — **w AKI nie ma obecnie kryteriów „wyprzedzającego” rozpoczęcia terapii nerkozastępczej w okresie przed rozwinięciem się ciężkich objawów i powikłań tej choroby.**

### **WPŁYW RODZAJU TERAPII NERKOZASTĘPCZEJ ORAZ JEJ „DAWKI” NA WYNIKI LECZENIA CHORYCH Z OSTRYM USZKODZENIEM NEREK**

Wybór sposobu terapii nerkozastępczej w ONN to jeden z najdłuższych sporów nefrologii i intensywnej terapii. Istnieje ogromna liczba publikacji poświęconych temu zagadnieniu, z których nadal nie mogą wyłonić się jednoznaczne rekomendacje. Z badań retrospektywnych znów warto przywołać analizę PICARD, w której porównywano losy 398 pacjentów w stanie krytycznym z AKI w zależności od rodzaju zastosowanej terapii nerkozastępczej. Z obserwacji tej wynika, że śmiertelność chorych leczonych CRRT (*continuous renal replacement therapy*; ciągłe techniki leczenia nerkozastępczego) była znacząco wyższa w porównaniu z pacjentami poddawanych standardowej (przerywanej) hemodializie (HD), przy czym CRRT leczono chorych w o wiele cięższym stanie (część w tej grupie występowały niewydolność wątroby, krążenia, oddechowa, ARDS i konieczność wentylacji mechanicznej, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, a także niższe były wartości ciśnienia tętniczego). Analiza wyników leczenia po skorygowaniu do wieku, współistniejącej niewydolności wątroby, obecności sepsy, trombocytopenii, wyjściowego stężenia kreatyniny, a także po stratyfikacji względem miejsca pobytu również wskazywała na znacząco wyższe ryzyko zgonu w grupie chorych leczonych metodami ciągłymi (względne ryzyko zgonu 1,82 w porównaniu z pacjentami poddawanych HD). Mimo „korygujących” zabiegów statystycznych omawiana tu praca nie pozwala jednak

na wyciąganie jednoznacznych wniosków ze względu na zasadnicze różnice w charakterystyce obu porównywanych populacji [10].

Z dość licznych randomizowanych badań klinicznych poświęconych porównaniu różnych metod terapii nerkozastępczej warto przytoczyć „klasyczne” badanie Mehty i wsp. z 2001 roku [11] oraz badanie Vinsonneau i wsp. z 2006 roku [12]. W pierwszym z nich porównywano przerywaną HD i ciągłą hemodiafiltrację w grupie 166 pacjentów w stanie krytycznym z ostrą niewydolnością nerek. U chorych leczonych CRRT odnotowano wyższą śmiertelność zarówno w okresie przebywania na oddziale IT, jak i podczas całego pobytu w szpitalu (odpowiednio 59,5% w porównaniu z 41,5% na HD,  $p < 0,02$  oraz 65,5% w porównaniu z 47,6% na HD,  $p < 0,02$ ). Interesujące, że pomimo randomizacji w grupie leczonych hemodializą przerywaną (IHD, *intermittent hemodialysis*) występowało mniej przypadków towarzyszącej niewydolności wątroby, mniejsza była liczba niewydolnych narządów lub układów oraz niższe były wartości w skalach oceny ciężkości stanu APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*) i APACHE III. O ile leczenie chorych w ciężkim stanie za pomocą CRRT jest powszechną praktyką oddziałów IT, o tyle jest to trudne do wytłumaczenia w badaniu randomizowanym, o czym wspominają sami autorzy, którzy przeanalizowali dokładnie sam proces randomizacji i nie znaleźli wytłumaczenia dla „nielosowego” doboru chorych do obu grup. Analiza danych po skorygowaniu do istniejących pomiędzy grupami różnic nadal wskazywała na wyższe, choć już nieistotne statystycznie ryzyko zgonu u chorych leczonych CRRT [11]. Vinsonneau i wsp. leczyli 360 pacjentów z ONN w 21 francuskich ośrodkach IT za pomocą IHD albo ciągłej żyłno-żyłnej hemodiafiltracji (CVVHDF, *continuous venovenous haemodiafiltration*) (także rodzaj terapii był wybierany losowo). W obu grupach chorych używano dializatorów lub hemofiltrów zbudowanych z tej samej błony (AN69) oraz stosowano bufor wodorowęglanowy. Również rozkład poszczególnych chorób towarzyszących oraz wartość wskaźnika ciężkości stanu chorych SAPS były — w przeciwieństwie do badania Mehty — identyczne. Przeżycie 28-, 60- i 90-dniowe wynosiło w grupie chorych leczonych hemodializą odpowiednio 41,8%, 31,5% i 27,2%, natomiast w grupie chorych leczonych CVVHDF — 38,9%, 32,6% i 28,5%, a więc były takie same. Iden-

tyczna była również liczba dni leczenia nerkozastępczego, czasu pobytu na oddziale IT i w szpitalu [12].

Metaanalizy poświęcone porównaniu metod ciągłych i przerywanych dają sprzeczne rezultaty i wskazując bądź na przewagę CRRT nad IHD albo na brak różnic pomiędzy metodami [13, 14]. Przewag terapii ciągłych w odniesieniu do przeżycia pacjentów nie udaje się wykazać w randomizowanych badaniach klinicznych, pomimo że bywają one lepsze w wybranych aspektach klinicznych w porównaniu z IHD. Na przykład w prospektywnym randomizowanym badaniu porównującym CVVHD i HD u 80 chorych z ONN na oddziale IT Augustine i wsp. stwierdzili stabilizację wartości ciśnienia tętniczego u chorych CVVHD i znaczną niestabilność hemodynamiczną podczas terapii przerywaną HD; nie przełożyło się to jednak w żaden sposób na wyniki leczenia [15]. Większą stabilność hemodynamiczną w terapiach ciągłych stwierdzano także w innych badaniach, choć nie brak również obserwacji, w których parametry ciśnienia tętniczego i wskaźnika sercowego były identyczne w obu metodach leczenia [16, 17].

W odniesieniu do dostarczonej dawki terapii nerkozastępczej nadal publikacją referencyjną jest pochodząca z 2000 roku praca Ronco i wsp., w której wykazano, że wyniki leczenia ONN u pacjentów w stanie ciężkim zależą od „dawki” CRRT wyrażonej objętością uzyskanej ultrafiltracji (UF). W pracy tej stwierdzono, że UF na poziomie 35 lub 45 ml/godz./kg wiąże się z lepszym przeżyciem chorych niż wówczas, gdy objętość UF wynosi 20 ml/godz./kg (przy czym zwiększanie dawki z 35 do 45 ml nie daje już dodatkowych korzyści) [18]. Z nowszych badań warto przytoczyć publikację Saudana i wsp., porównującą ciągłą żyłno-żylną hemofiltrację (CVVHF, *continuous venovenous haemofiltration*) z podawaniem 1–2,5 litra płynu substytucyjnego na godzinę oraz CVVHDF, w której przy identycznej objętości płynu substytucyjnego dołączono płyn dializacyjny z przepływem 1–1,5 l/godz. (CVVHDF) [19]. Przeżycie 28-dniowe wyniosło w grupie CVVHF 39%, natomiast w grupie CVVHDF 59% ( $p = 0,03$ ), a 3-miesięczne — odpowiednio 34 i 59% ( $p = 0,0005$ ). Zastosowanie CVVHDF było w analizie wieloczynnikowej istotnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko zgonu w okresie 3 miesięcy od wystąpienia ONN. Praca ta jest dobrym przykładem sumowania się korzyści wynikających z zastosowa-

► Obecnie nie można autorytatywnie przesądzić o przewadze którejś z technik terapii nerkozastępczej w leczeniu ONN ◄◄

nia obu technik zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi: opartej na konwekcji, skutecznie usuwającej substancje o dużym ciężarze cząsteczkowym hemofiltracji, oraz bazującej na dyfuzji, pozwalającej na sprawne usuwanie substancji drobnocząsteczkowych hemodializy [19]. Wydaje się, że prawdziwą przyszłością dla leczenia nerkozastępczego jest stosowanie terapii hybrydowych (a więc stosowanie techniki opartej zarówno na konwekcji, jak i na dyfuzji, a także — w bardziej zaawansowanych technikach — adsorpcji) lub sekwencyjnych (stosowanie naprzemiennie albo w zależności do zmieniających się potrzeb metabolicznych chorego dializy i hemofiltracji).

Interesującą alternatywę dla stosowanych dotychczas metod zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi stanowi powolna niskoprędkościowa hemodializa codzienna (SLED, *sustained low efficacy dialysis*). Skuteczność oczyszczania krwi w tej metodzie nie podlega dyskusji, a wyjątkowa prostota aparatu (np. w wariacie Genius) jest dodatkowym argumentem na rzecz jej użycia. W chwili obecnej brakuje jednak publikacji opisujących długofalowy wpływ stosowania SLED na rokowanie pacjentów w stanie krytycznym z ONN oraz porównania tej techniki z tradycyjnymi postaciami HD lub CRRT w znaczących liczebnie grupach chorych [20].

Ze względu na różnorodność stosowanych metod, złożony charakter zespołu chorobowego, jakim jest ONN, oraz brak dostatecznych badań w tym zakresie trudno jest w chwili obecnej jednoznacznie rekomendować „dawkę” terapii nerkozastępczej, zwłaszcza u pacjentów w stanie krytycznym, u których rodzaj i ilość stosowanej terapii może zależeć dodatkowo od wielu innych zmiennych o charakterze pozanerkowym. Konsensus grupy ekspertów zaleca w terapiach ciągłych uzyskiwanie nie mniej niż 35 ml ultrafiltratu w ciągu godziny w przeliczeniu na 1 kg masy ciała pacjenta w CRRT, natomiast w hemodializie — uzyskanie Kt/V dla mocznika co najmniej 1,2 przy zabiegach wykonywanych codziennie. Ricci i Ronco wskazują przy tym na ciekawe zjawisko zależności pomiędzy rokowaniem a dawką dializy: jest ona liniowa w niskich przedziałach dawki, natomiast później osiąga *plateau*, a więc dalsze zwiększanie skuteczności dializy (rozumianej w kategoriach biofizycznych) nie przekłada się albo przekłada się w niewielkim stopniu na skuteczność kliniczną. To właśnie ten obszar *plateau* może być przedmiotem dalszych modyfikacji, takich jak poprawa biozgodności

i czystości płynów dializacyjnych i substytucyjnych, profil usuwania toksyn w czasie, rodzaj używanych błon itd. Cytowani autorzy zjawisko to określają jako *dose independent* albo *practice dependent*, co często oznacza indywidualne doświadczenie i umiejętności leczącego zespołu, „solidność” w przestrzeganiu przepisanej dawki dializy itp. [21]. Z badań ankietowych (*survey studies*) jednoznacznie wynika, że jednym z częstych problemów terapii nerkozastępczej w AKI jest realizowanie mniejszej niż przepisana dawki CRRT/HD [22]. Być może więcej wiedzy na ten temat dostarczy duże, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne analizujące wpływ indywidualnych praktyk poszczególnych ośrodków na wyniki leczenia chorych w stanie krytycznym z ONN (badanie DO-RE-MI, *Dose Response Multicenter International Collaborative Initiative*) [21].

Nie tak dawno (20 maja 2008 roku) pojawiło się — na razie tylko w wersji *on-line* czasopisma *New England Journal of Medicine* — badanie, które najprawdopodobniej wystawi na próbę wszystkie dotychczas obowiązujące standardy terapii nerkozastępczej w AKI. Jest to obejmująca 1124 chorych hospitalizowanych publikacja sygnowana przez *Veterans Affairs i National Institute of Health (VA/NIH) Acute Renal Failure Trial Network*. Liczba włączonych pacjentów i staranność metodyczna tego badania sprawiają, że być może zdominuje ono na dłuższy czas nasze poglądy na temat leczenia ONN. W obserwacji tej wymienioną wyżej liczbę pacjentów w stanie krytycznym z AKI randomizowano do 2 grup: leczonej konwencjonalnie lub intensywnie, przy czym w obrębie każdej z grup stosowano IHD lub SLED (u chorych stabilnych hemodynamicznie) albo CVVHDF (u chorych niestabilnych hemodynamicznie; stabilność oceniano w skali SOFA [*sequential organ failure assessment*] *cardiovascular score*). Wśród chorych leczonych intensywnie stosowano HD lub SLED 6 razy w tygodniu, a Kt/V pojedynczego zabiegu wynosiło co najmniej 1,2 albo (przy niestabilności hemodynamicznej) CVVHDF z ultrafiltracją 35 ml/godz./kg. W grupie pacjentów leczonych konwencjonalnie stosowano HD lub SLED 3 razy w tygodniu (z identycznym Kt/V) albo (przy niestabilności hemodynamicznej) — CVVHDF z ultrafiltracją 20 ml/godz./kg. W obu grupach badanych zrealizowano przepisane dawki terapii, przy czym przeciętny czas leczenia CVVHDF wynosił 21 godzin w ciągu doby. Badanie przyniosło bardzo zaskakujące wyniki: śmiertelność 60-dniowa

chorych w obu grupach (intensywnej i konwencjonalnej) była identyczna i wyniosła odpowiednio 53,6% oraz 51,5%; całkowity powrót czynności nerek — 15,4% i 18,4%, częściowy powrót czynności nerek — 8,9% i 9,0%. Odsetek chorych wypisanych do domu bez konieczności leczenia dializami wynosił 15,7% i 16,4%, odpowiednio w grupie leczonej intensywnie i konwencjonalnie. **Podsumowując, w badaniu VA/NIH — pomimo tak znacznej różnicy w dawkach stosowanej terapii nerkozastępczej (zarówno „przepisanej”, jak i „dostarczonej”) — nie stwierdzono najmniejszego wpływu podwójnej niemal dawki RRT na jakikolwiek z badanych parametrów.** Pierwsza publikacja nie zawiera porównania pomiędzy HD/SLED a CVVHDF w obrębie badanych grup; należy jednak przypuszczać, że gdyby różnice takie wykazano, autorzy natychmiast podzieliliby się taką rewelacją ze społecznością nefrologiczną. Jakość badania, jego siła statystyczna, miejsce publikacji i nazwiska głównych autorów (Palevsky, Paganini, Chertow i wsp.) sprawiają zapewne, że wywrze ono bardzo istotny wpływ na codzienną praktykę terapii chorych z AKI w stanie krytycznym [23]. W dyskusji tej pracy autorzy nawiązują pośrednio do zamieszczonych powyżej rozważań na temat zależności pomiędzy dawką dializy a rokowaniem chorych. Uważają oni bowiem, że konsekwentne i solidne stosowanie HD lub SLED z Kt/V 1,2 trzy razy w tygodniu albo CVVHDF nie mniej niż 21 godzin codziennie nawet przy UF 20 ml/godz./kg to i tak więcej, niż przeciętnie dostarcza się chorym z ONN (przekonanie o tym opierają na ankiecie dotyczącej praktyki terapii chorych z AKI w Stanach Zjednoczonych) [22, 23]. Być może dawki dializy/CRRT zidentyfikowane w badaniu VA/NIH to właśnie wartości progowe zapewniające skuteczność terapii nerkozastępczej w AKI.

### **WPŁYW SPOSOBU LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO NA CZĘSTOŚĆ I CZAS POWROTU CZYNNOŚCI NEREK**

Jak wspomniano powyżej, w chwili obecnej nie można autorytatywnie przesądzić o przewadze którejś z technik terapii nerkozastępczej w leczeniu ONN. Z danych epidemiologicznych wynika, że spośród pacjentów, którzy przeżyli ONN od 3 do nawet 40% ma trwałe uszkodzenie ich mięszu w takim stopniu, który uzasadnia stosowanie przewlekłej dializoterapii (rozbieżność ta wynika z problemów

natury epidemiologicznej, o których wspomniano na wstępie niniejszego artykułu). Dlatego w rzeczywistej ocenie skuteczności terapii nerkozastępczej powinno się uwzględniać nie tylko efekty krótkoterminowe (a więc przeżycie pacjentów i powrót czynności nerek w okresie 14, 28 czy 60 dni), ale także odległy wpływ na czynność nerek u pacjentów, którzy przeżyli ostry stan. Jest to tym ważniejsze, że każdy ubytek współczynnika przesączania kłębuszkowego (zwłaszcza < 40–60 ml/min) przekłada się na gwałtowny wzrost ryzyka zgonu w różnym mechanizmie, w tym przede wszystkim z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dlatego porównując obie metody RRT warto przyjrzeć się im również w aspekcie skuteczności przywracania prawidłowej czynności nerek. W wielu cytowanych powyżej pracach retrospektywnych i prospektywnych analizujących odległe wyniki leczenia chorych z ONN, którzy przeżyli „ostry” okres choroby i zostali wypisani do domu, stwierdzono wyższą częstość powrotu czynności nerek wówczas, gdy byli oni leczeni terapiami ciągłymi, przy czym zazwyczaj różnice na korzyść CRRT nie osiągały poziomu istotności statystycznej [11, 12, 15, 17]. W opublikowanej ostatnio dużej obserwacji obejmującej 54 ośrodki IT z 23 krajów i podsumowującej wyniki leczenia ONN u 1218 pacjentów w stanie ciężkim stwierdzono, że nieskorygowana częstość powrotu czynności nerek (niezależność od leczenia dializami) była o wiele wyższa u pacjentów leczonych CRRT w porównaniu z HD (85,5% w porównaniu z 66,2%;  $p < 0,0001$ ), a wybór CRRT jako metody leczenia nerkozastępczego zwiększał ponad trzykrotnie szansę na powrót czynności nerek. Zastosowanie CRRT nie było natomiast czynnikiem istotnie wpływającym na przeżycie chorych [24]. W innym dużym badaniu obserwacyjnym (2202 chorych w 32 ośrodkach IT w Szwecji) także wykazano, że przy braku wpływu na śmiertelność zastosowanie CRRT w analizie wieloczynnikowej zwiększa szansę na powrót czynności nerek ponad 2,5-krotnie [25].

### **PODSUMOWANIE**

Z przedstawionego powyżej krótkiego przeglądu piśmiennictwa opisującego aktualny stan wiedzy na temat różnych wariantów terapii nerkozastępczej w ONN wyłania się nadal obraz bardzo niejednoznaczny. **Pomimo coraz większej liczby publikacji ich konkluzje wraz z upływem lat pozostają niezmienione i sprowadzają się do stwierdzenia: brak dowo-**

►► **Interesującą alternatywę dla stosowanych dotychczas metod zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi stanowi powolna niskoprzepływowa hemodializa codzienna (SLED)◀◀**

dów na jednoznaczną przewagę jednej z metod leczenia nerkozastępczego. Teoretyczne zalety ciągłych metod zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi powodują, że większość badań jest ukierunkowana na pokazanie, że to właśnie one dają chorym szczególne korzyści. Mimo to do tej pory nie udało się jednak tego wykazać w sposób niebudzący wątpliwości. **Nasuwa się pytanie, czy perspektywne randomizowane badanie kliniczne (najbardziej obiektywne narzędzie badawcze współczesnej medycyny) jest rzeczywiście najbardziej optymalnym sposobem oceny skuteczności terapii w tej konkretnej jednostce chorobowej, jaką jest ONN u chorego na oddziale IT. Być może tego rodzaju badania (siłą rzeczy przeprowadzane w małych i „sztucznie” dobieranych grupach pacjentów) w mniejszym stopniu odzwierciedlają „prawdziwe życie”, niż duże, obejmujące wiele krajów, ośrodków oraz tysiące pacjentów bada-**

**nia obserwacyjne i rejestry, które obejmują bardzo szerokie spektrum przypadków ONN?**

Drugi nasuwający się wniosek to pewna „sztuczność” sytuacji, w której porównuje się ze sobą określoną metodę CRRT z IHD. Odwołując się ponownie do cytowanej powyżej pracy Saudana i wsp. [19] wydaje się, że choroego należy leczyć tak, jak tego wymaga w danym momencie — być może w okresie kilkunastu dni pobytu na oddziale IT powinien być przez kilka dni leczony tylko hemofiltracją, w razie potrzeby uzupełnioną o dodatkowe usuwanie toksyn na drodze dyfuzji (hemodiafiltracji), a co pewien czas albo w miarę stabilizacji stanu ogólnego — HD. Tego rodzaju zmiany sposobu leczenia „na żądanie” nie poddają się randomizacji i stratyfikacji i dlatego kwestia wyższości CRRT nad przerywaną HD pozostanie zapewne jeszcze długo nierozstrzygnięta, a postawione w tytule niniejszej publikacji pytanie — bez odpowiedzi.

## Piśmiennictwo

1. Stompór T., Lango R., Zdrojewski Z. Techniki ciągłe w ostrej niewydolności nerek. W: Rutkowski B. (red.). Leczenie nerkozastępcze. Wydawnictwo Medyczne Czelej, Lublin 2007; 141–153.
2. Stompór T. Techniki ciągłe w ostrej niewydolności nerek: hemofiltracja, hemodiafiltracja i ich odmiany. W: Matuszkiewicz-Rowińska J. (red.). Ostra niewydolność nerek. PZWL, Warszawa 2006.
3. Chertow G.M., Burdick E., Honour M. i wsp. Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs of hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3365–3370.
4. Hoste E.A.J., Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit. Care Med.* 2008; 36 (supl. 4): S146–S151.
5. Xue J.L., Daniels F., Star R.A. i wsp. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1135–1142.
6. Liu K.D., Himmelfarb J., Paganini E. i wsp. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 915–919.
7. Bouman C.S., Oudemans-Van Straaten H.M., Tijssen J.G. i wsp. Effects of early high-volume continuous veno-venous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 2205–2211.
8. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A. i wsp. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care* 2006; 10: R73.
9. Palevsky P.M. Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (supl.): S224–S228.
10. Cho K.C., Himmelfarb J., Paganini E. i wsp. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 3132–3138.
11. Mehta R.L., McDonald B., Gabbai F.B. i wsp. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001; 60: 1154–1163.
12. Vinsonneau C., Camus C., Combes C. i wsp. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379–385.
13. Kellum J., Angus D.D., Johnson J.P. i wsp. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 29–37.
14. Tonelli M., Manns B., Feller-Kopman D. Acute renal failure in intensive care unit: a systematic review of the impact on dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 875–885.
15. Augustine J.J., Sandy D., Seifert T.H., Paganini E.P. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 1000–1007.
16. Manns B., Sigler M.H., Teehan B.P. Intradialytic renal haemodynamics — potential consequence of the management of the patient with acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 870–872.
17. Uehlinger D.E., Jakon S.M., Ferrari P. i wsp. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1630–1637.
18. Ronco C., Bellomo R., Homel P. i wsp. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26–30.
19. Saudan P., Niederberger M., De Seigneux S. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 70: 1312–1317.
20. Zdrojewski Z., Stompór T. Techniki stosowane w hemodializie. W: Rutkowski B. (red.). Leczenie nerkozastępcze. Wydawnictwo Medyczne Czelej, Lublin 2007; 67–80.
21. Ricci Z., Ronco C. Dose and efficiency of renal replacement therapy: continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis versus slow extended daily dialysis. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (supl. 4): 229–237.

22. Overberger P., Pesacreta M., Palevsky P.M. Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 623–630.
23. Palevsky P.M., Zhang J.H., O'Connor T.Z. i wsp. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: on-line access.
24. Uchino S., Bellomo R., Kellum J.A. i wsp. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (Best Kidney) Investigators. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int. J. Artif. Org.* 2007; 30: 281–292.
25. Bell M. Swedish Intensive Care Nephrology Group. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent hemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 773–780.