

Radosław Owczuk
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Leczenie nerkozastępcze na OIT



Istnieje ponad 35 definicji ostrego uszkodzenia nerek



Siła zaleceń

- 1- zalecamy
- 2- sugerujemy

Jakość danych

- A-wysoka
- B- umiarkowana
- C-niska
- D-bardzo niska

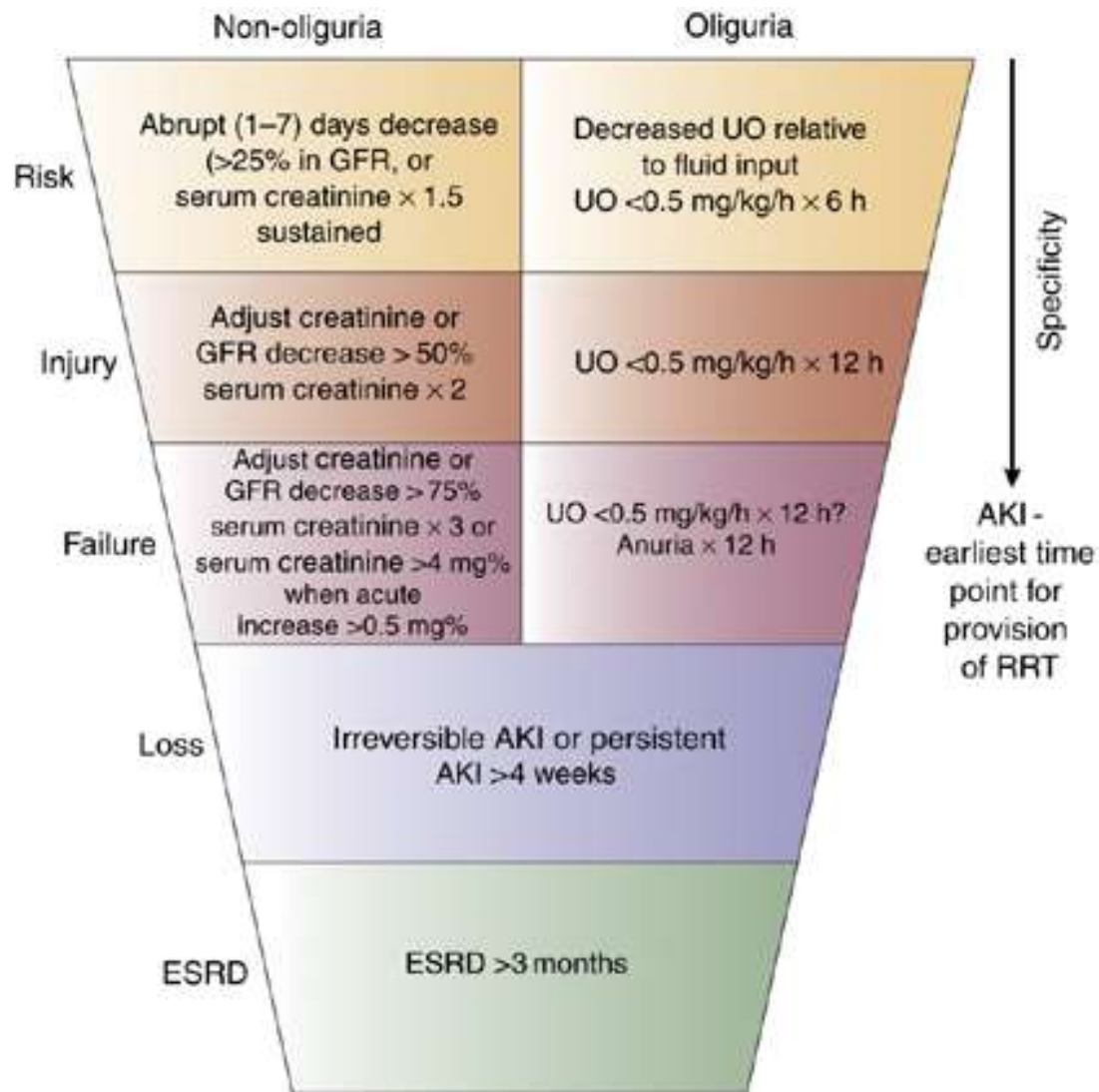
AKI

Zalecenia

1. Ostre uszkodzenie nerek (AKI) definiuje się jako jeden z następujących stanów *[bez kategorii]* :
 - 1) wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi (SCr) o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) w ciągu 48 godzin
 - 2) co najmniej 1,5-krotny wzrost SCr w okresie 7 dni w stosunku do SCr wyjściowego
 - 3) diureza $< 0,5$ ml/kg/h w ciągu 6 godzin.
2. Stopień ciężkości (stadium) AKI ustala się według kryteriów *[bez kategorii]*
3. Zawsze należy dążyć do ustalenia przyczyny AKI, jeśli tylko jest to możliwe. *[bez kategorii]*

Stadia AKI wg KDIGO

Stadium	Stężenie kreatyniny	diureza
1	wzrost 1,5–1,9×w stosunku do stężenia wyjściowego lub wzrost o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$)	$<0,5$ ml/kg/h przez 6–12 h
2	wzrost 2,0–2,9 × w stosunku do stężenia wyjściowego	$<0,5$ ml/kg/h przez ≥ 12 h
3	wzrost 3x w stosunku do stężenia wyjściowego lub kreatyninemia $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$) lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego lub zmniejszenie eGFR <35 ml/min/1,73 m ² (w przypadku pacjenta w wieku <18 lat)	$<0,3$ ml/kg/h przez ≥ 24 h lub bezmocz przez ≥ 12 h



Potencjalne przyczyny

• Sepsa

- ciężki stan ogólny
- wstrząs
- oparzenia
- **uraz**
- operacja kardiochirurgiczna (zwłaszcza z użyciem krążenia pozaustrojowego)
- duża operacja pozasercowa
- leki nefrotoksyczne
- radiologiczne środki cieniujące
- trucizny pochodzenia roślinnego i zwierzęcego

Czynniki zwiększające podatność

- odwodnienie lub niedobór płynów
- zaawansowany wiek
- płeć żeńska
- rasa czarna
- przewlekła choroba nerek
- choroby przewlekłe (serca, płuc, wątroby)
- cukrzyca
- nowotwór złośliwy
- niedokrwistość

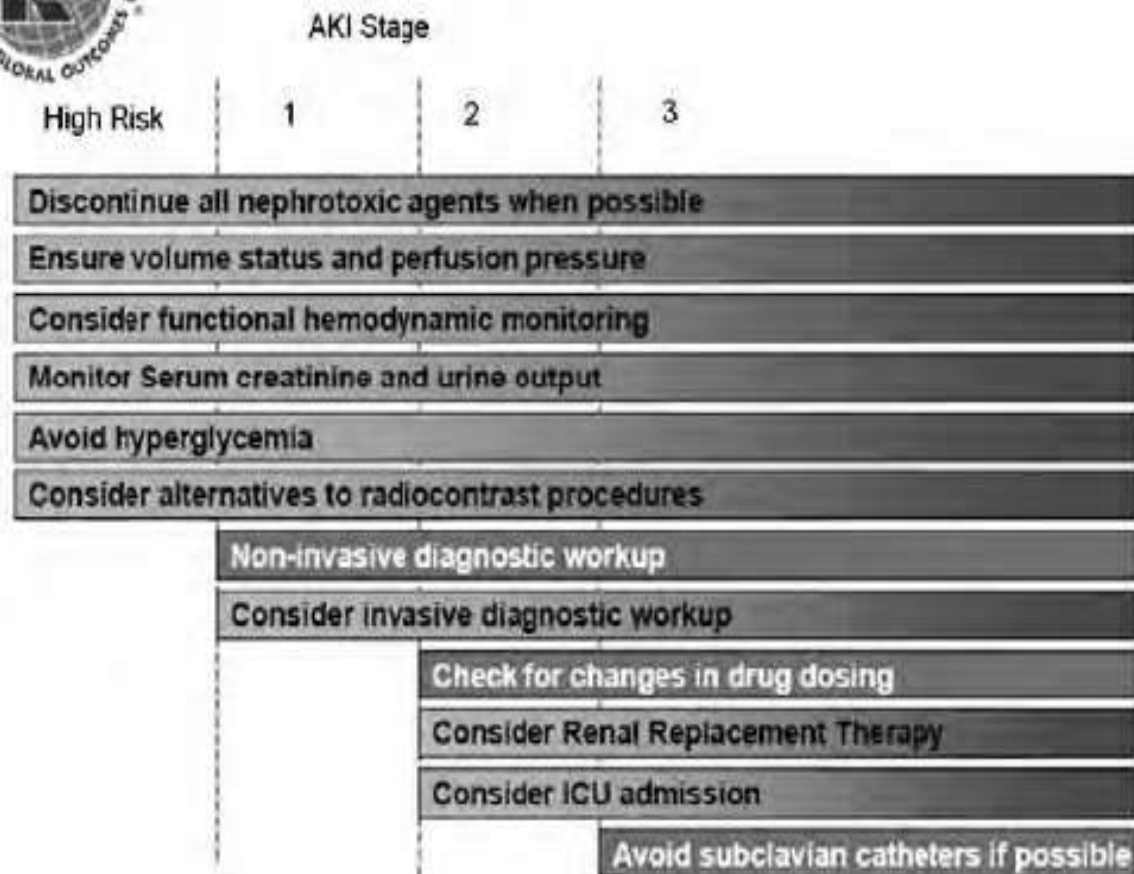


Figure 4 | Stage-based management of AKI. Shading of boxes indicates priority of action—solid shading indicates actions that are equally appropriate at all stages whereas graded shading indicates increasing priority as intensity increases. AKI, acute kidney injury; ICU, intensive-care unit.

Zalecenia

1. U pacjentów z AKI należy niezwłocznie poszukiwać przyczyny, ze szczególnym zwróceniem uwagi na przyczyny odwracalne. *[bez kategorii]*
2. Należy monitorować pacjentów z AKI, oznaczając SCr oraz mierząc diurezę w celu określenia stopnia ciężkości. *[bez kategorii]*
3. Należy postępować w zależności od stopnia ciężkości (stadium) AKI oraz przyczyny. *[bez kategorii]*
4. Trzy miesiące po AKI należy ocenić, czy doszło do wyzdrowienia, rozwoju przewlekłej choroby nerek (PChN) lub zaostrzenia już istniejącej PChN. *[bez kategorii]*

Odwieczne problemy

Technika	przerywana	vs	ciągła
Technika	dializa	vs	hemofiltracja
Początek	wcześnie	vs	późno
Dawka	mała	vs	duża
Filtr	high-flux	vs	super-flux
Wskazanie	nerkowe	vs	pozanerkowe
Antykoagulacja	heparyna	vs	cytrynian

Rozpoczynanie leczenia nerkozastępczego

Lekarze opóźniają RRT, jeżeli przypuszczają, że pacjent wyzdrowieje samoistnie oraz z powodu obaw dotyczących dobrze znanych zagrożeń związanych z procedurami RRT, w tym hipotensji, zaburzeń rytmu serca, braku biozgodności błon dializatora oraz powikłań związanych z dostępem naczyniowym i leczeniem przeciwkrzepliwym.

Rozpoczynanie leczenia nerkozastępczego

Uważa się, że u chorych z ciężką hiperkaliemią, ciężką kwasicią, obrzękiem płuc lub z powikłaniami moczniccy należy wykonać dializę w trybie pilnym.

Rozpoczynanie leczenia nerkozastępczego

Jeżeli nerki są nieczynne i wyczerpano możliwości dokomórkowego przesunięcia potasu (np. wyrównanie kwasicy poprzez podanie wodorowęglanu, wlew glukozy z insuliną oraz stosowanie agonistów receptora β -adrenergicznego), to nadmiar potasu można usunąć jedynie poprzez RRT.

Kwasicę nieoddechową związaną z AKI zwykle można wyrównywać, podając wodorowęglan, i rzadko konieczna jest pilna dializa, jeśli nie współistnieje przewodnienie lub mocznica.

Rozpoczynanie leczenia nerkozastępczego

RRT w AKI ma na celu:

- 1) utrzymywanie homeostazy płynowej, elektrolitowej, kwasowo-zasadowej oraz substancji rozpuszczalnych
- 2) zapobieganie dalszemu uszkodzeniu nerek
- 3) ułatwienie poprawy czynności nerek
- 4) umożliwienie stosowania bez ograniczeń lub powikłań innych sposobów leczenia podtrzymującego (np. antybiotyki, leczenie żywieniowe)

Rozpoczynanie leczenia nerkozastępczego

Wskazania	Uwagi
zastąpienie czynności nerek	Tradycyjne wskazanie (brak resztkowej czynności nerek /znacznie ograniczona)
wskazania wynikające z zagrożenia życia	
hiperkaliemia	Dializa skutecznie usuwa potas (w hiperkaliemii) konieczne częste monitorowanie stężenia potasu oraz modyfikacja dawek stosowanych leków, aby zapobiec nawrotom
kwasica	Kwasica nieoddechowa często jest nasiloną przez stan chorobowy leżący u podłoża AKI (leczenie przyczynowe + RRT)
obrzęk płuc	RRT ± wentylacja mechaniczna
powikłania mocznicowe (zapalenie osierdzia, krwawienie itd.)	rzadko

Rozpoczynanie leczenia nerkozastępczego

wskazania	uwagi
kontrola substancji rozpuszczalnych	Pozanerkowe przyczyny ↑ stężenia mocznika (↑katabolizm , stan nawodnienia) ↑ stężenia kreatyniny(wiek, rasa, masa mięśniowa, wielkość katabolizmu, stan nawodnienia)
usuwanie wody z ustroju	ważne kryterium rozpoczęcia RRT
wyrównywanie zaburzeń kwasowo-zasadowych	Nie ma standardowych kryteriów będących wskazaniem do rozpoczęcia RRT.
leczenie wspierające czynność nerek	<ul style="list-style-type: none">- kontrola nawodnienia- farmakoterapia- żywienie- regulacja zaburzeń kwasowo-zasadowych- modulacja stężeń substancji rozpuszczalnych

Rozpoczynanie leczenia nerkozastępczego

Zalecenia

1. RRT należy rozpoczynać w trybie pilnym, gdy występują zagrażające życiu zaburzenia równowagi płynowej, elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. *[bez kategorii]*
2. Podejmując decyzję o rozpoczęciu RRT, należy wziąć pod uwagę szerszy kontekst kliniczny, obecność stanów podlegających modyfikacji w wyniku RRT oraz kierunek zmian wyników badań laboratoryjnych, a nie tylko progowe wartości BUN lub SCr. *[bez kategorii]*

Metody leczenia nerkozastępczego w AKI

Zalecenia

1. Można wykorzystywać ciągłe i przerywane techniki RRT w leczeniu chorych z AKI. *[bez kategorii]*
2. U chorych niestabilnych hemodynamicznie sugerujemy wybór CRRT, a nie standardowe techniki RRT **[2B]**. Można stosować powolną hemodializę niskowydajną (SLED), jeśli nie są dostępne inne techniki CRRT, ale dane na temat względnej skuteczności i skutków niekorzystnych są ograniczone. Po stabilizacji hemodynamicznej można przejść na IHD.
3. U chorych z ostrym uszkodzeniem mózgu, z inną przyczyną zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego lub z uogólnionym obrzękiem mózgu sugerujemy wybór CRRT, a nie standardowe techniki RRT. **[2B]**

Terapia AKI u chorych leczonych w OIT

- Wybór rodzaju terapii podyktowany jest stanem chorego, który różni się istotnie od stanu chorego ze stabilną PChN wymagającego terapii nerkozastępczej
 - Niestabilność hemodynamiczna
 - Duże zapotrzebowanie na płyny + niedomoga nerek = ostre przewodnienie
 - Znaczne tempo produkcji toksyn (hiperkatabolizm)
- Opcje podstawowe: konwencjonalna hemodializa (IHD) lub ciągła terapia nerkozastępcza (CRRT)
 - IHD związana jest z szybką utratą płynów, co podyktowane jest stosunkowo krótkim czasem zabiegu
 - Szybka utrata płynów i niestabilność hemodynamiczna powoduje, że IHD może być (i bardzo często jest) gorszą opcją dla większości chorych

Zalety CRRT u krytycznie chorych z AKI

- zachowanie równowagi w osmolalności
- stabilność hemodynamiczna
- brak dysfunkcji komórek
 - brak obrzęku komórek – MÓZG!
 - brak zespołu „nierównowagi” wewnątrzkomórkowej
- mniejszy stopień zaburzeń perfuzji regionalnej (np. jelita, nerki)
- „detoksykacja” komórek, łagodna i ciągła
- większy klirens średnich cząsteczek (mediatory, cytokiny)
- „łagodne” wyrównywanie zaburzeń gospodarki k-z
- swobodna regulacja stanu nawodnienia i równowagi płynowej
- poprawa „rokowania” nerkowego w porównaniu z AKI/IHD

Zalety IHD

- Duża dostępność sprzętu
- Kilku chorych/1 aparat
- Możliwość intensyfikacji leczenia
- Czas bez dializy w ciągu dnia
- Mniejszy koszt
- Mniejsze ryzyko powikłań związanych z antykoagulacją i wykrzepianiem filtra
- Lepszy klirens małych cząsteczek – potas, mocznik

Jednak chętniej CRRT

choć

- u niestabilnych hemodynamicznie nie obserwowano problemów wywołanych IHD

Am J Respir Crit Care Med 2000, 162:197-202

Kidney Int 2009,76:422-427

BMC Nephrol 2010, 11:32

Nie do końca „bezstronna” pozostaje kwestia randomizacji

CRRT = różne rodzaje terapii

Podstawa fizjologiczna

- ultrafiltracja (wyłącznie)
- dyfuzja ± ultrafiltracja
- konwekcja ± ultrafiltracja
- dyfuzja + konwekcja ± UF

Rodzaj terapii

- SCUF
- CVVHD
- CVVH
- CVVHDF

SCUF = Slow Continuous Ultrafiltration

CVVH = Continuous Venovenous Hemofiltration

CVVHD = Continuous Venovenous Hemodialysis

CVVHDF = Continuous Venovenous Hemodiafiltration

Kryteria zaprzestania leczenia nerkozastępczego w AKI

Zalecenia

1. Należy zaprzestać RRT, gdy nie jest już ono konieczne z uwagi na powrót czynności nerek w stopniu odpowiednim do potrzeb pacjenta lub gdy nie jest już wymagane ze względu na aktualne cele opieki medycznej.
[bez kategorii]
2. Sugerujemy, aby nie stosować diuretyków w celu przyspieszenia powrotu czynności nerek, skrócenia czasu stosowania RRT lub zmniejszenia jego częstotliwości. [2B]

Antykoagulacja podczas leczenia nerkozastępczego

Zalecenia

1. U chorych z AKI wymagających RRT decyzję o stosowaniu antykoagulacji podczas RRT należy opierać na ocenie potencjalnego ryzyka i korzyści. *[bez kategorii]*
2. Zalecamy, aby stosować antykoagulację w trakcie RRT w AKI, jeżeli chory nie jest obciążony zwiększonym ryzykiem krwawienia, nie występuje skaza krwotoczna i nie otrzymał wcześniej antykoagulacji ogólnoustrojowej. **[1B]**

Antykoagulacja podczas leczenia nerkozastępczego

Zalecenia c.d.

3. U chorych nieobciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia, bez skazy krwotocznej i nieotrzymujących antykoagulacji ogólnoustrojowej:
 - a) w przypadku przerywanej techniki RRT – zalecamy stosowanie heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej, a nie innych leków przeciwkrzepliwych [1C]
 - b) w przypadku CRRT u pacjentów bez przeciwwskazań do podawania cytrynianów – sugerujemy miejscowe stosowanie cytrynianu, a nie heparyny [2B]
 - c) w przypadku CRRT u pacjentów z przeciwwskazaniami do podawania cytrynianu – sugerujemy stosowanie heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej, a nie innych leków przeciwkrzepliwych [1C]

Antykoagulacja podczas leczenia nerkozastępczego

Zalecenia c.d.

4. U chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia nieotrzymujących już wcześniej antykoagulacji sugerujemy następujące postępowanie przeciwkrzepliwe w trakcie RRT:
 - a) u chorych leczonych CRRT i bez przeciwwskazań do podawania cytrynianów – sugerujemy miejscowe stosowanie cytrynianu, a nie całkowite zaniechanie antykoagulacji [2C]
 - b) u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia – sugerujemy unikanie miejscowej heparynizacji w trakcie CRRT [2C].

Antykoagulacja podczas leczenia nerkozastępczego

Zalecenia c.d.

5. U chorych z małopłytkowością poheparynową (HIT) należy przerwać stosowanie wszystkich heparyn; zalecamy, aby w trakcie RRT stosować bezpośrednio inhibitory trombiny (argatroban) lub inhibitory czynnika Xa (danaparoid lub fondaparynuks), a nie inne leki przeciwkrzepliwe.

[1A]

6. U chorych z HIT bez ciężkiej niewydolności wątroby sugerujemy stosowanie w trakcie RRT argatrobanu, a nie innych inhibitorów trombiny lub czynnika Xa. [2C]

Dostęp naczyniowy do leczenia nerkozastępczego w AKI

Zalecenia

1. Sugerujemy rozpoczynanie RRT u chorych z AKI z użyciem nietunelowanego cewnika do dializy, a nie cewnika tunelowanego. [2D]
2. Do wprowadzenia cewnika naczyniowego do dializy u chorych z AKI należy wybierać żyłę według następującej kolejności preferencji: żyła szyjna prawa, żyła udowa, żyła szyjna lewa, żyła podobojczykowa ze wskazaniem na stronę ręki dominującej. [bez kategorii]
3. Zalecamy, aby cewnik naczyniowy do dializy wprowadzać pod kontrolą ultrasonograficzną. [1A]

Dostęp naczyniowy do leczenia nerkozastępczego w AKI

Zalecenia c.d.

4. Zalecamy, aby w przypadku cewników wprowadzonych do żyły szyjnej wewnętrznej lub do żyły podobojczykowej wykonać RTG klatki piersiowej bezpośrednio po wprowadzeniu cewnika oraz przed jego pierwszym użyciem. [1B]
5. Sugerujemy, aby nie stosować antybiotyków na skórę w miejscu wprowadzenia nietunelowanego cewnika do dializy u chorych z AKI poddawanych RRT na oddziałach intensywnej terapii. [2C]
6. Sugerujemy, aby nie stosować plomb antybiotykowych w celu zapobiegania zakażeniom związanym z cewnikiem u wymagających RRT chorych z AKI i z nietunelowanym cewnikiem naczyniowym. [2C]

Czas pobytu w OIT

Czas pobytu w OIT

Badanie	CRRT	IHD	% Różnicy
Uehlinger 2005	6 dni	7 dni	16.7%
Mehta 2001	15.1 dni	16.7 dni	10.6%
Uchino 2007*	12 dni	12 dni	0%
Vinsonneau 2006	19 dni	20 dni	5.3%
Średnia	13.0	13.9	8.2%

Pobyt w OIT w dużych badaniach klinicznych

RENAL

Wyłącznie CRRT: 12 dni

ATN

CRRT/IHD: 21 dni

Czas pobytu w szpitalu

Liczba dni hospitalizacji

Badanie	CRRT	IHD	% Różnicy
Uehlinger 2005	20.5 dni	30 dni	46%
Mehta 2001	17.1 dni	26.3 dni	54%
Uchino 2007 (BEST)*	24 dni	28 dni	17%
Vinsonneau 2006	32 dni	30 dni	-6%
Średnia	23.4	28.6	28%

Duże badania kliniczne

RENAL

Wyłącznie CRRT: 25.2

ATN

CRRT/IHD: 36

Konieczność późniejszego leczenia nerkozastępczego

Badanie	n	Konieczność dializoterapii (w 90 dniu)		różnica w % DD
		CRRT	IHD	
Uchino 2007 (BEST)	1218	14.5%	33.9%	134%
Bell 2007	2202	8.3%	16.5%	99%
Schmitt 2008	1143	21.6%	31.5%	46%
Mehta 2001	166	7.7%	40.6%	427%
Jacka 2005	93	13%	63%	385%
Średnia ważona	4822	--	--	112%

Bellomo 2009 (RENAL)	1464	13.3% (dzień 28)	-	-
----------------------	------	------------------	---	---

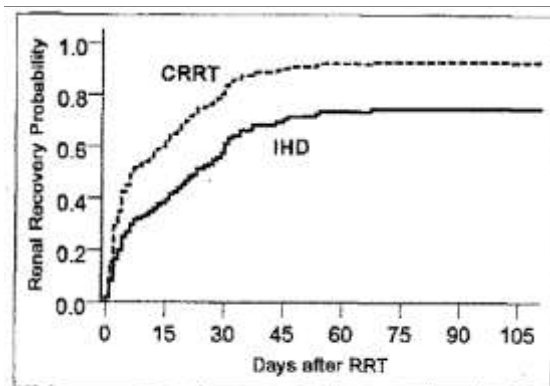
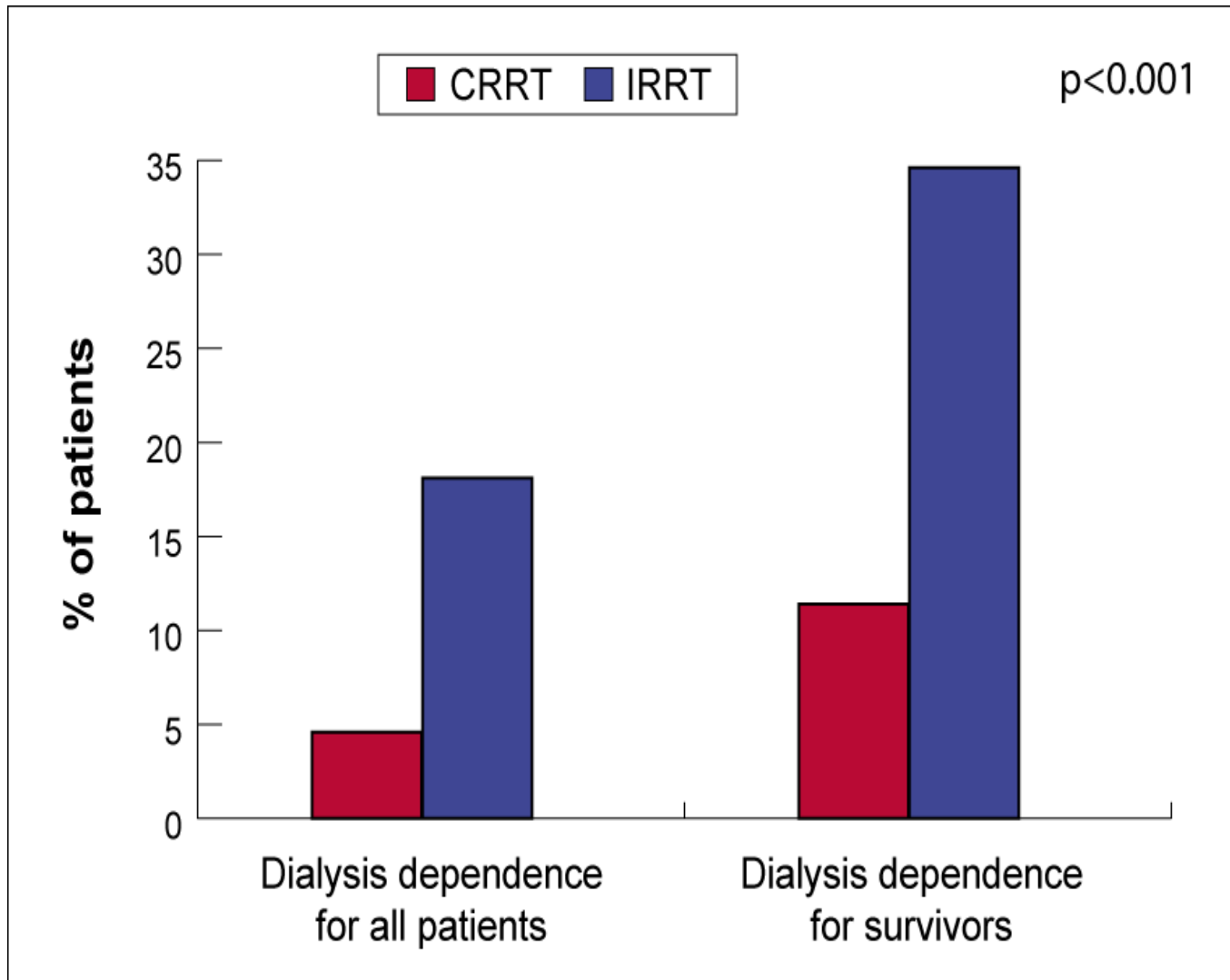


Figure 2 Kaplan-Meier product limit plot for renal recovery probability between CRRT and IHD in survivors after the control of all confounding factors.

Lin, et al (2009)

Powrót funkcji nerek

BEST Kidney



Dawka terapii

W 2000 roku Ronco i wsp. porównali wyniki leczenia pacjentów u których prowadzono ultrafiltrację dawką 20 ml/kg i 35 ml/kg i wykazali lepszą przeżywalność w grupie w której zastosowano większą dawkę ultrafiltracji.

Wyników tego badania nie udało się powtórzyć w dużych wieloośrodkowych badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i w Australii i Nowej Zelandii. Zarówno w badaniu porównującym intensywną hemodializę z hemodiafiltracją jak i wyniki hemodiafiltracji w dawkach 25ml/kg i 40ml/kg. sformułowano więc termin optymalnej dawki wynoszącej 20-40ml/kg/h.

W opublikowanych w 2012 r wytycznych KDIGO zalecana dawka jest 20-25 ml/kg/h

natomiast w 2013 roku Uschino zaprezentował wyniki wieloośrodkowego badania JSEPSTIC w którym średnia dawka terapii wynosiła 14,3 ml/kg/min i była różnie skuteczna jak dawki 20 i 25 ml/kg/h. skutecznego leczenia nerkozastępczego w Japonii dawką 10 ml/kg.

Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000; 356(9223):26-30.

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(1):7-20.

Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 361(17):1627-1638

Uchino S, Toki N, Takeda K, Ohnuma T, Namba Y, Katayama S, Kawasaki H, Yasuda H, Izawa J, Uji M, Tokuhira N, Nagata i, Japanese Society for Physicians and Trainees In Intensive Care (JSEPSTIC) Clinical Trial Group Validity of low-intensity continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2013 ;41(11)2584-91

Antykoagulacja cytrynianowa

- Jest bezpieczna, wydłuża czas używania filtra
- Nie powoduje lub powoduje minimalne zaburzenia metaboliczne
- Roztwory o niskich stężeniach zwiększają bezpieczeństwo
- Zintegrowany system zarządzania podażą wapnia zwiększa bezpieczeństwo
- Roztwory o niskich stężeniach umożliwiają zintensyfikowanie procesu konwekcji
- Możliwe powinno być użycie każdego protokołu (CVVH/HD/HDF)
- System powinien pozwalać na użycie różnych płynów
- Łatwa, w stosunku do innych metoda antykoagulacji
- Immunomodulacja