

**Zbigniew Zdrojewski**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Zapobieganie ostremu uszkodzeniu nerek

Prevention of acute kidney injury

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a syndrome defined by an abrupt increase of serum creatinine or decrease in glomerular filtration rate (GFR) and/or decrease urine output that occurs quite commonly in hospitalized patients. AKI is common in patients undergoing cardiac surgery, imaging modalities and endovascular procedures with using iodinated contrast, those who suffer from sepsis etc. This syndrome is becoming common in elderly individuals. AKI is clearly prognostic marker for poor early prognosis and long-term outcome.

The general prevention measures include the estimation of several risk factor for AKI, and the avoidance or minimization of nephritic agents and promising for the near future, diagnostic parameters to detect incipient renal damage before measurable fall in GFR.

Primary prevention is possible before using iodinate contrast for some procedures (volume expansion with normal saline or bicarbonate, N-acetylcysteine) or before and during cardiac surgery (dopaminergic agents, vasodilators, anti-inflammatory agents, pump/perfusion strategies).

Secondary prevention follows identification of AKI. Critical Care Nephrology Working Group recommend: controlled fluid resuscitation in the true or suspected volume depletion, mean arterial pressure should be maintained ≥ 60 –65 mm Hg (using norepinephrine or dopamine) and suggest using vasodilators for renal protection, “normal for age” glycemetic control (150–160 mg%) and adequate nutritional support.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 4, 243–251**Key words: acute kidney injury, diagnosis, prevention**

WSTĘP

Pojęciem „ostre uszkodzenie nerek” (AKI, *acute kidney injury*) zastąpiono używaną dotychczas nazwę „ostra niewydolność nerek”. To nowe określenie bardziej niż poprzednie odpowiada procesom patogenetycznym leżącym u podłoża tego zespołu, a ponadto lepiej określa jego wczesne okresy.

W ostatnich latach obserwowano pewną ewolucję określenia AKI. Stosuje się dwie równorzędne definicje zespołu: klasyfikację RIFLE, wprowadzoną przez *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) oraz za-

proponowaną przez *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) [1, 2]. Klasyfikacja RIFLE uwzględnia 3 stopnie ciężkości oparte na zmianie stężenia kreatyniny w surowicy lub zmniejszeniu diurezy: ryzyko dysfunkcji nerek (*risk*), uszkodzenie nerek (*injury*), niewydolność nerek (*failure*). W klasyfikacji tej zawarto również dwie klasy rokownicze — utrata funkcji (*loss of function*) oraz schyłkowa niewydolność nerek (*end stage kidney disease*).

Według AKIN kryteriami rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek jest nagłe (w ciągu 48 godz.) upośledzenie funkcji nerek definiowane jako: wzrost stężenia kreatyniny

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel./faks: (58) 349 28 32
e-mail: zzdroj@umed.edu.pl

Tabela 1. Porównanie kryteriów rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek

RIFLE Stadium	RIFLE ↑ kreatyniny w surowicy	RIFLE i AKIN Diureza	AKIN ↑ kreatyniny w surowicy	AKIN Stadium
Risk	≥ 150–200%	< 0,5 ml/kg/h > 6 h	≥ 0,3 mg/dl lub ≥ 150–200%	1
Injury	> 200–300%	< 0,5 ml/kg/h > 12 h	> 200–300%	2
Failure	> 300%	< 0,3 ml/kg/h ≥ 24 h	> 300% lub > 4 mg/dl i nagły wzrost ≥ 0,5 mg/dl lub leczenie nerkozastępcze	3
Loss	Leczenie nerkozastępcze > 4 tygodni			
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek > 3 miesięcy			

o $\geq 0,3$ mg/dl ($25 \mu\text{mol/l}$) lub wzrost stężenia kreatyniny o $\geq 50\%$ lub zmniejszenie diurezy $< 0,5$ ml/kg/h przez 6 godzin [2].

Acute Kidney Injury Network wyróżnia 3 stopnie ciężkości zespołu, natomiast usunięto z tej klasyfikacji kryteria rokownicze. Porównanie kryteriów RIFLE i AKIN przedstawiono w tabeli 1 [3].

Dotychczasowe kryteria rozpoznania AKI, oparte na stężeniu kreatyniny w surowicy i ocenie diurezy godzinowej, są stosunkowo proste, tanie, użyteczne i powszechnie stosowane. Okazało się jednak, że są niedoskonałe i niewystarczające, a w niektórych przypadkach wręcz zwodnicze. Dlatego też poszukuje się nowych wskaźników AKI zarówno w moczu, jak i w surowicy. Ich przeglądu dokonano w Forum Nefrologicznym 2/2010 [4]. Wydaje się, że w celu wczesnego wykrywania AKI przydatne jest oznaczanie w surowicy cystatyny C oraz w moczu: interleukiny 18 (IL-18, *interleukin 18*), cystatyny C, cząsteczki-1 uszkodzenia nerek (KIM-1, *kidney injury molecule 1*), lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL, *neutrophil-gelatinase associated lipocalin*) i transferazy glutationowej (GST, *glutathione-S-transferase*). Na obecnym etapie badań wymagają one jednak walidacji i oznaczeń w licznych populacjach pacjentów. Dlatego też obecny przegląd możliwości prewencji pierwotnej i wtórnej ostrego uszkodzenia nerek oparto na kryteriach diagnostycznych AKIN.

Ostre uszkodzenie nerek występuje stosunkowo często w ogólnej populacji chorych hospitalizowanych (ok. 5%). Zdecydowanie częściej dotyczy pacjentów na oddziałach intensywnej terapii (35%) [1], a prawie w 50% wiąże się z posocznicą [5]. Szczególnie częste występowanie AKI, nawet do 50%, obserwuje się u chorych po zabiegach kardiochirurgicznych [6].

Ostre uszkodzenie nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorobowości i śmiertelności. Śmiertelność w grupie chorych na oddziałach intensywnej terapii, u których doszło do tej choroby, dochodzi do 30%, śmiertelność wprost koreluje z ciężkością uszkodzenia nerek. Jest ona mniejsza wśród pacjentów z AKI 1. stopnia (1–5%) i rośnie w grupie chorych wymagających leczenia nerkozastępczego, to znaczy w 3. stopniu według AKIN (24–30%). Prawidłowa funkcja nerek powraca u około 70% pacjentów. U części chorych rozwija się przewlekła krańcowa niewydolność nerek [7].

Czynnikiem ryzyka rozwoju AKI są [8]:

- podeszły wiek;
- cukrzyca;
- przewlekła choroba nerek;
- sepsa;
- niewydolność krążenia;
- zabiegi operacyjne, w tym kardiochirurgiczne;
- stosowanie substancji nefrotoksycznych [środki kontrastowe, aminoglikozydy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i inne] oraz leki zaburzające hemodynamikę kłębuszka nerkowego [inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), leki blokujące receptor angiotensyny].

W grupie pacjentów w podeszłym wieku część czynników ryzyka jest niemodyfikowalna i głównie wiążą się one ze starzeniem nerki i zwiększoną współchorobowością. Inne są modyfikowalne i należą do nich: odwodnienie, toksyczność leków i środków kontrastowych, a także inne wymienione powyżej [9].

Ze względu na wspomniane powyżej ryzyko zwiększonej zachorowalności, śmiertelności lub progresji przewlekłej choroby nerek i konieczności przewlekłego leczenia nerkozastępczego, **u pacjentów z AKI należy stosować wszelkie metody prewencji pierwotnej i wtórnej tego zespołu chorobowego** [10]. Omówiono je w dostępnych publikacjach w języku polskim [8, 11].

»Ostre uszkodzenie nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorobowości i śmiertelności«

PREWENCJA PIERWOTNA

Tradycyjnie przyjmuje się, że prewencja pierwotna jest to postępowanie zmierzające do identyfikacji czynników ryzyka AKI oraz zapobieganie uszkodzeniu przed zastosowaniem znanych substancji nefrotoksycznych lub procedur związanych ze zwiększonym ryzykiem AKI.

W pierwszej kolejności należy podkreślić duże znaczenie zapobiegania AKI po zastosowaniu jodowych środków kontrastowych (ICI-AKI) [12].

Coraz powszechniejsze stosowanie tych środków w licznych badaniach diagnostycznych wiąże się ze zwiększoną współchorobowością, śmiertelnością i narastającymi kosztami leczenia. Dotyczy to w sposób szczególny ludzi w podeszłym wieku, chorych na cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek, szpiczaka mnogiego.

W celu redukcji ryzyka rozwoju nefropatii pokontraktowej zaleca się kilka prewencyjnych strategii:

1. Około proceduralne zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

W licznych próbach klinicznych porównywano wyniki prewencji nefropatii pokontraktowej z zastosowaniem 0,9% NaCl, 0,45% NaCl, dwuwęglanów. Ostatecznie uważa się, że **nawodnienie pacjenta 0,9% NaCl, z szybkością wlewu 1 ml/kg/h, 12 godzin przed badaniem z użyciem środków kontrastowych i po jego wykonaniu, jest najlepiej udokumentowanym postępowaniem zapobiegającym wystąpieniu AKI w grupach zwiększonego ryzyka** [13]. Dwuwęglan sodu może mieć korzystniejsze działanie jedynie u pacjentów poddanych koronarografii lub u chorych z przewlekłą chorobą nerek [14].

Należy jednak pamiętać, że czas i stopień nawodnienia (szybkość wlewu 0,9% NaCl) musi być uwarunkowany stanem wydolności serca. Forsowna diureza z użyciem mannitolu i furosemidu jest niewskazana, ponieważ zwiększa nefrotoksyczność.

2. Zaprzestanie podawania środków nefrotoksycznych przed podaniem jodowych środków kontrastowych.

U wszystkich pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym (GFR, *glomerular filtration rate*) < 60 ml/min/1,73 m² powinno się zaprzestać stosowania leków o działaniu nefrotoksycznym co najmniej 24 godziny przed podaniem środka kontrastowego.

Zalecenie to ma rangę opinii, gdyż brakuje randomizowanych kontrolowanych badań dotyczących tego zagadnienia. Do leków nefrotoksycznych należą między innymi: NLPZ, inhibitory COX-2, dypirydamol, diuretyki, aminoglikozydy, wankomycyna, amfoterycyna, metformina.

Kontrowersyjne są dane dotyczące wstrzymania inhibitorów ACE i leków blokujących receptor angiotensyny II [12]. **Nie należy wstrzymywać podawania statyn, ponieważ uważa się, że dzięki plejotropowemu działaniu mogą one zmniejszać uszkodzenie pokontrastowe nerek.**

3. Dodatkowa farmakoterapia.

W dotychczasowych próbach klinicznych nie wykazano korzystnego ochronnego wpływu licznych leków na ICI-AKI (dopaminy, peptydu natriuretycznego, antagonistów wapnia, nieselektywnych leków blokujących receptor dla endoteliny, fenoldopamu). Nie osiągnięto konsensusu odnośnie stosowania N-acetylocysteiny. **Większość jednak badaczy uważa, że lek ten podany około proceduralnie redukuje ryzyko ICI-AKI.** Wyższe dawki N-acetylocysteiny (1200 mg 2 × dziennie, doustnie) mogą być skuteczniejsze niż standardowe [15]. Teofilina, aminofilina, kwas askorbinowy nie znalazły zastosowania w prewencji ICI-AKI [12].

4. Selektywne podawanie hiperosmolarnych (HO-ICM), niskosmolarnych (LO-ICM) i izosmolarnych (IS-ICM) środków kontrastowych.

Zaleca się podawanie mniej toksycznych LO-ICM lub IO-ICM pacjentom ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ICI-AKI [16]. Dawka środka kontrastowego musi być zminimalizowana do niezbędnej. Wskaźnik — objętość kontrastu/klirens kreatyniny > 3,7 — jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ICI-AKI. **Zaleca się dawkę kontrastu według następującej formuły:**

$5 \text{ ml/kg (max 300 ml) } \frac{\text{środku kontrastowego}}{\text{Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$

Krótkie czasowe odstępy między badaniami z użyciem środków kontrastowych zwiększają ryzyko wystąpienia ICI-AKI.

5. Profilaktyczna terapia pozaustrojowa.

Jedynie *high-flux* dializa i ciągła żylna hemofiltracja mogą usunąć część kontrastu użytego w badaniu diagnostycznym i zmniejszyć ryzyko pogorszenia funkcji przewlekle uszkodzonych nerek [17].

Prewencja i leczenie ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym

Ostre uszkodzenie nerek jest niezależnym wskaźnikiem śmiertelności po zabiegach kardiochirurgicznych. Jest to powikłanie często występujące w tej grupie pacjentów. Działania profilaktyczne zmierzają do usunięcia głównych przyczyn AKI:

- hypoperfuzji;
- stanu zapalnego wywołanego pozaustrojowym krążeniem krwi (CPB, *cardiopulmonary bypass*);
- niepulsacyjnego przepływu krwi powodującego kurcz tętnic i niedokrwienne uszkodzenie nerek [18].

Przegląd piśmiennictwa dokonany przez Parka i wsp. [6] oraz Lameire'a i wsp. [10] wskazują, że **czynnikami wazodylatacyjnymi związanymi z redukcją AKI są: fenoldopam (0,03–0,1 µg/kg/min, podawany między 2. i 72. godziną po zabiegu) i inhibitory ACE (kaptopril p.o. 2 × 100 mg przez 2 dni)**. Fenoldopam jest wysoko selektywnym agonistą receptora typu 1 dla dopaminy, preferencyjnie rozszerzając łożysko naczyniowe nerek. Powoduje on poprawę perfuzji nerek w sposób korzystniejszy niż dopamina. Inne leki rozkurczające tętnice nie mają ochronnego działania (diltiazem, prostacyklina, teofilina).

Dowody świadczące o nerkoprotekcyjnym wpływie peptydów natriuretycznych pozostają kontrowersyjne [przedionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*), urodilatyna, peptyd natriuretyczny B (BNP, *brain natriuretic peptide*)].

Początkowo donoszono o korzystnym wpływie rekombinowanego peptydu natriuretycznego B — *neseritide* — na funkcję nerek u pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym. Chorzy leczeni *neseritide* znacznie rzadziej wymagali dializy w okresie 21 dni po zabiegu (OR 0,35; $p = 0,024$) [19].

W prospektywnym, randomizowanym badaniu (*Neseritide Study*), porównującym ciągły wlew 0,01–0,03 µg/kg/min *neseritide* v. placebo, nie potwierdzono tych obserwacji (6,6% v. 6,1%; $p = 0,914$, odpowiednio konieczność zastosowania dializy lub zgon w ciągu 21 dni) [20]. Wykazano jednak, że profilaktyczne stosowanie *neseritide* wiązało się z redukcją występowania AKI definiowanego według AKIN bezpośrednio w okresie pooperacyjnym (*neseritide* 6,6% v. placebo 28,5%; $p = 0,004$) i niższym stężeniem kreatyniny w surowicy ($1,18 \pm 0,41$ v. $1,45 \pm 0,74$ mg/dl; $p = 0,028$).

W odległej analizie przeżycia pacjentów zakwalifikowanych do *Neseritide Study* ($20,8 \pm 10,4$ miesiąca) wykazano, że śmiertelność w grupie z AKI wynosiła 41,8%, a w grupie bez AKI 10,7% ($p = 0,002$). Potwierdza to wcześniejsze obserwacje, że AKI po zabiegach kardiochirurgicznych wiąże się ze wzrostem śmiertelności [21]. Niestety, różnice w odległym przeżyciu w zależności od zastosowania *neseritide* nie były znamienne ($16,8 \pm 4$ v. $18,5 \pm 2,3$ miesiąca; $p = 0,729$).

W *Neseritide Study* wykazano więc, że nefroprotektoryjne działanie *neseritide* w bezpośrednim okresie pooperacyjnym nie wiąże się z poprawą odległego przeżycia pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym.

W profilaktyce AKI u pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym stosowano wiele środków przeciwzapalnych: N-acetylocysteinę, glutation, kwas acetylosalicylowy, metyloprednizolon przed zabiegiem lub w jego trakcie. Żaden z tych środków nie zmniejszał AKI.

Stwierdzono, że zastosowanie technik operacyjnych bez użycia krążenia pozaustrojowego (*off-pump surgical technique*) i pulsacyjny przepływ krwi wiążą się z redukcją występowania AKI [6].

Podsumowując dotychczasowe doświadczenia w zakresie prewencji AKI, można stwierdzić, że są one efektywne, jeśli są stosowane przed zabiegiem kardiochirurgicznym i w jego trakcie. Zaleca się stosowanie fenyldopamu, *neseritide* i technik operacyjnych bez użycia pompy. Brakuje dowodów na temat korzyści ze stosowania dopaminy i N-acetylocysteiny.

PREWENCJA WTÓRNA OSTREGO USZKODZENIA NEREK

Prewencja wtórna ostrego uszkodzenia nerek to postępowanie po stwierdzeniu wczesnego uszkodzenia nerek (stopień 1 AKI wg AKIN). Odpowiada to spadkowi diurezy poniżej 0,5 ml/kg/h trwającej przez 6 godzin i/lub wzrostowi stężenia kreatyniny do 150–200% wartości wyjściowych lub wzrostowi stężenia kreatyniny o 0,3 mg/dl. Ostatnio podkreśla się szczególną przydatność oceny diurezy godzinowej i wydalania moczu w przedziałach 6-godzinnych u krytycznie chorych dla identyfikacji AKI [22].

Należy jednak zaznaczyć, że kryteria te oparte na oznaczonym, od ponad 60 lat, stężeniu kreatyniny w surowicy, odzwierciedlają funkcję filtracyjną nerek i są niespecyficzne oraz

►►Podsumowując doświadczenia w zakresie prewencji AKI, można stwierdzić, że są one efektywne, jeśli są stosowane przed zabiegiem kardiochirurgicznym i w jego trakcie. Zaleca się stosowanie fenyldopamu, *neseritide* i technik operacyjnych bez użycia pompy◄◄

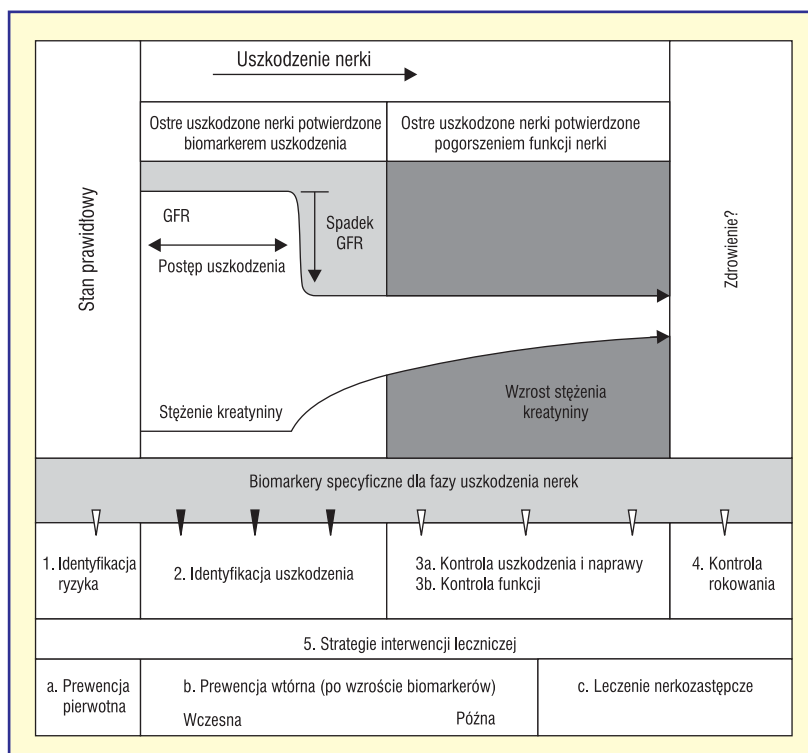
wykazują niską czułość. W związku z powyższym **nowoczesna prewencja wtórna wymaga biomarkerów koniecznych do wczesnej diagnozy i oceny odpowiedzi na właściwe leczenie oraz monitorowania uszkodzenia i naprawy** [23]. Nazywane są one fazowo specyficznymi biomarkerami stwierdzanymi w moczu lub w osoczu. Obecnie w licznych badaniach klinicznych dokonuje się ich walidacji. Zależność między poszczególnymi stadiami AKI a fazowo specyficznymi biomarkerami przedstawiono na rycinie 1.

Najczęściej oznacza się w moczu NGAL. Podwyższone stężenie NGAL stwierdzono u dzieci 2–6 godzin po zabiegu kardiochirurgicznym i po koronografii z użyciem jodowych środków kontrastowych. Stężenie NGAL w moczu koreluje ze stężeniem kreatyniny w surowicy. Inne biomarkery uszkodzenia nerek, będące przedmiotem badań klinicznych, to:

- białko wiążące kwasy tłuszczowe występujące w wątrobie (L-FABP, *liver-fatty acid-binding protein*);
- IL-18;
- aprotynina w moczu;
- kwas homowanilinowy;
- metaloproteinaza-9;
- N-acetyl-beta-D-glukozamidaza (NAG);
- KIM-1;
- gamma-glutamyl-transpeptydaza (GGTP) × fosfataza alkaliczna w moczu (> 46,3
- czuły i specyficzny wskaźnik AKI).

Niezależnie od stosowanych kryteriów rozpoznania AKI zasady prewencji tego zespołu są podobne. Zostały one ostatnio podane przez zespół ekspertów w dziedzinie intensywnej terapii [24]. Zalecenia te sklasyfikowano według systemu GRADE jako silne — 1 lub słabe — 2. Jakość (stopień) dowodów dla rekomendacji/zaleceń sklasyfikowano od wysokich (A) do niskich (C). Zalecenia te obejmują następujące zagadnienia:

1. Ekspansja objętości płynów ustroju
 - **Rekomenduje się uzupełnienie prawdziwego lub zakładanego niedoboru płynów ustrojowych (5% glukozy, krystaloidów, koloidów) (1C).**
 - Rekomenduje się unikanie podawania 10-procentowej hydroksyetylowanej skrobi (HES, *hydroksyl-ethyl starch*) (1B) i dekstranu w sepsie (2C). Mannitol może mieć potencjalne korzystne działanie w rhabdmiolizie.
 - Rekomenduje się profilaktyczne nawodnienie izotonicznymi krystaloidami u pacjentów z ryzykiem nefropatii kon-



Rycina 1. Biomarkery w poszczególnych okresach ostrego uszkodzenia nerek

trastowej (1B) i sugeruje się takie postępowanie przed podaniem niektórych leków (2C), na przykład amfoterycyny B, foskarnetu, cidofowiru, adefowiru, indawiru, acyklowiru, sulfadiazyny.

2. Diuretyki
 - **Rekomenduje się nieużywanie diuretyków pętlowych w celu prewencji AKI (1B).** Ich użycie może być uzasadnione jedynie w przewodnieniu zagrażającemu wystąpieniem obrzęku płuc.
3. Leki wazopresyjne i inotropowe
 - **Rekomenduje się utrzymywanie średniego ciśnienia tętniczego (MAP, mean arterial pressure) ≥ 60 –65 mm Hg (1C).** Bezwzględna hipotensję definiuje się również jako ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg. Docelowe ciśnienie tętnicze należy indywidualizować zależnie od występowania nadciśnienia tętniczego i tak zwanego ciśnienia wewnątrzbrzusznego.
 - **Hipotensja w przebiegu sepsy lub zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) wymaga podawania norepinefryny lub dopaminy łącznie z resuscytacją płynową (1C).** W mniej nasilonej hipotensji w przebiegu sepsy, wymagającej wstępnie 5–14 μ g epine-

►► Norepinefryna jest lekiem z wyboru w leczeniu wstrząsu septycznego. Bardzo istotnym elementem prewencji AKI jest unikanie wysokoosmolarnych środków kontrastowych i leków nefrotoksycznych ◀◀

- fryny, korzystne jest zastosowanie wazopresyny 0,01–0,03 j.m./ml.
- Nie powinno się stosować niskich dawek dopaminy w celu protekcji AKI (1A).
4. Leki wazodylatoryjne
- Sugeruje się użycie wazodylatorów w celu protekcji nerek, jeśli stan wolemiczny chorego jest prawidłowy i pacjent jest ściśle hemodynamicznie monitorowany (zabezpieczony przed hipotensją) (2C).
 - Sugeruje się profilaktyczne użycie fenoldopamu u chorych po zabiegach kardiochirurgicznych (2B), natomiast nie rekomenduje się jego stosowania w profilaktyce nefropatii kontrastowej (1A).
 - Sugeruje się użycie teofiliny w celu zminimalizowania ryzyka nefropatii kontrastowej u pacjentów, u których nawodnienie jest niemożliwe (2C).
 - Sugeruje się nieużywanie peptydów natriuretycznych w celu protekcji AKI u krytycznie chorych (2B), natomiast można ich używać podczas zabiegów kardiochirurgicznych.
5. Regulacja hormonalna i aktywowane białko C
- Nie rekomenduje się ścisłej kontroli glikemii u chorych przebywających na oddziale intensywnej terapii (1A). Sugeruje się utrzymanie „prawidłowej dla wieku” glikemii poprzez dożylny wlew insuliny (2C). **Średnia wartość glikemii 150–160 mg/dl zapewnia nie tylko niższą śmiertelność, ale również redukcję AKI.**
 - W celu prewencji AKI sugeruje się nieużywanie tyroksyny (2C), erytropoetyny (2C), aktywowanego białka C (2C) i steroidów (2C).
6. Interwencja metaboliczna
- Zaleca się stosowanie adekwatnego doustnego żywienia (2C).
 - Sugeruje się niestosowanie N-acetylocysteiny w prewencji nefropatii kontrastowej lub innej formy AKI u krytycznie chorych z powodu sprzecznych danych i możliwych ubocznych reakcji (2B).
 - Rekomenduje się nieużywanie selenu w protekcji AKI.

ZAPOBIEGANIE OSTREMU USZKODZENIU NEREK W SEPSIE

Ze względu na wysoką śmiertelność pacjentów z AKI w przebiegu sepsy, wynoszący 70%, postępowanie to nabiera szczególnego

znaczenia [25]. Należy pamiętać, że **AKI w przebiegu sepsy ma odmienną patofizjologię**. Ostatecznie wyniki badań wykazały, że ogólnoustrojowej wazodylatacji towarzyszy również wazodylatacja nerkowa. Dlatego w sepsie obserwuje się unikalną formę AKI nazywaną „hyperemic AKI” [26]. Ostatnio w badaniach z użyciem laserowego dopplerowskiego przepływomierza wykazano, że hiperkinetyczne krążenie dotyczy zarówno kory, jak i rdzenia nerkowego. Niezwykle ważne w rozwoju AKI w przebiegu sepsy są mechanizmy toksyczne i immunologiczne. Te ostatnie prowadzą bezpośrednio do śmierci komórek endotelium i komórek cewek proksymalnych w mechanizmie apoptozy.

Uwzględniając powyższe dane, tylko nieliczne **strategie prewencyjne** zostały dobrze udokumentowane. Należą do nich przede wszystkim: **unikanie hipotensji i odwodnienia, minimalizacja ekspozycji na działanie nefrotoksyn**.

Szybkie i agresywne nawodnienie chorego z użyciem 0,9% NaCl ma zasadnicze znaczenie w prewencji AKI. Ma to szczególne znaczenie przed wykonaniem badań z użyciem jodowych środków kontrastowych. Mimo braku dowodów świadczących o korzyściach ze stosowania N-acetylocysteiny, wiele ośrodków stosuje nadal ten lek w prewencji ICI-AKI. Nie ma również żadnych dowodów świadczących o przydatności diuretyków pętlowych w prewencji AKI [27]. Są one jednak często stosowane w oligurycznej postaci AKI w celu utrzymania diurezy.

Zalecenia dotyczące utrzymania perfuzji nerek opierają się raczej na opiniach ekspertów niż na dobrych dowodach pochodzących z randomizowanych badań. Wszyscy eksperci są zgodni, że należy utrzymać właściwe średnie ciśnienie tętnicze. Należy jednak pamiętać, że w przypadku zwiększonego ciśnienia wewnątrzbrzusznego perfuzja nerek jest obniżona i wówczas średnie ciśnienie tętnicze powinno być wyższe, a sytuacja kliniczna może wymagać przyspieszenia interwencji chirurgicznej.

Powinno się używać wazopresorów w celu poprawy ciśnienia perfuzji po poprzednim adekwatnym nawodnieniu chorego. Norepinefryna jest lekiem z wyboru w leczeniu wstrząsu septycznego. W ostatnich badaniach potwierdzono jej bezpieczeństwo stosowania i korzystny przepływ krwi w nerce [28].

Bardzo istotnym elementem prewencji AKI jest unikanie wysokoosmolarnych środków kontrastowych i leków nefrotoksycznych.

Mechanizmy nefrotoksyczności przedstawiono w tabeli 2.

Jeśli istnieje konieczność stosowania aminoglikozydów, należy stosować je w jednej dawce dobowej, co zmniejsza ich nefrotoksyczność, nie redukując działania przeciwbakteryjnego (zależność działania od stężenia, wydłużony efekt poantybiotyczny) [24, 29].

Wankomycyna jest szeroko stosowana w zakażeniach wywołanych metycylinoopornymi gronkowcami złocistymi. Jej stosowanie wymaga ścisłej kontroli stężenia antybiotyku we krwi (*through level* < 15 µg/ml).

Toksyczność amfoterycyny B można zmniejszyć, stosując lipidowe formy w stosunkowo niskich dawkach < 0,5 mg/kg/dobę, nie przekraczając dawki kumulacyjnej 600 mg.

ODMIENNOŚCI W DIAGNOSTYCE I PREWENCJI AKI U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

Stosowane obecnie kryteria RIFLE i AKIN w diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek opierają się na stężeniu kreatyniny w surowicy i/lub objętości wydalanego moczu. Tymczasem stężenie kreatyniny w surowicy przez wiele dni nie odzwierciedla spadku wielkości filtracji kłębuszkowej (ryc. 1). Ponadto, aby zaobserwować zmianę stężenia kreatyniny, trzeba znać wartość wyjściową, co nie jest często możliwe w praktyce klinicznej. Pacjenci w podeszłym wieku mają obniżoną masę mięśniową, co w sposób bezpośredni wpływa na produkcję kreatyniny i jej stężenia w surowicy [30]. Na stężenie kreatyniny w surowicy wpływa również stan nawodnienia. Tymczasem odwodnienie jest częstym stanem ludzi w podeszłym wieku. W związku z powyższym **stężenie kreatyniny u osób w podeszłym wieku jest niższe i nie odzwierciedla wczesnego okresu upośledzenia funkcji nerek i opóźnia rozpoznanie AKI i wdrożenie odpowiedniego leczenia.** Wobec braku ewaluacji nowoczesnych markerów ostrego uszkodzenia nerek u ludzi w podeszłym wieku, **jedynym nowym biomarkerem uznanym w tej grupie pacjentów jest stężenie cystatyny C w osoczu.** Jej stężenie jest nie tylko markerem dysfunkcji nerek, ale również predyktorem zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych [31, 32].

W populacji ogólnej ludzi w podeszłym wieku AKI występuje częściej niż w grupach młodszych osób. Przyjmując kryteria RIFLE, ostre uszkodzenie nerek występuje u 181 na milion mieszkańców, a ostre uszkodzenie na-

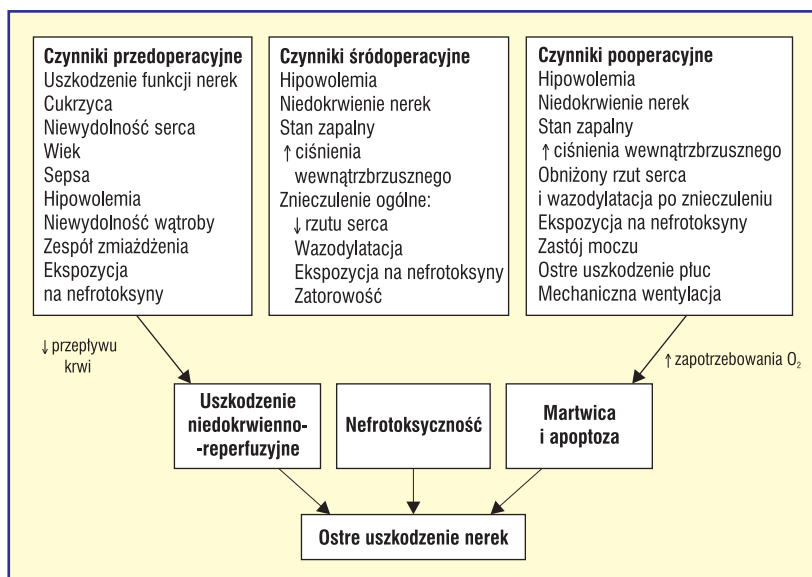
Tabela 2. Mechanizmy nefrotoksyczności leków

A. Bezpośrednia nefrotoksyczność
1. Uszkodzenie komórek nabłonka cewek nerkowych — ostra martwica cewek (np. aminoglikozydy) — nefroza osmotyczna (np. roztwory hipertoniczne, immunoglobuliny <i>i.v.</i>)
2. Śródmiąższowe zapalenie nerek — ostre alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek (np. penicyliny) — przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek (np. inhibitory kalcyneuryny) — martwica brodawek nerkowych (np. NLPZ)
3. Choroby kłębuszków nerkowych — kłębuszkowe zapalenie nerek (np. złoto, penicylamina) — zapalenie naczyń nerkowych (np. hydralazyna)
4. Uropatia obstrukcyjna — nefropatia związana z kryształami (np. acyklowir, indinawar)
B. Pośrednia nefrotoksyczność
1. Zaburzenia przepływu wewnątrznerkowego krwi (np. inhibitory ACE, NLPZ)

łożone na przewlekłą chorobę nerek u 336 na milion mieszkańców [33]. Ryzyko AKI wzrasta u pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn niż choroba nerek i wynosi ponad 10% u 80-latków.

Zasadniczym elementem prewencji AKI u osób w podeszłym wieku jest właściwe nawodnienie, unikanie leków nefrotoksycznych i środków kontrastowych. W dalszej kolejności należy unikać polipragmazji, co jest często trudne wobec występowania licznych chorób i dolegliwości. Należy rozsądnie stosować leki prowadzące do hipowolemii (diuretyki, leki przeczyszczające). Zwiększona podatność osób starszych na infekcje stanowi dodatkowe zagrożenie. Przebieg sepsy może być skąpoobjawowy. Rozwijająca się hipowolemia wymaga szybkiej i agresywnej resuscytacji płynowej i właściwej antybiotykoterapii. Jeśli jest konieczne wykonanie badań z użyciem środków kontrastowych, prewencja musi być stosowana zgodnie z przyjętymi zasadami [16].

W sposób szczególny pacjenci w podeszłym wieku są narażeni na uszkodzenie nerek w okresie okołoperacyjnym w wyniku działania czynników przedoperacyjnych, śródoperacyjnych i pooperacyjnych. Do najważniejszych z nich należą: współistniejące choroby (cukrzyca, niewydolność serca, niewydolność wątroby), długotrwałe stosowane leki (inhibitory ACE, NLPZ), zwiększone ciśnienie wewnątrzbrzuszne, wazodylatacja związana ze znieczuleniem — prowadząca do hipoperfuzji nerek, zakażenia i inne czynniki.



Rycina 2. Okołooperacyjne uszkodzenie nerek

Rycina 2 obrazuje wielorakość czynników mogących prowadzić do AKI. Ich eliminacja decyduje o właściwej prewencji AKI.

PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich lat przeprowadzono wiele prób klinicznych mających na celu ocenę odmiennych strategii prewencyjnych AKI w różnych grupach pacjentów. Wyniki tych badań z wielu powodów są często sprzeczne. Tylko nieliczne są badaniami randomizowanymi, inne mają charakter badań obserwacyjnych.

Mimo że od wprowadzenia klasyfikacji RIFLE upłynęło 5 lat, a klasyfikacji AKIN — 2 lata, w badaniach klinicznych stosuje się różne kryteria rozpoznawania AKI i oceny przebiegu tego zespołu. Dlatego też wyniki badań klinicznych są często nieporównywalne.

W związku z powyższym zalecenia prewencyjne i terapeutyczne często opierają się na metaanalizach lub opiniach ekspertów.

Ogólne zasady prewencji obejmują identyfikację licznych czynników ryzyka rozwoju AKI i unikanie lub ograniczenie stosowania nefrotoksyn. W dalszej kolejności należy udoskonalać sposoby rozpoznawania wczesnych okresów AKI.

W każdym przypadku ważna jest ocena stanu nawodnienia pacjenta i adekwatna terapia płynowa; są preferowane izotoniczne roztwory soli. Głównym postępowaniem jest utrzymanie adekwatnej perfuzji nerkowej z użyciem płynów i wazopresorów. W przypadku wstrząsu z wyboru stosuje się norepinefrynę.

W prewencji AKI stosowano liczne środki farmakologiczne: wazodylatatory, N-acetylocysteinę, statyny, witaminę C. Większość z nich testowano w zapobieganiu nefropatii pokontraktowej. Jedynie N-acetylocysteina w części prób klinicznych wykazywała nefroprotektoryjne działanie. Należy mieć nadzieję, że lepsze poznanie mechanizmów patogenetycznych AKI oraz zastosowanie specyficznej, wieloczynnikowej terapii we wczesnych okresach AKI, zmniejszy częstość występowania tego zespołu w grupie chorych hospitalizowanych.

STRESZCZENIE

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) jest zespołem chorobowym definiowanym jako nagły wzrost stężenia kreatyniny w surowicy lub spadek przesączania kłębuszkowego i/lub zmniejszenie diurezy. Występuje on często w następujących grupach hospitalizowanych pacjentów: poddanych zabiegom kardiochirurgicznym, procedurom diagnostycznym i terapeutycznym, w których używa się środków kontrastowych, w przebiegu sepsy i innych. Szczególnie często są narażeni na to powikłanie pacjenci w podeszłym wieku. Ostre uszkodzenie nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności okołozabiegowej i pogarsza odległe rokowanie. Ogólne zasady prewencji polegają na identyfikacji czynników ryzyka AKI i unikaniu lub minimalizowaniu czynników nefrotoksycznych. Niezwykle ważna jest również wczesna diagnoza zespołu, z zastosowaniem odpowiednich markerów, zanim dojdzie do spadku GFR.

Pierwotną prewencję stosuje się przed podaniem środków kontrastowych w grupach zwiększonego ryzyka (nawodnienie izotonicznym roztworem soli lub wodorowęglanami, N-acetylocysteina) oraz po ich podaniu podczas zabiegów kardiochirurgicznych (fenoldopam, *neseritide*, środki przeciwzapalne, techniki zabiegowe bez użycia pompy).

Prewencją wtórną określa się postępowanie po zdiagnozowaniu AKI. Grupa Robocza ds. Nefrologii w Stanach Krytycznych rekomenduje następujące postępowanie: resuscytację płynową, utrzymanie średniego ciśnienia tętniczego ≥ 60 –65 mm Hg, stosując norepinefrynę lub dopaminę, oraz sugeruje stosowanie wazodylatatorów w celu prewencji przepływu nerkowego, utrzymanie glikemii 150–160 mg% i adekwatne żywienie.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 4, 243–251

Słowa kluczowe: ostre uszkodzenie nerek, rozpoznanie, zapobieganie

- Ostermann M., Chang R.W. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 1837–1843.
- Mehkta R.L., Kellum J.A., Ahah S.V. i wsp. Acute Kidney Injury Network (AKIN). Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 2007; 11: R31.
- Endre Z.H., Pickering J.W. Outcome definitions in non-dialysis intervention and prevention trials in acute kidney injury (AKI). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 107–118.
- Lisowska-Myjak B. Laboratoryjne wskaźniki ostrego uszkodzenia nerek oznaczane w moczu i w surowicy. *Forum Nefrologiczne* 2010; 2: 71–81.
- Muchino S., Kellum J.A., Bellomo R. i wsp. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicentre study. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (Best Kidney Investigators). *JAMA* 2005; 294: 813–818.
- Park M., Coca S.G., Nigwekar S.U. i wsp. Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: A systemic review. *Am. J. Nephrol.* 2010; 31: 408–418.
- Coca S.G. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 266–272.
- Hryszko T., Myśliwiec M. Ostre uszkodzenie nerek. W: Myśliwiec M. (red.). *Wielka Interna Nefrologia*. Medical Tribune Polska 2009: 262.
- Chronopoulos A., Cruz D.N., Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6: 141–149.
- Lameire N., van Biesen W., Hoste E. i wsp. The prevention of acute kidney injury an in-depth narrative review. *NDT Plus* 2009; 2: 1–10.
- Zdrojewski Z., Myśliwiec M., Czekalski S. Rozpoznawanie i leczenie ostrej niewydolności nerek. W: Rutkowski B., Czekalski S. (red.). *Rozpoznawanie i leczenie chorób nerek*. TerMedia wydawnictwa medyczne, Poznań 2008: 194.
- Asim M. Prevention of iodinated contrast induced acute kidney injury (ICI-AKI) — what have we learnt so far? *Sandi J. Kidney Dis. Transplant.* 2009; 20: 753–765.
- Salomon R., Deray G. Consensus panel for ACI-AKI. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int.* 2006; 100: 551–553.
- Hoste E.A.J., De Waele J.J., Gevaert S.A. i wsp. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 747–758.
- Ozcan E.E., Guneri S., Akdeniz B. i wsp. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Ann. Heart J.* 2007; 154: 539–544.
- Thomsen H.S. How to avoid ACI-AKI: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (supl. 1): i18–22.
- Lee P.T., Chon K.J., Lin C.P. i wsp. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1015–1020.
- Abu-Omar J., Ratnatunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion* 2006; 21: 209–213.
- Beaver T.M., Winterstein A.G., Shuster J.J. i wsp. Effectiveness of neseritide on dialysis or all-cause mortality in patients undergoing cardiothoracic surgery. *Clin. Cardiol.* 2006; 29: 18–24.
- Ejaz A.A., Martin T.D., Johnson R.I. i wsp. Prophylactic neseritide does not prevent dialysis or all-cause mortality in patients undergoing high-risk cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 138: 959–964.
- Lingegowda V., Van Q.C., Shimada M. i wsp. Long-term outcome of patients treated with prophylactic neseritide for the prevention of acute kidney injury following cardiovascular surgery. *Clin. Cardiol.* 2010; 33: 217–221.
- Macedo E., Malhotra R., Laure-Del Grando R. i wsp. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 26: 1–7.
- Pickering J.W., Endre Z.H. Secondary prevention of acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit. Care* 2009; 15: 488–497.
- Joanidis M., Druml W., Forni L.G. i wsp. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the working group for nephrology, ESICM. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 302–411.
- Rajapakse S., Wijewickrama E.S. Non dialytic management of sepsis — induced acute kidney injury. *Sandi J. Kidney Dis. Transpl.* 2009; 20: 975–983.
- Langenberg C., Bellomo R., May C.N. Renal vascular resistance in sepsis. *Nephrol. Physiol.* 2006; 104: 1–11.
- Mechta R.L., Pagsual M.T., Soroco S. i wsp. Diuretics, mortality and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547–2543.
- Martin C., Viviani X., Leone M. i wsp. Effect of norepinephrine on the outcomes of septic shock. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 2758–2765.
- Hatala R., Dih T.T., Cook D.J. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: A systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24: 810–815.
- Lameire N., Hoste E. Reflection on the definition, classification and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr. Opin. Crit. Care* 2004; 10: 468–475.
- Fliser D., Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 79–83.
- Shlipak M. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly person. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2049–2060.
- Ali T. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population — based study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1292–1298.