

Náhrada a podpora funkce ledvin u kriticky nemocných – update 2009

Chvojka Jiří, Raděj Jaroslav, Kroužecký Aleš, Karvunidis Thomas, Novák Ivan, Matějovič Martin

I. interní klinika, JIP, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň

Souhrn

Náhrada funkce ledvin (RRT, renal replacement therapy) je nepostradatelnou součástí léčby nemocných s pokročilými formami akutního poškození ledvin (AKI). Přibližně 4 % všech pacientů na jednotkách intenzivní péče vyžaduje některou z forem RRT. Navzdory rutinnímu používání RRT stále existuje řada kontroverzních otázek, na jejichž zodpovězení není dostatek vědeckých důkazů. Týkají se především načasování zahájení/ukončení RRT, její intenzity či volby modality. Tento článek kriticky diskutuje o vybraných klinických publikacích uveřejněných v průběhu roku 2009, které přinášejí nové pokroky v oblasti náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin – seps – kontinuální metody náhrady funkce ledvin – intermitentní hemodialýza – dialyzační dávka

Abstract

Renal replacement therapy (RRT) in critically ill patients – update 2009

Renal replacement therapy (RRT) remains the cornerstone of management of patients with established acute kidney injury (AKI). Approximately 4% of all critically ill patients in the intensive care units require some sort of RRT treatment. The fundamental management issues remain controversial despite the routine use of RRT, including the timing of RRT initiation/cessation, RRT intensity and the choice of RRT modality. This article is a critical review of selected clinical trials published during 2009 and bringing new advances in the realm of RRT in critically ill patients.

Keywords: acute kidney injury – sepsis – continuous renal replacement therapy – intermittent haemodialysis – dialysis dose

Anest. intenziv. Med., 21, 2010, č. 3, s. 153–157

Jakou intenzitou náhrady funkce ledvin léčit kriticky nemocné?

Ačkoliv uplynulo více než 60 let od provedení první úspěšné dialýzy u pacientů s akutním selháním ledvin, stále zůstává řada zásadních nejasností. Velmi intenzivně se diskutuje zejména o vlivu 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 [1]. S patřičným napětím byly proto 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) rozdělila 1124 kriticky nemocných pacientů s akutním postižením ledvin (AKI, acute kidney injury) do skupiny léčené intenzivní nebo méně intenzivní RRT [2]. V obou skupinách byli pacienti léčeni buď klasickou intermitentní hemodialýzou (IHD, u stabilních pacientů), nebo CVVHDF (kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace) či SLED (slow low efficiency dialysis) v případě hemodynamické nestability. Intenziv-

ní léčba byla definována objemem substitučního roztoku a dialyzátu $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ v případě CVVHDF nebo 6 procedurami týdně v případě IHD či SLED. Méně intenzivní rameno pacientů bylo léčeno korespondující modalitou v dávce $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (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) [3]. V této studii bylo 1508 kriticky nemocných s AKI rozděleno do větve s intenzivní CVVHDF ($40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ dialyzát + substituce, poměr 1 : 1, přepočteno na hmotnost v době randomizace) nebo méně intenzivní CVVHDF ($25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) s postdilučně zapojeným substitučním roztokem a AN69 membránou. Indikace k zahájení CVVHDF by-

la v gesci ošetřujícího intenzivisty + musela být splněna alespoň jedna z těchto podmínek: oligurie ($< 100 \text{ ml} \cdot 6 \text{ h}^{-1}$) nereagující na tekutinovou resuscitaci, kalémie $> 6,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$, těžká metabolická acidóza ($\text{pH} < 7,2$), plazmatická urea $> 25 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ a kreatinin $> 300 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ nebo přítomnost klinicky významného tekutinového přetížení. Primárním cílem studie bylo úmrtí z jakékoliv příčiny v prvních 90 dnech od rozdělení. Sekundární a terciární cíle: 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. 74 % nemocných vyžadovalo mechanickou ventilaci, 50 % mělo těžkou sepsi a 83 % pacientům byly podávány vazoaktivní léky. Sérovy kreatinin před rozdělením byl $338 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ v intenzivní a $330 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ v méně intenzivní skupině. Hlavní výsledky studie se shodují se závěry výše zmíněné ATN studie: 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.

Měřítkem medicíny založené na důkazech poskytují obě studie dosud nej kvalitnější východisko k formulování doporučení pro klinickou praxi. Je zřejmé, že jejich závěry povedou k přehodnocení současných doporučení odborných společností [4] či názorů expertů [5, 6], které kladou důraz na používání vyšších intenzit RRT: pacienti na JIP s akutním selháním ledvin by měli být léčeni dávkou $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ hemofiltrace nebo ekvivalentní dávkou hemodiafiltrace či denní intermitentní dialýzy. Komentované studie jsou silným důkazem, že dávka kontinuálních metod vyšší než $25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ nepřináší kriticky nemocným přídatný prospěch. Z výsledků ATN studie rovněž plyne, že klinický výsledek není zlepšen režimem denních IHD, pokud procedury prováděné 3krát týdně zajistí účinnost vyjádřenou indexem $\text{Kt/V}_{\text{urea}}$ 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 $16,7 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ve studii ATN, $15,9 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ve studii RENAL) je zřejmé, že i tito pacienti měli velmi dobrou kontrolu homeostázy, respektive lepší, než tomu bylo v některých dosud provedených monocentrických stu-

diích. Jinými slovy, pokud je metabolická kontrola dostatečná, nemá zvyšování intenzity RRT nad $20\text{--}25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ opodstatnění. V tomto kontextu je zásadním faktorem dávka skutečně dodaná, nikoliv 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 či tekutinové bilance. Obecně bychom však měli dosáhnout nejméně takovou dávku, jejíž intenzita odpovídá tzv. méně intenzivním skupinám obou studií.

Hemofiltrace, diuretika a reparace renálních funkcí: praxe vs důkazy

Používání klíčových diuretik u AKI je velmi častou léčebnou intervencí, indikovanou z důvodu současného objemového přetížení, ve snaze zvrátit prognosticky méně příznivé oliguricko-anurické selhání do neoligurického či omezením reabsorpce solutů snížit metabolické nároky renálních tubulárních buněk a udržením průtoku moče omezit případnou intratubulární obstrukci. Uvedená zdůvodnění a frekvence rutinního používání diuretik u AKI (67 % intenzivistů a nefrologů podle [7]) jsou však v protikladu k výsledkům klinických studií a jejich metaanalýz: s výjimkou tekutinového přetížení nemají klíčová diuretika žádnou úlohu v prevenci AKI a v léčbě oligurie [8, 9]. Podobně neexistují důkazy dokládající schopnost diuretik urychlit zotavení ledvin z AKI. Přesto je na řadě pracovišť (34 % podle [7]) furosemid s tímto cílem podáván. Odpověď na přetrvávající nejasnosti ohledně přínosu furosemidu pacientům v době reparace ledvinových funkcí se snažila najít studie van der Voort et al. [10]. V této monocentrické, dvojité slepé studii, bylo 71 kriticky nemocných s AKI, u kterých byla ukončena kontinuální venovenózní hemofiltrace (CVVH), rozděleno do dvou skupin: skupina, ve které byl po ukončení CVVH podáván kontinuálně furosemid ($0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) byla porovnána s pacienty, kteří po ukončení CVVH dostali placebo. Studijní medikace byla ukončena, pokud clearance kreatininu dosáhla $> 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ a naopak pokračovala do potřeby nové náhrady funkce ledvin (definováno jedním z následujících kritérií: sérová urea $> 40 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$, tekutinové přetížení s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mm Hg}$ s RTG známkami městnání, sérové kalium $> 6 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$, metabolická acidóza s bikarbonáty $< 15 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$). Po ukončení další CVVH bylo postupováno podle stejného protokolu do doby reparace renálních funkcí nebo překladu na nefrologické oddělení v případě potřeby

intermitentních procedur. Primárním cílem studie byla reparace renálních funkcí (definována jako clearance kreatininu $> 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ nebo stabilní sérový kreatinin po dobu nejméně 3 dnů, pokud byla clearance kreatininu $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) a dlouhodobá závislost na hemodialýze. Výsledkem studie bylo, že ve srovnání s placebo skupinou furosemid neurychlil zotavení renálních funkcí, ani nezvýšil počet pacientů, u kterých došlo k rezoluci AKI. Naopak, kromě očekávaného zvýšení exkrece sodíku a diurézy bylo podávání furosemidu spojeno s trendem k nižší frekvenci předdefinovaného obnovení renálních funkcí (92 % furosemid vs 100 % placebo).

Výsledky studie nejsou z pohledu farmakologického účinku furosemidu překvapením. Kličková diuretika inhibují v Henleově klíči reabsorpci sodíku a vody bez ovlivnění glomerulární filtrace. Vzhledem k absenci důkazů o schopnosti furosemidu ovlivnit produkci růstových faktorů, které by mohly stimulovat obnovu tubulárních buněk, nelze zásadní přínos kličkových diuretik pro urychlení zotavení z AKI předpokládat. Studie má i své metodologické nedostatky. Mezi hlavní patří malý počet nemocných, který vysvětluje i nerovnováhu v základní charakteristice obou skupin – pacienti ve skupině furosemidu měli vyšší SOFA skóre (tj. větší tíži akutního onemocnění) a byli starší. Přesto je nepravděpodobné, vzhledem k absenci zlepšení v jakémkoliv z predefinovaných cílů studie, že eventuelní prospěch z léčby furosemidem u této populace kriticky nemocných byl přehlédnut. Jaké závěry pro klinickou praxi lze z této studie odvodit? Vysoce kvalitní data v problematice diuretik u AKI (v nefroprotektce, léčbě či zotavení) chybí. Přesto je komentovaná studie první, která sledovala vliv furosemidu na renální funkce u nemocných po ukončení kontinuální hemofiltrace v době reparace AKI u kriticky nemocných. Její výsledky jsou konformní k dosavadním poznatkům: u pacientů s AKI je používání furosemidu ospravedlnitelné v případě kontroly volémie. Jeho používání by však nemělo oddálit včasné zahájení adekvátní náhrady funkce ledvin. Furosemid nelze indikovat s cílem urychlit zotavení z AKI. Vždy je na prvním místě léčit pacienta, ne diurézu.

Ukončení kontinuální náhrady funkce ledvin: klinické ukazatele úspěšnosti

Existuje velmi málo informací, které by pomohly intenzivistům spolehlivě rozhodnout, kdy ukončit CRRT a zrušit dočasný cévní přístup k dialýze. *Post hoc* analýza prospektivní observační studie BEST (Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney), zahrnující data 529 pacientů léčených kontinuálními metodami RRT (CRRT) z 54 evropských jednotek intenzivní péče zkoumala klinickou praxi a zároveň prediktory úspěšného ukončení CRRT. 313 pacientů, kteří byly odpojeni z CRRT a nevyžadovali další RRT v následujících minimálně 7 dnech, bylo zařazeno do skupiny „úspěšné ukončení CRRT“, zatímco zbytek (216 pacientů) byl klasifikován jako „opakovaná RRT“. Pacienti v úspěšné skupině měli nižší nemocniční

mortalitu (28,5% vs 42,7%, $p < 0,0001$), nižší plazmatické koncentrace urey a kreatininu a vyšší diurézu v době ukončení CRRT. Analýza mnohorozměrné logistické regrese pro úspěšné ukončení CRRT identifikovala diurézu (v posledních 24 hodinách před ukončením CRRT, odds ratio 1,078/100 ml/den, $p < 0,0001$) a kreatinin jako významné prediktory úspěšného ukončení metody. Test ploch pod ROC křivkou (receiver operating characteristic curve) ukázal, že vyhodnocení diurézy lépe předpovídá úspěšné ukončení CRRT než kreatinin. Tato prediktivní hodnota diurézy však byla negativně ovlivněna používáním diuretik. Diuréza větší než 400 ml/den u pacientů bez diuretické léčby a $> 2\,300 \text{ ml}$ u nemocných léčených diuretiky byla spojena s více než 80% pravděpodobností úspěšného ukončení CRRT. Výsledky této studie budou v blízkém budoucnu srovnány s daty z výše uvedené kontrolované studie RENAL. Pokud se potvrdí, lze očekávat vytvoření doporučení, které pomůže klinikům při rozhodování o načasování odpojení z CRRT.

Kontinuální hemofiltrace jako podpůrná léčba sepse – konec této non-renální indikace?

Sepse je hlavní příčinou úmrtí na nekoronárních jednotkách intenzivní péče. Základním patofyziologickým rysem je nekontrolovaná a deregulovaná systémová zánětlivá odpověď na infekci. Selhání klinických studií zaměřených proti jednotlivým vybraným mediátorům sepse stimulovalo výzkum cílený na neselektivní odstranění nadbytku mediátorů sepse. Tato „detoxifikace“ organismu tvoří základní biologické východisko a teoretický podklad pro využití hemoelimačních metod jako podpůrné léčby sepse [11]. Přínos kontinuální hemofiltrace – nejčastěji používané hemoelimační metody na jednotkách intenzivní péče u nemocných s AKI – v léčbě sepse je stále předmětem intenzivního vědeckého i klinického zájmu. Prospektivní randomizovaná otevřená multicentrická studie provedená na 12 pracovištích intenzivní péče ve Francii sledovala vliv časné kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH) na závažnost orgánové dysfunkce a plazmatické hladiny cytokinů u nemocných s těžkou sepsí nebo septickým šokem bez ohledu na přítomnost AKI [12]. Nemocní byli zařazeni do studie do 24 hodin od rozvoje prvního orgánového selhání. Celkem 80 kriticky nemocných bylo rozděleno do skupiny léčené konvenčním způsobem nebo do skupiny léčené časnou CVVH. Dávka filtrace byla $25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ a léčba trvala 96 hodin. Primární cíle studie: počet, závažnost a doba trvání dysfunkce orgánů. Na základě výsledků průběžné analýzy byla studie vzhledem k pochybnostem o bezpečnosti předčasně ukončena (původní plán počítal se 400 pacienty). Léčba časnou CVVH nezlepšila orgánovou dysfunkci (posuzováno skórovacím systémem SOFA – Sequential Organ Failure Assessment score). Naopak, v léčebném rameni se dysfunkce orgánů rozvíjela rychleji a CVVH byla spojena s déle trvající potřebou podpory orgánů. Pacienti léčení CVVH vyžadovali delší dobu mechanickou ventilaci a měli déletrvající potřebu podpory

oběhu katecholaminy. Získané výsledky naznačují, že časná standardní kontinuální hemofiltrace může mít nepříznivé důsledky na léčbu těžké sepsy a septického šoku.

Snaha zbavit organismus septických toxinů/mediátorů hemoeliminačními metodami vychází z pozitivních výsledků několika malých klinických a experimentálních studií [11]. Autoři komentované studie vycházeli z předpokladu, že velmi časná napojení kriticky nemocných v sepsi může žádoucím způsobem modifikovat systémovou zánětlivou odpověď a tím zabránit rozvoji či progresi multiorgánové dysfunkce. Přesto, že počet pacientů byl nízký a neumožňuje zhodnotit mortalitní ukazatele, je tato studie zatím největší randomizovanou kontrolovanou studií hodnotící přínos hemofiltrace z non-renální indikace, tj. jako adjuvantní terapie sepsy. Vzhledem k tomu, že odstraňování prozánětlivých cytokinů je považováno za hlavní teoretický mechanismus působení hemoeliminačních metod, je možné považovat volbu polysulfonové membrány v komentované studii za méně vhodnou. Tyto membrány mají ve srovnání např. s AN69 nejmenší kapacitu eliminovat cytokiny [11]. Lze pouze spekulovat, zda-li by novější membrány s vyšším cut-off koeficientem (tj. membrány s předpokládanou vyšší detoxifikační kapacitou) v daném designu studie přinesly jiné, tj. pozitivní výsledky. Další významnou proměnnou, která může ovlivnit výsledky podobných studií, je dávka samotné filtrace. Již dřívější studie s obdobnou dávkou (tj. kolem $2 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}$) nebyla schopna prokázat příznivé ovlivnění jak hladin plazmatických cytokinů, tak i průběhu orgánové dysfunkce septických nemocných [13]. Výchoiskem pro tuto kritiku je studie Ronca et al., která odstartovala nový a intenzivní zájem o koncept intenzity hemoeliminačních metod v léčbě kriticky nemocných s AKI. Zvýšení dávky filtrace v této monocentrické studii z $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ na $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ bylo spojeno s významným zlepšením přežití u kriticky nemocných s AKI. Je však nutné zmínit, že pouze 13 % pacientů v této studii mělo sepsi, a její výsledky proto nelze spolehlivě extrapolovat na skupinu pacientů v komentované studii (tj. na populaci pacientů se sepsi bez AKI). Ovšem ani koncept vysokoobjemové hemofiltrace (tj. $\geq 35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), v literatuře velmi často prosazovaný, nemá v současnosti silnou vědeckou oporu. Tyto závěry podporují nepřímo i výsledky naší experimentální patofyziologické studie: vysokoobjemová hemofiltrace v modelu septického šoku nezabránila rozvoji endotelální a mikrovaskulární dysfunkce, koagulopatie, oxidačního stresu a progresi multiorgánového selhání [14].

Komentované výsledky výzkumu hemoeliminačních metod v léčbě sepsy umožňují podle současných znalostí formulovat následující závěry pro klinickou praxi: izolovaná snaha o eliminaci potencionálních toxických mediátorů sepsy s využitím hemoeliminačních metod není v současné době indikována. Nové technologické postupy však mohou v budoucnosti tyto závěry změnit. Efektivní a flexibilní kontrola metabolické ho-

meostázy při akutním selhání ledvin, kterou v současnosti používané kontinuální eliminační metody (tj. hemofiltrace, hemodiafiltrace) umožňují, zůstává hlavním argumentem pro jejich využití v léčbě sepsy provázené akutním selháním ledvin.

Hemoperfuze s polymyxinem B v léčbě sepsy: CAVE!

Sepsa je závažným medicínským a socioekonomickým problémem nového tisíciletí, s prudce narůstající incidencí a stále chybějící kauzální léčbou. Použití mimotělních očišťovacích metod v léčbě sepsy je koncepčně zajímavým, ale nadále kontroverzním tématem. Zásadní a stále nezodpovězenou otázkou však je, které mediátory by měly být odstraněny především, v jaké fázi onemocnění, v jaké míře a které by naopak pro svůj protektivní vliv odstraněny být neměly. Jednou z metod, která umožňuje více selektivní a na konkrétní cíle definovaný přístup, je hemoperfuze s polymyxinem B vázaným na polystyrenová vlákna. Takto vázaný polymyxin B nevyvolává jinak řadu nežádoucích účinků a naopak díky své vysoké afinitě k endotoxinu umožňuje jeho efektivní odstranění z krevního oběhu. Endotoxin, komponenta zevní membrány gramnegativních bakterií, je považován za jeden z klíčových mediátorů sepsy a jeho eliminace je v teoretické rovině slibnou cestou k přerušení biologických dějů u gramnegativních infekcí. Více než 10leté zkušenosti s touto metodou, pocházející zejména z Japonska, ukazují na schopnost metody zvýšit arteriální tlak a zlepšit srdeční funkce u pacientů v septickém šoku [15]. Dosavadní studie jsou však metodologicky nedostatečné a metoda nebyla dosud evropskou ani americkou odbornou komunitou akceptována. Významné periodikum JAMA nyní přináší výsledky prospektivní randomizované multicentrické studie EUPHAS (**E**arly **U**se of **P**olymyxin **B** **H**emoperfusion in **A**bdominal **S**epsis), zkoumající vliv této metody na mortalitu a další klinické výsledky (arteriální tlak, potřeba vazopresorů, oxygenace, orgánové funkce) kriticky nemocných septických pacientů.

64 pacientů v těžké sepsi nebo septickém šoku, kteří podstoupili urgentní operaci pro intra-abdominální infekci, bylo zařazeno do studie v 10 italských univerzitních centrech. Pacienti byli rozděleni do 6 hodin od operace do dvou skupin: konvenčně léčená skupina vs konvenčně léčená skupina + 2 dvouhodinové kúry hemoperfuze s polymyxinem B (PMX-B). Primárním cílem studie byly změny krevního tlaku a potřeby vazopresorů v prvních 72 hodinách. Sekundárním cílem byla 28denní mortalita a změna orgánových funkcí (hodnoceno pomocí Sequential Organ Failure Assessment Score – SOFA). Sledována byla rovněž potřeba náhrady funkce ledvin, doba pobytu na JIP a v nemocnici a nemocniční mortalita. Pro dosažení 80% pravděpodobnosti rozdílu v primárních cílech studie bylo nutné zařadit 120 pacientů. Průběžná analýza, provedená po zařazení 50 % pacientů, prokázala snížení mortality ve skupině léčené PMX-B (zhodnoceno podle Cox proportional hazards regression sur-

vival model), a studie byla proto předčasně z etických důvodů ukončena. Zhodnocení 34 nemocných léčebných 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 nitrobráší gramnegativní infekce.

Výsledky komentované studie jsou zajímavé ze dvou hledisek. Jde o první randomizovanou kontrolovanou klinickou studii, která demonstruje lepší přežití septických pacientů použitím mimotělní hemoeliminací léčby z non-renální indikace. Jakkoliv jsou však uvedené výsledky nadějně, jde stále pouze o předběžné výsledky a zajímavou hypotézu, která vyžaduje další zhodnocení. Druhé a závažnější hledisko se týká interpretace výsledků studie. Málokdo by pochyboval o kvalitě prezentovaných výsledků v tak prestižním časopise, jakým je JAMA (Journal of the American Medical Association, impakt faktor 26). Přesto trpí uveřejněná studie vážnými nedostatky, které nám opět připomínají, že samotné jméno periodika či autorů není důvodem k bezmyšlenkovitému přejímání výsledků i tzv. randomizovaných kontrolovaných studií do klinické praxe. K článku vyšly dva editoria, které rovněž velmi kriticky hodnotí vědecký postup autorů studie [16, 17, 18]. Nejzávažnějším faktem je samotné předčasné ukončení studie (na podkladě předběžného zhodnocení sekundárních cílů) a především zdůvodnění autorů k tomuto kroku: „...při diskusi o výsledcích studie prezident etické komise prohlásil za neetické neposkytnout těmto pacientům potencionálně prospěšnou léčbu...“. Autoři, respektive etická komise, na základě zcela nedostatečné velikosti hodnoceného souboru změnila výklad standardní praxe u této populace pacientů. Pokud by však jediný pacient v kontrolní skupině přežil, statistický rozdíl v mortalitě by byl zcela anulován! Autoři se na jedné straně odvolávají na eticky nepřijatelné pokračování ve studii, na druhé straně konstatují, že „větší multicentrické studie jsou indikované k potvrzení těchto povzbudivých výsledků“. Jak se vyrovnat s tímto doporučením, když sami autoři považují pokračování studie za neetické? Slovy jednoho z autorů editoria – neetické je vědomé ignorování skutečných výsledků studie [16]. Za poznámku rovněž stojí skutečnost, že 1 centrum zařadilo do studie pouhé 2 pacienty za jeden rok. Komentovaná studie je názorným příkladem, s jakou obezřetností je nutné přistupovat k závěrům některých studií, byť publikovaných v respektovaných a klinickou praxi ovlivňujících vědeckých periodikách a jak důležitou roli hraje kritické posouzení metodologické kvality. Komentovaná studie má sice dobrou myšlenku, ale nenapravitelně trhlina.

Literatura

1. **Fieghen, H. et al.** Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Nephron. Clin. Pract.*, 2009, 112, p. c222–c229.
2. **Palevsky, P. M. et al.** Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, p. 7–20.
3. **Bellomo, R. et al.** Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, p. 1627–1638.
4. **Dellinger, R. P. et al.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, p. 296–327.
5. **Ronco, C.** Renal replacement therapy for acute kidney injury: let's follow the evidence. *Int. J. Artif. Organs*, 2007, 30, p. 89–94.
6. **Pannu, N. et al.** Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*, 2008, 299, p. 793–805.
7. **Bagshaw, S. M. et al.** Diuretics in the management of acute kidney injury: a multinational survey. *Contrib. Nephrol.*, 2007, 156, p. 236–249.
8. **Venkataraman, R.** Can we prevent acute kidney injury? *Crit. Care Med.*, 2008, 36, p. S166–S171.
9. **Karajala, V. et al.** Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol.*, 2009, 75, p. 251–257.
10. **van, d., Voort et al.** Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit. Care Med.*, 2009, 37, p. 533–538.
11. **Sykora, R. et al.** Hemopurification in sepsis: current view. *Vnitř. Lek.*, 2008, 54, p. 1000–1005.
12. **Payen, D. 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, p. 803–810.
13. **Cole, L. et al.** A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, p. 100–106.
14. **Sykora, R. et al.** High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intensive Care Med.*, 2009, 35, p. 371–380.
15. **Cruz, D. N. et al.** Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 301, p. 2445–2452.
16. **Kellum, J. A. et al.** International differences in the treatment of sepsis: are they justified? *JAMA*, 2009, 301, p. 2496–2497.
17. **Uchino, S. et al.** Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit. Care Med.*, 2009, 37, p. 2576–2582.
18. **Vincent, J. L.** Sepsis: clearing the blood in sepsis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2009, 5, p. 559–560.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620819 „Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů“.

Došlo 26. 11. 2009.

Přijato 5. 2. 2010.

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: matejovic@fnplzen.cz