

Katarzyna Kakareko, Alicja Rydzewska-Rosołowska, Katarzyna Mitrosz, Tomasz Hryszko

II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Leczenie nerkozastępcze w ostrym uszkodzeniu nerek

Renal replacement therapy in acute kidney injury

ABSTRACT

Acute kidney injury is a frequent complication in hospitalized patients and is associated with high mortality. The management of acute kidney injury is supportive with renal replacement therapy but whether to provide continuous renal replacement therapies or intermittent

hemodialysis and when to initiate it are unclear. This article reviews the current literature presenting optimal method and timing to start of renal replacement therapy in acute kidney injury.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 5–10

Key words: dialysis, acute kidney injury, renal replacement therapy

WSTĘP

Mimo stałego postępu, jaki dokonuje się w intensywnej terapii, nefrologii oraz dializoterapii, śmiertelność w ostrym uszkodzeniu nerek (AKI, *acute kidney injury*) nadal pozostaje duża i sięga nawet 30% [1]. Wystąpienie AKI wydłuża czas hospitalizacji, zwiększa ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek oraz wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, zarówno w trakcie hospitalizacji, jak i po wypisie ze szpitala [2]. Z tego względu poszukuje się różnych metod poprawy wyników leczenia. U wielu chorych z AKI konieczne jest rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT, *renal replacement therapy*) w celu korekcji zaburzeń metabolicznych oraz wodno-elektrolitowych, wynikających z upośledzonej funkcji nerek własnych. Jednak kilka zagadnień dotyczących m.in. właściwego momentu włączenia terapii nerkozastępczej oraz jej rodzaju wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii pozostaje nadal niewyjaśnionych.

KIEDY ROZPOCZĄĆ LECZENIE NERKOZASTĘPCZE?

Powszechnie przyjęte wskazania do pilnego rozpoczęcia RRT w AKI obejmują:

- przewodnienie niereagujące na leczenie diuretykami;
- oporną na leczenie hiperkaliemię (stężenie potasu w surowicy > 6,5 mmol/l lub niższe przy współwystępowaniu zmian w EKG);
- kwasicę metaboliczną (pH < 7,1), w sytuacji gdy podawanie wodorowęglanu sodu jest nieskuteczne;
- kliniczne objawy mocznicy (mocznicowe zapalenie osierdzia, encefalopatia mocznicowa, mocznicowa skaza krwotoczna);
- zatrucie substancją toksyczną, która podlega dializie [3].

W celu poprawy rokowania u chorych z AKI postuluje się rozpoczynanie RRT przed wystąpieniem wyżej wymienionych powikłań metabolicznych. Podstawę do tego stanowi hipoteza, zgodnie z którą ścisła kontrola za-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Kakareko
II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Skłodowskiej 24A, 15–276 Białystok
tel.: 85 8317885
e-mail: katarzyna.kakareko@umb.edu.pl

burzeń kwasowo-zasadowych, elektrolitowych oraz bilansu płynów przyczyni się do lepszego rokowania pacjenta. Nie istnieją jednak badania, które by wykazywały, że przekłada się to na lepsze rezultaty kliniczne. W związku z tym optymalny moment rozpoczęcia RRT w AKI nadal pozostaje niejasny.

Dwa duże badania randomizowane opublikowane w 2016 roku, dotyczące tego zagadnienia, przedstawiły rozbieżne wyniki. Jednośrodkowe badanie ELAIN (*Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury*), wykazało korzystny wpływ na przeżycie w grupie wczesnego rozpoczęcia RRT (ciągła hemodializacja) [4]. Do badania włączono 231 chorych ze stopniem 2 AKI według kryteriów *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (2-krotny wzrost stężenia kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowych lub diureza poniżej 0,5 ml/kg/h). Wczesna interwencja obejmowała rozpoczęcie RRT w ciągu 8 godzin od spełnienia kryteriów. W grupie późnej interwencji dializy odroczone do momentu osiągnięcia stopnia 3 AKI według KDIGO (diureza < 0,3 ml/kg/h przez ≥ 24 godziny i/lub 3-krotny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy bądź wzrost ≥ 4 mg/dl) lub pojawienia się pilnych wskazań do RRT (stężenie mocznika w surowicy > 100 mg/dl, hiperkaliaemia > 6 mmol/l, hipermagnezemia > 8 mEq/l, diureza 200 ml przez 12 godzin lub przewodnienie niereagujące na leczenie diuretykami). Badanie wykazało korzystny wpływ wczesnej interwencji, polegający na zmniejszeniu śmiertelności 90-dniowej, poprawie funkcji nerek oraz skróceniu czasu RRT i hospitalizacji. Należy zauważyć, że odstęp czasowy pomiędzy grupami był bardzo krótki i wynosił poniżej 24 godzin. Dodatkowo, w obu grupach około 70% pacjentów było masywnie przewodnionych/z obrzękiem płuc. Można więc stwierdzić, że badanie to odpowiedziało na pytanie, czy odroczenie RRT w przypadku chorych ze wskazaniami klinicznymi jest bezpieczne. Wynik ten jest zgodny z wcześniejszymi badaniami obserwacyjnymi, które wykazały bezpośrednią zależność pomiędzy stopniem przewodnienia w momencie rozpoczynania RRT a ryzykiem zgonu [5, 6].

W drugim ze wspomnianych badań — wielośrodkowym randomizowanym badaniu AKIKI (*The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury*) — także porównano dwie strategie rozpoczynania RRT: wczesną lub późną, otrzymując odmienne rezultaty [7]. Do bada-

nia włączono 620 chorych z AKI wymagających wentylacji mechanicznej i/lub presorów, którzy nie mieli pilnych wskazań do dializoterapii [kryteria wyłączenia: stężenie potasu w surowicy > 6 mmol/l, pH < 7,15, obrzęk płuc, stężenie azotu mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*) > 112 mg/dl]. Ostre uszkodzenie nerek było definiowane zgodnie z kryteriami KDIGO, jako 3-krotny wzrost stężenia kreatyniny w porównaniu z wartością wyjściową lub wzrost stężenia kreatyniny ≥ 4,0 mg/dl, lub redukcja diurezy poniżej 0,3 ml/kg/h przez 24 godziny, lub anuria od co najmniej 12 godzin. Pacjenci byli randomizowani do grupy wczesnej interwencji (do 6 godzin od rozpoznania AKI) bądź grupy odroczonego RRT, w której dializy były rozpoczynane w momencie wystąpienia znacznej hiperkalemii, kwasicy metabolicznej lub obrzęku płuc. Badanie nie wykazało korzyści z wczesnego rozpoczynania RRT w odniesieniu do śmiertelności 60-dniowej. Dodatkowo pokazało, że wczesne rozpoczęcie RRT skutkuje opóźnieniem powrotu funkcji nerek. W analizie *post hoc* stwierdzono, że wczesne rozpoczęcie RRT powoduje redukcję diurezy, co może odzwierciedlać niekorzystny wpływ terapii nerkozastępczej na funkcję nerek własnych [8]. Ponadto strategia odroczonego RRT pozwoliła w wielu przypadkach na jego uniknięcie, ze względu na samoistną poprawę funkcji nerek. Autorzy badania spekulują, że w niewyjaśnionym mechanizmie dochodzi do „ostrego uszkodzenia nerek indukowanego dializami”, co w nawiązaniu do tytułu badania zostało określone jako AKIKI (*artificial kidney induced kidney injury*). Tak więc wczesne wdrożenie RRT nie zmniejsza przypuszczalnie ryzyka zgonu, a jednocześnie wiąże się z późniejszym powrotem funkcji nerek. Podobne wnioski sformułowali autorzy metaanalizy, która wykazała, że większa intensywność dializ w AKI znacznie opóźniała poprawę czynności nerek, nie wpływając jednocześnie na rokowanie [9].

Niedawno opublikowane wyniki badania IDEAL-ICU (*The Initiation of Dialysis Early Versus Delayed in the Intensive Care Unit*) zawierają wnioski zbieżne z badaniem AKIKI [10]. Badanie obejmowało 488 chorych ze wstrząsem septycznym oraz AKI, u których nie były obecne pilne wskazania do RRT. Ostre uszkodzenie nerek zdefiniowano według klasyfikacji RIFLE (*risk, injury, failure, loss of function, end stage*) jako stopień *failure*, co odpowiada stopniowi 3 AKI według KDIGO. We wczesnej interwencji RRT rozpoczynano przed upływem

▶▶Badanie AKIKI nie wykazało korzyści z wczesnego rozpoczęcia RRT w odniesieniu do śmiertelności 60-dniowej. Dodatkowo pokazało, że wczesne rozpoczęcie RRT skutkuje opóźnieniem powrotu funkcji nerek◀◀

▶▶Strategia odroczonej terapii nerkozastępczej pozwala w wielu przypadkach na jej uniknięcie, ze względu na samoistną poprawę funkcji nerek◀◀

12 godzin od rozpoznania. Kontrolę stanowiła grupa, w której RRT rozpoczynano po 48 godzinach, jeśli nie doszło do samoistnej poprawy funkcji nerek lub wystąpiły pilne wskazania do dializoterapii. Badanie zostało zakończone przed czasem ze względu na małe szanse uzyskania statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Nie udowodniono korzystnego wpływu strategii wczesnego rozpoczęcia RRT na 90-dniową śmiertelność, liczbę dni bez wentylacji mechanicznej oraz konieczności stosowania leków wazopresyjnych. Ponadto wykazano, że znaczna część pacjentów (30%) w grupie strategii odroczonej nie rozpoczęła RRT z uwagi na spontaniczną poprawę funkcji nerek, co pozwoliło na uniknięcie potencjalnych powikłań leczenia nerkozastępczego. Jest to obserwacja warta podkreślenia, gdyż podobne wnioski przedstawiono w badaniu AKIKI, w którym u około 50% osób z grupy odroczonej RRT doszło do samoistnego powrotu funkcji nerek i nie było konieczności wdrożenia terapii nerkozastępczej [7].

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek są szczególnie narażeni na wystąpienie AKI oraz wszelkiego rodzaju powikłań związanych z tym zespołem chorobowym. W niedawno opublikowanej analizie *post hoc* badania AKIKI rozważano wpływ wczesnego RRT na śmiertelność w tej grupie chorych [11]. Okazało się, że wczesne RRT było istotnie statystycznie związane ze zwiększeniem ryzyka śmiertelności 60-dniowej. W tej grupie pacjentów, niezwykle czułej na wszelakie negatywne konsekwencje interwencji terapeutycznych, odroczenie RRT przekładało się na poprawę rokowania pacjentów z AKI. Oczywiście należy zauważyć, że jest to analiza *post hoc*, obejmująca niewielką liczbę chorych i wymagająca potwierdzenia w kolejnych badaniach.

KIEDY NIE ROZPOCZYNAĆ LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO?

W chwili obecnej większość lekarzy w celu oceny funkcji nerek posługuje się oszacowanym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Niestety parametr ten nie nadaje się do oceny funkcji nerek w przypadku AKI ze względu na brak stabilnego stężenia kreatyniny [np. u 30-letniego chorego z anurią i stężeniem kreatyniny 2 mg/dl oszacowany eGFR według CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) wynosi 44 ml/min/1,73 m², podczas gdy w rzeczywistości jego GFR równy jest 0].

Kolejnym parametrem często stosowanym przy ocenie wskazań do rozpoczęcia RRT jest stężenie mocznika. Klasycznie wartości powyżej 200 mg/dl były traktowane jako krytyczne. Retrospektywne badanie obejmujące kilkuset pacjentów leczonych nerkozastępczo w warunkach oddziału intensywnej terapii nie potwierdziło przydatności stężenia mocznika (zakres 75–336 mg/dl) w ustaleniu momentu rozpoczęcia dializoterapii w kontekście zmniejszenia śmiertelności [12].

Za nierozpoczęciem dializ bez wskazań klinicznych przemawiają też następujące przesłanki:

- ryzyko powikłań związanych z dostępem naczyniowym;
- działania niepożądane antykoagulacji;
- potencjalny efekt prozapalny związany z kontaktem krwi z membraną dializatora;
- nasilony lub nieznany klirens leków, w tym antybiotyków;
- utrata mikroelementów;
- ryzyko związane z krążeniem pozaustrojowym;
- konieczność zaangażowania większej ilości personelu oraz zwiększenie kosztów [13].

Możliwe, że na definitywną odpowiedź na pytanie, czy wczesna interwencja poprawia rokowanie, będziemy musieli jeszcze poczekać. Obecnie większość dostępnych danych z badań randomizowanych nie wykazała korzyści z wczesnego wdrożenia RRT. Duże nadzieje wiąże się z wynikami badania STARRT-AKI (*Standard versus Accelerated Initiation of RRT in AKI*), które ma obejmować ponad 2500 pacjentów ze stopniem 2 i 3 AKI według KDIGO, którzy nie mają pilnych wskazań do RRT i zostaną przypisani do grupy wczesnej (< 12 godzin) lub późnej interwencji [14].

RODZAJE LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO W OSTRYM USZKODZENIU NEREK

W leczeniu AKI stosuje się wszystkie techniki leczenia nerkozastępczego: ciągłe (CRRT, *continuous renal replacement therapy*, hemodializa, hemodiafiltracja) i przerywane (IHD, *intermittent hemodialysis*, hemodializa) oraz hybrydowe, takie jak powolna niskoprzepływowa dializa (SLED, *slow low-efficiency daily dialysis*) czy wydłużona hemodializa (EDD, *extended-duration dialysis*). W razie konieczności możliwe jest także rozpoczęcie dializy otrzewnowej.

Teoretyczna przewaga technik ciągłych nad przerywanymi wynika z prostoty zabiegu,

▶▶Retrospektywne badanie obejmujące leczonych nerkozastępczo w warunkach oddziału intensywnej terapii nie potwierdziło przydatności stężenia mocznika w ustaleniu momentu rozpoczęcia dializoterapii w kontekście zmniejszenia śmiertelności◀◀

wolniejszego tempa usuwania płynów oraz niewielkiej hipotermii, co pozwala na większą stabilność hemodynamiczną. Do wad tych metod zaliczają się konieczność długiego unieruchomienia pacjenta, ciągła antykoagulacja oraz wyższy koszt. Z kolei techniki przerywane umożliwiają szybsze usuwanie toksyn, więc w przypadku znacznej hiperkalemii, zatruc czy zespołu lizy guza korzyść z ich zastosowania jest teoretycznie większa. Techniki hybrydowe łączą zalety CRRT i IHD, jednocześnie minimalizując wady tych metod. Ze względu na wydłużenie czasu dializy umożliwiają one wolniejsze usuwanie wody z organizmu, a jednocześnie dzięki ograniczonemu czasowi zabiegu pozwalają na zredukowanie antykoagulacji oraz swobodne przeprowadzanie różnego rodzaju badań diagnostycznych w momencie odłączenia pacjenta od aparatury. Aktualne wytyczne KDIGO podkreślają równoważność zarówno ciągłych, jak i przerywanych metod RRT w leczeniu AKI. Natomiast w przypadku pacjentów niestabilnych hemodynamicznie zalecenie KDIGO sugeruje wybór CRRT [15]. Ewentualna próba wyboru metody ze względu na różny mechanizm usuwania toksyn (hemofiltracja–konwekcja; hemodializa–dyfuzja) nie wpływa na poprawę rokowania chorych z AKI [16]. Ze względu na wspomnianą teoretyczną przewagę CRRT wśród pacjentów w ciężkim stanie z dużym zainteresowaniem śledzono, czy zastosowanie tych technik poprawi rokowanie, zmniejszy śmiertelność oraz przyspieszy poprawę funkcji nerek. Do tej pory jednak nie wykazano takiego związku.

Zarówno w badaniu HemoDiafe [17], jak i CONVINT (*The Clinical Trial Comparing Continuous versus Intermittent Hemodialysis in Intensive Care Unit Patients*) [18] porównanie obu metod RRT wykazało, że wiążą się one z podobnym rokowaniem i szansą poprawy funkcji nerek. Warto podkreślić, że w pierwszym z wymienionych, które jest jak dotąd największym randomizowanym badaniem w tym zakresie, nie wykazano większego ryzyka wystąpienia hipotonii w przypadku zastosowania przerywanej hemodializy u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie [17]. Dowodzi to, że przy wykorzystaniu IHD spadki ciśnienia tętniczego występują również często jak przy CRRT.

W związku z tym w wypadku większości chorych decyzja odnośnie do rodzaju metody RRT powinna zostać podjęta na podstawie doświadczenia ośrodka oraz możliwości technicznych. Warto także zaznaczyć, że można skutecznie przeprowadzać IHD u pacjentów,

u których stosuje się presory, i nie powinno to ich dyskwalifikować z tej metody leczenia. Ponadto należy podkreślić, że według KDIGO zalecenie sugerujące wykorzystanie CRRT u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie ma siłę 2B, co oznacza, iż autorzy wytycznych uważają swoje zalecenie za słabe i mają świadomość, że alternatywne postępowanie może być równie skuteczne bądź nawet lepsze.

W przypadku zastosowania IHD w AKI należy pamiętać, aby rutynowo oceniać Kt/V w celu określenia adekwatności dawki hemodializy, co niestety jest często pomijane w codziennej praktyce klinicznej [15]. W badaniu ATN średni czas zabiegu wynosił 4 godziny z wykorzystaniem przepływu krwi 360 ml/min [19]. Wynika to z faktu, że pacjenci są często w stanie katabolizmu i niezwykle istotne jest dostarczenie odpowiedniej dawki dializy. Zaleca się, aby chory z AKI był dializowany co najmniej 3 razy w tygodniu, a wskaźnik Kt/V wynosił powyżej 1,2 [15].

KIEDY PRZERWAĆ LECZENIE NERKOZASTĘPCZE?

U części pacjentów konsekwencją AKI będzie trwałe upośledzenie funkcji nerek (jednocześnie będzie to początek ich przewlekłej choroby). Szacuje się, że około 5% chorych, którzy przeżyli AKI, będzie wymagało stałego leczenia dializami [20]. Co więcej, niepotrzebne przedłużanie RRT może niekorzystnie wpłynąć na powrót funkcji nerek [21]. Istotne zatem jest określenie momentu, w którym należy podjąć próbę zaprzestania dializoterapii.

Leczenie nerkozastępcze kontynuuje się do czasu powrotu funkcji nerek, co w większości przypadków ocenia się empirycznie. Jeżeli mamy do czynienia z pacjentem z oligurią, jedną z pierwszych przesłanek będzie zwiększenie ilości oddawanego moczu. W wielośrodkowym obserwacyjnym badaniu BEST *Kidney* dobowy diureza rzędu 400 ml (bez stosowania diuretyków) była dobrym czynnikiem prognostycznym skutecznego zaprzestania dializ [22]. Podobne kryterium stosowano w badaniu AKIKI (> 500 ml/24 h) [7] oraz ELAIN (> 400 ml/24 h) [4]. U pacjentów, u których stosowano leki moczopędne, w obu badaniach punktem odciążenia była diureza dobowy około 2000 ml.

W przypadku chorych bez oligurii poprawę funkcji nerek ocenia się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, które będzie malejące w porównaniu z wcześniejszym stabilnym

►►Można skutecznie przeprowadzać IHD u pacjentów, u których stosuje się presory, i nie powinno to ich dyskwalifikować z tej metody leczenia◀◀

stężeniem w trakcie CRRT lub IHD (w tym przypadku konieczna jest ocena dynamiki stężenia kreatyniny po zabiegu i przed kolejną dializą). Pomocne może być także wyliczenie klirensu kreatyniny [15]. W badaniu ATN, w momencie gdy diureza przekraczała 30 ml/h, przeprowadzano 6-godzinną zbiórkę moczu w celu oceny tego parametru. Co prawda brak jest jednoznacznie określonej wartości klirensu kreatyniny, od której można zdecydować się na przerwanie leczenia nerkozastępczego, jednak we wspomnianym badaniu za wartość taką uznano 20 ml/min. Klirens poniżej 12 ml/min jest z dużym prawdopodobieństwem niewystarczający, aby zaspokoić potrzeby organizmu. Z kolei wartości w zakresie 12–20 ml/min są dyskusyjne i możliwość podjęcia próby zaprzestania RRT zależy w dużej mierze od oceny lekarza [19].

WNIOSKI

Mimo szerokiego arsenału metod RRT w AKI nasza wiedza nadal jest niepełna. Wciąż brak jednoznacznych odpowiedzi na pytania: kiedy rozpoczynać RRT, jaką metodą i kiedy zakończyć terapię. W chwili obecnej za wskazania do rozpoczęcia RRT w AKI można przyjąć:

- przewodnienie niereagujące na leczenie diuretykami;
- oporną na leczenie hiperkaliemię (stężenie potasu w surowicy > 6,5 mmol/l lub niższe przy współwystępowaniu zmian w EKG);
- kwasicę metaboliczną (pH < 7,1), w sytuacji gdy podawanie wodorowęglanu sodu jest nieskuteczne;
- kliniczne objawy mocznicy (mocznicowe zapalenie osierdza, encefalopatia mocznicowa, mocznicowa skaza krwotoczna);
- zatrucie substancją toksyczną, która podlega dializie.

Zakończenie RRT należy rozważyć u chorych z oligurią, gdy:

- diureza wynosi powyżej 500 ml/24 h lub powyżej 2000 ml/24 h w przypadku stosowania leków diuretycznych.

W przypadku nieoligurycznej postaci AKI przesłanką do zakończenia terapii nerkozastępczej jest spadek stężenia kreatyniny w okresie bez RRT lub sytuacja, gdy wyliczony klirens kreatyniny z 6-godzinnej zbiórki moczu przekracza 20 ml/min.

Należy także podkreślić, że w chwili obecnej brak jest dowodów, by konieczność stosowania leków wazopresyjnych stanowiła przeciwwskazanie do IHD.

▶▶Zakończenie RRT należy rozważyć u chorych z oligurią, gdy diureza wynosi powyżej 500 ml/24 h lub powyżej 2000 ml/24 h w przypadku stosowania leków diuretycznych◀◀

STRESZCZENIE

Utrzymująca się wysoka śmiertelność wśród chorych z ostrym uszkodzeniem nerek sprawia, że od lat poszukuje się sposobów poprawy wyników leczenia. Jedną z metod wspomagających leczenie ostrego uszkodzenia nerek jest dializoterapia, której zasady za-

stosowania w tej grupie pacjentów nadal są niejasne. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki aktualnych badań dotyczących czasu rozpoczęcia oraz wyboru metody dializoterapii w ostrym uszkodzeniu nerek.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 5–10

Słowa kluczowe: dializa, ostre uszkodzenie nerek, terapia nerkozastępcza

Piśmiennictwo

1. Hoste E., 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.
2. Moore P.K., Hsu R.K., Liu K.D. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am. J. Kidney Dis.* 2018; 72: 136–148.
3. Hryszko T., Myśliwiec M. Ostre uszkodzenie nerek. W: Myśliwiec M. (red.) *Nefrologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009; 269.
4. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C. i wsp. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2190–2199.
5. Payen D., de Pont A.C., Sakr Y. i wsp. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care* 2008; 12: R74.
6. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M. i wsp. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76: 422–427.
7. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. i wsp. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 122–133.
8. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. i wsp. Timing of renal support and outcome of septic shock and acute respiratory distress syndrome. A post hoc analysis of the AKIKI Randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198: 58–66.
9. Wang Y., Gallagher M., Li Q. Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33: 1017–1024.

10. Barbar S.D., Clere-Jehl R., Bourredjem A. i wsp. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 1431–1442.
11. Gaudry S., Verney C., Hajage D. i wsp. Hypothesis: early renal replacement therapy increases mortality in critically ill patients with acute on chronic renal failure. A post hoc analysis of the AKIKI trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 1360–1361.
12. De Corte W., Vanholder R., Dhondt A.W. i wsp. Serum urea concentration is probably not related to outcome in ICU patients with AKI and renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3211–3218.
13. Forni L.G., Joannidis M. IDEAL timing of renal replacement therapy in critical care. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019; 15: 5–6.
14. Smith O.M., Wald R., Adhikari N.K. i wsp. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 320.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (supl. 1).
16. Friedrich J.O., Wald R., Bagshaw S.M., Burns K.E., Adhikari N.K. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* 2012; 16: R146.
17. Vinsonneau C., Camus C., Combes A. 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.
18. Scheffold J.C., von Haehling S., Pschowski R. i wsp. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit. Care* 2014; 18: R11.
19. Overberger P., Pesacreta M., Palevsky P.M. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 623–630.
20. Schiffli H., Lang S.M., Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clin. Kidney J.* 2012; 5: 297–302.
21. Romagnoli S., Clark W.R., Ricci Z., Ronco C. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2017; 31: 371–385.
22. Wu V., Ko W., Chang H. i wsp. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Int. Care Med.* 2008; 34: 101–108.