

Akutní selhání ledvin a jeho současná léčba

Novák I., Matějovič M, Kroužek A, Raděj J.

JIP, I. interní klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK, Plzeň

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 1, s. 35–42.

Akutní renální selhání (ARF) se vyskytuje u 5–20 % kriticky nemocných na jednotkách intenzivní péče (JIP/ARO) a významným způsobem ovlivňuje mortalitu a morbiditu, zejména jako součást multiorgánové dysfunkce/selhání (MODS) [1, 2]. ARF je třetí nejčastěji se vyskytující orgánovou dysfunkcí u kriticky nemocných v souvislosti s těžkou sepsí/septickým šokem a v konečném výsledku výrazně zhoršuje prognózu nemocných *quo ad vitam*, a sice u nemocných, u nichž bylo nutné použít podporu nebo náhradu funkce ledvin [3, 4]. U nemocných s MODS může časné rozpoznání akutní renální dysfunkce/selhání a časné zahájení podpory nebo náhrady funkce ledvin pozitivně ovlivnit potenciální progresi ARF, rozvoj komplikací a ve svém důsledku zvýšit i šanci na přežití [5, 6].

CAVE

- Mortalita nemocných s ARF v rámci MODS/MOF v těžké sepsi je 55–60% a zvyšuje se s věkem, komorbiditou a preexistující renální dysfunkcí.
- 90 % ARF je z prerenálních a intrinsických příčin.

Patofyziologie akutního selhání ledvin

Těžká seps a septický šok jsou hlavními příčinami u multiorgánové dysfunkce/selhání (MODS) u kriticky nemocných. Celosvětově statistiky prokazují narůstající incidenci sepse, která je dána stárnutím populace, a tím přirozeně se zvyšující komorbiditou; dalším důležitým faktorem je stoupající počet imuno-kompromitovaných osob [7]. Vlastní příčiny ARF jsou multifaktoriální a hlavními příčinami jsou: snížená efektivní renální perfuze, působení endogenních i exogenních nefrotoických látek a ischemicko-reperfúzní trauma se zvýšeným oxidačním stresem [8, 9].

Dominantním příznakem sepse je generalizovaná arteriální vazodilatace společně se sníženou vaskulární rezistencí, zvýšenou endoteliální permeabilitou, maldistribucí krevního průtoku v mikrocirkulaci a sníženou extrakcí kyslíku (cytopatická hypoxie). Patofyziologickými důsledky jsou: vývoj hypovolémie, která se vyvíjí v důsledku zvýšeného venózního „poolingu“, a generalizované zvýšení cévní propustnosti se sekvestrací tekutin v intersticiu. Rozvoj hypovolémie je spojený s aktivací neurohumorální hypothalamo-

hypofyzární osy a zvýšený srdeční výdej je jen reakcí na pokles afterloadu. Aktivace sympatiku, osy renin-angiotenzin-aldosteron, zvýšení sekrece vazopresinu a zvýšení srdečního výdeje jsou nezbytné pro udržování integrity arteriální cirkulace při těžké sepsi/šoku [10, 11]. Arteriální vazodilatace je způsobena zánětlivými mediátory (cytokiny), které vedou ke zvýšené expresi indukibilní NO syntetázy (iNOS) s následnou nadprodukcí NO v hladké svalovině cév a relaxací hladké svaloviny v jejich stěně [12]. Tento mechanismus je fylogeneticky protektivní, ale v určité fázi nadprodukce NO může být škodlivý, protože vede ke snižování antioxidační kapacity krve a ke zvyšování oxidačního stresu (peroxinitrit). Zvýšené plasmatické koncentrace endogenních vazokonstrikčních hormonů (katecholaminů, angiotenzin II, endotelin) u nemocných v těžké sepsi, kteří mají vyjádřenou vazodilataci, způsobují díky aktivaci RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron) renální vazokonstrikci a vytvářejí patofyziologický základ pro vývoj akutního selhání ledvin. Rovněž samotná endotoxémie spojená s nadprodukcí kyslíkových radikálů (ROS), které velmi rychle reagují s NO (RNOS), je doprovázena rychlým poklesem renální extracelulární superoxid dismutázy (EC SOD), takže se může podílet na časné vazokonstrikční fázi akutního selhání ledvin [13].

Definice

A. Akutní renální selhání

1. Rychlý pokles glomerulární filtrace s retencí dusíkatých katabolitů (hladina urey více než 8 mmol/l).
2. Vzestup sérového kreatininu o více než 60 μmol/l nebo o 50 % výchozí hodnoty anebo výskyt komplikací, které vyžadují dialýzu.

B. Oligurické renální selhání

ARF s diurézou menší než 400 ml/24 hod nebo menší než 20 ml/hod.

C. Nonoligurické renální selhání

Akutní renální selhání s diurézou větší než 400 ml/24 hod, dochází však k současnému vzestupu katabolitů (urea a kreatinin) a poklesu kreatininové clearance.

Prognóza je lepší než u oligurického renálního selhání.

Klinický obraz ARF

Vývoj akutního renálního selhání v rámci MODS s sebou přináší retenci tekutin, rozvoj metabolické acidózy, iontové dysbalance (hyperkalémie, hyper-

fosfatémie) s retencí katabolitů. Metabolismus bílkovin je u kriticky nemocných s ARF silně alterován. V játrech je vystupňovaná syntéza bílkovin akutní fáze, zatímco proteosyntéza je suprimována. Hormonální změny (vzestup hladin glukagonu, kortizolu, katecholaminů a růstového hormonu) společně s metabolickou acidózou akcelerují proteolýzu, stupňuje se inzulinová rezistence a glukoneogeneze z jejich prekurzorů (laktát, alanin, glutamin, glycerol). Snižuje se antioxidační kapacita krve, zvyšuje oxidační stres. Rozvoj multiorgánového selhání velice úzce souvisí s oběhovou nestabilitou, s nutností katecholaminové podpory, a s vývojem konzumpční koagulopatie se sníženou fibrinolýzou a prokoagulačním stavem. Ledviny při rozvoji těžké sepse během několika hodin ztrácejí autoregulační schopnosti a velikost perfuze je určována velikostí středního arteriálního tlaku. Vždy je nutno sledovat vývoj katabolitů a kreatininové clearance. Při zvyšujících se hodnotách urey a kreatininu už nad fyziologické hraniční hodnoty (nejčastěji při plasmatických koncentracích urey > 20 mmol/l, kreatininu > 200 μmol/l), narůstající oběhové nestabilitě, neúčinné tekutinové resuscitaci a zvyšující se katecholaminové podpoře je třeba začít uvažovat o indikaci mimotělních eliminačních metod k podpoře nebo náhradě funkce ledvin [14].

Laboratorní hodnocení ARF

Koncentrace kreatininu v séru

1. Z klinického hlediska je často používaným indikátorem renálních funkcí.
2. Nově se testují možnosti detegovat renální dysfunkci pomocí senzitivnějších a časnějších indikátorů: enzymurie (enzymy tubulárních buněk), cystatin C v séru.
3. Plasmatická hladina inverzně koreluje s glomerulární filtrací (stanovení kreatininové clearance).

Koncentrace urey v séru

1. Nejčastěji používaný ukazatel renálních funkcí (norma do 8 mmol/l).
2. Hladinu urey v séru ovlivňuje více faktorů, jako jsou kortikosteroidy, tetracyklin, krvácení do gastrointestinálního traktu, nadměrný přívod bílkovin, vystupňovaný katabolismus, chemoterapie.

CAVE

Vývoj ARF nejlépe signalizuje pokles diurézy i přes adekvátní tekutinovou resuscitaci, paralelní vzestup plasmatických hladin urey, kreatininu a pokles kreatininové clearance.

Etiologie ARF

A. Prerenální selhání

Clearance solutů je limitována perfuzí ledvin, zpočátku jsou glomerulární filtrace a tubulární funkce intaktní. V této fázi se jedná pouze o funkční poruchu,

kdy po odstranění vyvolávající příčiny (např. odstranění tekutinového deficitu) dochází ihned k funkční úpravě *ad integrum*.

a) Hypovolémie

- Krevní ztráta: trauma, krvácení do GIT a jiné krvácení.
- Sekvestrace tekutiny intersticia: popáleniny, peritonitida, pankreatitida, obstrukce GIT, hypoalbuminémie, nefrotický syndrom, cirhóza.
- Gastrointestinální příčiny: průjem, zvracení, nazogastriké odsávání, střevní píštěle.
- Ztráty ledvinami: diabetická ketoacidóza, manitol, diabetes insipidus, hypokalemie, hyperkalcemie.
- Kožní ztráty: pocení, popáleniny, exfoliativní dermatitis, poruchy termoregulace.

b) Kardiiovaskulární příčiny (snížený srdeční výdej)

- Akutní infarkt myokardu.
- Kardiogenní šok.
- Perikardiální tamponáda.
- Embolizace plicnice.
- Syndrom nízkého srdečního výdeje při ischemické chorobě srdeční nebo po kardiokirurgické operaci.
- Poruchy srdečního rytmu se syndromem nízkého srdečního výdeje.

c) Renální vaskulární obstrukce

- Okluze, konstrikce, embolus, trombóza, vaskulitida, ateroskleróza, disekce abdominální aorty.

d) Renální vaskulární dysregulace

- ACE inhibitory – prostaglandin a angiotenzin inhibitor konvertujícího enzymu.
- Sepse.
- Hepatorenální syndrom (systémová hypotenze s vazodilatací a oligurií v souvislosti s těžkou jaterní dysfunkcí).

B. Intrinsické renální selhání

Tubulointericiální inzult se snížením glomerulární filtrace a filtrace solutů může být zpočátku plně reverzibilní. Při neléčení nebo podléčení vyvolávající příčiny nastává v další fázi akutní renální dysfunkce, doprovázená morfologickými změnami – rozvoj akutní tubulární nekrózy [15]:

- *Ischemická*: prolongovaná prerenální hyperazotémie;
 - *toxiny*: cytokiny, kyslíkové radikály, antibiotika (amionoglykosidy), kontrastní látky, těžké kovy;
 - *rhabdomyolýza, hemolýza, transfúzní reakce, úraz teplem*;
 - *těhotenství*: eklampsie, děložní krvácení, septický abort, embolizace plodové vody;
- Intersticiální nefritida:*
- infekční, infiltrativní (lymfom, sarkoidóza),
 - antibiotika (peniciliny, rifampicin, vankomycin, chinolony, cefalosporiny, erytromycin, acyklovir, etambutol),
 - diuretika (thiazidy, furosemid, triamteren),
 - nesteroidní antiflogistika, ACE inhibitory, H₂ blokátory, fenobarbital, fenytoin, allopurinol, interferon, metyldopa;

Glomerulární příčiny:

- Goodpasture syndrom (anti GBM) – protilátky proti bazální membráně;
- antineutrofilní cytoplasmatické protilátky (ANCA) – Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyarteriitis nodosa;
- glomerulární imunokomplexy – poinfekční a membránózně proliferativní glomerulonefritida, subakutní bakteriální endokarditida, systémový lupus erythematosus;
- absence anti GMB, ANCA a nedostatku složek komplementu: Henoch-Schoenleinova purpura, IgA neuropatie, klasická polyarteriitis nodosa, radiální poranění;
- hyperviskózní syndrom: mnohočetný myelom, Waldenstroemova makroglobulinémie, polycytémie;
- léky: cyklosporin, amfotericin B, orální kontraceptiva, mitomycin, cisplatina, bleomycin, radiokontrastní látky.
- ostatní příčiny: hemolyticko-uremický syndrom (HUS), trombotická trombocytopenická purpura (TTP), maligní hypertenze, sklerodermie.

CAVE

Imunologicky podmíněné ARF by se mělo velmi rychle rozpoznat a časně zahájení imunopresivní léčby nebo plasmafézy snižuje riziko fatálního a nezvratného selhání ledvin.

C. Postrenální příčiny

a) *Intrarenální a subrenální obstrukce v dutém vývodném systému:* sraženiny, kameny, papilární nekrózy, krystaly (acyklovir, metotrexát, oxaláty, uráty);

b) *extraureterální obstrukce:* malignita, endometrióza, retroperitoneální procesy;

c) *obstrukce v dolní části urogenitálního traktu:* striktura uretry, hypertrofie prostaty, poruchy močového měchýře, neurogenní močový měchýř.

CAVE

Klíčové klinické nálezy

- Klinické příznaky jsou zpočátku nespecifické a mohou být minimální do okamžiku, kdy se rozvine těžká renální dysfunkce.
- Symptomy korelují s rychlostí progresu renální dysfunkce.
- Nejčastější příznaky zahrnují únavu, nauzeu, zvracení, celkovou nevolnost, senzorické poruchy, dušnost, bolest na hrudi při perikarditidě, celkové prosáknutí – anasarka.

Diferenciálnědiagnostický a léčebný algoritmus

1. Zhodnocení náplně krevního řečiště

- Vyloučení hypovolémie.
- Zvážení monitorování hemodynamiky v okamžiku, kdy nelze vyloučit tekutinový deficit nebo posoudit srdeční výkonnost a postupovat v tekutinové

resuscitaci včetně podávání vazoaktivních látek podle hemodynamických parametrů.

2. Vyloučení toxického poškození ledvin

3. Vyloučení obstrukce ve vývodných močových cestách

- Zavedení permanentního močového katetru.
- Zhodnocení vývodných močových cest ultrazvukem obou ledvin (nález negativní v případě hypovolémie nebo retroperitoneální fibrózy).
- 4. *Biopsie ledvin*
- Limitovaná výtěžnost u kriticky nemocných.
- Výhodná u ARF s nejasnou intrinsickou příčinou (nefritida nebo ARF při transplantované ledvině).

Komplikace ARF

ARF je vždy komplikováno poruchami vnitřního prostředí s rozvojem metabolické acidózy (hyperfosfatémie, hyperazotémie) a život ohrožujícími iontovými dysbalancemi (hyperkalémie, hyperfosfatémie, hypokalcémie), které jsou doprovázeny kardiovaskulárními komplikacemi (poruchy srdečního rytmu, oběhová nestabilita), jež vyplývají z acidózy, hyperkalémie a tekutinového přetížení. V období plně rozvinuté urémie je stav většinou doprovázen neurologickými příznaky (poruchou vědomí), dále nauzeou, zvracením a velmi často se akutní selhání ledvin komplikuje rozvojem koagulopatie a oběhovou nestabilitou.

Léčba akutní renální dysfunkce/selhání

A. Hemodynamika

1. *Hypovolémie:* odstranění tekutinového deficitu adekvátním příívodem krystaloidů a koloidů s cílem dosáhnout adekvátní perfuzní tlak (mean arterial pressure – MAP > 60–80 mm Hg podle věku). Při nedostatečné reakci na volumoexpansi při odstraněném tekutinové deficitu je nutno zvýšit MAP noradrenalinem (zvýšení systémové vaskulární rezistence). Fyziologickou odpovědí na tekutinovou resuscitaci a obnovení adekvátního perfuzního tlaku je obnovení diurézy.

2. *Hypervolémie:* restrikce tekutin, diuretika, intermitentní hemodialýza (IHD) při hemodynamické stabilitě s ultrafiltrací:

a) kličková diuretika po vyloučení hypovolémie, nutno zvážet zvyšující se dávky furosemidu i. v. v rozmezí 10–20 mg/hod;

b) nízké dávky dopaminu (< 5 µg/kg/min) způsobují dilataci *vas afferens*, zvyšují průtok krve ledvinami; nebyl však prokázán renoprotektivní účinek, který by zvrátil hrozící renální selhání. Může zvrátit oligurické selhání v non-oligurické selhání.

3. *Optimalizace srdečního výdeje (inotropní látky – dobutamin)*

B. Metabolismus

1. *Udržování acidobazické rovnováhy – homeostázy*
a) restrikce příjmu fosfátů a perorální podávání látky

vázející fosfáty (kalcium karbonát, aluminium hydroxid),

b) léčba těžké nebo symptomatické hypokalcémie.

2. Léčba hyperkalémie

Mírná hyperkalémie (5,5–6,5 mmol/l): iontoměnič (resonium 15–30 g po 4 hodinách), kličková diuretika (furosemid), restrikce příjmu kalia.

Těžká hyperkalémie (> 6,5 mmol/l): glukóza a insulin, intravenózně bikarbonát, intravenózně kalcium, event. intravenózně hypertonický roztok NaCl.

3. Adekvátní nutriční podpora.

C. Hematologické poruchy

- Korekce anémie (rekombinantní erythropoetin).
- Dysfunkce trombocytů – riziko krvácivých komplikací.

D. Infekční rizika

- Dialyzační katetr a péče o něj (riziko katetrové sepsy).
- Nemocní s ARF mají vyšší riziko infekčních komplikací.

E. Hemodialýza (IHD)

1. IHD je indikována v akutních situacích, které bezprostředně ohrožují nemocného.
2. Symptomatické tekutinové přetížení.
3. Refrakterní metabolická acidóza z retence silných anionů (fosfáty, sulfáty) a hyperkalémie.
4. Akutní intoxikace – etylenglykol, metylalkohol, lithium.
5. Symptomatická urémie.
6. Odvykání nemocného z kontinuálních technik.

F. Kontinuální náhrada funkce ledvin (Continuous Renal Replacement Therapy – CRRT)

1. CRRT je alternativou standardní IHD, zejména u kriticky nemocných s akutní renální dysfunkcí/selháváním, jako součást multiorgánové dysfunkce/selhání (MODS/MOF), kteří jsou hemodynamicky nestabilní i po odstranění tekutinového deficitu a vyžadují podporu oběhu katecholaminy [7].
2. Výhody CRRT: kontinuální metoda umožňující kontrolu vodní bilance a homeostázy, umožňuje nerestringovanou nutriční podporu a zlepšuje eliminaci středně a vysokomolekulárních solutů [2].
3. Nevýhody CRRT: komplikuje dávkování antibiotik a dalších látek, které se více či méně vážou na plasmatické bílkoviny, protože jsou eliminovány difúzí a ultrafiltrací; CRRT vyžadují antikoagulační a tyto techniky jsou náročnější pro personál.
4. Dochází ke snižování plasmatických hladin stopových prvků (Se, Cu) a vitaminů rozpustných ve vodě (thiamin).

G. Farmakologie

1. Existuje-li jiná a ekvivalentní možnost, je třeba se vyhnout podávání nefrotoxických látek (nejčastěji antibiotika – aminoglykosidy, kolimycin, vankomycin, amfotericin B).

2. Přizpůsobit dávkování léků stupni akutní renální dysfunkce.

CAVE

Lék, který se plně filtruje, má *sieving faktor* 1. Lék, který se nefiltruje vůbec, má hodnotu 0 (*sieving faktory* pro léky = podíl koncentrace léku v ultrafiltrátu/koncentrace léku v séru).

H. Prevence ARF u radiokontrastních látek

1. Zvýšené riziko rozvoje ARF u nemocných s diabetem nebo preexistující renální dysfunkcí.
2. Zajistit adekvátní hydrataci krystaloidy před radiokontrastním RTG vyšetřením.
3. Zvážit podání N-acetylcysteinu (600 mg) před radiokontrastním RTG vyšetřením a po něm.
4. Vynechat podávání nesteroidních antiflogistik.
5. Alkalizace moče (5–10 ml/hod 8,4% bikarbonátu), hydratace, eventuálně osmotická diuretika (20% manitol) u nemocných hypermyoglobinémií při rhabdomyolýze a u hemoglobinurie při hemolýze.
6. Při nutnosti podat při RTG vyšetření kontrastní látku se doporučuje neionická kontrastní látka, zejména u nemocných s diabetes mellitus s nefropatií (Ultravist, Iomeron, Omnipaque).

Kontinuální eliminační techniky – CRRT

CRRT zahrnuje spektrum metod, které se používají kontinuálně po dobu 24 hodin a podporují nebo nahrazují funkce ledvin.

A. Kontinuální veno-venózní hemofiltrace a hemodiafiltrace (CVVH, CVVHD)

1. Krevní průtok je určován průtokem krve přes hemofiltr (rotační okružní pumpa v mimotělním okruhu), čímž je dána hodnota hydrostatického tlaku, jehož výše je určující pro velikost ultrafiltrace přes permeabilní hemofiltr v okruhu. Velikost ultrafiltrace není ovlivněna kolísáním krevního tlaku, je stabilní, protože rychlost otáček pumpy je dána nastavením na monitoru pro CRRT.
2. Velikost ultrafiltrace je nastavována tak, aby bylo dosaženo účinné clearance solutů (urea, kreatinin, kalium, fosfáty).
3. Velikost ultrafiltrace by měla dosahovat objemu minimálně 35 ml/kg/hod.
4. Ultrafiltrát je současně nahrazován substitučním roztokem, který se svým složením blíží plasmě, podle potřeby v takovém objemu, aby bylo dosaženo potřebné vodní bilance (např. negativní vodní bilance při tekutinovém přetížení).
5. Clearance solutů je určována konvekcí, resp. objemem ultrafiltrace za hodinu, za 24 hodin.

B. Pomalá kontinuální ultrafiltrace (Slow Continuous Ultrafiltration – SCUF)

1. SCUF je jedna z modifikací CVVH, při které není nahrazován ultrafiltrát substitučním roztokem.

2. Tato modalita poskytuje kontinuální izoosmotické odstraňování tekutiny a je výhodná při tekutinovém přetížení.
3. SCUF má minimální účinnost v odstraňování solutů.

Indikace CRRT

A. Klasické indikace pro CRRT

ARF v rámci MOF při oběhové nestabilitě s nutností farmakologické podpory oběhu katecholaminy.

B. Rozšířené indikace (nonrenální) – „rescue“ postupy

1. Kongestivní srdeční selhání, které je rezistentní vůči konvenční kardiotonicko-diuretické léčbě. Alternativně může být použita SCUF v této indikaci.
2. Jaterní selhání: různé formy CRRT mohou být použity u chronických jaterních onemocnění. Hepatorenální syndrom – CRRT jako „bridge“ pro transplantaci jater nebo v perioperační periodě u příjemce transplantovaných jater.
3. Sepse a multiorgánové selhání: podpora nebo náhrada funkce ledvin v rámci MODS/MOF, zejména u hemodynamicky nestabilních nemocných. CRRT jsou kriticky nemocnými lépe tolerovány s hlediska hemodynamiky. CRRT neovlivňují negativním způsobem perfuzi splanchniku.
4. Hemopurifikace při sepsi s cílem eliminovat inflamatorní mediátory u nemocných v septickém šoku [16–18].
5. Intoxikace: CRRT nejsou rutinně používány u akutních intoxikací. S výhodou je možno použít CRRT u intoxikací látkami, které jsou deponovány v hlubokém kompartmentu (tuková tkáň) a mají tendenci k rebound fenoménu (lithium). Klasická IHD je příliš krátká procedura nebo se jedná o látky s velkou molekulovou hmotností.

Technické aspekty CRRT

A. Principy eliminace

1. Difuze

Solute difundují přes semipermeabilní membránu podle velikosti koncentračního gradientu (dáno rozdílem koncentrací v plasmě a dialyzačním roztoku). Směr difuze je dán z místa o větší koncentraci do místa s nižší koncentrací.

Difuze je proporcionální nejen s velikostí koncentračního gradientu, ale i velikostí povrchu, na kterém difuze probíhá (lépe volit hemofiltr s větším povrchem 1,4–1,7 m²), a je určována difuzním koeficientem daného solutu.

2. Konvekce

Solute jsou transportovány přes semipermeabilní membránu spolu se solventem (plasma mimo bílkoviny s velkou molekulovou hmotností – imunoglobuliny, albumin, transferin atd.) filtrací v závislosti na gradientu hydrostatického tlaku (transmembranózní tlak = rozdíl tlaků na obou stranách membrány).

Konvekce je závislá na nastavené ultrafiltraci

(venovenózní techniky), na permeabilitě membrány, velikosti pórů (obvykle propustnost pro molekuly o hmotnosti do 30 000) a na koncentraci solutů. V současné době jsou klinicky testovány hemofiltráty s propustností molekul do 60 000 [18].

Odstraňování molekul o střední molekulové hmotnosti (6–10 000) je efektivnější konvekcí než difuzí.

3. Adsorpce

Tento mechanismus eliminace se uplatňuje v současné době zřejmě nejméně a je založen na adsorpci na povrchu membrány hemofiltru. Jako efektivní se ukázala snaha zvětšit adsorpci některými látkami na povrchu membrán hemofiltru (např. polymyxin B) nebo vřazením pryskyřicové kolony (hemoperfuzní kapsle) ve snaze eliminovat mediátory inflamatorní kaskády [16].

Ultrafiltrace se dá definovat jako separace plasmatické vody a v ní rozpuštěných solutů přes semipermeabilní membránu, která je určována velikostí transmembranózního tlaku. Parametry ultrafiltrace by měly dosahovat minimálně 35 ml/kg/hod, aby nastal předpokládaný efekt v kontrole homeostázy a stabilizaci nemocného se zvýšením šance na přežití [19].

B. Cévní přístup

- Pro venovenózní techniky se používají dvojlumenné katetry (CVVH, CVVHD, CVVHDF).
- Preferovány jsou katetry s větším průměrem (obvyklý průměr je 12 Fr, novější a výhodnější jsou 14Fr katetry).
- Dialyzační katetry s větším průměrem umožňují vyšší krevní průtoky (Qb). Obvyklé Qb používané při CRRT jsou 100–200 ml/min, při 14Fr katetru 200–300 ml/min) s akceptovatelnou recirkulací na konci katetru do 20 %.
- Dialyzační katetr 15cm je vhodný pro přístup přes *vena subclavia* nebo *vena jugularis* (konec katetru ve *vena cava superior*), dialyzační katetr 20cm pak pro femorální přístup (konec katetru by měl být ve *vena cava inferior*).
- Cévní přístup přes *vena femoralis* je preferován u imobilních nemocných.
- Cévní přístupy přes *vena jugularis* nebo *vena subclavia* jsou vhodné u nemocných mobilních. Neomezují rehabilitaci a fyzioterapii.
- Subklaviální přístup pro dialyzační katetr by měl být vynechán u nemocných s dokonaným selháním ledvin, které se bude řešit zařazením do chronického dialyzačního programu, neboť může limitovat operační zavedení arteriovenózního shuntu jako permanentního přístupu pro pravidelné IHD, navíc je komplikován častějším výskytem trombóz.

C. Membrány

- Membrány pro hemofiltraci jsou konstruovány jako dutá vlákna s nízkou rezistencí pro krevní průtok, s vysokým ultrafiltračním koeficientem (nejčastěji s propustností pro soluty o molekulové hmotnosti do 30 000 – high flux membrány) a minimální tendencí ke krevnímu srážení.

- Membrány jsou vyrobeny z biokompatibilních materiálů (polysulfon, polyakrylonitril – PAN, polyamid, polymetymetakrylát) s omezenou schopností aktivace komplementu a jiných humorálních systémů.
- Velikost ultrafiltrace se u všech membrán snižuje s délkou použití, což je dáno postupným vysrážením krve v hemofiltru, ale i materiálem, ze kterého je hemofiltr vyroben. Dalšími určujícími faktory jsou: jak velkou má plochu a jaká je aktuálně nastavená velikost ultrafiltrace u venovenózních technik (při velké ultrafiltraci se krev zahušťuje, zvyšuje se hematokrit, zvyšuje se viskozita a zvyšuje se riziko vysrážení v hemofiltru).
- Prediluce prodlužuje délku použití hemofiltru, snižuje hematokrit, ale zároveň snižuje účinnost CRRT. Při vysoké ultrafiltraci s velkou substitucí je nutno prediluci a postdiluci kombinovat.

D. Substituční roztoky

- Při CRRT v designu CVVH/CVVHDF je vždy nutno počítat s podáváním substitučních roztoků a jejich složením.
- Složení substitučních roztoků musí respektovat normální koncentrace iontů v séru a acidobazickou rovnováhu. Obvyklé složení substitučních roztoků je podobné složení normální plasmy:
 1. Koncentrace natria je obvykle do 150 mmol/l.
 2. Často bývá nutností přidávat kalium do substitučních roztoků nebo dialyzátu jako prevence hypokalémie.
 3. Suplementace kalcia a magnézia jsou nutné, je-li jako substituční roztok použit bikarbonátem pufovaný roztok (zejména při citrátové regionální antikoagulaci).
 4. Jako základní pufr substitučních roztoků se nejčastěji používá laktát nebo bikarbonát k udržení normálního pH a ke korekci ztrát bikarbonátu ultrafiltrací a nedostatečnou produkcí bikarbonátu dysfunkčními ledvinami.
 5. Laktát jako pufr je nevhodný u nemocných s alterovaným laktátovým metabolismem (zejména při těžké dysfunkci jater) a hypoxickou laktátovou acidózou.
 6. Obsahuje-li substituční roztok glukózu, je nutno počítat v rámci celkového denního přívodu energetických substrátů s tímto příjmem, neboť celková dávka glukózy substitučním roztokem se může blížit při velkém obratu tekutin (40–80 l/24 hod) aktuální denní potřebě (riziko umělé hyperlaktacidémie z nemožnosti využít přísun exogenní glukózy).
- Prediluce: substituční roztok je podáván před hemofiltr, což vede k mírnému snížení účinnosti CRRT. Naopak se tím snižuje riziko vysrážení krve v hemofiltru, protože eliminuje riziko hemokoncentrace na venózním konci hemofiltru.
- Postdiluce: substituční roztok je podáván za hemofiltr.

CAVE

Složení substitučního roztoku musí respektovat aktuální stav nemocného, aktuální stav vnitřního prostředí a zvolený způsob antikoagulace.

E. Antikoagulace

- *Žádná antikoagulace během CRRT*
Proplachy fyziologickým roztokem po 30 minutách, nutno pamatovat v nastavení ultrafiltrace, riziko pozitivní kumulativní bilance.
- Zvažovat u nemocných s počtem trombocytů < 80 000 tromb/μml, zejména však při počtu trombocytů pod 30 000.
- *Nefrakcionovaný heparin*
Standardní metoda.
Bolus: 1000–2000 U při zahájení CRRT.
Obvyklá udržovací dávka: 5–10 U/kg/hod.
Kontrola antikoagulace: ACT (Activated Clotting Time) 200–250 s nebo APTT (Partial Thromboplastin Time) 1,5–2 násobek normy.
- *Regionální heparin*
Užití standardního heparinu infundovaného do okruhu před hemofiltr.
Neutralizace heparinu protaminem v návratu za hemofiltr (10–20 mg/hod). V současné době se tento způsob antikoagulace nedoporučuje.
- *Nízkomolekulární heparin (LMWH – Low Molecular Weight Heparin)*
Bolus: 40 mg, resp. 5–10 mg/kg.
Udržovací dávka: 3–5 mg/kg/hod nebo 10–40 mg každou 6. hodinu.
Monitorování: sledování hladiny Xa (0,1–0,4 U/ml).
- *Citrát* (u nemocných s rizikem krvácivých komplikací)
4% citrát sodný (150–180 ml/hod), 2,2% citrát sodný 300–500 ml/hod.
Kontrola antikoagulace v okruhu pomocí ACT (200–250 s), nebo sledováním hladiny ionizovaného kalcia (0,25–0,35 mmol/l), monitorování systémového ionizovaného kalcia (0,96–1,2 mmol/l).
Sledování stavu acidobazické rovnováhy: riziko alkalózy, která je dána produkcí bikarbonátu při utilizaci citrátu. Metabolická alkalóza má tranzitorní charakter, protože rychle vymizí s ukončením podávání citrátu.
- *Prostacyklin*
Podat nejdříve heparin v dávce 2–4 U/kg.
Infuze prostacyklinu: 4–8 ng/kg/min.
Monitorování agregačního času trombocytů.
Hlavní jsou 2 problémy: riziko hypotenze indukované prostacyklinem a cena.
- *Nafamostatmesylát*
Inhibitor serin proteázy.
Dávka: 0,1 mg/kg/hod.
Monitorování pomocí ACT.

F. Efektivita CRRT

- *Clearance solutů*

Kontinuální odstraňování solutů a stabilizace stavu vnitřního prostředí [20].

Difuzní clearance odstraňuje malé molekuly (ionty, urea, kreatinin, aminokyseliny), zatímco konvektivní clearance (složky komplementu, zánětlivé mediátory) je mnohem efektivnější v odstraňování molekul o střední molekulové hmotnosti.

Clearance urey při CVVH/CVVHD při 50 l/den je srovnatelná s clearancí, které lze dosáhnout při denní IHD.

- **Odstraňování tekutin**

Ultrafiltrace – odstraňování izotonické tekutiny stejného složení jako plasma mimo bílkoviny.

Během CRRT je lepší hemodynamická stabilita ve srovnání s IHD.

V průběhu CRRT je kontrolována vodní bilance, která je dána rozdílem mezi ultrafiltrací a substitucí.

Při CRRT je nutná frekventní kontrola vodní bilance s nutnou korekcí substituce k udržení adekvátní bilance tekutin.

Pomocí CRRT je možná průběžná a přesně kontrolovaná restrikce tekutin (kontrolovaná negativní bilance za současného monitorování hemodynamiky – preload) při tekutinovém přetížení nebo velké pozitivní kumulativní bilanci.

CRRT nijak neomezuje adekvátní nutriční podporu, a to jak z hlediska dodávky bílkovin, tak tekutin.

- **Acidobazická rovnováha**

Velikost ultrafiltrace je určující pro ztráty bikarbonátu, koncentrace bikarbonátu v ultrafiltrátu je stejná jako v plasmě.

Obvykle 30–50 mmol/l 8,4% bikarbonátu kryje denní ztráty bikarbonátu ultrafiltrací.

Substituční roztoky jsou pufrované laktátem, bikarbonátem nebo citrátem. V České republice jsou k dispozici roztoky pufrované laktátem a bikarbonátem.

U těžké laktátové acidózy při těžké jaterní dysfunkci jsou preferovány substituční roztoky pufrované bikarbonátem.

Nutné je monitorování ionizovaného kalcia v okamžiku, kdy jsou jako substituční roztoky používány roztoky pufrované bikarbonátem (při citrátové antiokoagulaci).

- **Eliminace cytokinů**

Konvektivní clearance umožňuje eliminaci středně velkých molekul včetně mediátorů, které hrají významnou roli v patogenezi sepse, systémové inflamatorní odpovědi a v rozvoji multiorgánového selhání [21].

Metoda velkoobjemové ultrafiltrace (6–8 l ultrafiltrátu/hod) je jednou z cest, jak dosáhnout hemodynamické stabilizace, klinického zlepšení a pozitivního ovlivnění klinického výsledku [22, 23].

Srovnání CRRT a IHD

Kontrola azotémie se dosahuje pomaleji, ale je setrvalá. Během 24–48 hodin se dosáhne postupně stejného efektu v eliminaci dusíkatých katabolitů jako při

IHD a umožňuje nerestringovaný nutriční režim na rozdíl od IHD [24–26]. K dosažení aslepoň podobné kontroly azotémie u intermitentních technik jako u CRRT, je nutno zvýšit frekvenci IHD a prodloužit jednotlivé procedury.

- Hemodynamická stabilita a tolerance metody je lepší během CRRT.
- Tekutinová bilance je mnohem lépe kontrolovaná při CRRT.
- Při CRRT se snižuje riziko dysekvilibračního syndromu [27].
- IHD je preferovaná alternativa, jestliže je nutno dosáhnout rychle metabolické kontroly (těžká metabolická acidóza – diabetická ketoacidóza, hyperkalémie).
- CRRT odstraňuje středně velké molekuly, a proto může mít pozitivní efekt u nemocných v sepsi s multiorgánovým selháním [28, 29].
- CRRT je pro zdravotnický personál metoda technicky náročnější a také ekonomicky je nákladnější.

Závěr

Do současné doby žádná ze studií neprokázala jednoznačný pozitivní efekt kontinuálních technik na přežití nemocných. Přesto klinická praxe přijala, že kontinuální techniky jsou indikovány k podpoře/náhradě funkce ledvin u hemodynamicky nestabilních kriticky nemocných s ARF. Důvodem je lepší tolerance kontinuálních technik, lepší kontrola homeostázy, nerestringovaný nutriční režim a hemodynamická stabilita bez kompromitace perfuze ve splachnické oblasti. Zlepšení efektivity CRRT je možno dosáhnout náležitou preskripcí parametrů metody, zejména pokud se jedná o objem ultrafiltrace (UF > 35 ml/kg/hod). Způsob antikoagulace je v současné době alternativně vypracován (heparin, nízkomolekulární heparin, citrát) a neměl by být limitem používání kontinuálních eliminačních metod. Režim IHD je indikován v okamžiku dosažení oběhové stability. Intermitentní techniky při *weaningu* z CRRT by měly zčásti simulovat kontinuální techniky, tj. denní procedury, šetrné nastavení parametrů IHD a delší čas IHD než u nemocných v chronickém dialyzačním programu.

Literatura

1. Brivet, F. G., Kleinknecht, D. J., Loirat, P., Landais, P. J. Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.*, 1996, 24, 2, p. 192–198.
2. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., Palesky, P., ADQI workgroup Acute Renal Failure. Definition, Outcome Measures, Animal Models, Fluid Therapy and Information Technology Needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care*, 2004, 8, 4, p. 204–212.
3. Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., Pinsky, M. R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and

- associated costs of care. *Crit Care Med.*, 2001, 29, 7, p. 1303–1310.
4. Metnitz, P. G., Krenn, C. G., Steltzer, H. et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, 9, p. 2051–2058.
 5. de Mendonca, A., Vincent, J. L., Suter, P. M. et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.*, 2000, 26, 7, p. 915–921.
 6. Block, C. A., Manning, H. L. Prevention of acute renal failure in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, 3, p. 320–324.
 7. Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, 4, p. 536–555.
 8. Liano, F., Junco, E., Pascual, J., Madero, R., Verde, E. The spectrum of acute renal failure in the ICU compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.*, 1998, 66, S16–24.
 9. Silvester, W., Bellomo, R., Cole, L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 1910–1915.
 10. Schrier, R. W., Wang, W. Acute renal failure and sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 8, 351, 2, p. 159–169.
 11. Thiemeermann, C., Szabo, C., Mitchell, J. A., Vane, J. R. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90, p. 267–271.
 12. Wang, W., Jittikanont, S., Falk, S. A. et al. Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2003, 284, F532–F537.
 13. Bellomo, R., Kellum, J., Ronco, C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med.*, 2001, 27, p. 1685–1688.
 14. Schrier, R. W., Wang, W., Poole, B., Mitra, A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J. Clin. Invest.*, 2004, 114, p. 5–14.
 15. Bellomo, R., Tetta, C., Ronco, C. Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med.*, 2003, 28, p. 1222–1228.
 16. Humes, H. D., Weitzel, W. F., Fissell, W. H. Renal cell therapy in the treatment of patients with acute and chronic renal failure. *Blood Purif.*, 2004, 22, 1, p. 60–72.
 17. Morgera, S., Slowinski, T., Melzer, C. et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004, 43, 3, p. 444–453.
 18. 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, p. 26–30.
 19. Klein, C. J., Moser-Veillon, P. B., Schweitzer, A. et al. Magnesium, calcium, zinc, and nitrogen loss in trauma patients during continuous renal replacement therapy. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2002, 26, 2, p. 77–92.
 20. Hoffmann, J. N., Hartl, W. H., Deppish, R. Hemofiltration in human sepsis: evidence for elimination of immunomodulatory substance. *Kidney Int.*, 1995, 48, p. 1250–1255.
 21. Bouman, C. S., Oudemans-Van Straaten, H. M., Tijssen, J. G., Zandstra, D. F., Kesecioglu, J. Effects of early high-volume continuous venovenous 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, 10, p. 2205–2211.
 22. Cole, L., Bellomo, R., Hart, G. et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, 1, p. 100–106.
 23. Bellomo, R., Tan, H. K., Bhonagiri, S. et al. High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int. J. Artif. Organs.*, 2002, 25, 4, p. 261–268.
 24. Scheinkestel, C. D., Kar, L., Marshall, K. et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition.*, 2003, 19, 11–12, p. 909–916.
 25. Scheinkestel, C. D., Adams, F., Mahony, L. et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition.*, 2003, 19, 9, p. 733–740.
 26. Uchino, S., Bellomo, R., Ronco, C. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance. *Intensive Care Med.*, 2001, 27, 6, p. 1037–1043.
 27. Ronco, C., Brendolan, A., Lonnemann, G. et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, 6, p. 1250–1255.
 28. Honore, P. M., Jamez, J., Wauthier, M. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 2581–2587.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Ivan Novák
JIP I. Interní klinika FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: novaki@fnplzen.cz