

## Dávka kontinuálních náhrad funkce ledvin u nemocných v septickém šoku – více nemusí znamenat lépe

Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, Dewitte A, Flamens C, Pujol W, Grandoulier AS, Fleureau C, Jacobs R, Broux C, Floch H, Branchard O, Franck S, Rozé H, Collin V, Boer W, Calderon J, Gauche B, Spapen HD, Janvier G, Ouattara A. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:1535–1546.

**K**ombinace septického šoku a akutního selhání ledvin je zatížena mimořádně vysokou mortalitou. O možném přínosu vysokoobjemové hemofiltrace (HVHF, high volume hemofiltration) u kriticky nemocných v septickém šoku se diskutuje déle než dvacet let (Sýkora et al., 2008). Několik preklinických a retrospektivních klinických studií u pacientů v refrakterním septickém šoku poukázalo na příznivý vliv HVHF na stabilizaci hemodynamiky (snížení oběhové podpory vasopresory) a zlepšení srdeční výkonnosti, jiné však účinnost tohoto konceptu zpochybňovaly (Sýkora et al., 2009; Payen et al., 2009). Za hlavní mechanismus účinku se považovalo odstraňování prozánětlivých cytokinů. Dosud však chyběly studie, které by skutečný přínos HVHF u této populace pacientů rigorózně vyhodnotily. Multicentrická, prospektivní, randomizovaná studie IVORY (High Volume in Intensive Care) je po několika monocentrických studiích (Zhang et al., 2012) projektem, který měl přinést „definitivní“ odpověď na úlohu HVHF u pacientů v septickém šoku. V letech 2005–2010 byli do studie zařazeni pacienti v septickém šoku s akutním poškozením ledvin s dobou trvání kratší než 24 hodin. Nemocní byli randomizováni k léčbě HVHF (dávka efuentu 70 ml/kg/h) nebo „standardní“ dávce hemofiltrace (SVHF, standard-volume hemofiltration, 35 ml/kg/h) po dobu 96 hodin. V obou skupinách byl k hemopurifikační metodě použit hemofiltr s cut-off pro látky s molekulární hmotností cca 35 kDa. Vyloučení byli pacienti s chronickým selháním ledvin. Primárním cílovým ukazatelem byla 28denní mortalita, sekundárními sledovanými ukazateli byly hemodynamický profil, závažnost multiorgánové dysfunkce, trvání umělé plicní ventilace a náhrady funkce ledvin, zotavení z akutního poškození ledvin, doba pobytu na JIP a v nemocnici a nežádoucí účinky léčebné modalit. Studie byla předčasně ukončena po zařazení 140 pacientů. Důvodem byl pomalý nábor pacientů a nedostupnost dalšího financování projektu. Pro finální analýzy byla dostupná data 137 pacientů (66 v HVHF skupině, 71 ve skupině SVHF). Mortalita ve skupině HVHF byla 37,9 % a ve skupině SVHF 40,8 % ( $p = 0,94$ ). Žádné statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny ani v 90denní mortalitě ani v žádném ze sekundárních ukazatelů studie.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Relativním limitem komentované studie je její předčasně ukončení. K detekci 15% absolutní redukce 28denní mortality by bylo zapotřebí 460 pacientů. Otázkou správné interpretace studií, které bylo nutno předčasně ukončit, se zabývá doprovodný editoriale (Leandro, 2013). Rozhodujícím faktorem je důvod k předčasnému ukončení studie. V případě studie IVORY to byl pomalý nábor pacientů. V takovém případě je legitimní vyvozovat, že zahrnutí pacienti jsou náhodným vzorkem nemocných, kteří mohou být do studie začleněni. V takovém případě jsou výsledky přibližným odhadem definitivních dat. Pokud jsou však nalezeny významné rozdíly mezi skupinami, výsledky nemohou poskytnout klinicky přínosné závěry. Naopak, v případě absolutní absence jakéhokoli náznaku rozdílnosti mezi skupinami (případ studie IVORY), není zásadní chybou studii předčasně ukončit. V komentované studii byly křivky přežití v obou skupinách identické a překřížily se ve více než jednom bodě. Je tedy vysoce pravděpodobné, že další navyšování pacientů by nevygenerovalo odlišný výsledek. Kromě tohoto závěru přináší studie IVORY i další cenné informace pro klinickou praxi. Jako řada jiných studií z oblasti intenzivní péče ukazuje, že „více nemusí znamenat lépe“ (Vincent a Winter, 2010). V souvislosti s HVHF je v první řadě nutno mít na paměti vliv vysoce intenzivní hemofiltrace na clearance řady endogenních látek a léčiv, především antibiotik. Autoři studie IVORY zaznamenali vyšší výskyt hypofosfatémie a hypokaliémie při použití HVHF a podávání antibiotik. Zásadním nedostatkem studie je totiž identické dávkování antibiotik v obou ramenech, nezohledňující vliv dvou odlišných dávek hemofiltrace na jejich mimotělní clearance. Autoři pouze konstatují, že pacienti byli podáváni, bližší informace však publikace neposkytuje. Lze tedy pouze spekulovat, do jaké míry podávání antibiotické léčby negativně ovlivnilo případný prospěch z vyšší dávky hemopurifikace. Přístup k dávkování antibiotik v průběhu studie autoři obhajují argumentem, že doporučení týkající se dávkování léčiv v průběhu studie bylo podmíněno externími oponenty uspořádání studie. Ve světle recentních poznatků o rizicích nedostatečného dávkování a tím i snížené účinnosti antibiotik je zřejmé, že podobné doporučení by v současnosti neobstálo (Roberts et al., 2012). Na rozdíl od plazmatických koncentrací elektrolytů, které lze jednoduše monitorovat a korigovat, významné změny hodnot stopových prvků a vitaminů mohou zůstat neviditelnými. Je proto další neznámou, jak vysokoobjemová hemofiltrace ovlivnila hodnoty těchto látek a zda případné změny neovlivnily celkový výsledek studie. Negativní výsledek studie IVORY rovněž není odpovědí na otázku, zda stále existuje prostor pro metody odstraňující cytokiny v sepsi. Vzhledem k tomu, že řada potenciálně patogenních cytokinů má molekulovou hmotnost vyšší než ve studii používané hemofiltr, nelze vyloučit, že použití vysoce propustných filtrů by mohlo přinést jiné výsledky (Rimmelé a Kellum, 2012). Nicméně klinicky nejvýznamnějším závěrem studie je skutečnost, že navyšování dávky kontinuálních metod náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných v septickém šoku nad současně obecně doporučovaných 25 ml/kg/h nepřináší nemocným žádný přídavný prospěch a nemělo by se rutinně používat jako adjuvantní léčba septického šoku se selháním ledvin (Borthwick et al., 2013).

## Literatura

Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, et al. High-volume haemofiltration for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1:CD008075.  
Leandro G. How to interpret a randomized controlled study stopped early. *Intens Care Med* 2013;39:1642–1643.

Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803–810.

Rimmele T, Kellum JA. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology* 2012;116:1377–1387.

Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, et al., for RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med* 2012;40:1523–1528.

Sýkora R, Chvojka J, Kroužek A, et al. Hemoelimiční metody v léčbě sepse: současný stav. *Vnitř Lék* 2008;54:1000–1005.

Sýkora R, Chvojka J, Kroužek A, et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intens Care Med* 2009;35:371–80.

Vincent JL, Singer M. Critical care: advances and future perspectives. *Lancet* 2010;376:1354–1361.

Zhang P, Yang Y, Lv R, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:967–73.