

Intenzita náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných – konečně medicína založená na důkazech

RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627–1638.

Ačkoli uplynulo více než 60 let od provedení první úspěšné dialýzy u pacientů s akutním selháním ledvin, stále zůstává řada zásadních nejasností. Velmi intenzivně je diskutován zejména vliv dávky RRT na osud kriticky nemocných. Závěry monocentrických randomizovaných studií s malým počtem pacientů, které hodnotily vztah mezi intenzitou RRT a klinickým výsledkem, přinesly dosud protichůdné výsledky (Fieghen et al, 2009). Proto byly s patřičným napětím očekávány výsledky dvou multicentrických, prospektivních, randomizovaných kontrolovaných studií, které byly recentně uveřejněny v *New England Journal of Medicine*. První ze studií, tzv. studie ATN (Acute Renal Failure Trial Network) randomizovala 1 124 kriticky nemocných pacientů s akutním postižením ledvin (AKI, acute kidney injury) do skupiny léčené intenzivní nebo méně intenzivní RRT (Palevsky et al, 2008). V obou skupinách byli pacienti léčeni buď klasickou intermitentní hemodialýzou (IHD, u stabilních pacientů), nebo CVVHDF (kontinuální venovenózní hemodiafiltrace) či SLED (slow low-efficiency dialysis) v případě hemodynamické nestability. Intenzivní léčba byla definována objemem substitučního roztoku a dialyzátu 35 ml/kg/h v případě CVVHDF nebo šesti procedurami týdně v případě IHD či SLED. Méně intenzivní rameno pacientů bylo léčeno korespondující modalitou v dávce 20 ml/kg/h (CVVHDF) nebo třikrát týdně (IHD, SLED). Studie dospěla k závěru, že intenzivnější formy RRT nesnižují mortalitu, nezlepšují zotavení funkce ledvin a non-renální orgánovou dysfunkci. Hlavní kritika této studie směřovala ke kombinovanému používání intermitentních a kontinuálních forem RRT, dlouhému časovému intervalu od přijetí na JIP do zahájení RRT ($6,7 \pm 9$ dní) a nedostatečnému používání konvektivních způsobů RRT. Zmíněné nedostatky měly být eliminovány velmi recentně publikovanou a dosud největší studií RENAL, organizovanou Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) (Bellomo et al., 2009). V této studii bylo 1 508 kriticky nemocných s AKI randomizováno do větve s intenzivní (40 ml/kg/h dialyzát + substitute, poměr 1 : 1, přepočteno na váhu v době randomizace) nebo méně intenzivní (25 ml/kg/h) CVVHDF s postdilučně zapojeným substitučním roztokem a membránou AN69. Indikace k zahájení CVVHDF byla v gesci ošetřujícího intenzivisty a současně musela být splněna alespoň jedna z těchto podmínek: oligurie (< 100 ml/6 h) nereagující na tekutinovou resuscitaci, kalémie $> 6,5$ mmol/l, těžká metabolická acidóza ($\text{pH} < 7,2$), plazmatická urea > 25 mmol/l a kreatinin > 300 $\mu\text{mol/l}$ nebo přítomnost klinicky významného tekutinového přetížení. Primárním cílem studie bylo úmrtí z jakékoli příčiny v prvních 90 dnech od randomizace. Sekundárními a terciárními cíli byly 28denní mortalita, úmrtí na JIP a v nemocnici, doba pobytu na JIP a v nemocnici, trvání mechanické ventilace a RRT, potřeba RRT po 90 dnech a nové orgánové selhání. Mechanickou ventilaci vyžadovalo 74 % nemocných, 50 % mělo těžkou sepsi a 83 % pacientům byly podávány vazoaktivní léky. Sérová koncentrace kreatininu před randomizací činila 338 $\mu\text{mol/l}$ v intenzivní

a 330 $\mu\text{mol/l}$ v méně intenzivní skupině. Hlavní výsledky studie se shodují se závěry výše zmíněné studie ATN: nebyl prokázán pozitivní vliv vyšších dávek CVVHDF na 90denní mortalitu (44,7 % v obou ramenech, odds ratio 1,00; 95% interval spolehlivosti 0,81–1,23; $p = 0,99$). Podobně nebyly intenzivní léčbou ovlivněny žádné sekundární ukazatele či předdefinované podskupiny (např. délka hospitalizace, trvání RRT a mechanické ventilace, zotavení renálních funkcí, tíže a frekvence non-renální orgánové dysfunkce, sepse). Celkově 94,4 % pacientů nevyžadovalo RRT po 90 dnech. Z nežádoucích komplikací dosáhla pouze hypofosfatémie u intenzivně léčených nemocných statisticky významného rozdílu ve srovnání s méně intenzivní skupinou.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Měřítkem medicíny založené na důkazech poskytují obě studie dosud nejkvalitnější východisko k formulování doporučení pro klinickou praxi. Je zřejmé, že jejich závěry povedou k přehodnocení současných doporučení odborných společností (Dellinger et al., 2008) či názorů expertů (Ronco et al., 2007; Pannu et al., 2008), které kladou důraz na používání vyšších intenzit RRT: pacienti na JIP s akutním selháním ledvin by měli být léčeni dávkou 35 ml/kg/h hemofiltrace nebo ekvivalentní dávkou hemodiafiltrace či denní intermitentní dialýzy. Komentované studie jsou silným důkazem, že dávka kontinuálních metod vyšší než 25 ml/kg/h nepřináší kriticky nemocným přídavný prospěch. Z výsledků studie ATN rovněž plyne, že klinický výsledek není zlepšen režimem denních intermitentních hemodialýz, pokud procedury prováděné třikrát týdně zajistí účinnost vyjádřenou indexem $\text{Kt}/\text{V}_{\text{urea}}$ 1,2–1,4. Bylo by však mylnou a chybnou interpretací, kdybychom z výsledků těchto studií vyvodili závěr, že pro kriticky nemocné s AKI není dávka RRT důležitá, a kdybychom absenci pozitivního vlivu vysoce intenzivních forem RRT vnímali jako argument k toleranci „neadekvátnosti“ či poddávkování RRT. Pohledem na dosaženou kontrolu dusíkatých katabolitů a acidobazické rovnováhy u nemocných léčených „nízkou“ dávkou RRT v obou zmíněných studiích (průměrná denní urea 16,7 mmol/l ve studii ATN, 15,9 mmol/l ve studii RENAL) je zřejmé, že i tito pacienti měli velmi dobrou kontrolu homeostázy, resp. lepší, než tomu bylo v některých dosud provedených monocentrických studiích. Jinými slovy, pokud je metabolická kontrola dostatečná, nemá zvyšování intenzity RRT nad 20–25 ml/kg/h opodstatnění. V tomto kontextu je zásadním faktorem dávka skutečně dodaná, nikoli pouze předepsaná! Předepsaná dávka se může od reálné významně lišit, především díky častému přerušování kontinuálních metod na podkladě vysrážení okruhu, transportu pacientů na operační sál či k diagnostickým procedurám. Například ve studii RENAL dosáhla skutečně aplikovaná dávka 88 % předepsané u skupiny s vyšší intenzitou RRT a 84 % u skupiny s intenzitou nižší. I v ostatních studiích byly vždy skutečné dávky menší než předepsané (obvykle méně než 85 %). Na jednotkách intenzivní péče bychom měli strategii náhrady funkce ledvin vždy přizpůsobit individuálním potřebám kriticky nemocných. Cílem není vždy odstranění uremických toxinů, ale také kontrola acidobáze, kalémie, katabolismu či tekutinové bilance. Obecně bychom však měli dosáhnout nejméně takovou dávku, jejíž intenzita odpovídá tzv. méně intenzivním skupinám obou studií.

Literatura

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296–327.

Fieghen H, Wald R, Jaber BL. Renal replacement therapy for acute kidney injury. Nephron Clin Pract 2009; 112:c222–c229.

Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. and Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. JAMA. 2008;299:793–805.

Ronco C. Renal replacement therapy for acute kidney injury: let's follow the evidence. Int J Artif Organs 2007;30:89–94.

VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. N Engl J Med 2008;359:7–20.

pacientů. Průběžná analýza, provedená po zařazení 50 % pacientů, prokázala snížení mortality ve skupině léčené PMX-B (zhodnoceno dle Cox proportional hazards regression survival model), a studie byla proto předčasně z etických důvodů ukončena. Zhodnocení 34 nemocných léčených PMX-B rovněž prokázalo, na rozdíl od kontrolní skupiny, signifikantní zvýšení středního arteriálního tlaku, pokles potřeby vazopresorů a zlepšení orgánových funkcí. V závěru autoři studie konstatují, že hemoperfuze s PMX-B významně zlepšuje orgánové funkce a hemodynamiku a snižuje 28denní mortalitu u pacientů v těžké sepsi/septickém šoku, které jsou následkem nitrobřišní gram-negativní infekce.