

# Hemoeliminační metody v léčbě sepse: současný stav

R. Sýkora, J. Chvojka, A. Kroužek, J. Raděj, T. Karvunidis, I. Novák, M. Matějovič

*Jednotka intenzivní péče I. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.*

**Souhrn:** Seps je hlavní příčinou úmrtí na nekoronárních jednotkách intenzivní péče. Základním patofyziologickým rysem je nekontrolovaná a deregulovaná systémová zánětlivá odpověď na infekci. Ta je zprostředkována širokým spektrem endogenních působků. Jejich vlivem vzniká dysfunkce řady orgánů vzdálených původnímu ložisku infekce. 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 hemoeliminačních metod jako podpůrné léčby sepse. Článek shrnuje současné poznatky týkající se využití hemoeliminačních metod v léčbě sepse, krátce diskutuje nové trendy a formuluje základní doporučení pro klinickou praxi.

**Klíčová slova:** seps – septický šok – hemofiltrace – vysokoobjemová hemofiltrace – hemoeliminační metody

## Hemopurification in sepsis: current view

**Summary:** Sepsis is the leading cause of mortality in non-coronary intensive care units. The uncontrolled and deregulated systemic inflammatory response to infection plays a central role in the pathophysiology of sepsis. This response is mediated by a broad spectrum of endogenous mediators leading to dysfunction in multiple organs remote from the primary infectious site. The failure of numerous clinical trials aimed at eliminating a single mediator stimulated the research to focus on non-selective removal of excessively produced mediators of sepsis. This “detoxification” forms the theoretical basis and biological rationale for the use of hemopurification therapies as an adjunctive treatment of sepsis. Our article reviews the current evidence of hemopurification methods in the supportive treatment of sepsis, briefly discusses new trends and summarizes the recommendations for clinical practice.

**Key words:** sepsis – septic shock – hemofiltration – high volume hemofiltration – hemopurification methods

## Úvod

Nejčastěji používanou hemoeliminační metodou na jednotkách intenzivní péče u nemocných v sepsi či septickém šoku se současným akutním poškozením ledvin (AKI – acute kidney injury) je kontinuální náhrada funkce ledvin (CRRT – continuous renal replacement therapy) hemofiltrací (CVVH – continuous veno-venous hemofiltration) nebo hemodiafiltrací (CVVHDF – continuous veno-venous hemodiafiltration) [1]. Nespornou předností těchto metod je 24hodinová efektivní a flexibilní kontrola metabolické homeostázy a nelimitované zajištění výživy. Použití mimotělních hemoeliminačních metod jako podpůrné terapie v léčbě sepse je v poslední době velmi diskutovaným a dosud neuzavřeným tématem [2,3]. Zatímco nízké dávky filtrace (20 ml/kg/hod) neovlivňují příznivě orgánovou dysfunkci a přežití kriticky nemocných v sepsi, intenzivnější hemofiltrací léčba pravděpodobně

zlepšuje prognózu kriticky nemocných s akutním selháním ledvin [4]. Podskupinová analýza zatím jediné randomizované klinické studie naznačila, že právě pacienti se sepsí a současným selháním ledvin by mohli mít prospěch z dalšího zvyšování dávky filtrace [4]. Koncept vysokoobjemové hemofiltrace (HVHF – high-volume hemofiltration) v léčbě sepse je podporován i dalšími klinickými [5–11] a experimentálními [12–16] studiemi, které poukazují na schopnost časně hemofiltrací příznivě ovlivnit především hemodynamickou nestabilitu a dávku vazopresorů. Kritické zhodnocení metodologické kvality těchto studií však neumožňuje formulování závazných klinických doporučení. Klinické studie jsou limitovány nekontrolovaným nebo retrospektivním designem a velmi nízkou velikostí sledovaného souboru nemocných. Podobně kvalita provedených experimentálních studií je nedostatečná jak z pohledu zvoleného modelu sepse,

tak z hlediska načasování a délky intervence [3]. Pro svůj pleiotropní potenciál však hemoeliminační metody zůstávají předmětem intenzivního klinického i experimentálního výzkumu a jsou vyvíjeny nové metody s předpokládanou vyšší detoxifikační kapacitou [17].

## Biologické mechanismy hemoeliminačních metod

Hemoeliminační metody mají kromě účinné kontroly metabolické homeostázy schopnost „detoxifikovat“ organismus eliminací mediátorů sepse, což tvoří základní biologické východisko a teoretický podklad pro využití CRRT jako podpůrné léčby sepse [18]. Pro efektivní odstranění mediátorů však v klinických studiích chybí přesvědčivé důkazy a stále jsou hledány nové hypotézy, které by vysvětlily příznivý vliv, pozorovaný v některých studiích [19]. Předpokládané imunomodulační mechanismy spočívají v ovlivnění dyna-

mické rovnováhy na úrovni intravaskulární i tkáňové inflamace [20]. Teorie vrcholových koncentrací (peak concentration hypothesis) předpokládá, že kontrola opakovaných nadměrných vzestupů (peaků) plazmatických koncentrací solubilních pro- i protizánětlivých mediátorů sepsy může dosáhnout regulace imunohomeostázy. Podle této hypotézy není nutné dosáhnout měřitelných poklesů plazmatických hladin cytokinů, relativní změny jsou podstatnější než absolutní a i malý pokles širokého spektra vzájemně propojených cytokinů může dle této teorie navodit významné změny v jejich rovnováze. Tento koncept by mohl vysvětlit příznivý vliv hemofiltrace na hemodynamickou stabilizaci pacientů v septickém šoku bez měřitelného snížení cirkulujících hladin cytokinů [21]. Jiná teorie vysvětluje biologické účinky hemoeliminačních metod kontinuálním odstraňováním mediátorů z krevního kompartmentu, který tak umožňuje redistribuci mediátorů zánětu z intersticia a tkání a zabraňuje progresivnímu poškození tkání [22]. Poslední hypotéza předpokládá zvýšení lymfatického toku v důsledku velkého obrátu tekutin používaného při vysokoobjemové hemofiltraci stejným mechanismem, jako bylo popsáno při infuzích velkého množství tekutin. Proud lymfy odnáší mediátory z tkání do krevního kompartmentu k dalšímu odstranění hemofiltrací [23]. Je nutné zdůraznit, že platnost ani jedné z těchto hypotéz nebyla dosud spolehlivě doložena.

Jinou otázkou je, jaké působky jsou hemoeliminační metody schopny skutečně odstranit. V současnosti používané membrány jsou sice schopny do určité míry eliminovat řadu ve vodě rozpustných, na proteiny nevázaných mediátorů (cytokiny – TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, PAF; vazogenní aminy, uremické toxiny, komplement, eikosanoidy, leukotrieny), není však známo, zda-li je úroveň jejich eliminace dostatečná, optimální či všeobecně žádoucí [24]. I když je odstranění působků o střední

molekulové hmotnosti ( $> 5\,000\text{ D}$ , např. cytokiny) intenzivnější u konvekce (filtrace) než u difuze (dialýza), kvantitativní analýzy ukázaly, že žádná ze současných CRRT metod nemá dostatečnou eliminační kapacitu, schopnou významně ovlivnit plazmatické hladiny cytokinů [4,16,25,26]. Důvodem je vysoký endogenní obrát těchto mediátorů a skutečnost, že hlavním mechanismem eliminace cytokinů současnými membránami není filtrace, ale jejich adsorpce na povrch kapilár. Proces adsorpce je však časově omezený a k plné saturaci adsorpční kapacity membrány dochází během několika hodin od zahájení CRRT [18]. Zásadní a v současnosti nezodpovězenou otázkou rovněž je, které mediátory by měly být odstraněny především, v jaké fázi onemocnění a v jaké míře. Slibným přístupem k hledání odpovědí na uvedené otázky je implementace metod molekulární biologie a imunologie do výzkumu hemoeliminačních metod.

### Faktory ovlivňující účinnost hemoeliminačních metod

Základními faktory, které mohou ovlivnit účinnost konvenčních způsobů CRRT, jsou dávka filtrace, časné zahájení CRRT a použití filtrů s vysokou propustností a adsorpcí [27–29]. Z těchto faktorů je zatím dávka filtrace nejvíce podložena důkazy založenými na prospektivních randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) s průnikem do současných nadnárodních doporučení [30].

### Dávka CRRT

Renální dávka filtrace, tj. 20 ml/kg/hod, která je považována za dostatečnou pro metabolickou kontrolu u AKI, neovlivnila příznivě orgánovou dysfunkci a přežití u septických pacientů [31]. Z těchto poznatků plyne i současné doporučení: CRRT jsou u sepsy indikovány pouze při současném AKI, tj. z důvodů podpory a náhrady funkce ledvin. Koncept adekvátnosti dávky RRT byl nadále zkoumán v RCT a přinesl významné informace:

1. Denní intermitentní dialýza zlepšila přežití a zotavení ledvinových funkcí ve srovnání s procedurou prováděnou 3krát týdně. V této studii mělo sepsi 36% pacientů a více než polovina byla interních [32].
2. Zvýšení dávky filtrace z 20 ml/kg/hod na 35 ml/kg/hod bylo spojeno s významným zlepšením přežití u kriticky nemocných s AKI. Zvýšení filtrace na 45 ml/kg/hod již nepřineslo další prospěch u všeobecné populace těchto nemocných. V podskupině septických pacientů (13%) byl však pozorován trend k dalšímu zlepšení přežití navýšením dávky filtrace na 45 ml/kg/hod [4].
3. CVVHDF s filtrací 1–2,5 l/hod a dialýzou 1–1,5 l/hod vedlo ke snížení úmrtnosti než samotná CVH o stejné velikosti filtrace u kriticky nemocných s AKI. 34% nemocných mělo sepsi jako příčinu AKI a 69% pacientů bylo interních [33].

Tyto závěry naznačují, že dávka eliminačních metod může ovlivnit přežití nemocných. Navíc uvedené studie obsahují i důležitou biologickou informaci: zlepšení přežití kriticky nemocných s AKI zvýšením dávky hemoeliminačních metod ukazuje, že odstranění toxických solubilních látek malé až střední molekulární hmotnosti je žádoucí u kriticky nemocných s multiorgánovým selháním spojeným s AKI. Zatím není známo, zda-li lze tyto výsledky jednoduše přenést na populaci pacientů se sepsí bez AKI a zda-li je tento účinek CRRT důsledkem odstranění čistě uremických toxinů či jiných „imunotoxinů“ nebo kombinací obou možností.

Výsledky studií zaměřených na zhodnocení dávky RRT však nejsou jednotné. Časná vysokoobjemová hemofiltrace (48 ml/kg/hod) neovlivnila 28denní přežití ve srovnání s konvenční dávkou (20 ml/kg/hod) [26]. Podobně recentní monocentrická studie Tolwaniho et al neprokázala na populaci 200 nemocných jednoznačný přínos vyšších dávek CVVHDF [34].

Metaanalýza všech uvedených 5 RCT přesto podporuje zvýšenou dávku RRT pro kriticky nemocné s AKI [35] a tomuto závěru odpovídá i současné doporučení expertů: pacienti na JIP s akutním selháním ledvin by měli být léčeni dávkou 35 ml/kg/hod hemofiltrace nebo ekvivalentní dávkou hemodiafiltrace či denní intermitentní dialýzy [35,36].

Je však zřejmé, že výsledky uvedených monocentrických studií a nízký počet hodnocených pacientů (1 097 v 5 RCT) limitují robustnost všeobecných závěrů pro klinickou praxi. Očekává se proto, že definitivní odpověď na otázku dávky přinesou dvě multicentrické RCT, americká ATN studie a australský projekt RENAL. První z nich, zcela nedávno uveřejněná ATN studie (Acute Renal Failure Trial Network), randomizovala 1 124 kriticky nemocných pacientů s AKI do skupiny léčené intenzivní nebo méně intenzivní náhradou funkce ledvin [37]. V obou skupinách byli pacienti léčeni buď klasickou intermitentní hemodialýzou (IHD), nebo CVVHDF či SLED za stavů hemodynamické nestability. Intenzivní léčba byla definována dávkou 35 ml/kg/hod v případě CVVHDF nebo 6 procedurami týdně v případě IHD či SLED. Méně intenzivní rameno pacientů bylo léčeno korespondující modalitou v dávce 20 ml/kg/hod (CVVHDF) nebo 3krát týdně (IHD, SLED). Výsledkem studie je, že intenzivnější formy RRT nesnižují mortalitu, nezlepšují zotavení funkce ledvin a nonrenální orgánovou dysfunkci. Závěry této studie jsou v určitém rozporu s dosavadními monocentrickými studiemi, které prokázaly lepší přežívání nemocných léčených denní IHD ve srovnání s procedurami prováděnými 3krát týdně [38] nebo léčených vyšší dávkou CVVH (35 ml/kg/hod vs 20 ml/kg/hod) [4]. Výsledky ATN studie rozhodně neznamenají, že dávka RRT není důležitá pro kriticky nemocné s AKI. Na rozdíl od Schifflovy studie bylo dosaženo vysoké účinnosti zejména intermitentních procedur i v méně intenzivní sku-

pině. Je však zřejmé, že klinický výsledek není zlepšen režimem denních IHD, pokud procedury prováděné 3krát týdně zajistí účinnost vyjádřenou indexem  $Kt/V_{urea}$  1,2–1,4 (vyjadřuje, jak účinně je organismus při hemodialýze očišťován od urey). V případě kontinuálních metod je přímé srovnání studií ztíženo různými modalitami (CVVH vs CVVHDF) a způsobem zapojení substitučního roztoku (postdiluční vs prediluční). Ve prospěch výsledku ATN studie však hovoří multicentrický charakter a velikost sledovaného souboru. Lze proto očekávat, že se závěry této studie promítnou do stávajících nadnárodních doporučení [30], zejména budou-li výsledky podpořeny recentně dokončenou studií RENAL, srovnávající vliv 25 a 40 ml/kg/hod CVVHDF na mortalitu nemocných s AKI.

### Vysokoobjemová hemofiltrace v sepsi

Neexistuje konsenzuální definice pro vysokoobjemovou hemofiltraci. Obvykle je za HVHF považována dávka filtrace vyšší než 50 ml/kg/hod, ve většině studií se pohybuje mezi 70 a 200 ml/kg/hod [3]. Alternativní formou HVHF je pulzní terapie, při které je na dobu 6–8 hod denně uplatněna filtrace o dávce 85 ml/kg/hod a v mezidobí je pokračováno standardní dávkou 35 ml/kg/hod [7,39]. Několik experimentálních studií demonstrovalo schopnost HVHF zlepšit hemodynamickou stabilitu či prodloužit dobu do úmrtí septických zvířat. Kritický rozbor těchto studií však ukazuje na řadu vážných metodologických nedostatků, které znemožňují jakýkoliv přenos těchto poznatků do klinické praxe. Mezi ty zásadní patří:

1. modely sepse neodpovídající požadavkům na klinicky relevantní modely. Převažují krátké, letální endotoxemie či bolusové bakteremie (61 % všech experimentů) s hypodynamickým hemodynamickým profilem;
2. neadekvátní načasování a délka intervence. V naprosté většině experimentů je hemoeliminační léčba zahájena současně s indukci endoto-

xemie či sepse nebo velmi krátce po ní (70 % všech experimentů). Medián délky léčby v dostupných experimentálních studiích je pouhých 4,5 hod.

Observační klinické studie zaměřené na septický šok rezistentní k podávání katecholaminů (hypo- i hyperdynamický, bez ohledu na funkci ledvin) prokázaly příznivý vliv časného zahájení HVHF na hemodynamickou stabilizaci (definováno poklesem potřeby vazopresorů) [5–9,40,41]. Uváděný pozitivní vliv na přežití vychází pouze ze srovnání s predikovanou mortalitou či historickou kontrolou, a nedovoluje tak učinit žádné závěry. Vliv na orgánovou dysfunkci či mortalitu nebyl dosud testován řádnými RCT studiemi. Rovněž nejsou definováni pacienti, kteří mohou z HVHF mít jednoznačný klinický prospěch. S jistou opatrností lze shrnout, že centra se zkušenostmi s HVHF mohou zvážit její indikaci u pacientů s refrakterním septickým šokem s cílem dosáhnout lepší hemodynamické kontroly a časového prostoru k uplatnění dalších léčebných opatření. Problematiku výhradně septických nemocných řeší probíhající evropská studie IVOIRE (High Volume in Intensive Care) zkoumající vliv dávky (35 vs 70 ml/kg/hod) a časování CRRT u pacientů se septickým šokem a různou tíží AKI dle kritérií RIFLE [42].

### Vysoce propustné hemofiltráty v sepsi

Při eliminaci mediátorů sepse hraje významnou úlohu nejen dávka ultrafiltrace, ale také samotný hemofiltr, resp. jeho plocha a velikost jednotlivých pórů. Obvyklá velikost póru hemofiltru (kolem 5 nm) propouští látky až do velikosti 30 kD. Kromě snahy o zvýšení adsorpčních schopností membrán jsou vyvíjeny tzv. „high cut off“ hemofiltráty s průměrnou velikostí póru 10 nm (large pore), umožňující propustnost látek až do 50 kD in vivo (100 kD in vitro). Povzbudivé výsledky malých studií ukazují na efektivnější odstraňování cytokinů, pozitivní

vliv na imunitní buňky a snížení katecholaminové podpory v sepsi a septickém šoku [43–47]. Z jednotlivých klinických studií zatím nelze učinit závěry pro praxi i s ohledem na možné nežádoucí účinky vyplývající z možného odstraňování léků a řady endogenních, biologicky prospěšných molekul [48]. Podobně jsou ve fázi prvních klinických zkoušek i metody zaměřené na odstraňování zejména cytokinů zvýšením adsorpční kapacity membrány [49].

### **Načasování zahájení hemoeliminačních metod v sepsi**

Otázka načasování hemoeliminačních metod nebyla dosud řádně zhodnocena prospektivními RCT [50]. Výsledky především retrospektivních analýz však naznačují, že časnější zahájení RRT je spojeno s lepším klinickým výsledkem [51]. Definice časného zahájení je však velmi vágní a mezi studiemi značně heterogenní. Většina studií navíc využívala ke stratifikaci zahájení RRT sérové koncentrace urey, která je z řady známých důvodů nevhodným markerem optimálního načasování RRT. Žádná ze studií rovněž nezkoumala tuto problematiku výhradně u subpopulace septických kriticky nemocných. Design takové studie vyžaduje především vývoj nových biomarkerů renálního selhání, které budou schopny včas identifikovat nemocné s perzistentní a těžkou formou selhání ledvin, tudíž vyžadující RRT [52].

### **Volba metody**

Zda-li je některá z dostupných metod náhrady funkce ledvin schopna lépe než ostatní ovlivnit klinický výsledek nemocných s akutním selháním ledvin, není v současnosti zřejmé. Tato problematika se týká především srovnání intermitentních a kontinuálních metod. Recentní systematické analýzy dospěly ke shodnému závěru: žádná z uvedených modalit (tj. intermitentní vs. kontinuální) nemůže být v současnosti upřednostněna ve vztahu k mortalitě či zotavení renálních funkcí [50,53]. Analýzy však uvádějí řadu metodo-

logických slabostí dostupných studií a vyzývají k provedení vysoce kvalitní srovnávací studie. Bez ohledu na výsledky těchto metaanalýz lze v klinické praxi zohlednit fyziologické výhody kontinuálních metod zejména za těchto stavů, pokud současně vyžadují náhradu funkce ledvin: významná hemodynamická nestabilita, akutní dekompenzace městnavého srdečního selhání, edém mozku, akutní respirační distress syndrom [54]. Novou hybridní formou náhrady funkce ledvin, která kombinuje výhody intermitentních a kontinuálních technik, je tzv. prodloužená nízkoučinná dialýza (SLED – sustained low-efficiency dialysis) [55]. Tato dialyzační metoda využívá přístrojů pro standardní IHD s nastavením nižších průtoků krve, dialyzátu a míry ultrafiltrace, ale po delší časovou periodu (obvykle 8–12 hod), čímž umožňuje pomalejší odstranění vody a solutů při zachování účinnosti. Absence studií srovnávající SLED s intermitentními či kontinuálními metodami zatím neumožňuje formulovat pro tuto jistě relevantní metodu klinické doporučení. Je nutné zdůraznit, že podobně jako v případě dávky RRT se závěry klinických studií týkají kriticky nemocných s akutním selháním ledvin, nikoliv pacientů s čistě septickým AKI. Jakákoliv extrapolace na tuto skupinu nemocných proto musí být vedena s náležitou opatrností.

### **Budoucnost hemoeliminačních metod**

Kromě konvenčních hemoeliminačních způsobů se objevují nové metody, zaměřené na podstatně efektivnější eliminaci zejména látek o střední a vyšší molekulové hmotnosti, tj. předpokládaných klíčových mediátorů sepsy a SIRS všeobecně. Patří mezi ně párová plazmafiltrace a adsorpce (CPFA – coupled plasmafiltration adsorption), která umožňuje separaci plazmy, jež následně prochází kolonou se syntetickou pryskyřicí s vysokou adsorpční kapacitou. Takto „detoxifikovaná“ plazma se vrací zpět do okruhu a plná krev je

v druhé fázi očišťována standardním hemofiltrem. Metoda tedy umožňuje kombinaci adsorpce s následnou konvekci [56]. Dalším způsobem zvyšujícím účinnost eliminace středně velkých molekul jsou vysocepropustné hemofiltry (např. polysulfonové membrány s in vitro cutoff 100 kD). Mezi nejvíce sofistikované systémy patří vývoj bioarteficiálních ledvin, které obsahují lidské buňky proximálních tubulů ve spojení s klasickým hemofiltrem. Tento systém umožňuje téměř kompletní náhradu funkce ledvin, včetně substituce metabolických, hormonálních a transportních procesů (metabolismus glutathionu, vitamínu D, amoniaku, transport elektrolytů a glukózy, regulace imunitní odpovědi) [57]. Dosavadní výsledky preklinických i klinických studií uvedených nových hemoeliminačních metod jsou povzbudivé, nicméně vyžadují další náročné prospektivní zhodnocení [58].

### **Závěr**

Je zřejmé, že léčba kriticky nemocných různými metodami náhrady funkce ledvin a především snaha o její další optimalizaci je stále předmětem intenzivního vědeckého i klinického zájmu. Zůstává mnoho nejasností, týkajících se především exaktního stanovení dávky RRT, jejího načasování, volby modalit, indikačního spektra a definování konkrétních biologických cílů. Izolovaná snaha o eliminaci potenciálních toxických mediátorů sepsy s využitím hemopurifikačních metod bez nutnosti podpory či náhrady funkce ledvin není indikována. Nové technologické postupy však mohou v budoucnosti tyto závěry změnit. Efektivní a flexibilní kontrola metabolické homeostázy při akutním selhání ledvin, kterou v současnosti používáme eliminační metody (tj. hemofiltrace, hemodiafiltrace, hemodialýza) umožňují, zůstává hlavním argumentem pro jejich využití v léčbě sepsy provázené akutním selháním ledvin. I když dávka hemoeliminace je bezpochyby důležitou proměnou, která nesmí být pod-



ceněna, závěry ATN studie usměrňují v literatuře často akcentovaný přínos vyšších dávek používaných metod náhrady funkce ledvin. Podobně diskuze nad volbou metody (kontinuálními vs. intermitentní) nemá jednoznačného vítěze a je zřejmé, že volba modality by měla být přizpůsobena klinické situaci a zkušenostem pracoviště.

### Hemoeliminační metody v léčbě seps: doporučení pro klinickou praxi 2008

1. Použití hemoeliminačních metod u seps či septického šoku bez současného AKI není indikováno a mělo by být omezeno pouze na randomizované kontrolované studie.
2. Kontinuální a intermitentní metody jsou rovnocenné, pokud je zajištěna dostatečná metabolická a hemodynamická kontrola. CRRT jsou fyziologicky výhodnější zejména v případě hemodynamické nestability.
3. Zvyšování dávky CRRT nad 35 ml/kg/hod nemá v současnosti opodstatnění.
4. Denní intermitentní dialýza není nutná, pokud procedury prováděné 3krát týdně zajistí dosažení hodnoty indexu  $Kt/V_{urea}$  1,2–1,4.
5. Výjimkou mohou být pacienti se septickým šokem refrakterním ke katecholaminům (hypo- i hyperdynamickým), kteří mohou mít hemodynamický prospěch z vysokoobjemové hemofiltrace (100 ml/kg/hod). Vliv na mortalitu však není ověřen.

### Poděkování

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

### Literatura

1. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1563–1570.
2. Honore PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 387–395.

3. Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Schultz MJ et al. Hemofiltration in seps and systemic inflammatory response syndrome: the role of dosing and timing. *J Crit Care* 2007; 22: 1–12.
4. 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: 26–30.
5. Cole L, Bellomo R, Journois D et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 978–986.
6. Honore PM, Jamez J, Wauthier M et al. 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: 3581–3587.
7. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care Med* 2005; 9: R294–R302.
8. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI et al. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 814–821.
9. Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J* 2004; 50: 102–109.
10. Piccinni P, Dan M, Barbacini S et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32: 80–86.
11. Cornejo R, Downey P, Castro R et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32: 713–722.
12. Grootendorst AF, van Bommel EF, van der HB et al. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med* 1992; 18: 235–240.
13. Ullrich R, Roeder G, Lorber C et al. Continuous venovenous hemofiltration improves arterial oxygenation in endotoxin-induced lung injury in pigs. *Anesthesiology* 2001; 95: 428–436.
14. Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1423–1430.
15. Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR et al. The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodyna-

mics and soluble mediators in canine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1429–1436.

16. Rogiers P, Zhang H, Smail N et al. Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms other than tumor necrosis factor- $\alpha$  attenuation during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 1848–1855.
17. Cruz D, Bellomo R, Kellum JA et al. The future of extracorporeal support. *Crit Care Med* 2008; 36: S243–S252.
18. Ronco C, Tetta C. Extracorporeal blood purification: more than diffusion and convection. Does this help? *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 662–667.
19. De Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 792–805.
20. Ronco C. The immunomodulatory effect of extracorporeal therapies in sepsis: a reconciliation of three theories. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 855–857.
21. Ronco C, Bonello M, Bordon V et al. Extracorporeal therapies in non-renal disease: treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif* 2004; 22: 164–174.
22. Honore PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level – the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 896–897.
23. Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 777–786.
24. Venkataraman R, Subramanian S, Kellum JA. Clinical review: extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Crit Care* 2003; 7: 139–145.
25. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 846–853.
26. Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Tjissen JG et al. 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: 2205–2211.
27. Lee PA, Weger GW, Pryor RW et al. Effects of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med* 1998; 26: 730–737.
28. Rogiers P, Zhang H, Pauwels D et al. Comparison of polyacrylonitrile (AN69) and polysulphone membrane during hemofiltration in canine endotoxic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 1219–1225.

29. Yekebas EF, Strate T, Zolmajd S et al. Impact of different modalities of continuous venovenous hemofiltration on sepsis-induced alterations in experimental pancreatitis. *Kidney Int* 2002; 62: 1806–1818.
30. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
31. Cole L, Bellomo R, Hart G et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100–106.
32. Schiff H. Daily haemodialysis for acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 589–592.
33. Saudan P, Niederberger M, De SS et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312–1317.
34. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1233–1238.
35. Zarbock A, Singbartl K, Kellum JA. Evidence-based renal replacement therapy for acute kidney injury. *Minerva Anestesiol* 2008 [Epub ahead of print].
36. Ronco C. Renal replacement therapy for acute kidney injury: let's follow the evidence. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 89–94.
37. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7–20.
38. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 46: 05–310.
39. Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock. *Semin Dial* 2006; 19: 69–74.
40. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 432–437.
41. Jiang HL, Xue WJ, Li DQ et al. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4815–4821.
42. Matson JR, Zydney RL, Honore PM. Impact of high volume haemofiltration in early septic shock with acute renal injury: A prospective randomized study. Presented at the 18th Annual Congress of ESICM Society. Berlin 2004.
43. Morgera S, Haase M, Rocktaschel J et al. Intermittent high-permeability hemofiltration modulates inflammatory response in septic patients with multiorgan failure. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: c75–c80.
44. Morgera S, Haase M, Kuss T et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 2099–2104.
45. 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: 444–453.
46. Mariano F, Fonsato V, Lanfranco G et al. Tailoring high-cut-off membranes and feasible application in sepsis-associated acute renal failure: in vitro studies. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1116–1126.
47. Delanaye P, Lambermont B, Dogne JM et al. Confirmation of high cytokine clearance by hemofiltration with a cellulose triacetate membrane with large pores: an in vivo study. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 944–948.
48. Haase M, Bellomo R, Morger S et al. High cut-off point membranes in septic acute renal failure: a systematic review. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 1031–1041.
49. Hirasawa H, Oda S, Matsuda K. Continuous hemodiafiltration with cytokine-adsorbing hemofilter in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 365–370.
50. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299: 793–805.
51. Palevsky PM. Dialysis modality and dosing strategy in acute renal failure. *Semin Dial* 2006; 19: 165–170.
52. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 876–880.
53. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36: 610–617.
54. Ronco C, Cruz D, Bellomo R. Continuous renal replacement in critical illness. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 309–319.
55. Tolwani AJ, Wheeler TS, Wille KM. Sustained low-efficiency dialysis. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 320–324.
56. Formica M, Inguaggiato P, Bainotti S et al. Coupled plasma filtration adsorption. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 405–410.
57. Saito A, Aung T, Sekiguchi K et al. Present status and perspective of the development of a bioartificial kidney for chronic renal failure patients. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 342–347.
58. Issa N, Messer J, Paganini EP. Renal assist device and treatment of sepsis-induced acute kidney injury in intensive care units. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 419–427.

doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.  
[www.fnplzen.cz](http://www.fnplzen.cz)  
 e-mail: [matejovic@fnplzen.cz](mailto:matejovic@fnplzen.cz)

Doručeno do redakce: 14. 5. 2008  
 Přijato pro recenzi: 26. 6. 2008