

Nowości terapii nerkozastępczej – zalecenia i wytyczne

What's new in renal replacement therapy – recommendations and guidelines

Michał Myśliwiec, Alicja Rydzewska-Rosołowska

Streszczenie

Wzrastająca liczba pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zarówno w Polsce, jak i na świecie, zmusza lekarzy wielu specjalności do rozpoznawania i leczenia przewlekłej choroby nerek. W niniejszej pracy przedstawiono najnowsze definicje, zalecenia i wytyczne dotyczące przewlekłej choroby nerek, ostrej niewydolności nerek i leczenia nerkozastępczego w obu przypadkach.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, ostra niewydolność nerek, leczenie nerkozastępcze.

Abstract

The increasing number of patients with end-stage renal disease both in Poland and worldwide is forcing many physicians to diagnose and treat chronic kidney disease. This review summarizes the newest definitions, recommendations and guidelines both in chronic kidney disease and acute renal failure and most of all renal replacement therapy.

Key words: chronic kidney disease, acute renal failure, renal replacement therapy.

Wprowadzenie

Ciągle wzrasta liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), w tym leczonych nerkozastępczo (dializy i transplantacja nerki). Jest to spowodowane m.in. epidemią nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, a także starzeniem się społeczeństwa. Rosnące koszty dializoterapii stanowią istotne obciążenie budżetu. Jednocześnie wiadomo, że wczesne wykrycie PChN i właściwe leczenie mogą zapobiegać rozwojowi schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Dializoterapia wiąże się z wysoką śmiertelnością i chorobowością oraz niską jakością życia pacjentów. Według danych z 5 krajów europejskich, które obejmują blisko 60 tys. chorych dializowanych w latach 1980–1999, 2-letnie przeżycie wynosi 67%, 5-letnie 35%, a 10-letnie 11% [1]. Liczby te wskazują na konieczność optymalizacji opieki nad pacjentem leczonym nerkozastępczo, począwszy od lekarza rodzinnego, na którym spoczywa odpowiedzialność za wykrywanie przewlekłej choroby nerek, a skończywszy na opiece specjalistycznej. W związku z rosnącą liczbą prywatnych stacji dializ w Polsce (obecnie dializuje się w nich ok. 30% chorych) powinna wzrastać rola lekarza rodzinnego w podstawowej opiece ambulatoryjnej nad chorym dializowanym.

Przewlekła choroba nerek

Zgodnie z definicją obowiązującą od 2002 r., przewlekła choroba nerek to obecność przez ponad 3 mies. wykładników uszkodzenia nerek (z lub bez obniżenia filtracji kłębuszkowej, *glomerular filtration rate* – GFR) zarówno w badaniach laboratoryjnych (np. niewielka ilość albumin w moczu, tzw. mikroalbuminuria, czy nieprawidłowy osad moczu), jak i w badaniach obrazowych, lub też stwierdzenie utrzymującej się przez ponad 3 mies. filtracji kłębuszkowej < 60 ml/min/1,73 m², z lub bez obserwowania wykładników uszkodzenia nerek opisywanych powyżej. Definicja ta została opracowana przez *National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) [2] i zaakceptowana na całym świecie [3]. Pozwala ona wyróżnić 5 stadiów PChN (tab. 1.). W przeprowadzonym w 2004 r. w województwie pomorskim badaniu PolNef, 16% spośród blisko 2500 osób wykazywało cechy uszkodzenia nerek [4].

Od 3. stadium każdy pacjent powinien pozostawać pod kontrolą nefrologa, w związku z powyższym wymaga skierowania do poradni nefrologicznej.

Tab. 1. Stadia przewlekłej choroby nerek (PChN) i częstość ich występowania w Polsce [5]

Stadium PChN	Charakterystyka	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Liczba chorych w Polsce (mln)
1.	uszkodzenie nerek z prawidłowym lub ↑GFR (uszkodzenie nerek – albuminuria, białkomocz, krwinkomocz)*	≥90	1,27
2.	uszkodzenie nerek z niewielkim ↓GFR (utajona NN**)	60–89	1,16
3.	umiarkowany ↓GFR (wyrównana NN)	30–59	1,66
4.	znaczny ↓GFR (niewyrównana NN)	15–29	0,077
5.	schyłkowa niewydolność nerek (mocznicza)	<15 lub dializy	0,058

* w nawiasie podano określenia utrwalone w języku polskim

** niewydolność nerek

Aby określić stadium PChN, należy oszacować stopień filtracji kłębuszkowej, korzystając z dostępnych wzorów (Cockcrofta-Gaulta lub skróconej wersji wzoru MDRD – skrót od akronimu badania *Modification of Diet in Renal Diseases*). Polskie Towarzystwo Nefrologiczne zaleca skróconą wersję MDRD, z uwagi na prostotę tego wzoru i możliwość wyliczenia w oparciu o dane zawarte w PESEL-u. W praktyce lekarza rodzinnego przydatne są kalkulatory wyliczające GFR z obu wzorów; można w tym celu korzystać również z medycznych kalkulatorów dostępnych bezpłatnie w Internecie (np. <http://www.nephron.com/mdrd/default.html>). Aby oszacować GFR, wystarczy znać jedynie stężenie kreatyniny w surowicy, płeć i wiek pacjenta, a w przypadku wzoru Cockcrofta-Gaulta także jego masę ciała (w przypadku pacjentów otyłych należy określić tzw. beztłuszczową masę ciała).

Wzór Cockcrofta-Gaulta:
$$\frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)}}{[\text{crea (mg/dl)}] \times 72}$$

x 0,85 (w przypadku kobiet)

wzór MDRD:
$$186,3 \times ((\text{crea}) \exp [-1,154]) \times (\text{wiek} \exp [-0,203])$$

x 0,742 (w przypadku kobiet)

Kwalifikacja do leczenia nerkozastępczego w PChN

Nie każdy pacjent z PChN wymaga dializ (większość pacjentów umiera we wcześniejszych stadiach choroby), u części jednak prawidłowe leczenie może zahamować postęp choroby. Istnieją tzw. bezwzględne wskazania kliniczne do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w przebiegu PChN. Należą do nich:

- mocznicowe zapalenie osierdzia,
- przewodnienie lub obrzęk płuc oporne na leczenie farmakologiczne,

- nadciśnienie tętnicze w przebiegu PChN odporne na leczenie farmakologiczne,
- encefalopatia lub neuropatia mocznicowa,
- mocznicowa skaza krwotoczna,
- uporczywe wymioty.

Ze względu na to, że w przypadku PChN powyższe wskazania są stanami zagrożenia życia, leczenie nerkozastępcze należy zazwyczaj rozpocząć wcześniej, mając na uwadze ogólne samopoczucie pacjenta (brak apetytu, nudności, świąd itp.). Według zaleceń K/DOQI, przy braku wskazań klinicznych, dializy należy rozpocząć przy oszacowanym GFR <15 ml/min/1,73 m² w przypadku chorych na cukrzycę i <10 ml/min/1,73 m² u pozostałych pacjentów [6]. Zazwyczaj odpowiada to stężeniu kreatyniny >10 mg/dl i stężeniu mocznika powyżej 200 mg/dl. Zalecenia europejskie (*European Best Practice Guidelines – EBPG*) zalecają dializoterapię, zanim oszacowany GFR osiągnie 5 ml/min/1,73 m², do rozważenia przy GFR 8–10 ml/min/1,73 m² [7]. Drugim kryterium rozpoczynania terapii nerkozastępczej jest stan odżywienia pacjenta, oceniany na podstawie stężenia albumin i kreatyniny w surowicy krwi. Paradoksalnie, niskie stężenie kreatyniny może świadczyć o większym zaawansowaniu choroby nerek i związanym z tym wyniszczeniem pacjenta. Wraz z postępem PChN pacjenci spontanicznie zmniejszają spożycie białka, co także powoduje wyniszczenie [8]. Wcześniejsze rozpoczęcie dializoterapii pozwala choremu na nieco bardziej liberalną dietę, a przynajmniej zwiększenie ilości spożywanego białka. W 4. stadium PChN pacjent powinien zapoznać się z dostępnymi metodami leczenia nerkozastępczego. Jeżeli zdecyduje się na hemodializy, przy GFR <25 ml/min/1,73 m² lub przy kreatyninie >4 mg/dl albo w przeciągu roku od spodziewanego rozpoczęcia leczenia dializami należy wytworzyć dostęp naczyniowy, preferencyjnie przetokę tętniczo-żylną z własnych naczyń [9].

Z tego powodu chorzy z PChN powinni unikać potarzalnych wkłuc i pobierania krwi z kończyny górnej, na której zostanie wytworzona przetoka (najczęściej niedominująca).

Przeszczep wyprzedzający

Preferowaną metodą leczenia nerkozastępczego jest zabieg przeszczepienia nerki, najlepiej wyprzedzający (tzw. *preemptive transplantation*), czyli u chorego jeszcze niedializowanego, gdy GFR wynosi poniżej 20 ml/min/1,73 m². Może to być zarówno przeszczep od osoby spokrewnionej, jak i ze zwłok. Zabieg ten pozwala chorym na uniknięcie dializoterapii. W badaniach obejmujących 40 tys. pacjentów przeszczepionych, osoby z przeszczepem wyprzedzającym cechowało o 25% mniejsze ryzyko utraty funkcji przeszczepu i o 16% mniejsze ryzyko zgonu [10]. Strategia ta jest godna polecenia przede wszystkim w przypadku młodych, aktywnych osób. Przeszczepienie nerki również z ekonomicznego punktu widzenia okazuje się korzystniejsze niż dializoterapia.

Hemodializa domowa/nocna

Obecnie w Polsce nie istnieje refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia program obejmujący hemodializy domowe. Pacjenci z takimi hemodializami stanowią różny odsetek chorych dializowanych – od 13,7% w Nowej Zelandii do 0,2% w Stanach Zjednoczonych. Obecnie wiele ośrodków, głównie w Ameryce Północnej, rozwija program dializ domowych, gdyż nie zmuszają one chorych do przyjazdu do ośrodka dializ 3 razy w tygodniu, co jest uciążliwe, zwłaszcza dla inwalidów narządu ruchu.

Metoda ta ma wiele zalet. Przede wszystkim wiąże się ze znacznie wyższą jakością życia pacjenta dializowanego. Dodatkowy argument to większa adekwatność dializy (mogą to być dializy codzienne, najczęściej całonocne – czego nie będzie w stanie zapewnić pacjentowi żadna stacja dializ, gdzie zabiegi przeprowadza się zazwyczaj 3 razy w tyg. po 4 godz.), mniejsze zużycie leków przeciwnadciśnieniowych, kontrola hiperfosfatemii i zmniejszone zapotrzebowanie na erytropoetynę. To wszystko powoduje, iż pacjentów dializowanych w domu dotyczy zmniejszone ryzyko zgonu, nawet po skorygowaniu o wiek i choroby dodatkowe. Dializy domowe są też znacznie tańsze z uwagi na ograniczenie pracy personelu medycznego i liczby obserwowanych powikłań.

W celu przygotowania pacjenta przeprowadza się ok. 3-miesięczne szkolenie. Pacjenci wkłuwają się do przetoki samodzielnie w wyznaczonych miejscach. Aparaty używane w domu oczyszczają wodę

metodą odwróconej osmozy i są coraz mniejsze – nie jest więc wymagane specjalne ujęcie wody lub warunki lokalowe. Parametry każdego zabiegu monitoruje się w ośrodku macierzystym, gdzie dodatkowo istnieje całodobowa infolinia, do której pacjent lub ktoś z rodziny może zadzwonić w razie wystąpienia problemów [11, 12].

Ostra niewydolność nerek (ONN)

Akceptowaną obecnie definicją ONN jest nagłe upośledzenie czynności nerek, przede wszystkim filtracji kłębuszkowej, ze wzrostem stężenia kreatyniny w osoczu krwi o 25–50% wartości wyjściowej lub o >0,5 mg/dl (przy wartości wyjściowej poniżej 2,5 mg/dl), któremu może towarzyszyć zmniejszenie objętości wydalanego moczu [13]. Grupa ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) przyjęła w 2004 r. tzw. kryteria RIFLE [14], oceniające i klasyfikujące stopień nasilenia ONN, obecnie wprowadzane na całym świecie. Mają one ułatwić diagnostykę, leczenie i prognozowanie w przebiegu ONN. Oceniają, w sposób mnemotechniczny, R – ryzyko (*risk*), I – uszkodzenie (*injury*), F – niewydolność (*failure*), L – utratę (*loss*), i E – schyłkową niewydolność nerek (*end-stage renal disease*) na podstawie filtracji kłębuszkowej oraz/lub diurezy godzinowej.

Wskazania do leczenia nerkozastępczego w ONN

Nie istnieją ściśle kryteria dotyczące rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w przebiegu ONN. W kilku badaniach udowodniono zwiększone przeżycie pacjentów, u których stężenie mocznika utrzymywano poniżej 200 mg/dl [15, 16]. Pozostałe wskazania do dializoterapii, to przewodnienie odporne na leczenie farmakologiczne, hiperkaliemia (>6,5 mmol/l), kwasica metaboliczna (pH <7,1), objawy mocznicy, jak zapalenie osierdzia, neuropatia lub zaburzenia psychiczne, ciężkie dysnatremie (Na >155 mmol/l lub <120 mmol/l), hipertermia i zatrucie substancją usuwaną w procesie dializy.

Nie ma również jednolitych wytycznych co do dawki dializy w przebiegu ONN. Do niedawna uważano, iż techniki ciągłe są korzystniejsze niż przerywana hemodializa. Kilka badań przeprowadzonych w ostatnich latach [17, 18] oraz ich metaanaliza [19] nie wykazały jednak przewagi żadnej z tych metod. Przyjmuje się, iż techniki ciągłe są wskazane w przypadku obrzęku mózgu, rozległych oparzeń lub niewydolności wątroby, natomiast dializy przerywane preferuje się w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia.

Tab. 2. Kryteria RIFLE w przebiegu ONN

	GFR	Diureza
R – ryzyko	1,5-krotny wzrost stężenia kreatyniny	<0,5 ml/kg/godz. przez 6 godz.
I – uszkodzenie	2-krotny wzrost stężenia kreatyniny	<0,5 ml/kg/godz. przez 12 godz.
F – niewydolność	3-krotny wzrost stężenia kreatyniny lub kreatynina wynosząca 4 mg/dl, gdy wzrost o co najmniej 0,5 mg/dl	<0,3 ml/kg/godz. przez 24 godz. lub anuria przez 12 godz.
L – utrata	niewydolność nerek utrzymująca się przez co najmniej 4 tyg.	
E – schyłkowa niewydolność nerek	schyłkowa niewydolność nerek od co najmniej 3 mies.	

Z uwagi na powyższe kwestie, obecnie rozwijają się tzw. techniki hybrydowe, do których należy tzw. wolna, nisko efektywna codzienna hemodializa – *slow low-efficiency (daily) dialysis*, SLE (D) D. Techniki te łączą zalety obu powyższych metod, eliminując większość ich wad. Od klasycznej hemodializy odróżnia je wydłużenie czasu zabiegu do 8–24 godz./dobę oraz zmniejszenie przepływu płynu dializacyjnego i krwi. Możliwe jest prowadzenie takiego zabiegu przy użyciu zmniejszonej dawki heparyny oraz zwykłych aparatów do hemodializy.

Techniki ciągłe

Metody ciągłej terapii nerkozastępczej (*continuous renal replacement therapy* – CRRT) z założenia są bardziej fizjologiczne. Zostały wprowadzone w latach 70. XX w. w celu leczenia chorych z ONN hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii. Należą do nich powolna ciągła żylna-żylna i tętniczo-żylna ultrafiltracja, ciągła tętniczo-żylna i żylna-żylna hemofiltracja oraz ciągła tętniczo-żylna i żylna-żylna hemodializa i hemodiafiltracja. Mają one zapewniać optymalne warunki hemodynamiczne, wywoływać mniej zaburzeń rytmu serca, pozwalać na lepszą kontrolę wolemii pacjenta oraz usuwać mediatory reakcji zapalnej. Ich główne wady, to konieczność *ciągłej* antykoagulacji, większy koszt i zwiększony nakład pracy personelu medycznego. Metody te są oczywiście ciągłe jedynie z założenia – w rzeczywistości czas zabiegu wynosi 16–22 godz./dobę, co spowodowane jest przerwami w pracy urządzenia, wymianą filtrów i pojemników z płynem itp. Ich wada to także długotrwałe unieruchomienie chorego.

Przyszłość leczenia nerkozastępczego

Rozwój hemodializy i hemofiltracji pozwolił na uratowanie życia wielu pacjentów z PChN lub ONN. Niestety, techniki te – w porównaniu z ludzką nerką – są ciągle niedoskonałe. Przede wszystkim

nie zastępują funkcji cewek nerkowych. Z tego powodu trwają badania nad *biosztuczną nerką*, która opiera się na technice ciągłej hemofiltracji oraz ma sztuczne cewki nerkowe, wytwarzane z komórek nabłonkowych cewek hodowanych na błonach dializatora. W 2004 r. opublikowano rezultaty badań fazy I/II wśród 10 pacjentów z ONN hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii. Wyniki były obiecujące – funkcje życiowe 9 pacjentów uległy poprawie, a urządzenie wykazywało dodatkowe działania, np. degradację glutationu lub konwersję 25-OH-D₃ do 1,25-(OH) 2-D₃ [20].

Prowadzone są również badania na zwierzętach nad organogenezą – *wytwarzaniem* nerki w organizmie chorego z komórek macierzystych [21, 22], które mogłyby być uzyskiwane podczas terapeutycznego klonowania (komórki pacjenta są stymulowane do różnicowania się w kierunku tkanki nerki) [23]. Postępowanie polega na uzyskaniu komórek macierzystych, stymulacji ich różnicowania się w kierunku tkanki nerki, a następnie implantacji tak uzyskanych komórek nefrogennych do organizmu pacjenta, gdzie nastąpiłoby unaczynienie i rozwój nerki [24]. Jest to oczywiście kwestia przyszłości, ale biorąc pod uwagę, iż pierwsza skuteczna hemodializa została przeprowadzona w 1946 r., przyszłości wielce prawdopodobnej.

Piśmiennictwo

1. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1120-9.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
3. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
4. Rutkowski B, Małyszko J, Stompór T i wsp. Epidemiologiczne, społeczne i farmakoekonomiczne znaczenie postępowania

- nefroprotekcijnego. W: Nefroprotekcja. Rutkowski B, Czekalski S, Myśliwiec M (eds). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006; 9-15.
5. Myśliwiec M, Małyszko J, Rutkowski B. Wczesne wykrywanie i leczenie przewlekłej choroby nerek. *Family Medicine & Primary Care Review* 2006; 8: 1014-8.
 6. Peritoneal Dialysis Adequacy Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl 1): S98-129.
 7. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 2 The initiation of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (suppl. 9): ix3-ix7.
 8. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S1-140.
 9. III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (suppl. 1): S137-181.
 10. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, et al. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358-64.
 11. Mackenzie P, Mactier RA. Home haemodialysis in the 1990s. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1944-8.
 12. Misra M, Twardowski ZJ. Daily home haemodialysis: issues and implications. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2494-6.
 13. Myśliwiec M. Ostra niewydolność nerek. W: *Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Med Prakt, Kraków* 2006; 1255-62.
 14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. 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: R204-12.
 15. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, et al. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1027-31.
 16. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 1999; 25: 805-13.
 17. John S, Griesbach D, Baumgartel M, et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 320-7.
 18. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60: 1154-63.
 19. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 875-85.
 20. Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH, et al. Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 66: 1578-88.
 21. Hammerman MR. Xenotransplantation of developing kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F601-6.
 22. Hammerman MR. Xenotransplantation of renal primordia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 11-6.
 23. Lanza RP, Chung HY, Yoo JJ, et al. Generation of histocompatible tissues using nuclear transplantation. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 689-96.
 24. Cascalho M, Ogle BM, Platt JL. Xenotransplantation and the future of renal replacement. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1106-12.

*prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec
dr med. Alicja Rydzewska-Rosołowska
Klinika Nefrologii i Transplantologii Akademii Medycznej
w Białymstoku
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec*