Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

Joanna Wolska

Wpływ rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej na śmiertelność i częstość występowania przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów leczonych w OIT

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Dariusz Onichimowski, prof. UWM

Promotor pomocniczy: dr n. med. Marcin Mieszkowski

Olsztyn 2023

Składam serdeczne podziękowania Promotorowi mojej pracy

dr hab. n. med. Dariuszowi Onichimowskiemu, prof. UWM

Pracę dedykuję mojej Mamie

Spis treści

Wykaz skrótów 6

1. Wstęp 8

1.1. Historia 8

1.2. Definicja AKI 9

1.3. Epidemiologia 11

1.4. Wskazania do stosowania terapii nerkozastępczej 12

1.5. Rodzaje technik nerkozastępczych 13

1.6. Rodzaje antykoagulacji stosowanej w trakcie terapii nerkozastępczej 17

1.6.1. Antykoagulacja ogólnoustrojowa 18

1.6.1.1. Heparyna niefrakcjonowana (UFH, unfractionated heparin) 18

1.6.1.2. Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH, low - molecular - weight - heparin) 19

1.6.1.3. Heparynoidy 19

1.6.1.4. Antagoniści trombiny 20

1.6.1.5. Inne substancje stosowane w ogólnoustrojowej antykoagulacji podczas terapii nerkozastępczej 20

1.6.2. Antykoagulacja regionalna 21

1.6.2.1. Antykoagulacja cytrynianowa 21

1.6.2.2. Antykoagulacja z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej oraz siarczanu protaminy 22

2. Założenia i cel pracy 23

3. Materiał i metody 26

3.1. Pacjenci 26

3.2. Metody 28

3.2.1. Kryteria kwalifikacji do badania 28

3.2.2. Kryteria wyłączenia z badania 28

3.3. Analiza danych 29

3.3.1. Terapia nerkozastępcza 29

3.3.2. Porównanie grup pacjentów, śmiertelność i zależność od dializ przewlekłych 30

4. Wyniki 33

4.1. Charakterystyka pacjentów 34

4.1.1. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem płci i wieku – cała badana grupa . 34

4.1.2. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem płci i wieku - podział na grupy IHD, HEP, CYTR 36

4.1.3. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem płci i wieku - pacjenci wypisani ze szpitala 38

4.2. Obciążenie chorobami towarzyszącymi i stan kliniczny.....40

4.2.1. Obciążenie chorobami towarzyszącymi i stan kliniczny - cała badana grupa..... 40

4.2.2. Obciążenie chorobami towarzyszącymi i stan kliniczny - podział na grupy IHD, HEP, CYTR..... 40

4.2.3. Obciążenie chorobami towarzyszącymi i stan kliniczny- pacjenci 41

wypisani ze szpitala..... 41

4.3. Ocena ciężkości stanu w oparciu o punktację w skali APACHE II 43

4.3.1. Ocena ciężkości stanu w oparciu o punktację w skali APACHE II – cała badana grupa..... 43

4.3.2. Ocena ciężkości stanu w oparciu o punktację w skali APACHE II – podział na grupy IHD, HEP, CYTR 44

4.3.3. Ocena ciężkości stanu w oparciu o punktację w skali APACHE II - pacjenci wypisani ze szpitala..... 48

4.4. Wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej.....50

4.4.1. Wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej - cała badana grupa..... 50

4.4.2. Wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej - podział na grupy IHD, HEP, CYTR..... 50

4.4.3. Wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej - pacjenci wypisani ze szpitala 52

4.5. Czas rozpoczęcia terapii nerkozastępczej i długość pobytu w OIT.....53

4.5.1. Czas rozpoczęcia terapii nerkozastępczej i długość pobytu w OIT - cała badana grupa..... 53

4.5.2. Czas włączenia terapii nerkozastępczej i długość pobytu w OIT - podział na grupy IHD, HEP, CYTR 54

4.5.3. Czas włączenia terapii nerkozastępczej oraz długość pobytu w OIT - pacjenci wypisani ze szpitala..... 56

4.6. Czas trwania obserwacji i śmiertelność.....58

4.6.1. Czas trwania obserwacji i śmiertelność – cała badana grupa..... 58

4.6.2. Czas trwania obserwacji i śmiertelność – podział na grupy IHD, HEP, CYTR.... 60

4.7. Regresja logistyczna dla wystąpienia zgonu w OIT.....64

4.8. Zależność od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala 67

4.9. Analiza krzywych przeżycia Kaplana-Meiera.....68

4.9.1. Analiza krzywych przeżycia Kaplana-Meiera w trzech badanych grupach – IHD, HEP, CYTR 68

4.9.2. Analiza krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych pacjentów z podziałem na trzy grupy – IHD, HEP, CYTR z uwzględnieniem wybranych parametrów 70

4.9.2.1. Płeć 70

4.9.2.2. Nadciśnienie tętnicze 71

4.9.2.3. Cukrzyca 73

4.9.2.4. Pacjenci poddawani interwencji chirurgicznej 75

4.9.2.5. Punktacja w skali APACHE II 77

4.9.2.6. Obrzęk płuc 80

4.9.2.7. Hiperkaliemia 82

4.9.2.8. Przewodnienie 84

4.9.2.9. Niewydolność wątroby 86

4.9.2.10. Kwasica 88

4.9.2.11. Oliguria 90

5. Dyskusja 93

6. Podsumowanie 109

7. Wnioski 111

8. Streszczenie 112

9. Abstract 114

Piśmiennictwo 116

Spis tabel 123

Spis rycin 127

Wykaz skrótów

ACT - activated clotting time; aktywowany czas krzepnięcia

AKI - acute kidney injury; ostre uszkodzenie nerek

AKIN - Acute Kidney Injury Network

APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

APTT - activated partial thromboplastin time; częściowej tromboplastyny po aktywacji

ARF - acute renal failure; ostra niewydolność nerek

AT III - antithrombin III; antytrombina III

CAVH - continuous arteriovenous hemofiltration; ciągła tętniczo-żylna hemofiltracja

CHIR - pacjent poddany interwencji chirurgicznej

CRRT - continuous renal replacement therapy; ciągła terapia nerkozastępcza

CVVH - continuous venovenous haemofiltration; ciągła żylno-żylna hemofiltracja

CVVHD - continuous venovenous haemodialysis; ciągła żylno-żylna hemodializa

CVVHDF - continuous venovenous haemodiafiltration; ciągła żylno-żylna hemodiafiltracja

CYTR - pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej

DM - diabetes mellitus; cukrzyca

EDD - extended daily dialysis; przedłużona codzienna dializa

FDA - Food and Drug Administration USA ; Agencja Żywności i Leków

GFR - glomerular filtration rate; wskaźnik filtracji kłębuszkowej

HEP - pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej

HIT - heparyn - induced thrombocytopenia; trombocytopenia indukowana heparyną

HV-CVVH - high volume continuous venovenous haemofiltration; wysokoobjętościowa ciągła żylno-żylna hemofiltracja

ICU - intensive care unit

IHD - intermittent haemodialysis; ostra dializa przerywana

ISPD - International Society of Peritoneal Dialysis

KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

LMWH - low - molecular - weight - heparin; heparyna drobnocząsteczkowa

LODS - Logistic Organ Dysfunction Score

MODS - Multiple Organ Dysfunction Score

NGAL - neutrophil gelatinase - associated lipocalin; lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów

NIR - najmniejszych istotnych różnic

NT -nadciśnienie tętnicze

OIT - oddział intensywnej terapii

ONN - ostra niewydolność nerek

OR - odds ratio; iloraz szans

PCHN - przewlekła choroba nerek

RIFLE - akronim R - risk: ryzyko; I - injury: uszkodzenie, F - failure: niewydolność, L - loss: utrata funkcji; ESRD - end stage renal disease: schyłkowa niewydolność nerek

SAPS - Simplified Acute Physiology Score

SLEDD - sustained low-efficiency daily dialysis; powolna niskoprzepływowa codzienna hemodializa

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

TISS - Therapeutic Intervention Scoring System

UFH - unfractionated heparin; heparyna niefrakcjonowana

WSS - Wojewódzki Szpital Specjalistyczny

1. Wstęp

1.1. Historia

Początki intensywnej terapii sięgają roku 1952, kiedy to setki ofiar cierpiały z powodu niewydolności oddechowej podczas wyniszczającej epidemii polio w Kopenhadze. Pacjenci tygodniami wymagali sztucznej wentylacji, prowadzonej wówczas ręcznie przez studentów medycyny i stomatologii. Za twórcę pierwszego oddziału intensywnej terapii uważa się anestezjologa Bjerna Ibsena, który to w roku 1953 zasugerował, że wentylacja dodatnimi ciśnieniami powinna być techniką z wyboru [1]. Od tamtego czasu intensywna terapia, która zajmuje się leczeniem pacjentów w stanie zagrożenia życia oraz wymaga zarówno leczenia przyczynowego jak i objawowego, rozwija się bardzo dynamicznie. Dokonuje się ogromny postęp techniczny równolegle ze znacznym poszerzeniem wiedzy medycznej. Początkowo intensywna terapia to jedynie leczenie chorób układu krążenia u pacjentów pooperacyjnych z zastosowaniem wsparcia oddechowego. Zastępowanie funkcji nerek nie było wtedy jeszcze możliwe. To rozwój technik nerkozastępczych, pozwalających na usuwanie z organizmu zbędnych produktów przemiany materii i nadmiaru wody oraz utrzymanie homeostazy organizmu, znacząco poszerzył możliwości terapeutyczne i pozwolił na poprawę rokowania u pacjentów w stanie krytycznym [2].

Historia stosowania technik nerkozastępczych sięga początku XX wieku. Dokładnie w roku 1913 trzej amerykańscy lekarze: Abel, Rowntree i Turner podjęli próbę konstrukcji „sztucznej nerki”. W 1914 roku na łamach The New York Times opisane zostało doświadczenie, które wykonali wspomniani uczeni, polegające na usunięciu salicylanów z krwioobiegu psa. Zastosowano wtedy antykoagulację hirudynową. Pierwszy zabieg oczyszczania krwi u człowieka przeprowadził natomiast niemiecki internista Georg Haas w 1924r., a z uwagi na jego czysto demonstracyjny charakter, trwał on zaledwie 15 minut [3, 4]. Pionierem pozaustrojowego oczyszczania krwi u człowieka przeprowadzonego w warunkach klinicznych był Johan Kolff, który wykonał pierwszy zabieg w Holandii podczas II Wojny Światowej w 1944r. Jednakże dopiero u szesnastego pacjenta zabieg ten okazał się skuteczny [5]. To wydarzenie zapoczątkowało intensywny rozwój technik nerkozastępczych. Pod koniec lat 60-tych XX wieku rozwinięto nowe syntetyczne polimery, z których zaczęto wykonywać membrany filtracyjne. Są to materiały wysoce przepuszczalne dla wody, jednak nie dla albumin. Zastąpiły one filtry celofanowe. W roku 1977 Peter Kramer dokonał pierwszej ciągłej tętniczo-żylnej

hemofiltracji (CAVH, continuous arteriovenous hemofiltration) poprzez kaniulację tętnicy udowej i wykorzystanie tętniczo-żylnego gradientu ciśnień jako siły napędowej stałego oczyszczania krwi [6]. Ciągła tętniczo-żylna hemofiltracja została zatwierdzona przez Agencję Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration USA) w roku 1982. Rok 1988 to pierwsze zastosowanie pompy w układzie pozaustrojowym przez Bernarda Canauda, co pozwoliło na zastosowanie hemofilatracji żylno-żylnej w metodach ciągłych. Dalsze prace nad udoskonaleniem technik nerkozastępczych i ich efektywności w oczyszczaniu krwi przyniosły modyfikację łączącą w sobie zalety konwekcji wykorzystywanej w trakcie hemofiltracji z transportem dyfuzyjnym w trakcie dializy. Tak powstały ciągła żylno-żylna hemodializa oraz hemodiafiltracja [7]. Ostatnie kilkanaście lat przyniosło szczególnie dynamiczne rozpowszechnienie zastosowania technik nerkozastępczych w oddziałach intensywnej terapii (OIT). Zaczynając od upowszechnienia dializ przerywanych realizowanych w stacjach dializ lub oddziałach nefrologicznych, poprzez rozwój technik ciągłych i wyposażenie OIT w sprzęt do ich realizacji. Dzięki temu znacząco rozszerzyła się pula pacjentów, u których terapię nerkozastępczą można zastosować. Pacjent niestabilny hemodynamicznie, w ciężkim wstrząsie, może być leczony z zastosowaniem ciągłych technik nerkozastępczych, co było utrudnione przy technikach przerywanych. Powoduje to, że dializoterapia włączana jest do leczenia na wcześniejszym etapie, niż miało to miejsce w przeszłości, zapewnia optymalny dobór techniki do stanu pacjenta, eliminuje także konieczność transportowania chorego poza oddział, zwiększając tym samym bezpieczeństwo stosowania.

1.2. Definicja AKI

Ostre uszkodzenie nerek po raz pierwszy zostało zdefiniowane przez Homera W. Smitha w 1951 roku. Od tamtej pory powstało wiele formuł omawiających to zagadnienie. W celu zwrócenia szczególnej uwagi na potrzebę wczesnego wykrywania zaburzeń funkcji nerek określenie „ostra niewydolność nerek” (ARF, acute renal failure) zostało zastąpione przez „ostre uszkodzenie nerek” (AKI, acute kidney injury). Od roku 2004 funkcjonują trzy definicje AKI: RIFLE, AKIN oraz klasyfikacja KDIGO, która jest najbardziej aktualna [8]. Wszystkie powyższe opierają się na stężeniu kreatyniny w surowicy oraz ilości wydalanego moczu. W roku 2004 zaproponowano klasyfikacje RIFLE, która zawiera odrębne wykładniki dla stężenia kreatyniny i objętości wydalanego moczu. Pacjent może spełniać kryteria tylko jednej ze zmiennych, bądź obu jednocześnie.

I tak R-risk, oznacza ryzyko, I-injury czyli uszkodzenia, F-failure: niewydolność, L-loss: utrata funkcji oraz ESRD-end stage renal disease: schyłkowa niewydolność nerek (Tabela 1) [9].

Tabela 1. Klasyfikacja RIFLE ostrego uszkodzenia nerek.

	Kryterium GFR	*Kryterium diurezy*
***R**ISK-ryzyko*	Wzrost stężenia kreatyniny (1,5 x) lub spadek GFR > 25%	Diureza < 0,5 ml/kg/h przez 6 godzin
***I**NJURY-uszkodzenie*	Wzrost stężenia kreatyniny (2x) lub spadek GFR > 50%	Diureza < 0,5 ml/kg/h przez 12 godzin
***F**AILURE-niewydolność*	Wzrost stężenia kreatyniny (3x) lub spadek GFR > 75% lub kreatynina ≥ 4mg/dl (przy nagłym wzroście o >0,5 mg/dl)	Diureza < 0,3 ml/kg/h przez 24 godziny lub anuria przez 12 godzin
***L**OSS -utrata funkcji*	Całkowita utrata funkcji nerek trwająca dłużej niż 4 tygodnie	
***E**SRD-schyłkowa niewydolność nerek*	Schyłkowa niewydolność nerek trwająca dłużej niż 3 miesiące	

Źródło: opracowanie własne

W roku 2007, z racji niedoskonałości istniejących dotąd definicji, w oparciu o stężenie kreatyniny w surowicy oraz objętość wydalanego moczu, wprowadzono kryteria Acute Kidney Injury Network, które dzielą AKI na trzy stopnie w zależności od stadium zaawansowania dysfunkcji narządu (Tabela 2) [10].

Tabela 2. Kryteria AKIN ostrego uszkodzenia nerek.

	Kryterium kreatyniny	*Kryterium diurezy*
I	Wzrost stężenia kreatyniny 1,5 x lub o ≥ 0,3 mg/dl	Diureza < 0,5 ml/kg/h przez 6 godzin
II	Wzrost stężenia kreatyniny 2x	Diureza < 0,5 ml/kg/h przez 12 godzin
III	Wzrost stężenia kreatyniny 3x lub kreatynina ≥ 4mg/dl (przy nagłym wzroście o >0,5 mg/dl)	Diureza < 0,3 ml/kg/h przez 24 godziny lub anuria przez 12 godzin

*Pacjenci, u których stosowana jest terapia nerkozastępcza spełniają kryteria stadium III niezależenie od tego, w którym stadium znajdowali się podczas rozpoczęcia terapii

Źródło: opracowanie własne

Rok 2012 przyniósł najnowsze wytyczne KDIGO uzupełniające dotychczasowe definicje AKI, które są obecnie obowiązujące.

KDIGO definiuje AKI, jeśli wystąpi którekolwiek z poniższych:

1. wzrost stężenia kreatyniny o ≥ 0,3 mg/dl w ciągu 48 godzin; lub

2. wzrost stężenia kreatyniny do wartości 1,5 x większej od wyjściowej, w ciągu 7 dni; lub

3. diureza < 0,5 ml/kg/h przez 6 godzin.

Według KDIGO ciężkość AKI określa się w trzech stopniach zaawansowania, które pokrywają się ze stopniami AKIN [11].

1.3. Epidemiologia

Ostre uszkodzenie nerek jest jednym z najczęściej występujących powikłań narządowych wśród krytycznie chorych pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Obecnie uważa się, że ponad 50% pacjentów OIT rozwija AKI w trakcie leczenia w oddziale. Jest to znacznie wyższy odsetek chorych, niż uważano w przeszłości [12].

Wystąpienie tej niewydolności narządowej związane jest z wydłużeniem czasu hospitalizacji, ryzykiem rozwinięcia przewlekłej choroby nerek (PCHN) oraz zwiększeniem śmiertelności [13]. Wewnątrzszpitalna śmiertelność wśród pacjentów wszystkich oddziałów z rozpoznaniem AKI wynosi około 60%. Spośród pacjentów z AKI, którzy zostają wypisani ze szpitala 13% jest zależnych od dializ przewlekłych [14]. Natomiast w grupie chorych z oddziałów intensywnej terapii, u których rozpoznano AKI, śmiertelność może sięgać nawet 80%, a od 5 do 15% pacjentów wymaga dializoterapii przewlekłej po wypisie ze szpitala [12, 15].

1.4. Wskazania do stosowania terapii nerkozastępczej

Wystąpienie AKI u pacjenta znacząco pogarsza rokowanie co do wyzdrowienia i przeżycia [16]. Wdrożenie terapii nerkozastępczej pozwala na zachowanie homeostazy organizmu i daje czas na regenerację funkcji nerek. Istnieje kilka podstawowych wskazań do zastosowania terapii nerkozastępczej. Są to: przewodnienie oporne na zastosowanie diuretyków, hiperkaliemia oporna na leczenie zachowawcze, kwasica metaboliczna oporna na leczenie zachowawcze, objawowa mocznica (z objawami takimi jak: encefalopatia, zapalenie osierdzia, krwawienie), zatrucia substancjami podlegającymi eliminacji podczas terapii nerkozastępczej (salicylany, lit, toksyczne alkohole), sepsa [17, 18, 19]. Nie wszystkie z tych wskazań są precyzyjne, pozostawiając miejsce do indywidualnej interpretacji u każdego pacjenta. Nie ma także jednoznacznych kryteriów laboratoryjnych co do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej oraz czasu jej wdrożenia. Wynika to z braku dostępnych narzędzi, które pozwoliłyby ocenić, czy i ewentualnie kiedy, poprawi się funkcja nerek. W sytuacji w której w codziennej praktyce klinicznej biomarkery rozpoczynającego się uszkodzenia nerek, takie jak np. cystatyna C lub lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów (NGAL), są mało dostępne, wczesne wdrożenie terapii nerkozastępczej może narażać pacjenta na niepotrzebną inwazyjną procedurę. Przy zastosowaniu wspomnianych wyżej biomarkerów u części pacjentów funkcja nerek mogłaby powrócić przy wdrożeniu jedynie leczenia zachowawczego [20, 21]. Chociaż kilka badań wskazuje, że wczesne zastosowanie terapii nerkozastępczej mogłoby mieć korzystny wpływ na redukcję śmiertelności krytycznie chorych, to dane są niewystarczające, aby stworzyć konkretne rekomendacje i oszacować optymalny czas wdrożenia terapii [22, 23]. Zalecenia KDIGO są następujące:

1. należy rozpocząć terapię nerkozastępczą w każdym wskazaniu stanowiącym zagrożenie życia,

2. w trakcie podejmowania decyzji o rozpoczęciu terapii nerkozastępczej należy przeanalizować przypadek każdego pacjenta indywidualnie, kierując się raczej trendem w badaniach laboratoryjnych, niż pojedynczym oznaczeniem stężenia mocznika lub kreatyniny,

3. należy zakończyć terapię nerkozastępczą jak tylko nie jest niezbędna [11].

1.5. Rodzaje technik nerkozastępczych

Nerki spełniają w organizmie wiele ról, w tym regulacyjną, biorąc udział m.in. w eliminacji zbędnych produktów przemian azotowych, nadmiaru wody, zapewniając utrzymanie równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Zaburzenie funkcjonowania nerek istotnie wpływa na zachwianie homeostazy organizmu. Zastosowanie terapii nerkozastępczej pozwala na zastąpienie funkcji wspomnianych narządów w części spełnianych przez nie zadań.

Wśród technik nerkozastępczych można wyróżnić zabiegi ciągłe i przerywane. Procedura w technice przerywanej trwa zwykle kilka godzin (najczęściej 3-5 godzin), wykonywana jest kilka razy w ciągu tygodnia, charakteryzuje się bardzo wysoką wydajnością, związaną z dużą prędkością przepływu krwi i płynu dializacyjnego. To ostatnie powoduje znaczące zmiany w osmolalności płynów ustrojowych, a w konsekwencji zaburza stabilność układu krążenia. Techniki ciągłe z kolei, z założenia prowadzone są przez całą dobę, z przerwami jedynie na wymianę układu, czy procedury diagnostyczne i terapeutyczne u pacjenta. Zabiegi te są mniej intensywne, ze znacznie wolniejszymi przepływami płynu dializacyjnego. Redukuje to niekorzystny wpływ na układ krążenia, przy jednocześnie zachowanej dobrej efektywności oczyszczania krwi [24].

Kolejnym podziałem jakiego można dokonać omawiając techniki nerkozastępcze jest wyróżnienie metod tętniczo-żylnych oraz żylno-żylnych. Cechą sposobu tętniczo-żylnego jest wykorzystanie naturalnego gradientu ciśnień powstającego między krwią tętniczą a żylną, dzięki czemu nie jest konieczna dostępność skomplikowanego sprzętu, jakim jest maszyna dializacyjna z pompą. Ten rodzaj techniki ma jednak wiele niekorzystnych aspektów. Intensywność zabiegu związana jest z wysokością ciśnienia tętniczego krwi pacjenta, które u chorego w OIT często jest zmienne. Ryzyko krwawienia tętniczego związanego z wprowadzonym cewnikiem, a także możliwość zaburzeń ukrwienia kończyny zaopatrywanej przez dane naczynie są kolejnymi czynnikami przemawiającymi przeciw stosowaniu tego rodzaju techniki. Jest to również metoda

wymagająca znacznej uwagi ze strony personelu medycznego z powodu ryzyka wystąpienia powikłań. Dołączenie pompy do układu pozaustrojowego pozwala na pobór krwi z systemu o niskim ciśnieniu i zastosowanie technik żylno-żylnych. Z racji wszystkich wspomnianych wyżej niekorzystnych czynników, a także dzięki znacznemu upowszechnieniu aparatów do żylno-żylnych technik nerkozastępczych, pozbawionych możliwych powikłań metod tętniczo-żylnych, obecnie te ostatnie mają charakter jedynie historyczny.

Biorąc pod uwagę zjawisko fizyczne jakie zachodzi podczas zabiegu, w technikach dializacyjnych można wyróżnić: hemodializę, hemofiltrację oraz połączenie obu metod - hemodiafiltrację.

Hemodializa oparta jest na zjawisku dyfuzji. Jej istotą jest przenikanie cząstek obecnych w roztworze przez błonę półprzepuszczalną na zasadzie różnicy stężeń pomiędzy dwiema stronami błony. Przenikanie substancji trwa do momentu wyrównania stężeń po obu stronach błony. To jakie cząsteczki przenikną, a jakie zostaną po tej samej stronie, zależy przede wszystkim od ich wielkości i rozmiarów porów w błonie półprzepuszczalnej. Tylko elementy mniejsze niż pory przemieszczą się. Dodatkowo w owym zjawisku znaczenie mają także to jaki ładunek ma substancja i błona, czy cząsteczka jest rozpuszczalna w wodzie i czy wiąże się z białkami. Z założenia hemodializa znajduje zastosowanie przy usuwaniu cząstek o małych rozmiarach, takich jak jony, a przede wszystkim mocznik i kreatynina. W trakcie ciągłej hemodializy stosowane są filtry umożliwiające eliminację substancji o nieco większych rozmiarach, takich jak składowe dopełniacza i inne mediatory stanu zapalnego, co w teorii może mieć wpływ na rozwój i przebieg reakcji zapalnej w organizmie. Przekładając opis techniki na praktykę, w hemofiltrze po dwóch stronach błony półprzepuszczalnej spotykają się krew pacjenta podlegająca oczyszczaniu i zawierająca zbędne produkty przemiany materii oraz płyn dializacyjny, który jest ich pozbawiony. Generuje to różnicę stężeń cząstek, które mają być usunięte z krwioobiegu i ich przenikanie do płynu dializacyjnego. Dodatkowo, w celu zwiększenia intensywności i wydajności zachodzącego procesu, przepływ obu płynów zachodzi w przeciwnych kierunkach, co znane jest jako efekt przeciwprądowy. Hemodializa może być wykorzystywana zarówno w technikach przerywanych jak i ciągłych, różny jest jednak rodzaj zastosowanego płynu dializacyjnego. W stacjach dializ, w trakcie zabiegu przerywanego, płyn dializacyjny powstaje ze specjalnie uzdatnionej wody wodociągowej, do której, aby posiadała odpowiedni skład jonowy, dodaje się elektrolity oraz płyn wodorowęglanowy. Podczas technik ciągłych stosuje się

gotowe płyny dializacyjne, ze znanym, ściśle określonym składem. Przepływy krwi podczas obu rodzajów technik są porównywalne, różni się natomiast znacząco przepływy dializatu, który w trakcie zabiegu przerywanego jest wielokrotnie większy.

Hemofiltracja wykorzystuje zjawisko konwekcji, pozwalając na usuwanie z krwioobiegu substancji o średniej masie cząsteczkowej, czyli m. in. cytokin. W tym przypadku przez błonę półprzepuszczalną przenika substancja rozpuszczona wraz z rozpuszczalnikiem, czyli wodą, a jest to możliwe dzięki istnieniu gradientu, tym razem, ciśnienia hydrostatycznego. Usuwane są w ten sposób zbędne produkty przemiany materii, ale jednocześnie woda i elektrolity, które muszą zostać uzupełnione. Uzupełnienie to realizowane jest przez podaż gotowego płynu substytucyjnego, którego objętość wyznaczana jest w zależności od bilansu płynowego pożądanego u danego pacjenta. Płyn substytucyjny może być podawany do układu na trzy sposoby. Tradycyjnie ma to miejsce za hemofiltrem, mówimy wtedy o postdylucji. Zaletami tego sposobu jest uzyskanie większej efektywności zabiegu poprzez lepszą eliminację zbędnych cząstek. W metodzie tej dochodzi jednak jednocześnie do zagęszczenia krwi w obrębie filtra, co z czasem może doprowadzić do zmniejszonej przepuszczalności przez błonę, pogorszenia efektywności zabiegu i szybszego wykrzepiania krwi w filtrze, a co za tym idzie krótszej jego żywotności. Płyn substytucyjny można podawać do układu również przed filtrem, jest to predylucja. Zaletą jest znaczna redukcja zagęszczenia krwi w obrębie filtra, mniejsze ryzyko wykrzepiania układu i wydłużenie jego żywotności. Jednocześnie jednak predylucja wiąże się z obniżeniem efektywności zabiegu, poprzez redukcję stężenia substancji podlegających usuwaniu zanim dotrą do filtra. Trzecim sposobem jest niezwykle rzadko wykorzystywana middylucja. Metoda ta wymaga zastosowania specjalnie zaprojektowanej kasety dializacyjnej, która pozwala na jednoczesne zastosowanie pre i postdylucji. Płyn substytucyjny podawany jest bezpośrednio za pierwszym filtrem, a przed przepłynięciem krwi przez drugi filtr. Technika ta pozwala na efektywne usuwanie średniej wielkości cząstek. Badania pokazały skuteczność w usuwaniu np. beta-2 mikroglobuliny i dobrą stabilność hemodynamiczną u pacjentów [25]. Wybór metody zależy od stanu klinicznego pacjenta i zamierzonego celu terapeutycznego.

Hemodiafiltracja łączy w sobie oba wyżej omówione zjawiska: dyfuzję i konwekcję. Zachodzi jednocześnie usuwanie wody i substancji na zasadzie różnic ciśnienia hydrostatycznego oraz dyfuzja, podczas której cząstki usuwane są w trakcie wyrównywania stężeń substancji po obu stronach błony hemofiltra, a obecny przeciwny

kierunek przepływu krwi i dializatu pozwala na przyspieszenie eliminacji cząstek małych i średnich.

Wyróżnia się jeszcze dwie odmiany zabiegów, które mogą być przeprowadzane zarówno w oddziale intensywnej terapii jak i w stacji dializ. Jest to przedłużona codzienna dializa (EDD-extended daily dialysis), która trwa 6-8 godzin oraz powolna niskoprzepływowa codzienna hemodializa (SLEDD-sustained low-efficiency daily dialysis) trwająca około 12 godzin. Obie techniki określa się jako niskowydajne, a wydłużenie czasu zabiegu pozwala na redukcję potencjalnych zaburzeń ze strony układu krążenia. Mogą być przeprowadzane w godzinach nocnych pozostawiając czas dzienny na leczenie, diagnostykę i funkcjonowanie pacjenta.

Osobnym typem terapii nerkozastępczej jest dializa otrzewnowa. Jest ona obecnie bardzo rzadko stosowana u pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Według danych ISPD (International Society of Peritoneal Dialysis) jest to technika dominująca od wielu lat w krajach słabo rozwiniętych. Ostatnie lata wskazują jednak na wzrost jej zastosowania w krajach bogatszych, jako skutek doniesień o wynikach porównywalnych z innymi technikami oczyszczania krwi [26]. Podczas dializy otrzewnowej to otrzewna pacjenta służy jako błona półprzepuszczalna. Do jamy otrzewnej, za pomocą cewnika Tenkhoffa podawany jest płyn dializacyjny o znanym składzie, który pozostawiany jest na miejscu przez kilka godzin (zwykle 4-6). Różnica stężeń substancji istniejąca między płynem a krwią pacjenta pozwala na przeniknięcie m.in. zbędnych produktów przemiany azotowej do płynu dializacyjnego z krwi, a tym samym jej oczyszczenie. Zastosowanie płynu o odpowiedniej osmolalności pozwala także na usuwanie nadmiaru wody z organizmu-ultrafiltrację. Do zalet metody należy relatywnie niska cena zabiegu, brak konieczności stosowania skomplikowanego sprzętu, jak w hemodializie, co czyni ją dobrą alternatywą do stosowania np. w krajach rozwijających się. W trakcie dializy otrzewnowej możliwe jest utrzymanie stabilności hemodynamicznej pacjenta, nie jest konieczne stosowanie antykoagulacji. Jest to jednak metoda obarczona licznymi wadami. Należą do nich ryzyko zapalenia otrzewnej, powstawania niedodmy i w konsekwencji zapalenia płuc, ryzyko hiperglikemii. Jest to metoda nieskuteczna w szybkiej eliminacji nadmiaru wody, a efektywność usuwania zbędnych substancji jest nieprzewidywalna. Wszystko to powoduje, że dializa otrzewnowa obecnie znajduje zastosowanie głównie w opiece ambulatoryjnej [27].

1.6. Rodzaje antykoagulacji stosowanej w trakcie terapii nerkozastępczej

Podczas stosowania technik nerkozastępczych krew pacjenta wyprowadzana jest do układu pozaustrojowego, który w całości wykonany jest ze sztucznego materiału. Kontakt krwi z układem, dodatkowo ewentualna obecność powietrza w filtrze, zatrzymywanie zabiegu spowodowane wykonywaniem procedur pielęgnacyjnych u pacjenta oraz uszkodzenie elementów morfotycznych spowodowane ich traumatyzacją w obwodzie, powoduje aktywację kaskady krzepnięcia. Wykrzepianie w układzie pozaustrojowym wiąże się ze stopniowym zmniejszaniem powierzchni filtra dostępnego do oczyszczania krwi, co z kolei przyczynia się do zmniejszenia efektywności zabiegu. Trwałość układu ulega znacznej redukcji, a konieczność przedwczesnego zakończenia terapii nerkozastępczej bez możliwości zwrotu krwi do pacjenta naraża go na jej nadmierną utratę. Zapobiec wspomnianym powikłaniom można poprzez zastosowanie odpowiedniej antykoagulacji, czyli zahamowanie kaskady krzepnięcia i utrzymanie krwi w formie płynnej. Krótkie zabiegi, trwające do kilku godzin oraz wykorzystanie wysokich przepływów w trakcie terapii nerkozastępczej pozwalają na przeprowadzenie jej bez stosowania antykoagulacji. Postępowanie to nie jest jednak zwykle możliwe w trakcie wielogodzinnych terapii, czyli podczas ciągłych technik nerkozastępczych. To, jaki rodzaj zabiegu i formę antykoagulacji wybierzemy, zależy od stanu pacjenta, choroby podstawowej i obecności ewentualnych przeciwwskazań do zastosowania danego sposobu hamowania kaskady krzepnięcia. Użyty antykoagulant powinien nieść za sobą jak najmniejsze ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych u pacjenta z jednoczesnym zapewnieniem możliwie najskuteczniejszego przeciwdziałania wykrzepieniu układu pozaustrojowego. Charakteryzować się powinien krótkim okresem półtrwania w celu zapewnienia jak najlepszej kontroli jego działania, a także powinien posiadać antidotum odwracające jego działanie [28]. Rozróżnić można dwa rodzaje antykoagulacji stosowanej w trakcie terapii nerkozastępczej. Może ona być ogólnoustrojowa, gdy proces krzepnięcia hamujemy zarówno w układzie pozaustrojowym, jak i w organizmie pacjenta, lub regionalna, kiedy kaskada zatrzymana jest jedynie w obwodzie pozaustrojowym.

1.6.1. Antykoagulacja ogólnoustrojowa

1.6.1.1. Heparyna niefrakcjonowana (UFH, unfractionated heparin)

Heparyna niefrakcjonowana jest jedną z najczęściej stosowanych substancji podczas ogólnoustrojowej antykoagulacji w trakcie technik nerkozastępczych. Jest to organiczny związek chemiczny, polisacharyd [29]. Okres półtrwania wynosi 60 do 90 minut, w niewydolności nerek może być wydłużony do 3 godzin. UFH może ulegać usuwaniu podczas terapii nerkozastępczej. Czynniki te powodują, że farmakokinetyka UFH może być nieprzewidywalna, co z kolei stanowi zwiększone ryzyko krwawienia lub wykrzepiania układu. Działanie leku polega na zwiększeniu aktywności antytrombiny III, która inaktywuje przede wszystkim czynniki Xa i IIa oraz IXa, XIa i XIIa, hamując w ten sposób kaskadę krzepnięcia. UFH podaje się w ciągłej infuzji dożylnej po zastosowaniu wstępnego bolusa lub bezpośrednio do układu pozaustrojowego do ramienia tętniczego. Powszechność zastosowania UFH związana jest z możliwością łatwego monitorowania działania poprzez wykonywanie regularnych oznaczeń laboratoryjnych czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) albo przyłóżkowego oznaczenia aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT). UFH posiada także swoiste antidotum-siarczan protaminy [30]. Docelowe wartości APTT w trakcie terapii powinny zawierać się w przedziale 45-80 s, w zależności od ryzyka krwawienia u danego pacjenta, natomiast ACT między 200 a 250 s lub 140-180 s u pacjentów po zabiegach. Należy monitorować poziom antytrombiny III, której niedobór jest odpowiedzialny za niedostateczne działanie heparyny [31]. Zastosowanie UFH ograniczają jednak efekty uboczne, z których najczęściej występującymi i najbardziej niebezpiecznymi są powikłania krwotoczne. W celu ochrony pacjenta przed wystąpieniem tego rodzaju powikłań zdarza się, że UFH dawkowana jest w sposób subterapeutyczny. Takie postępowanie w połączeniu z obecnością zaburzeń funkcjonowania układu krzepnięcia u pacjenta, jak np. pourazowa nadkrzepliwość, mogą powodować przedwczesne wykrzepienie układu pozaustrojowego. Wiąże się to z nadmierną utratą krwi chorego, która pozostaje w układzie, gdy nie ma możliwości jej zwrócenia. Oczywistą konsekwencją powyższego będzie, oprócz wzrostu kosztów leczenia, narażenie pacjenta na przetoczenia preparatów krwi i tym samym pogorszenie rokowania. Wśród powikłań podczas stosowania UFH wymienić należy także trombocytopenię indukowaną heparyną t. II (HIT-heparin induced thrombocytopenia), działanie prozapalne, występowanie oporności na heparynę oraz hypoaldosteronizm [32]. Głównymi przeciwwskazaniami do

zastosowania antykoagulacji heparynowej są: nadwrażliwość na heparynę, trombocytopenia indukowana heparyną w wywiadzie, aktywne krwawienie, wywiad wysokiego ryzyka krwawienia (np. aktywna choroba wrzodowa żołądka), wywiad obecnego krwawienia lub wysokiego ryzyka krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, stan po niedawnej operacji w obrębie oka, mózgowia oraz rdzenia kręgowego [33].

1.6.1.2. Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH, low - molecular - weight - heparin)

LMWH działa głównie poprzez hamowanie czynnika Xa kaskady krzepnięcia, ze znacznie mniejszym wpływem na aktywność trombiny. Okres półtrwania wynosi 2,5-6 godzin i ulega wydłużeniu w niewydolności nerek [32]. LMWH posiada wiele korzystnych cech, porównując do UFH. Wpływ na antytrombinę III (AT III) jest ograniczony, przez co ryzyko powikłań metabolicznych również mniejsze. Znacznie zredukowane jest ryzyko wystąpienia HIT dzięki mniejszej zdolności do aktywacji płytek krwi. Zastosowanie LMWH do antykoagulacji w trakcie ciągłej terapii nerkozastępczej nie jest jednak powszechne, natomiast w technikach przerywanych jest ona jedną z najczęściej stosowanych metod. W trakcie wykorzystania tego rodzaju blokady kaskady krzepnięcia możliwości monitorowania terapii są ograniczone. Zgodnie z mechanizmem działania oznaczać można aktywność czynnika anty-Xa, jest to jednak badanie drogie i nadal rzadko dostępne w szpitalach. LMWH nie ulega w całości usunięciu z organizmu w trakcie terapii nerkozastępczej, stąd ryzyko kumulacji w niewydolności nerek i wystąpienia powikłań krwotocznych jest duże [34]. Nie jest dostępne także skuteczne antidotum. Badania przeprowadzone do tej pory nie wykazały korzyści ze stosowania LMWH w porównaniu do UFH w nawiązaniu do trwałości układu pozaustrojowego, nie stwierdzono także różnicy w częstości występowania powikłań krwotocznych [31].

1.6.1.3. Heparynoidy

Przedstawicielami tej grupy substancji są danaparoid i fondaparinux. Danaparoid działa poprzez aktywność anty-Xa, ze znacznie mniejszym powinowactwem do trombiny. Może być stosowany w przypadkach trombocytopenii indukowanej heparyną. Z powodu długiego okresu półtrwania (48h) zastosowanie związane jest ze znacznym ryzykiem powikłań krwotocznych [31]. Substancja ta jest niedostępna w Polsce, nie istnieje także antagonista danaparoidu [28].

Fondaparinux jest analogiem heparyny o aktywności anty-Xa. Podobnie do danaparoidu okres półtrwania jest długi i nie istnieje antidotum.

Istnieje bardzo mało badań dotyczących zastosowania heparynoidów w antykoagulacji podczas terapii nerkozastępczej, dlatego ich rutynowe zastosowanie nie jest rekomandowane [31].

1.6.1.4. Antagoniści trombiny

Antagonistami trombiny stosowanymi w praktyce klinicznej podczas ogólnoustrojowej antykoagulacji w trakcie terapii nerkozastępczej są argatroban i biwalirudyna. Substancje te działają poprzez hamowanie trombiny, nie wykazując reakcji z przeciwciałami przeciw heparynie. W związku z powyższym są to leki z wyboru u pacjentów z trombocytopenią indukowaną heparyną. W trakcie terapii antagonistami trombiny należy monitorować APTT, aż do uzyskania 1,5 do 3 krotnie wydłużonej górnej granicy normy. Argatroban metabolizowany jest w wątrobie. Jego okres półtrwania, który wynosi od 31 do 59 minut, w niewydolności tego narządu jest wydłużony. Nie ma obecnie znanego antidotum, jednak istnieją doniesienia o możliwości zastosowania rekombinowanego czynnika VIIa w sytuacji powikłań krwotocznych [35]. U pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek można zastosować biwalirudynę, która posiada pozawątrobowy i pozanerkowy metabolizm.

1.6.1.5. Inne substancje stosowane w ogólnoustrojowej antykoagulacji podczas terapii nerkozastępczej

Prostacyklina, inaczej prostaglandyna I2, należy do grupy eikozanoidów, czyli pochodnych kwasu arachidonowego. Produkowana jest przez komórki endotelium naczyń krwionośnych. Dwa główne działania jakie wykazuje to rozszerzenie naczyń i działanie antyagregacyjne na płytki krwi. Syntetycznym ekwiwalentem prostacykliny jest epoprostenol. Jego zastosowanie wiąże się z licznymi efektami ubocznymi, m.in. z hipotensją i epizodami krwawienia. Terapia jest kosztowna i obecnie niezalecana [36].

Nafamostat to syntetyczny inhibitor proteaz serynowych. Terapię można monitorować poprzez wykonywanie oznaczeń APTT. Nie posiada antidotum. Obecnie nie jest zalecany do stosowania w trakcie terapii nerkozastępczej [35].

1.6.2. Antykoagulacja regionalna

1.6.2.1. Antykoagulacja cytrynianowa

Cytrynian sodowy podawany jest w infuzji do krwi układu pozaustrojowego bezpośrednio po pobraniu jej od pacjenta. Powoduje to wiązanie zjonizowanego wapnia (czynnika IV), który jest niezbędnym kofaktorem w trakcie agregacji płytek. Jest także ważnym elementem w trakcie aktywacji czynników IX i X kaskady krzepnięcia oraz przemiany protrombiny w trombinę [37]. Prawidłowa wartość wapnia zjonizowanego we krwi waha się między 1,0 a 1,3 mmol/L. Zalecane obniżenie stężenia wapnia zjonizowanego w układzie pozaustrojowym do wartości poniżej 0,35 mmol/L, co odpowiada stężeniu cytrynianu między 4 a 6 mmol/L, powoduje całkowite zahamowanie kaskady krzepnięcia zabezpieczając tym samym układ stosowany w trakcie terapii nerkozastępczej przed wykrzepianiem [38]. Bezpośrednio przed oddaniem krwi z układu do pacjenta poziom wapnia jest uzupełniany przez jego infuzję tak, aby wyrównać stężenie do wartości prawidłowych i nie powodować zaburzeń krzepnięcia lub innych powikłań hipokalcemii w organizmie pacjenta. Kompleksy powstałe z połączenia cytrynianu z jonami wapnia w przybliżeniu w połowie usuwane są w trakcie terapii nerkozastępczej. Część kompleksów cytrynianowych, która pozostaje we krwi jest metabolizowana głównie w wątrobie do dwuwęglanów. Wszystko to powoduje, że zastosowanie cytrynianu jest antykoagulacją regionalną czyli ograniczoną do układu pozaustrojowego. Pozwala to na właściwie całkowite wykluczenie powikłania jakim jest krwawienie i jednocześnie zastosowanie tego rodzaju antykoagulacji u pacjentów, u których heparyna nie powinna być stosowana. Nie stwierdzono bezwzględnych przeciwwskazań do zastosowania antykoagulacji cytrynianowej. Przy wykorzystaniu cytrynianów należy jednak pamiętać o możliwych powikłaniach, które dotyczą przede wszystkim zaburzeń metabolicznych takich jak kwasica i zasadowica metaboliczna oraz elektrolitowych, głównie dotyczących poziomu wapnia [39]. Z powodu możliwości wystąpienia powikłań w trakcie terapii nerkozastępczej z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej należy przynajmniej 3 razy na dobę wykonywać oznaczenia gazometryczne krwi, oznaczenia stężenia wapnia zjonizowanego we krwi pacjenta oraz w układzie pozaustrojowym. Codziennie należy monitorować także stężenia wspomnianych wyżej elektrolitów.

1.6.2.2. Antykoagulacja z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej oraz siarczanu protaminy

Podejmowano próby zastosowania heparyny niefrakcjonowanej podawanej do układu pozaustrojowego w trakcie terapii nerkozastępczej oraz odwracania jej działania poprzez podanie siarczanu protaminy bezpośrednio przed oddaniem krwi do pacjenta. Nie udało się jednak ustalić do tej pory jednolitego protokołu postępowania terapeutycznego z powodu różnych czasów półtrwania obu substancji (80 minut siarczan protaminy, 30-150 minut dla heparyny). Z tego powodu ten rodzaj antykoagulacji nie jest obecnie powszechnie stosowany [37].

2. Założenia i cel pracy

W ramach oceny wpływu wprowadzenia technik nerkozastępczych do oddziałów intensywnej terapii na wyniki odległe wyrażone, np. poprzez ocenę śmiertelności, występowania przewlekłej choroby nerek i zależności od dializ przewlekłych wypisywanych pacjentów, wykonano wiele analiz wśród chorych leczonych w OIT-ach w różnych krajach. Analizy te nie wykazały, w sposób bardzo jednoznaczny, wpływu na śmiertelność, ani zależność od dializ przewlekłych w zależności od zastosowanej techniki nerkozastępczej [40, 41]. Analizowane dane nie obejmowały jednak pacjentów z Polski. Z powodu różnic w ciężkości stanu pacjentów hospitalizowanych w polskich OIT-ach, a także odmienności w organizacji systemu ochrony zdrowia w Polsce i innych krajach Europy oraz świata, uzyskanych danych nie można ekstrapolować bez wcześniejszej analizy.

Intensywna terapia rozwija się dynamicznie od dekad dzięki postępowi technologicznemu, stałym badaniom naukowym i poszerzaniu wiedzy medycznej oraz dzięki poprawie opieki nad pacjentami. Skutkuje to redukcją śmiertelności w OIT. Jednym z czynników umożliwiających wzrost jakości świadczeń jest ocena ciężkości stanu pacjenta oraz jego rokowania [42]. Rokowanie zależne jest od zdolności do utrzymania homeostazy organizmu, a można ją osiągnąć jedynie poprzez prawidłowo funkcjonujące narządy i układy. Oceny zaburzeń dokonuje się stosując odpowiednie skale [43]. Narzędzia te są także niezwykle przydatne w badaniach retrospektywnych oraz umożliwiają dokonywanie porównań pomiędzy szpitalami. Istnieje wiele skal stosowanych w intensywnej terapii. Są skale prognostyczne, np. APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) i jej modyfikacje oraz SAPS (Simplified Acute Physiology Score) i modyfikacje; skale szacujące koszty leczenia, jak skala TISS (Therapeutic Intervention Scoring System), a także takie, które oceniają funkcje narządów, np. LODS (Logistic Organ Dysfunction Score), MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) i SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Jedną z powszechnie stosowanych skal jest skala uwzględniająca ocenę parametrów fizjologicznych - APACHE wraz z modyfikacjami, która oprócz możliwości oceny ciężkości stanu pacjentów, ma zastosowanie także do przewidywania śmiertelności [44]. Tą właśnie skalą posłużono się w badaniu w celu oceny stanu pacjentów przyjmowanych do OIT WSS w Olsztynie. Na podstawie raportów publikowanych w wybranych krajach Europy Zachodniej, Azji oraz Australii i Nowej Zelandii można stwierdzić znaczną rozbieżność

pomiędzy punktacją w skali APACHE II, a tym samym ciężkością stanu pacjentów przyjmowanych do OIT WSS w Olsztynie w latach 2003-2011, a tą wykazaną w wybranych krajach świata. Punktacja uzyskiwana przez pacjentów w Olsztynie była dużo wyższa. Różnica ta wynika przede wszystkim z odmienności w funkcjonowaniu i organizacji systemu ochrony zdrowia w poszczególnych krajach. Wraz ze znacznie wyższą punktacją APACHE II przy przyjęciu do polskich OIT w porównaniu do innych wybranych krajów, zaznacza się także wyższa śmiertelność. Analiza dostępnych danych statystycznych pokazuje jednak, że śmiertelność w polskich OIT jest niższa niż przewidywana na podstawie skali APACHE II [45]. Wspomniane odmienności demograficzne populacji pacjentów polskich od populacji pacjentów wybranych krajów Europy Zachodniej, Ameryki Północnej oraz Azji stały się podstawą do przeanalizowania śmiertelności i zależności od dializ przewlekłych u chorych leczonych w polskim oddziale intensywnej terapii, u których stosowana była terapia nerkozastępcza. Mimo, iż przeprowadzono już wiele badań porównujących zastosowanie ciągłej i przerywanej terapii nerkozastępczej i ich wpływu na wymienione wyżej punkty końcowe, w badaniach tych najczęściej nie precyzowano rodzaju zastosowanej antykoagulacji. Przeprowadzono także inne analizy, porównujące wpływ na wspomniane punkty końcowe tylko rodzaju stosowanej antykoagulacji, czyli zastosowanie heparyny versus cytrynian, prawie wyłącznie w trakcie zabiegów ciągłych. Do tej pory nie porównano jednak w jednym badaniu wyników pacjentów, u których podczas podziału na grupy badawcze uwzględniono zarówno rodzaj zastosowanej techniki nerkozastępczej jak i użytej antykoagulacji. W świetle wspomnianych wyżej kwestii zasadne stało się przeanalizowanie danych odnośnie pacjentów poddawanych terapii nerkozastępczej na przykładzie polskiego OIT.

Celem pracy było:

1. Ocena wpływu rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i antykoagulacji (ostra dializa przerywana, ciągła terapia nerkozastępcza z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej, ciągła terapia nerkozastępcza z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej) na śmiertelność w oddziale intensywnej terapii, szpitalną, 90-dniową oraz odległą, tzn. do dnia 31.12.2020r.

2. Ocena wpływu rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i antykoagulacji (ostra dializa przerywana, ciągła terapia nerkozastępcza z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej, ciągła terapia nerkozastępcza z zastosowaniem antykoagulacji

cytrynianowej) na występowanie przewlekłej choroby nerek i zależność od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala.

3. Stwierdzenie jakie czynniki przyczyniają się do zwiększenia lub zmniejszenia śmiertelności u pacjentów z zastosowanym konkretnym rodzajem techniki nerkozastępczej i rodzajem antykoagulacji.

3. Materiał i metody

3.1. Pacjenci

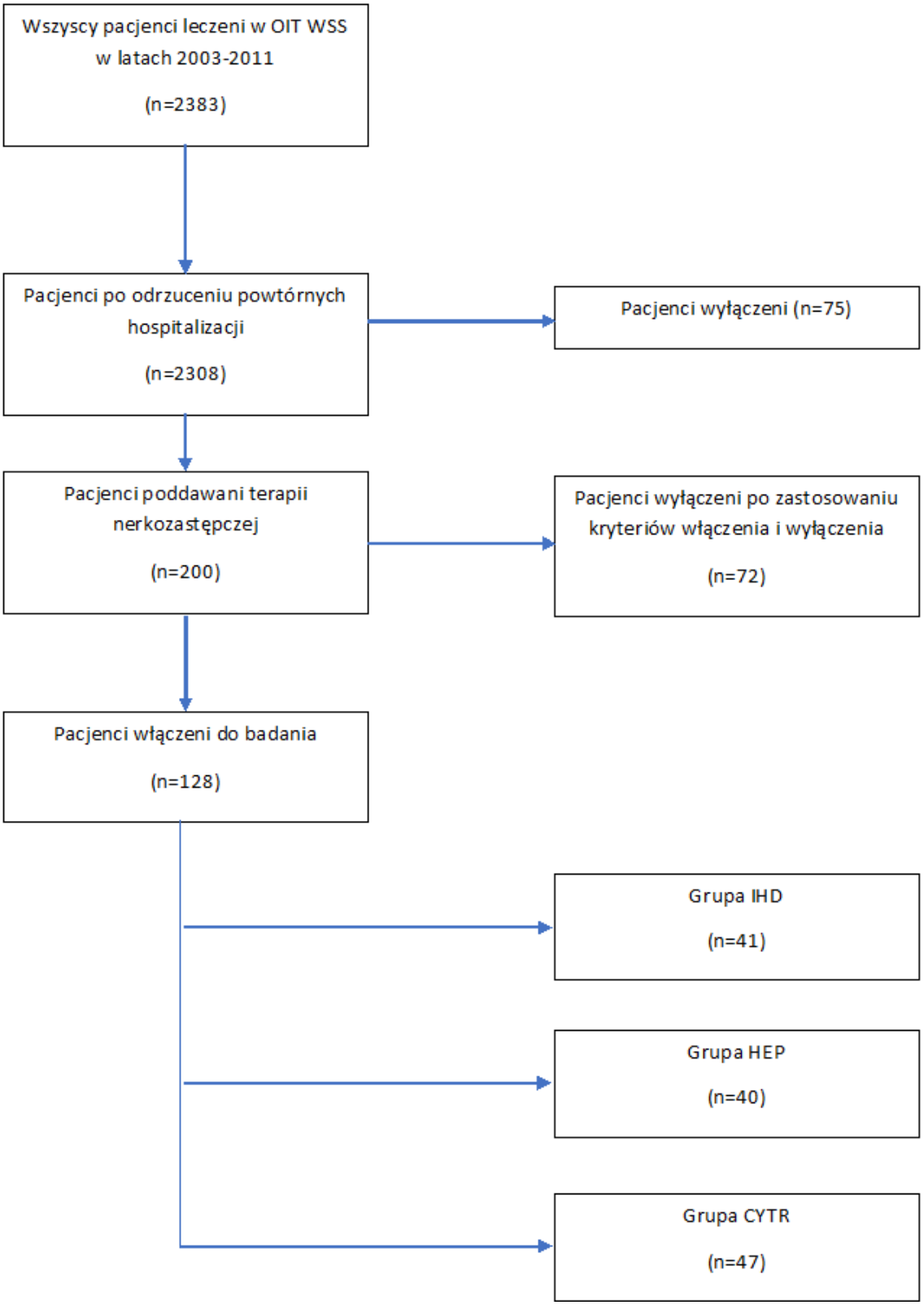
Na podstawie retrospektywnej analizy historii chorób pacjentów leczonych w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie w latach 2003-2011, wyodrębniono chorych poddawanych wszystkim rodzajom terapii nerkozastępczej (łącznie 200 pacjentów). Po przeanalizowaniu zebranego materiału oraz zastosowaniu wcześniej przygotowanych kryteriów włączenia i wyłączenia, do badania zakwalifikowano 128 pacjentów. Zakwalifikowanych pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej oraz rodzaju antykoagulacji:

Grupa I - (IHD)- pacjenci poddawani IHD

Grupa II - (HEP)- pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej (heparyna niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa)

Grupa III - (CYTR)- pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej.

Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Warmińsko-Mazurskiej Izbie Lekarskiej L. Dz. WMIL-KB/14/2022.



Rycina 1. Diagram sekwencji kwalifikacji do badanych grup.

Źródło: opracowanie własne

3.2. Metody

W prezentowanym badaniu przeanalizowano archiwalne historie chorób pacjentów hospitalizowanych w OIT Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Dokonano włączenia pacjentów do badania na podstawie ustalonych kryteriów kwalifikacji.

3.2.1. Kryteria kwalifikacji do badania

Do badania włączono pacjentów poddanych terapii nerkozastępczej podczas pobytu w OIT, spełniających przynajmniej jedno z kryteriów:

- minimum dwukrotny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi w porównaniu do badania przy przyjęciu do OIT,
- stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 4mg/dL,
- oliguria definiowana jako diureza < 0,5 ml/kg/h przez minimum 12 godzin,
- stężenie mocznika w surowicy ≥ 150 mg/dL,
- hiperkaliemia definiowana jako stężenie potasu w surowicy ≥ 6mmol/L,
- kwasica definiowana jako pH krwi ≤ 7,2,
- przewodnienie oporne na leczenie zachowawcze (informacja lekarza prowadzącego w historii choroby, stwierdzanego na podstawie prowadzonego bilansu płynów oraz przyrostu masy ciała pacjenta),
- obrzęk płuc (wynik badania radiologicznego klatki piersiowej lub informacja lekarza prowadzącego w historii choroby),
- wiek powyżej 16 roku życia.

3.2.2. Kryteria wyłączenia z badania

Z badania wyłączono pacjentów, u których stwierdzono występowanie przynajmniej jednego z poniższych czynników:

- wywiad zaawansowanej przewlekłej choroby nerek definiowanej jako informacja w historii choroby przy przyjęciu do OIT,
- zależność od dializoterapii przewlekłej przed przyjęciem do OIT,
- stan po przeszczepie nerki,
- pobyt w OIT < 24 godziny,

- zmiana rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej lub antykoagulacji na inny rodzaj w trakcie pobytu w OIT.

3.3. Analiza danych

Po zastosowaniu kryteriów włączenia i wyłączenia przeanalizowano dane z historii chorób pacjentów zakwalifikowanych do badania. Podczas analizy wzięto pod uwagę następujące parametry/zmienne:

- rodzaj terapii nerkozastępczej,
- rodzaj stosowanej antykoagulacji,
- występowanie kwasicy jako wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej,
- występowanie hiperkaliemii jako wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej,
- występowanie oligurii jako wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej,
- wiek przy przyjęciu do OIT,
- płeć,
- wywiad chorobowy w kierunku nadciśnienia tętniczego,
- wywiad chorobowy w kierunku cukrzycy typu 1 lub 2,
- wywiad chorobowy w kierunku niewydolności wątroby definiowanej jako wzmianka lekarza przyjmującego pacjenta do OIT,
- obecność przewodnienia opornego na stosowanie diuretyków definiowanego jako informacja lekarza prowadzącego w historii choroby, stwierdzanego na podstawie prowadzonego bilansu płynów i przyrostu masy ciała pacjenta,
- zastosowanie amin presyjnych,
- rodzaj leczenia (zachowawczy/ zabiegowy),
- punktację w skali APACHE II.

3.3.1. Terapia nerkozastępcza

Pacjenci zakwalifikowani do badania poddawani byli terapii nerkozastępczej w oddziale intensywnej terapii lub szpitalnej stacji dializ w przypadku stosowania IHD. Jak wynika z dostępnej dokumentacji medycznej wybór rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i rodzaju antykoagulacji dokonywany był przez lekarza prowadzącego

na podstawie dostępności danej techniki oraz optymalnego dostosowania rodzaju zabiegu i antykoagulacji do konkretnego pacjenta. U jednego pacjenta zakwalifikowanego do badania stosowany był tylko jeden rodzaj terapii nerkozastępczej i antykoagulacji. Pacjenci, u których zastosowano różne techniki nerkozastępcze lub różne sposoby hamowania kaskady krzepnięcia, byli wyłączani z badania. Zabiegi wykonywano przez dwuświatłowy cewnik dializacyjny założony do żyły centralnej. IHD w stacji dializ wykonywano z wykorzystaniem kilku rodzajów maszyn i filtrów. Były to między innymi: Elisio 150H, 170H, 190H, 210H firmy Nipro (Belgium); Polyflux 150L, 170L, 210L, 170H, 190H firmy Baxter (Gambro Dialysatoren GmbH, Germany); dializatory FX classix (Fresenius Medical Care, Germany). CRRT realizowano w OIT z zastosowaniem maszyn dializacyjnych multiFiltrate firmy Fresenius (Fresenium Medical Care, Germany). W przypadku CRRT z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej wykorzystywana była heparyna niefrakcjonowana lub heparyna drobnocząsteczkowa. Stosowano filtry o powierzchni 1,8m² (Ultraflux AV 1000S, Fresenius Polysulfone membrane, Fresenius Medical Care, Germany) oraz 1,4m² (Ultraflux AV 600S, Fresenius Polysulfone membrane, Fresenius Medical Care, Germany). Zabiegami prowadzonymi z tym rodzajem antykoagulacji były: CVVHDF z zastosowaniem pre- i postdylucji, HV-CVVH oraz CVVH z zastosowaniem pre- i postdylucji. CRRT z antykoagulacją cytrynianową prowadzono z wykorzystaniem filtrów o powierzchni 1,8m² (Ultraflux AV 1000S, Fresenius Polysulfone membrane, Fresenius Medical Care, Germany). Prowadzono zabieg CVVHD.

3.3.2. Porównanie grup pacjentów, śmiertelność i zależność od dializ przewlekłych

Dokonano porównania trzech grup pacjentów, tj. IHD, HEP, CYTR pod kątem jednorodności, z uwzględnieniem wybranych parametrów takich jak: wiek, płeć, punktacja w skali APACHE II, występowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 1 lub 2, zastosowanie interwencji chirurgicznej, czas rozpoczęcia terapii nerkozastępczej.

Dodatkowo w oparciu o dostępną dokumentację rejestrowano datę zgonu każdego zakwalifikowanego pacjenta (w trakcie pobytu w OIT oraz po wypisie). Brakujące dane o śmiertelności 90-dniowej i odległej po wypisie ze szpitala uzyskano z Urzędu Stanu Cywilnego w Olsztynie, z zachowaniem zasad rozporządzenia o ochronie danych osobowych. Ponadto z Warmińsko-Mazurskiego Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia uzyskano zakodowaną informację dotyczącą stosowania przewlekłej dializoterapii u pacjentów po wypisie ze szpitala.

Przeanalizowano dostępne dane pod kątem śmiertelności, z uwzględnieniem śmiertelności wczesnej i odległej w podziale na trzy grupy. W ramach oceny powrotu funkcji nerek, z uwagi na mnogość parametrów poddawanych ocenie oraz relatywnie niewielkich ilościowo grup chorych, ograniczono się do analizy pacjentów zależnych od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala. Z powodu stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów, którzy zostali wypisani uznano, że dalsze podziały w zależności od stadium przewlekłej choroby nerek wydawały się niereprezentatywne, a analiza niemająca znaczenia statystycznego.

Do analizy wyników wykorzystano oprogramowanie Statistica 13 oraz program MS Excel z pakietu Office 360.

Wyniki ilościowe przedstawiono jako wartości średnie z odchyleniem standardowym ($\overline{x}$±SD), a dodatkowo zawarto parametry położenia takie jak: kwartyl 1 (Q1), medianę (Me) oraz kwartyl 3 (Q3), a także wartości minimalną i maksymalną. Sprawdzenie zgodności rozkładu wyników w stosunku do rozkładu normalnego przeprowadzono za pomocą testu Shapiro-Wilka, oddzielnie dla rezultatów uzyskanych dla każdej z porównywanych grup.

Porównanie rezultatów dwóch grup wykonywano testem T Studenta, gdy rozkład zmiennych był zbliżony do normalnego, a gdy zmienne nie posiadały rozkładu normalnego wykorzystano test Manna-Whitney`a. Porównania dla trzech i większej ilości grup niezależnych wykonywano testem ANOVA i testem Kruskala-Wallisa, odpowiednio gdy zmienne miały rozkład normalny lub go nie miały.

Dodatkowo wykonywano porównanie danych jakościowych za pomocą testu Chi2 Pearsona.

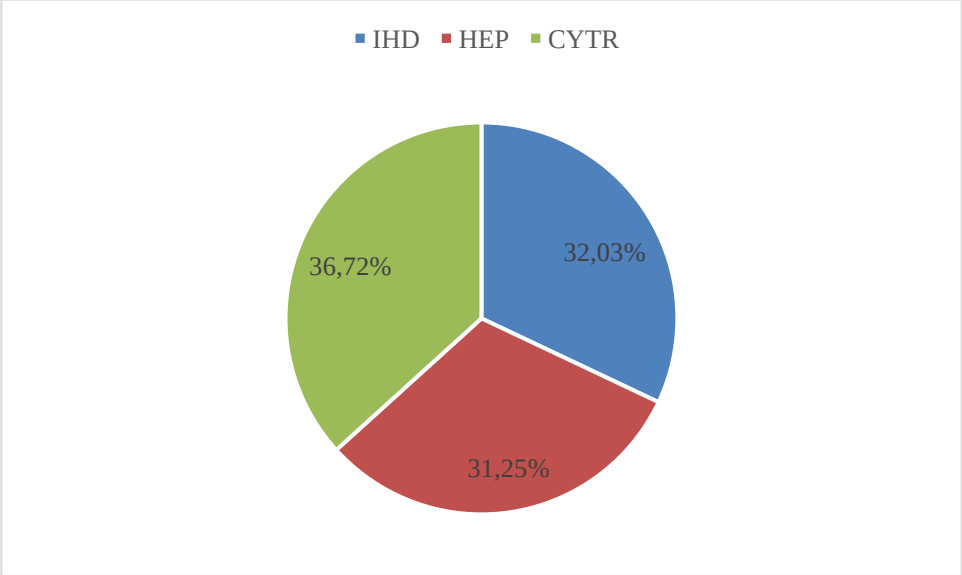
Trzecim rodzajem testów były analizy regresji logistycznej. Za zmienne objaśniane (zależne – Y) zastosowano wystąpienie zgonu na oddziale intensywnej terapii (OIT). Zmiennymi objaśniającymi (niezależnymi – x) uznano parametry socjodemograficzne oraz kliniczne i obecność występujących objawów. Parametry w modelu, które odgrywają znaczenie to: wskaźnik wpływu (b) danego parametru na wartość objaśnianą (Y) oraz błąd standardowy wskaźnika wpływu. Dla każdego modelu regresji logistycznej podawano Iloraz Szans (OR) z przedziałem ufności (-CL95%/+CL95%).

Do analizy przeżycia wykorzystano model Kaplana-Meiera (ocena za pomocą testu LogRang).

Za istotne statystycznie różnice między grupami lub istotny statystyczny wpływ zmiennych w modelu uznawano, gdy wartość $p<0,05$. Za tendencję statystyczną uznawano wartość $p<0,1$.

4. Wyniki

Do badania włączono 128 pacjentów. Dokonano analizy statystycznej wszystkich badanych chorych łącznie oraz w podziale na trzy grupy, tj. IHD, HEP, CYTR. Poddano także analizie statystycznej dane pacjentów wypisanych ze szpitala, w podziale na dwie grupy: pacjenci niedializowani oraz dializowani przewlekle.

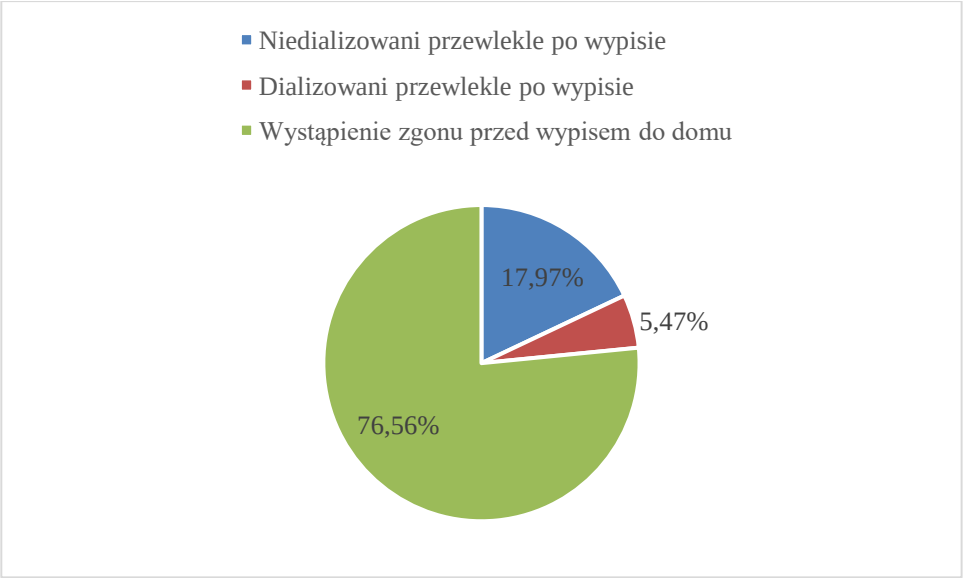


IHD-pacjenci poddawani IHD; HEP-pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej; CYTR-pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej

Rycina 2. Podział badanych na trzy badane grupy w zależności od rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej oraz rodzaju antykoagulacji.

Źródło: opracowanie własne

Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania 76,56% zmarło przed wypisem ze szpitala, a 23,44 % zostało wypisanych. Po wypisie 17,97% wszystkich badanych nie wymagało przewlekłej dializoterapii, natomiast 5,47% włączono do programu przewlekłej dializoterapii.



Rycina 3. Rozkład wyników dotyczący zgonów oraz zależności od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala.

Źródło: opracowanie własne

4.1. Charakterystyka pacjentów

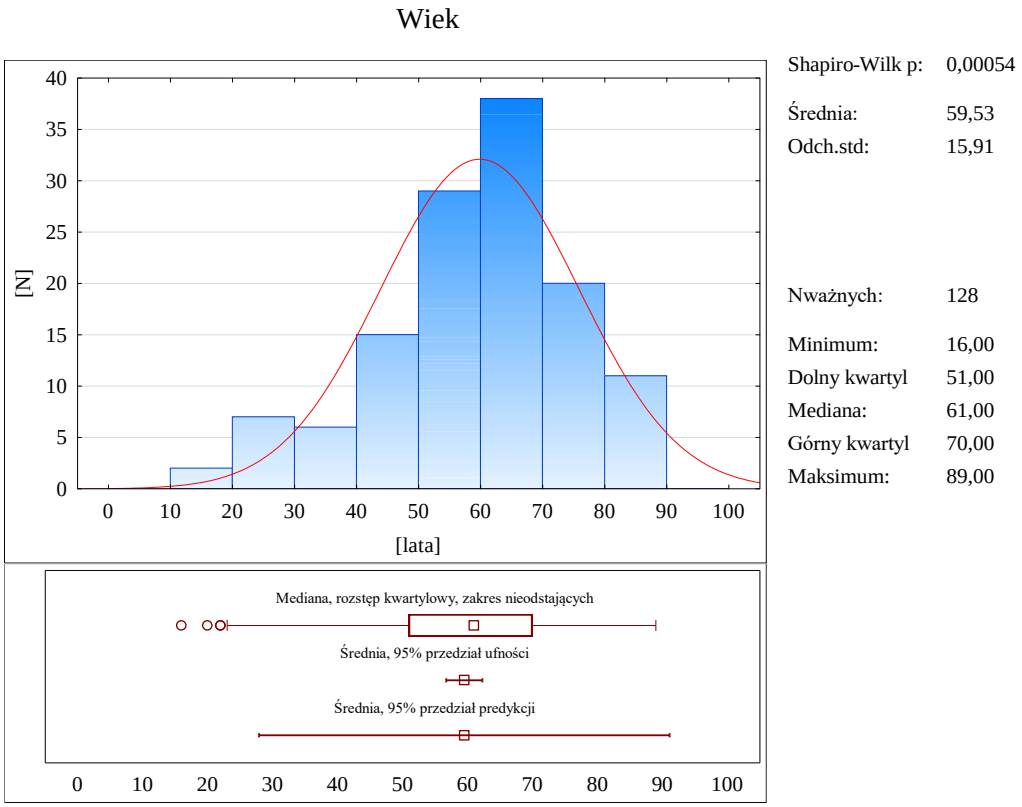
4.1.1. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem płci i wieku – cała badana grupa

W całej badanej grupie 75% stanowili mężczyźni, 25% kobiety. Analizując zebrany materiał dokonano podziału pacjentów na grupy wiekowe (szczegółowy zakres oraz liczebność przedstawia Tabela 3). Najliczniejszą grupą byli pacjenci w przedziale wiekowym 60-69 lat, którzy stanowili 32,03% wszystkich badanych chorych. Najmniej liczna była grupa pacjentów w wieku powyżej 80 lat, którzy stanowili 8,6%. Najmłodszy pacjent objęty badaniem miał 16 lat, najstarszy 89. Średnia wieku wynosiła 59,53, natomiast mediana 61 lat.

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów pod względem płci i grup wiekowych – cała badana grupa.

Cecha	Odpowiedź	N	%
Płeć	Mężczyźni	96	75,00%
	Kobiety	32	25,00%
Grupa wiekowa	<40 lat	15	11,72%
	40-49 lat	14	10,94%
	50-59 lat	25	19,53%
	60-69 lat	41	32,03%
	70-79 lat	22	17,19%
	≥80 lat	11	8,6%

Źródło: opracowanie własne



Rycina 4. Rozkład wieku badanych osób – cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.1.2. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem płci i wieku - podział na grupy IHD, HEP, CYTR

Dokonano analizy rozkładu płci w trzech badanych grupach. Porównywane grupy nie były jednorodne pod względem analizowanej zmiennej. Stwierdzono, że w każdej z trzech grup większość stanowili mężczyźni, w grupie IHD mężczyzn było istotnie statystycznie więcej niż w grupach HEP i CYTR (p=0,024).

Tabela 4. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu płci badanych osób z podziałem na badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Zmienna	IHD		HEP		CYTR		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%	N	%		
Płeć								
Mężczyźni	35	85,37%	24	60,00%	37	78,72%	7,497	**0,024**
Kobiety	6	14,63%	16	40,00%	10	21,28%		

Test Chi2 Pearsona *Przypis jak pod Ryciną 2*

Źródło: opracowanie własne

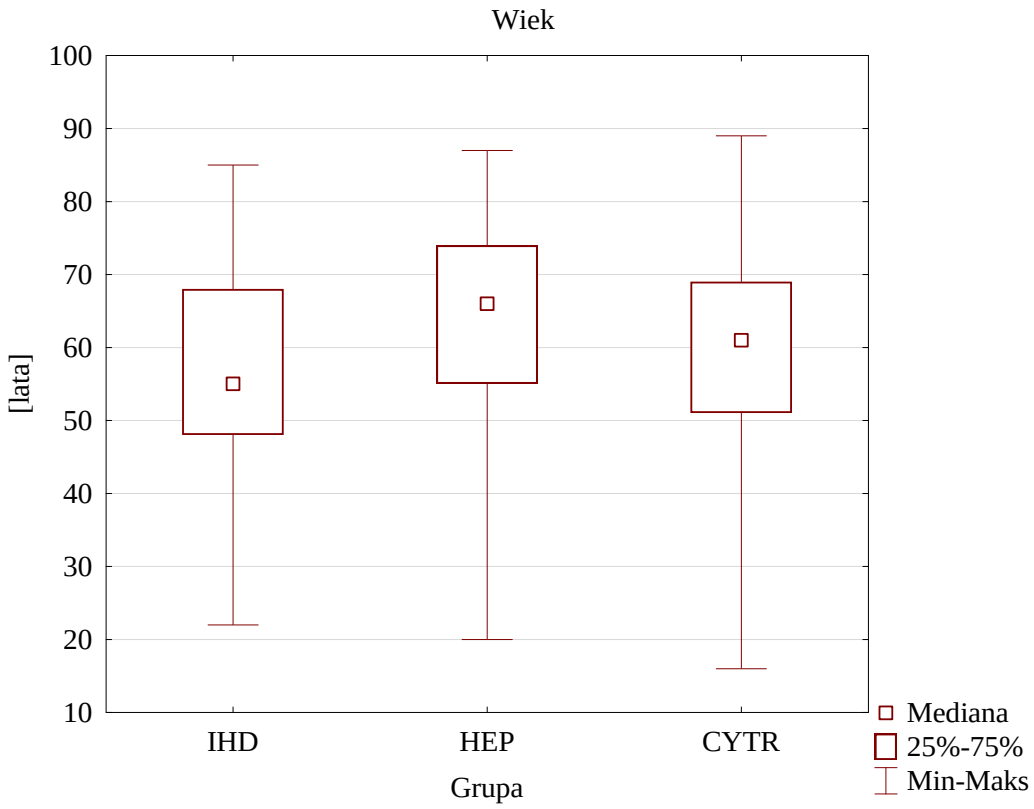
Przeanalizowano rozkład wieku pacjentów w trzech badanych grupach. Najniższa średnia wieku, tj. 57,3 lata, była w grupie IHD, największa, tj. 62,1, w grupie HEP. Dla wyników nie wykazano istotności statystycznej (p=0,099).

Tabela 5. Analiza opisowa oraz statystyczna wieku badanych osób z podziałem na badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	N	$\overline{x}$	SD	Min	Q_1	Me	Q_3	Maks	Wynik testu	Wartość p
Wiek										
IHD	41	57,3	14,2	22	48	55	68	85	4,625	0,099
HEP	40	62,1	17,6	20	55	66	74	87		
CYTR	47	59,3	15,8	16	51	61	69	89		

Test Kruskala-Wallisa *Przypis jak pod Ryciną 2*

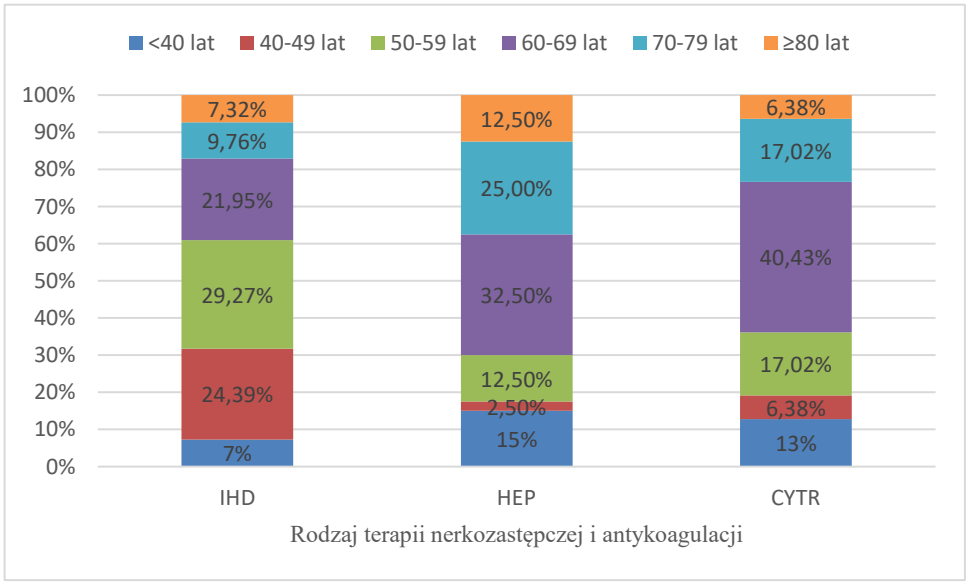
Źródło: opracowanie własne



Przypis jak pod Ryciną 2

Rycina 5. Rozkład wieku z podziałem na grupy na podstawie rodzaju zastosowanej terapii nerkozastępczej i antykoagulacji.

Źródło: opracowanie własne



Przypis jak pod Ryciną 2

Rycina 6. Przedziały wiekowe osób badanych z podziałem na rodzaj zastosowanej terapii nerkozastępczej i rodzaj antykoagulacji.

Źródło: opracowanie własne

4.1.3. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem płci i wieku - pacjenci wypisani ze szpitala

Dokonano analizy rozkładu płci wśród pacjentów wypisanych ze szpitala. Pacjentów podzielono na dwie grupy – wymagających i niewymagających przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala. Stwierdzono, że w każdej z grup przeważali mężczyźni. Nie stwierdzono różnicy statystycznej między grupami (p=0,925).

Tabela 6. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu płci badanych osób z podziałem na grupy z uwzględnieniem stosowania przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala.

Zmienna	Pacjenci niedializowani przewlekle		Pacjenci dializowani przewlekle		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%		
Płeć						
Mężczyźni	16	69,57%	5	71,43%	0,009	0,925
Kobiety	7	30,43%	2	28,57%		

Test Chi2 Pearsona

Źródło: opracowanie własne

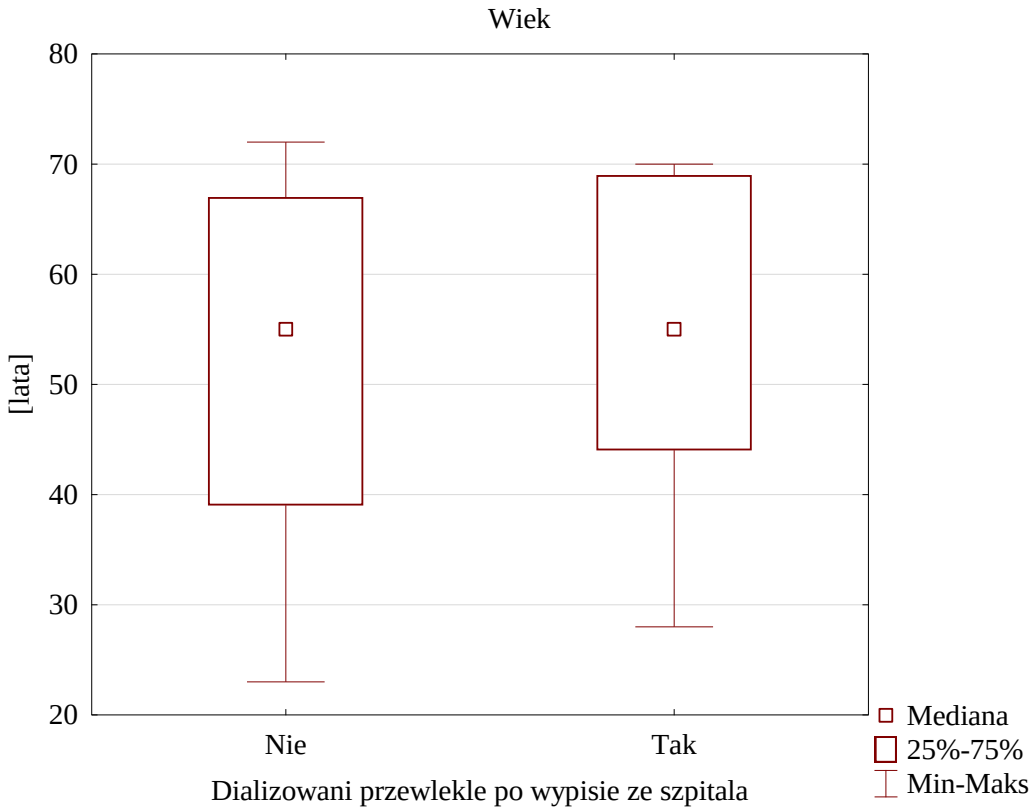
Dokonano analizy statystycznej wieku pacjentów z podziałem na pacjentów dializowanych i niedializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala. Średnia wieku w obu grupach była porównywalna, nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie (p=0,62). Na rycinie 7 przedstawiono rozkład poszczególnych grup wiekowych pacjentów dializowanych i niedializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala.

Tabela 7. Analiza opisowa oraz statystyczna wieku badanych osób z podziałem na grupy z uwzględnieniem stosowania przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala.

Dializoterapia przewlekłą po wypisie ze szpitala	N	$\overline{x}$	SD	Min	Q_1	Me	Q_3	Maks	Wynik testu	Wartość p
Wiek										
Nie	23	52,0	15,3	23	39	55	67	72	-0,501	0,620
Tak	7	55,3	15,7	28	44	55	69	70		

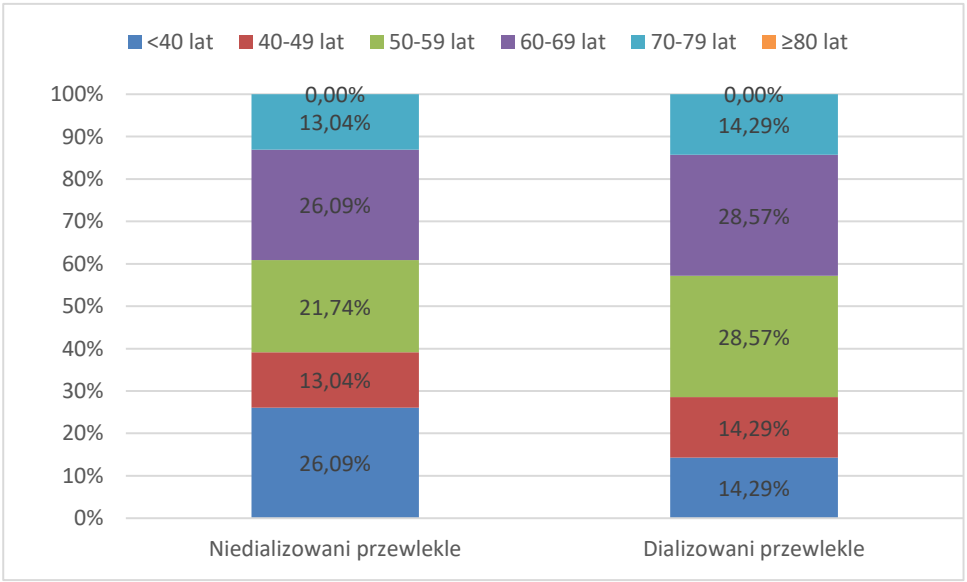
Test T Studenta

Źródło: opracowanie własne



Rycina 7. Rozkład wieku z podziałem na grupy z uwzględnieniem stosowania przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala.

Źródło: opracowanie własne



Rycina 8. Przedziały wiekowe osób badanych z podziałem na pacjentów niedializowanych i dializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala.

Źródło: opracowanie własne

4.2. Obciążenie chorobami towarzyszącymi i stan kliniczny

4.2.1. Obciążenie chorobami towarzyszącymi i stan kliniczny - cała badana grupa

Wśród wszystkich badanych pacjentów, 38 obciążonych było nadciśnieniem tętniczym, co wynosi 29,69%. Wywiad cukrzycy t. 1 i 2 dodatni był u 18 pacjentów, czyli u 14% ogółu badanej grupy, natomiast 69,5% stanowili pacjenci poddawani interwencji chirurgicznej podczas pobytu w szpitalu. U większości pacjentów, tj. u 92%, stosowano podczas pobytu w OIT aminy presyjne.

Tabela 8. Dane kliniczne całej badanej grupy.

Choroby towarzyszące	Obecność	N	%
NT	Nie	90	70,31%
	Tak	38	29,69%
DM	Nie	110	85,94%
	Tak	18	14,06%
CHIR	Nie	39	30,47%
	Tak	89	69,53%
Niewydolność wątroby	Nie	110	85,94%
	Tak	18	14,06%
Aminy presyjne	Nie	10	7,81%
	Tak	118	92,19%

NT-nadciśnienie tętnicze; DM-diabetes mellitus (cukrzyca); CHIR-pacjent poddany interwencji chirurgicznej

Źródło: opracowanie własne

4.2.2. Obciążenie chorobami towarzyszącymi i stan kliniczny - podział na grupy IHD, HEP, CYTR

Dokonano analizy stanu klinicznego i obciążeń chorobami towarzyszącymi u wszystkich badanych pacjentów z podziałem na trzy grupy, tj. IHD, HEP, CYTR. Zbadano każdą z trzech grup pod kątem występowania nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono, że w każdej badanej grupie przeważali pacjenci nieobciążeni nadciśnieniem tętniczym, jednak w grupie IHD było istotnie statystycznie więcej pacjentów bez wywiadu nadciśnienia tętniczego w porównaniu do grup HEP i CYTR (p=0,036). W każdej badanej grupie przeważali także pacjenci bez wywiadu cukrzycy, różnica ta nie

była jednak istotna statystycznie (p=0,073). Większość pacjentów w każdej z grup, to pacjenci poddawani interwencji chirurgicznej, grupy nie różniły się statystycznie pod tym względem (p=0,116). W każdej z trzech grup przeważali pacjenci bez wywiadu niewydolności wątroby. Różnica nie była istotna statystycznie (p=0,211).

Tabela 9. Występowanie chorób przewlekłych u pacjentów z podziałem na badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Zmienna	IHD		HEP		CYTR		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%	N	%		
NT								
Nie	35	85,37%	26	65,00%	29	61,70%	6,661	**0,036**
Tak	6	14,63%	14	35,00%	18	38,30%		
DM								
Nie	39	95,12%	31	77,50%	40	85,11%	5,245	0,073
Tak	2	4,88%	9	22,50%	7	14,89%		
CHIR								
Nie	9	21,95%	17	42,50%	13	27,66%	4,312	0,116
Tak	32	78,05%	23	57,50%	34	72,34%		
Niewydolność wątroby								
Nie	32	78,05%	36	90,00%	42	89,36%	3,114	0,211
Tak	9	21,95%	4	10,00%	5	10,64%		

Test Chi2 Pearsona

IHD-pacjenci poddawani IHD; HEP-pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej; CYTR-pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej; NT-nadciśnienie tętnicze; DM-diabetes mellitus (cukrzyca); CHIR-pacjent poddany interwencji chirurgicznej

Źródło: opracowanie własne

4.2.3. Obciążenie chorobami towarzyszącymi i stan kliniczny- pacjenci wypisani ze szpitala

Dokonano analizy występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów wypisanych ze szpitala. Chorych podzielono na dwie grupy - tych, którzy wymagali przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala oraz tych, którzy dializoterapii nie wymagali. Grupy nie były jednorodne pod tym względem. Stwierdzono, że w grupie pacjentów, którzy nie wymagali przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala około

połowę stanowili pacjenci bez nadciśnienia tętniczego, natomiast w drugiej grupie żaden pacjent nie był obciążony nadciśnieniem tętniczym. Różnica ta była istotna statystycznie (p=0,022). W obu grupach przeważali także pacjenci bez wywiadu cukrzycy, różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie (p=0,131). W obu grupach przeważali też pacjenci poddawani interwencji chirurgicznej, różnica ta także nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,161). Pacjenci różnili się między sobą pod względem występowania niewydolności wątroby. W grupie pacjentów niewymagających przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala nie wystąpili chorzy z niewydolnością wątroby, natomiast u około połowy pacjentów dializowanych przewlekle po wypisie rozpoznano niewydolność wątroby przed przyjęciem do OIT. Różnica między grupami była istotna statystycznie (p=0,001)

Tabela 10. Występowanie chorób przewlekłych u badanych osób z podziałem na grupy z uwzględnieniem stosowania przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala.

Zmienna	Pacjenci niedializowani przewlekle		Pacjenci dializowani przewlekle		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%		
NT						
Nie	12	52,17%	7	100,00%	5,286	**0,022**
Tak	11	47,83%	0	0,00%		
DM						
Nie	17	73,91%	7	100,00%	2,283	0,131
Tak	6	26,09%	0	0,00%		
CHIR						
Nie	10	43,48%	1	14,29%	1,969	0,161
Tak	13	56,52%	6	85,71%		
Niewydolność wątroby						
Nie	23	100,00%	3	42,86%	15,165	**<0,001**
Tak	0	0,00%	4	57,14%		

Test Chi2 Yatesa

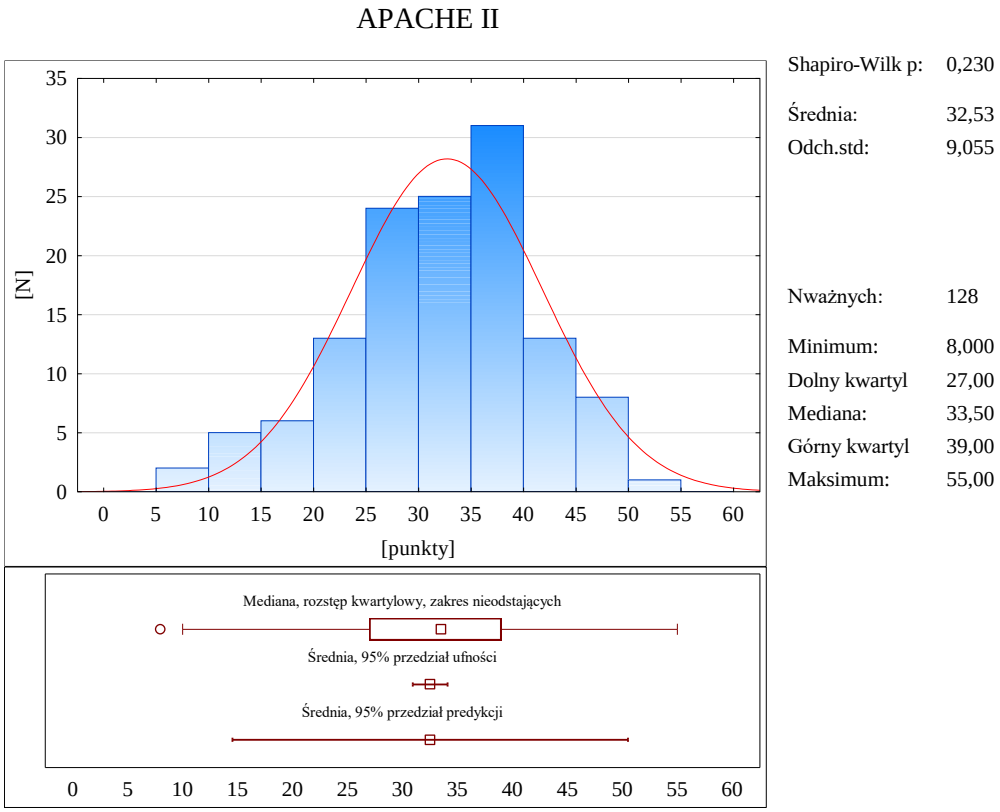
Przypis jak pod Tabelą 8

Źródło: opracowanie własne

4.3. Ocena ciężkości stanu w oparciu o punktację w skali APACHE II

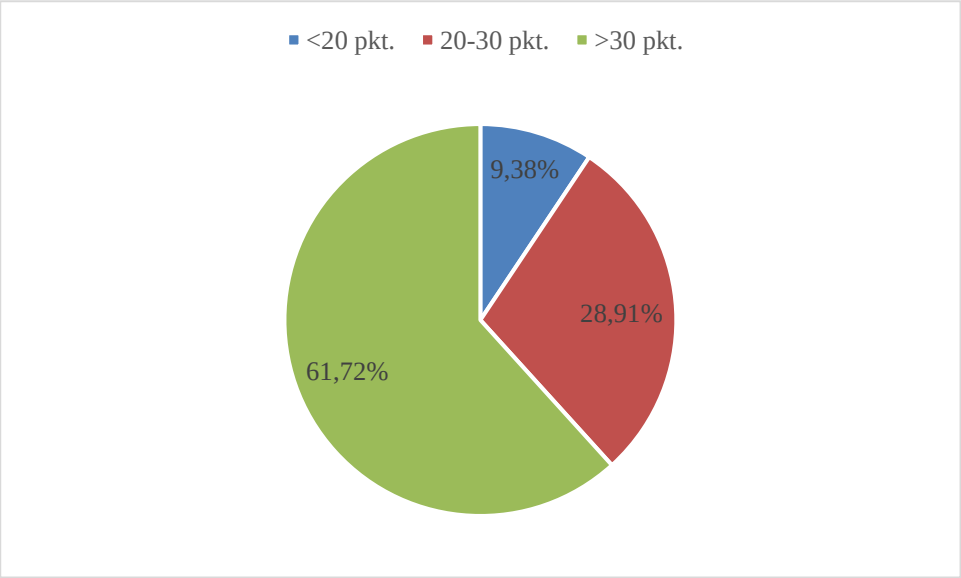
4.3.1. Ocena ciężkości stanu w oparciu o punktację w skali APACHE II – cała badana grupa

Do oceny ciężkości stanu klinicznego przy przyjęciu do OIT zastosowano skalę APACHE II. Średnia wartość to 32,5 pkt, zaś mediana wynosiła 33,5 pkt. Przy podziale pacjentów na grupy w zależności od punktacji w skali APACHE II najliczniejszą grupę, bo aż 61,7%, stanowili pacjenci, którzy zostali ocenieni na ponad 30 pkt., z czego dominujący był przedział punktowy 35-40 pkt.



Rycina 9. Rozkład wyników punktacji w skali APACHE II – cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne



Rycina 10. Podział wyników punktacji w skali APACHE II na kategorie punktowe – cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.3.2. Ocena ciężkości stanu w oparciu o punktację w skali APACHE II – podział na grupy IHD, HEP, CYTR

Dokonano analizy punktacji w skali APACHE II uzyskanej przez pacjentów w każdej z trzech grup. Najwyższy średni wynik uzyskali pacjenci w grupie IHD, czyli 35,4 pkt. Było to istotnie statystycznie więcej niż średni wynik pacjentów w grupie HEP i CYTR, które wynosiły odpowiednio 30,5 i 31,8 pkt. (p=0,039). Wykonano analizę Post-hoc (NIR), porównano grupę IHD vs. HEP i stwierdzono istotną statystycznie różnicę w punktacji w skali APACHE II (p=0,014). Porównano także wyniki pacjentów z grupy IHD vs. HEP i CYTR łącznie, stwierdzono istotnie statystycznie wyższy średni wynik punktacji w skali APACHE II w grupie IHD (p=0,009).

Tabela 11. Analiza opisowa oraz statystyczna rezultatów punktacji w skali APACHE II z podziałem na grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	N	$\overline{x}$	SD	Min	Q_1	Me	Q_3	Maks	Wynik testu	Wartość p
APACHE II										
IHD	41	35,4	7,8	13	31	35	40	55	3,336	**0,039**
HEP	40	30,5	9,2	10	24	30,5	38	47		
CYTR	47	31,8	9,5	8	26	33	39	49		
APACHE II										
IHD	41	35,39	7,80	13	31	35	40	55	2,669	**0,009**
HEP+CYTR	87	31,18	9,33	8	24	32	38	49		

Test ANOVA, test T Studenta *Przypis jak pod Ryciną 2*

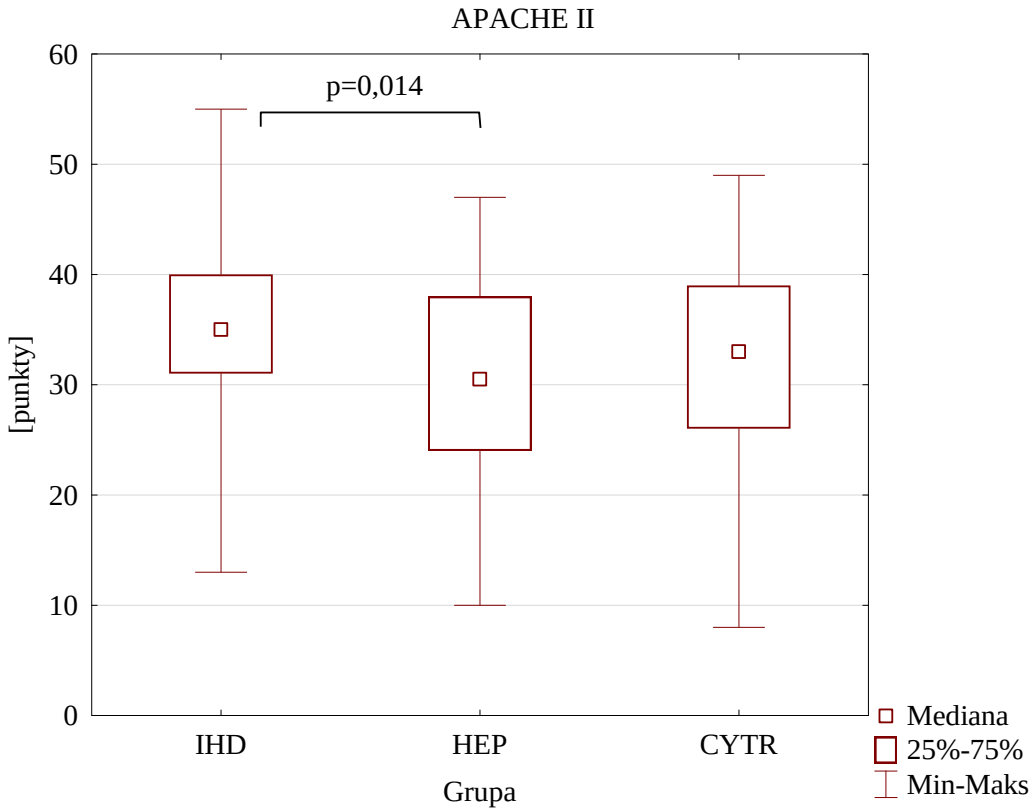
Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy Post-hoc (NIR):

IHD vs. HEP p=0,014

IHD vs. CYTR p=0,058

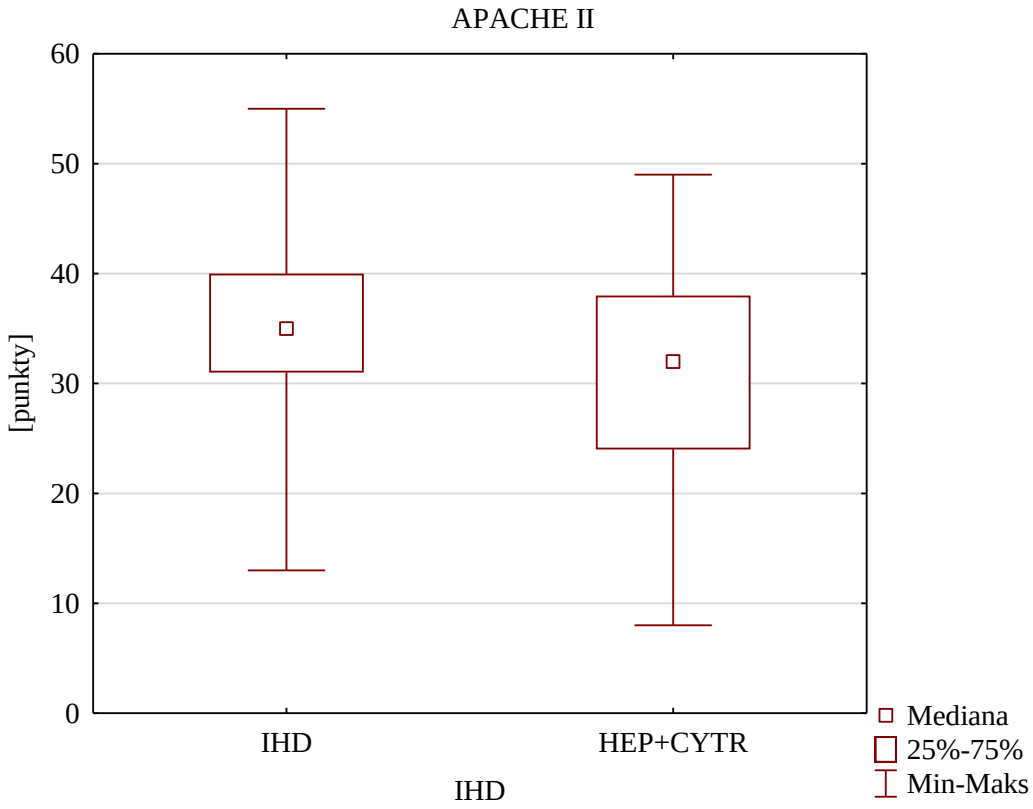
HEP vs. CYTR p=0,509



Przypis jak pod Ryciną 2

Rycina 11. Rozkład punktacji w skali APACHE II z podziałem na rodzaj zastosowanej techniki nerkozastępczej oraz antykoagulacji.

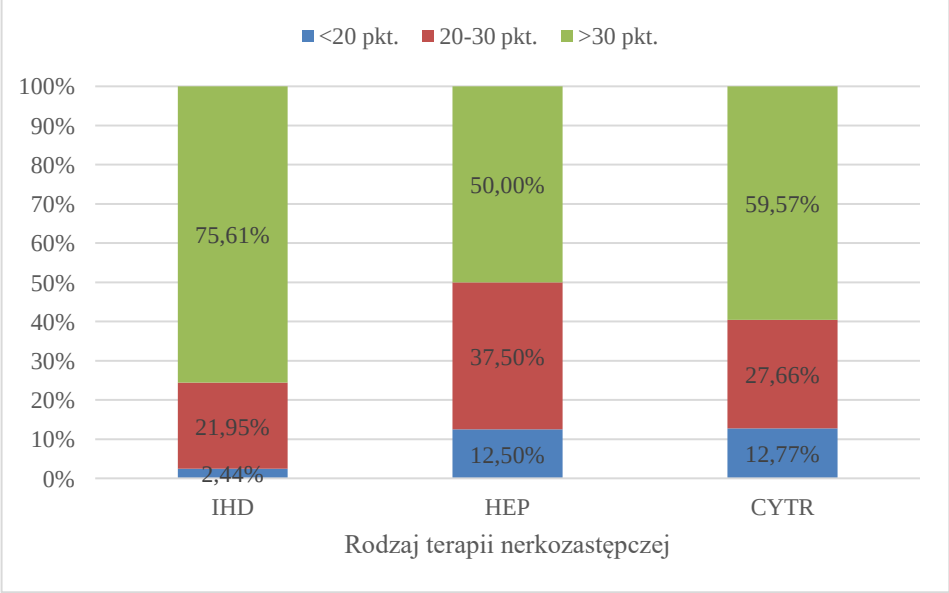
Źródło: opracowanie własne



Przypis jak pod Ryciną 2

Rycina 12. Rozkład punktacji w skali APACHE II z podziałem na typ terapii nerkozastępczej i antykoagulacji (IHD vs. połączone grupy HEP+CYTR).

Źródło: opracowanie własne



Przypis jak pod Ryciną 2

Rycina 13. Przedziały punktacji w skali APACHE II u osób badanych z podziałem na rodzaj zastosowanej terapii nerkozastępczej i rodzaj antykoagulacji.

Źródło: opracowanie własne

4.3.3. Ocena ciężkości stanu w oparciu o punktację w skali APACHE II - pacjenci wypisani ze szpitala

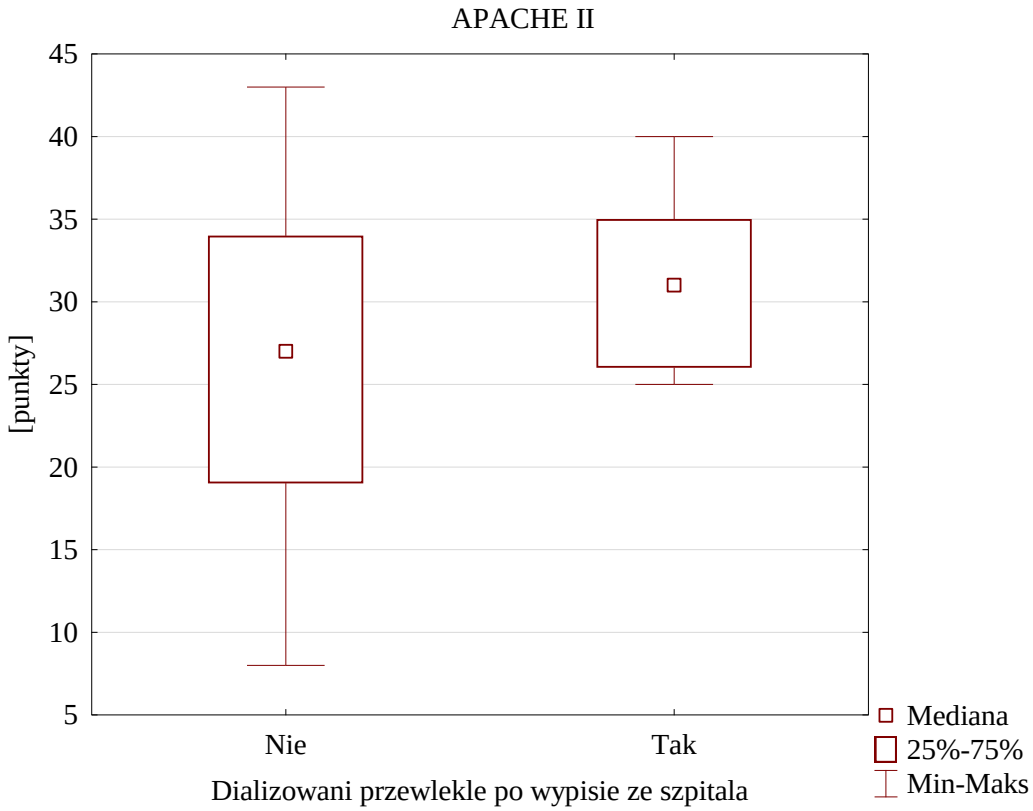
Dokonano analizy punktacji w skali APACHE II uzyskanej przez pacjentów w każdej z dwóch grup - poddawanych i niepoddawanych dializoterapii po wypisie ze szpitala. W grupie pacjentów, u których nie stosowano dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala, średnia punktacja w skali APACHE II wynosiła 27 pkt, natomiast w drugiej grupie 31,6 pkt. Nie stwierdzono różnicy statystycznej w punktacji w skali APACHE II w obu grupach (p=0,246).

Tabela 12. Analiza opisowa oraz statystyczna rezultatów w skali APACHE II z podziałem na pacjentów z zależnością i bez zależności od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala.

Grupa	N	$\overline{x}$	SD	Min	Q_1	Me	Q_3	Maks	Wynik testu	Wartość p
APACHE II										
Nie	23	27,0	9,8	8	19	27	34	43	-1,185	0,246
Tak	7	31,6	5,3	25	26	31	35	40		

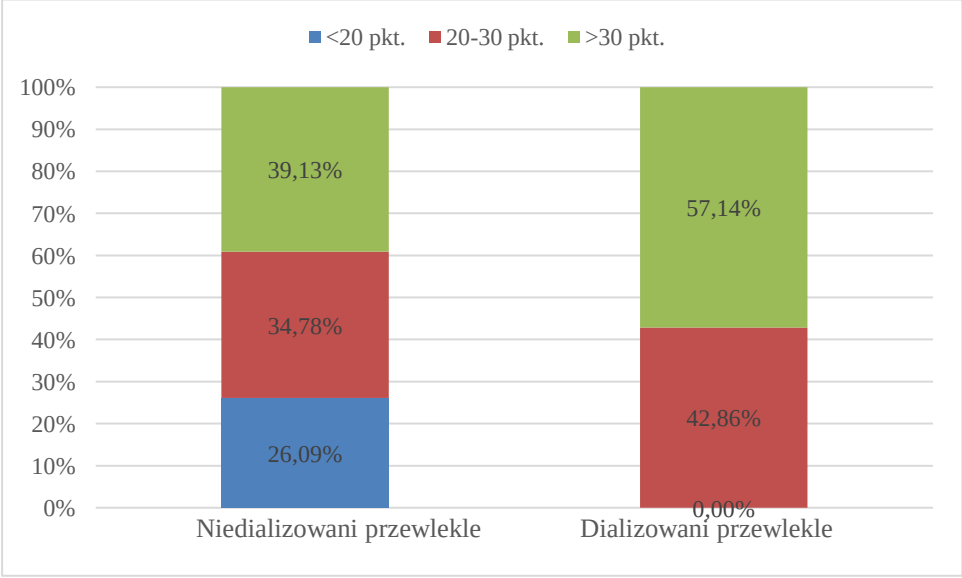
Test T Studenta

Źródło: opracowanie własne



Rycina 14. Rozkład punktacji w skali APACHE II z podziałem na pacjentów dializowanych i niedializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala.

Źródło: opracowanie własne



Rycina 15. Przedziały punktacji w skali APACHE II u osób badanych z podziałem na pacjentów niedializowanych i dializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala.

Źródło: opracowanie własne

4.4. Wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej

4.4.1. Wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej - cała badana grupa

Tabela 13 przedstawia obecność objawów klinicznych stanowiących niektóre wskazania do włączenia terapii nerkozastępczej, a były nimi:

- obrzęk płuc,
- hiperkaliemia,
- przewodnienie,
- kwasica,
- oliguria.

Tabela 13. Obecność objawów klinicznych w badanej grupie pacjentów: obrzęk płuc, hiperkaliemia, przewodnienie, kwasica, oliguria – cała badana grupa.

Objawy kliniczne	Obecność	N	%
Obrzęk płuc	Nie	99	77,34%
	Tak	29	22,66%
Hiperkaliemia	Nie	93	72,66%
	Tak	35	27,34%
Przewodnienie	Nie	98	76,56%
	Tak	30	23,44%
Kwasica	Nie	69	53,91%
	Tak	59	46,09%
Oliguria	Nie	52	40,63%
	Tak	76	59,38%

Źródło: opracowanie własne

4.4.2. Wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej - podział na grupy IHD, HEP, CYTR

Porównano trzy grupy pod względem obecności poszczególnych objawów klinicznych stanowiących niektóre wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Obrzęk płuc nie stanowił dominującej przyczyny rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w żadnej z analizowanych podgrup. Nie stwierdzono różnicy statystycznej w tym parametrze pomiędzy grupami (p=0,664). Większość pacjentów kwalifikowanych do terapii nerkozastępczej miała w normie poziom potasu, jednak w grupie IHD

hiperkaliemia występowała statystycznie częściej w porównaniu do grupy HEP i CYTR (p=0,001). Analogiczne dane uzyskano w odniesieniu do przewodnienia, jako wskazania do wdrożenia terapii nerkozastępczej. U większości pacjentów nie występowało oporne na leczenie zachowawcze przewodnienie, jednak w grupie IHD stan ten występował statystycznie częściej niż w grupie HEP i CYTR (p=0,001). Grupy nie różniły się między sobą w sposób istotny statystycznie pod względem występowania kwasicy (p=0,153). Występowała natomiast istotna statystycznie różnica między grupami pod względem stwierdzenia oligurii. W grupie IHD oliguria występowała statystycznie częściej niż w pozostałych grupach (p=0,012).

Tabela 14. Obecność objawów klinicznych w każdej z trzech badanych grup pacjentów: obrzęk płuc, hiperkaliemia, przewodnienie, niewydolność wątroby, kwasica, oliguria, stanowiących niektóre wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej.

Zmienna	IHD		HEP		CYTR		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%	N	%		
Obrzęk płuc								
Nie	33	80,49%	29	72,50%	37	78,72%	0,818	0,664
Tak	8	19,51%	11	27,50%	10	21,28%		
Hiperkaliemia								
Nie	21	51,22%	34	85,00%	38	80,85%	14,140	**0,001**
Tak	20	48,78%	6	15,00%	9	19,15%		
Przewodnienie								
Nie	23	56,10%	35	87,50%	40	85,11%	14,148	**0,001**
Tak	18	43,90%	5	12,50%	7	14,89%		
Kwasica								
Nie	17	41,46%	24	60,00%	28	59,57%	3,760	0,153
Tak	24	58,54%	16	40,00%	19	40,43%		
Oliguria								
Nie	9	21,95%	19	47,50%	24	51,06%	8,834	**0,012**
Tak	32	78,05%	21	52,50%	23	48,94%		

Test Chi2 Pearsona *Przypis jak pod Ryciną 2*

Źródło: opracowanie własne

4.4.3. Wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej - pacjenci wypisani ze szpitala

Porównano dwie grupy pacjentów, tj. zależnych i niezależnych od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala pod względem obecności poszczególnych objawów klinicznych, stanowiących niektóre wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. W obu grupach obrzęk płuc był rzadkim objawem będącym wskazaniem do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Nie stwierdzono statystycznie różnicy między grupami (p=0,269). U pacjentów dializowanych przewlekle, w przeciwieństwie do drugiej grupy, częściej stwierdzano hiperkaliemię. Różnice te nie były istotne statystycznie (p=0,127). Taki sam wynik uzyskano w grupach chorych z przewodnieniem (p=0,199). Analogiczne wyniki uzyskano także analizując obecność kwasicy i oligurii (odp. p=0,195 i p=0,666). Stwierdzono, że pacjenci dializowani przewlekle po wypisie ze szpitala statystycznie częściej byli obciążeni niewydolnością wątroby w wywiadzie niż pacjenci w drugiej grupie (p=0,001).

Tabela 15. Analiza opisowa oraz statystyczna obecności objawów klinicznych stanowiących niektóre wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej w grupie pacjentów zależnych i niezależnych od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala: obrzęk płuc, hiperkaliemia

Zmienna	Pacjenci niedializowani przewlekle		Pacjenci dializowani przewlekle		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%		
Obrzęk płuc						
Nie	18	78,26%	4	57,14%	1,224	0,269
Tak	5	21,74%	3	42,86%		
Hiperkaliemia						
Nie	17	73,91%	3	42,86%	2,329	0,127
Tak	6	26,09%	4	57,14%		
Przewodnienie						
Nie	16	69,57%	3	42,86%	1,648	0,199
Tak	7	30,43%	4	57,14%		
Kwasica						
Nie	13	56,52%	2	28,57%	1,677	0,195
Tak	10	43,48%	5	71,43%		

Zmienna	Pacjenci niedializowani przewlekle		Pacjenci dializowani przewlekle		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%		
Oliguria						
Nie	12	52,17%	3	42,86%	0,186	0,666
Tak	11	47,83%	4	57,14%		

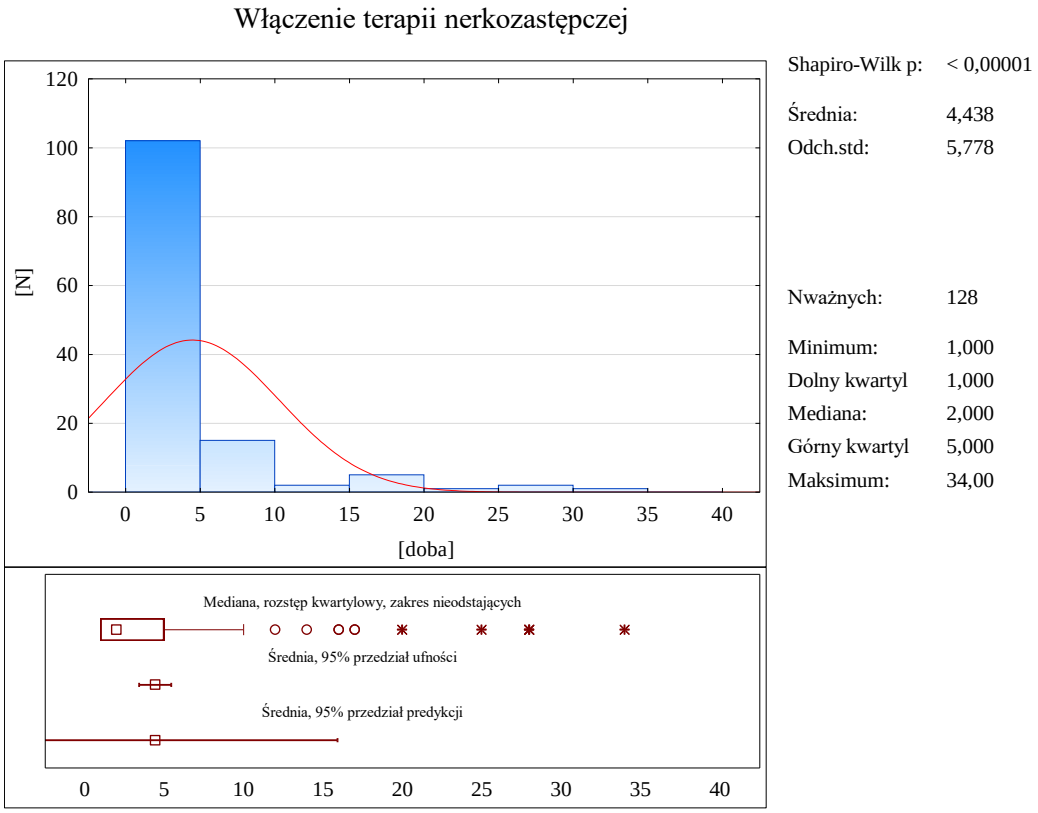
Test Chi2 Yatesa

Źródło: opracowanie własne

4.5. Czas rozpoczęcia terapii nerkozastępczej i długość pobytu w OIT

4.5.1. Czas rozpoczęcia terapii nerkozastępczej i długość pobytu w OIT - cała badana grupa

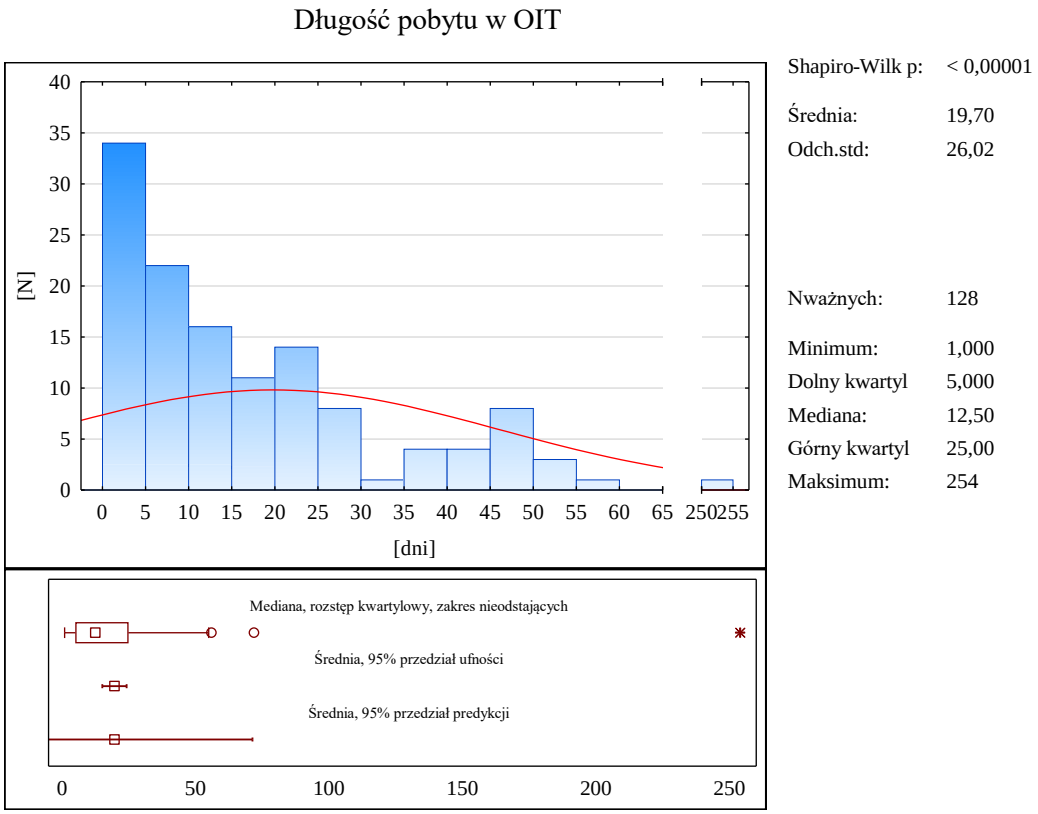
Dokonano analizy całej badanej grupy uwzględniając czas rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Średnio była to 4 doba pobytu w OIT, najczęściej terapia nerkozastępcza włączana była w trakcie pierwszych pięciu dni.



Rycina 16. Rozkład rezultatów numeru doby, podczas której włączono terapię nerkozastępczą – cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

Przeanalizowano długość pobytu w OIT całej badanej grupy. Stwierdzono, że średni pobyt pacjenta wynosił 19,7 dnia, mediana to 12,5 dnia. Najliczniejsi byli pacjenci hospitalizowani w OIT do 5 dni.



Rycina 17. Rozkład długości pobytu w OIT – cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.5.2. Czas włączenia terapii nerkozastępczej i długość pobytu w OIT - podział na grupy IHD, HEP, CYTR

Dokonano analizy każdej z trzech badanych grup uwzględniając czas włączenia terapii nerkozastępczej. W grupie IHD terapia nerkozastępcza włączana była średnio w 5 dobie, w grupie HEP w 6 dobie, natomiast w grupie CYTR w 3 dobie. Nie było różnicy istotnej statystycznie między grupami (p=0,273).

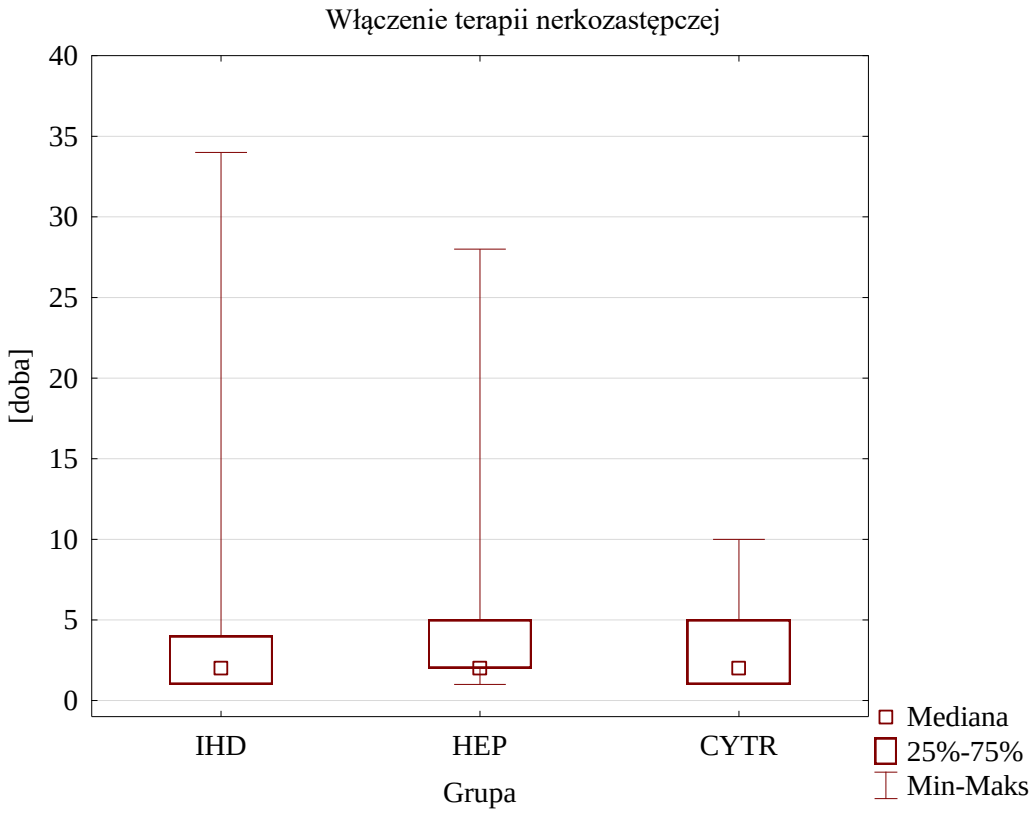
Poszczególne grupy nie różniły się między sobą także pod względem długości pobytu w OIT. Średnia długość pobytu w OIT w grupie IHD wynosiła 19,2, HEP 18,5, a w grupie CYTR 21,1 dnia (p=0,957).

Tabela 16. Analiza opisowa oraz statystyczna rezultatów doby, w której włączono terapię nerkozastępczą oraz czas pobytu na OIT z podziałem na badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	N	$\overline{x}$	SD	Min	Q_1	Me	Q_3	Maks	Wynik testu	Wartość p
Doby, w której włączono terapię nerkozastępczą										
IHD	41	4,5	6,4	1	1	2	4	34	2,594	0,273
HEP	40	5,7	7,5	1	2	2	5	28		
CYTR	47	3,3	2,6	1	1	2	5	10		
Długość pobytu w OIT [dni]										
IHD	41	19,2	16,7	1	4	12	30	51	0,088	0,957
HEP	40	18,5	17,2	2	6	12	22	72		
CYTR	47	21,1	37,0	1	5	14	23	254		

Test Kruskala-Wallisa *Przypis jak pod Ryciną 2*

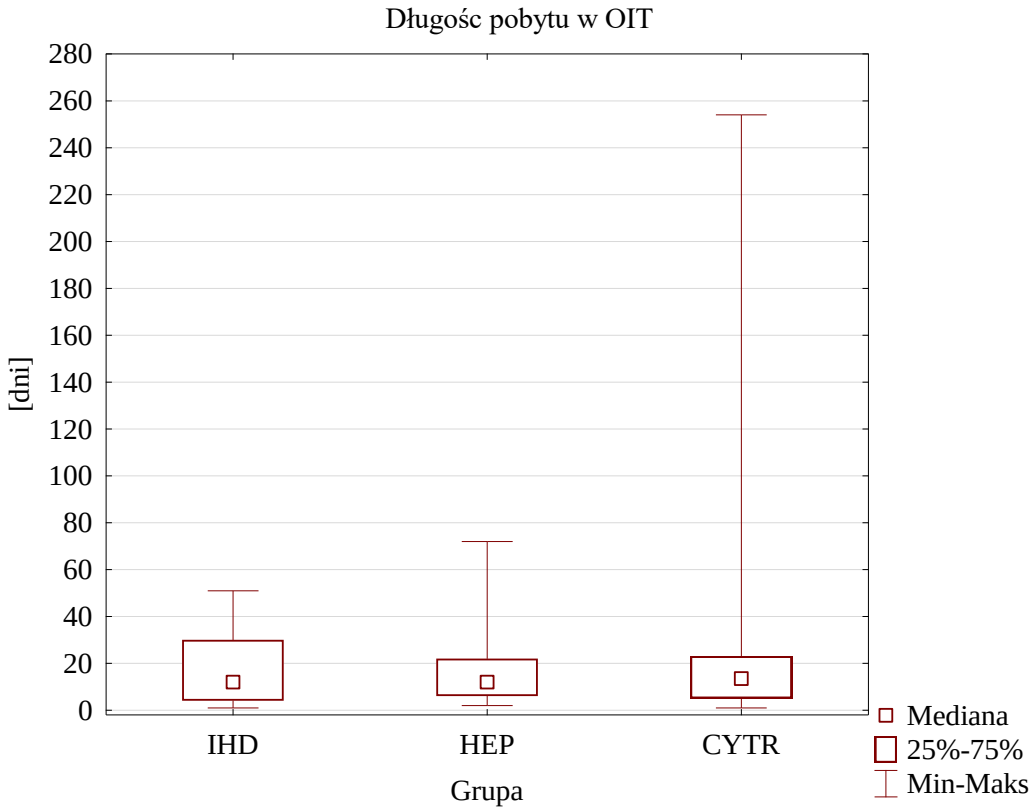
Źródło: opracowanie własne



Przypis jak pod Ryciną 2

Rycina 18. Rozkład rezultatów doby, w której włączono terapię nerkozastępczą z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Źródło: opracowanie własne



Przypis jak pod Ryciną 2

Rycina 19. Rozkład rezultatów długości pobytu w OIT z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Źródło: opracowanie własne

4.5.3. Czas włączenia terapii nerkozastępczej oraz długość pobytu w OIT - pacjenci wypisani ze szpitala

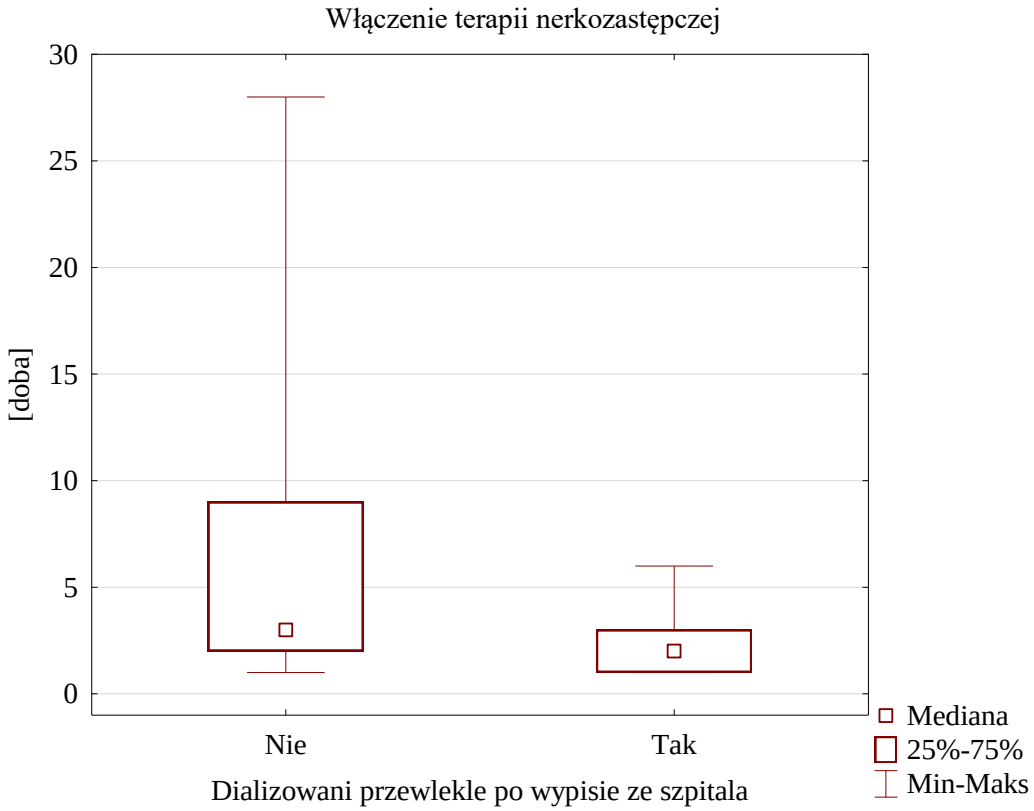
Dokonano analizy statystycznej uśrednionej wartości doby, w której włączano terapię nerkozastępczą w grupie pacjentów niedializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala oraz dializowanych po wypisie ze szpitala. W pierwszej grupie terapię nerkozastępczą w OIT włączono średnio w 7 dobie, natomiast w drugiej grupie w 2 dobie. Nie stwierdzono różnicy statystycznej między grupami (p=0,095). Analizując długość pobytu w OIT, w pierwszej grupie odpowiednio było to średnio 25 dni, w drugiej 33 dni. Nie stwierdzono różnicy statystycznej między grupami (p=0,303).

Tabela 17. Analiza opisowa oraz statystyczna rezultatów doby, w której włączono terapię nerkozastępczą oraz czas pobytu w OIT u pacjentów wypisanych ze szpitala z podziałem na niedializowanych i dializowanych przewlekle po wypisie.

Grupa	N	$\overline{x}$	SD	Min	Q_1	Me	Q_3	Maks	Wynik testu	Wartość p
Doby, w której włączono terapię nerkozastępczą										
Nie	23	6,5	7,9	1	2	3	9	28	1,671	0,095
Tak	7	2,3	1,8	1	1	2	3	6		
Długość pobytu w OIT [dni]										
Nie	23	25,0	17,0	5	12	21	30	72	-1,030	0,303
Tak	7	33,0	17,9	8	10	41	49	51		

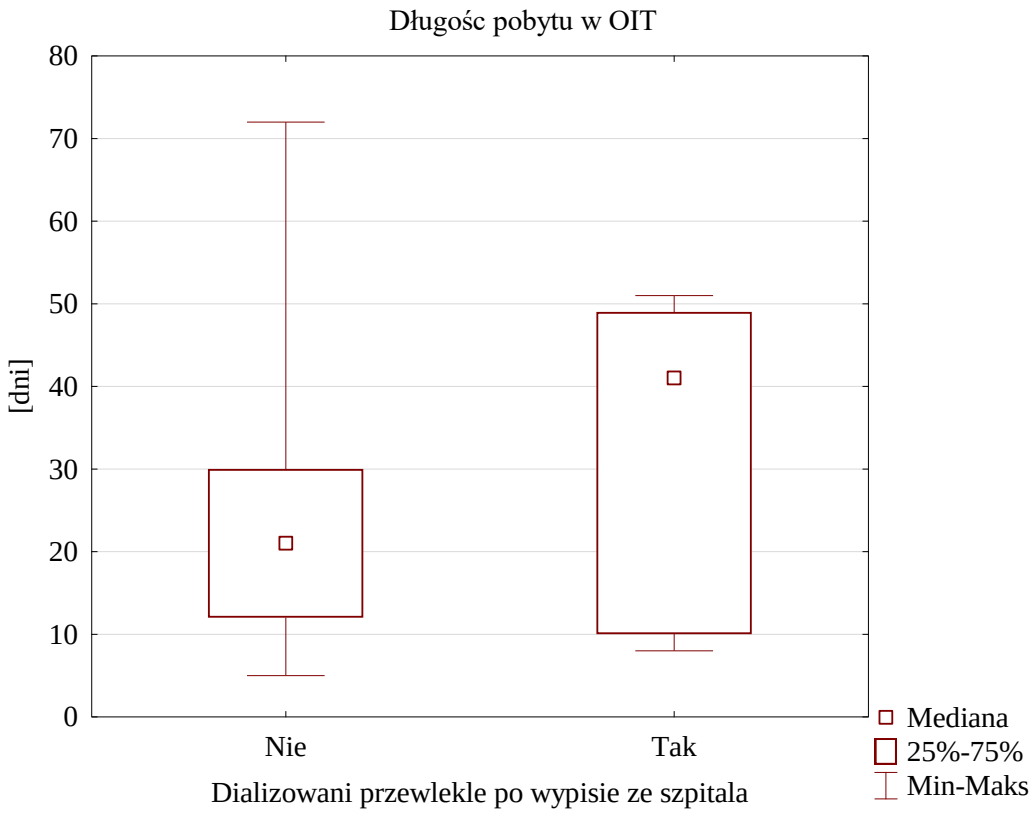
Test Manna-Whitney`a

Źródło: opracowanie własne



Rycina 20. Rozkład rezultatów doby, w której włączono terapię nerkozastępczą u pacjentów wypisanych ze szpitala z podziałem na niedializowanych oraz dializowanych przewlekle po wypisie.

Źródło: opracowanie własne



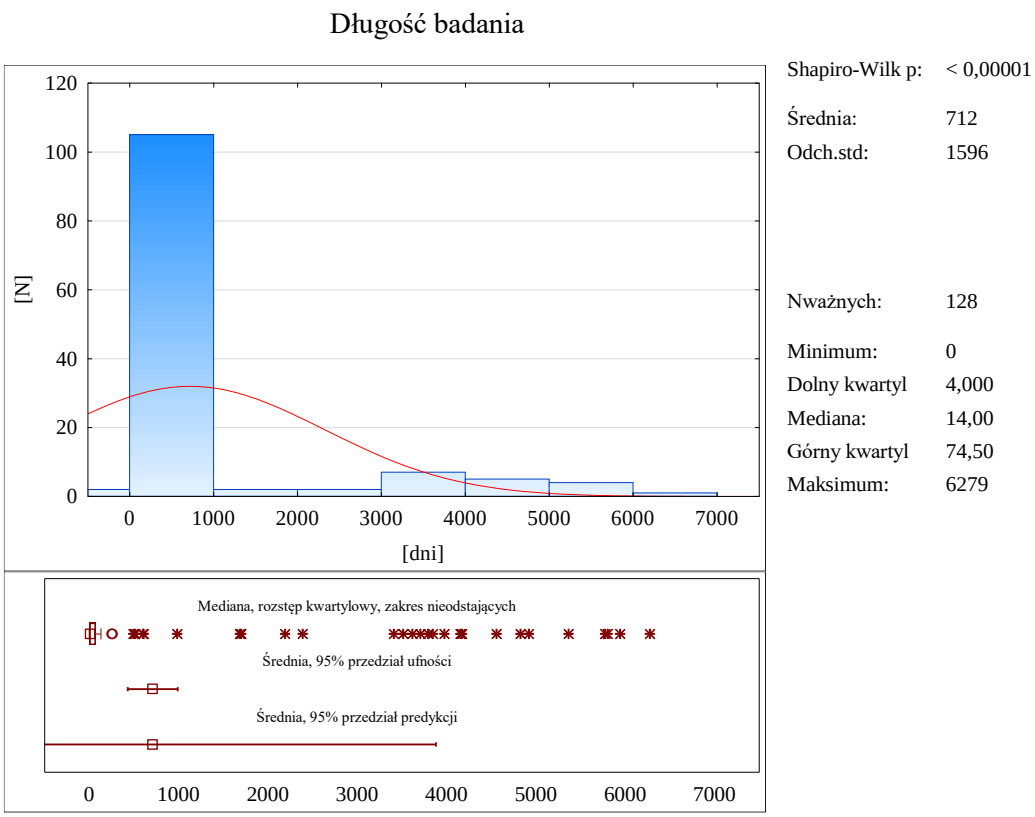
Rycina 21. Rozkład rezultatów długości pobytu w OIT u pacjentów wypisanych ze szpitala z podziałem na niedializowanych oraz dializowanych przewlekle po wypisie.

Źródło: opracowanie własne

4.6. Czas trwania obserwacji i śmiertelność

4.6.1. Czas trwania obserwacji i śmiertelność – cała badana grupa

Czas obserwacji pacjentów rozpoczynał się w momencie włączenia terapii nerkozastępczej. Koniec obserwacji to 31.12.2020r. Dane pełne (tj. czas od przyjęcia na oddział do zgonu) występowały u 113 osób co stawiło 88,28% wszystkich badanych.



Rycina 22. Rozkład rezultatów długości trwania obserwacji liczony w dniach od rozpoczęcia obserwacji pacjentów, czyli włączenia terapii nerkozastępczej – cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 18 przedstawia śmiertelność wszystkich pacjentów włączonych do badania. Śmiertelność w OIT wynosiła 69,5%, śmiertelność wewnątrzszpitalna uwzględniająca zgony w OIT oraz zgodny w szpitalu po wypisie z OIT, wynosiła 76,56%. Śmiertelność 90-dniowa, licząc od czasu włączenia do badania, czyli rozpoczęcia terapii nerkozastępczej, wynosiła 75,78%.

Tabela 18. Rozkład danych dotyczący wystąpienia zgonu w OIT, zgonu w szpitalu oraz zgonu w ciągu 90 dni u wszystkich badanych pacjentów.

Zgon	Obecność	N	%
Zgon w OIT	Nie	39	30,47%
	Tak	89	69,53%
Zgon w szpitalu (OIT + po wypisie z OTI)	Nie	30	23,44%
	Tak	98	76,56%
Śmiertelność w 90 dni	Nie	31	24,22%
	Tak	97	75,78%

Źródło: opracowanie własne

4.6.2. Czas trwania obserwacji i śmiertelność – podział na grupy IHD, HEP, CYTR

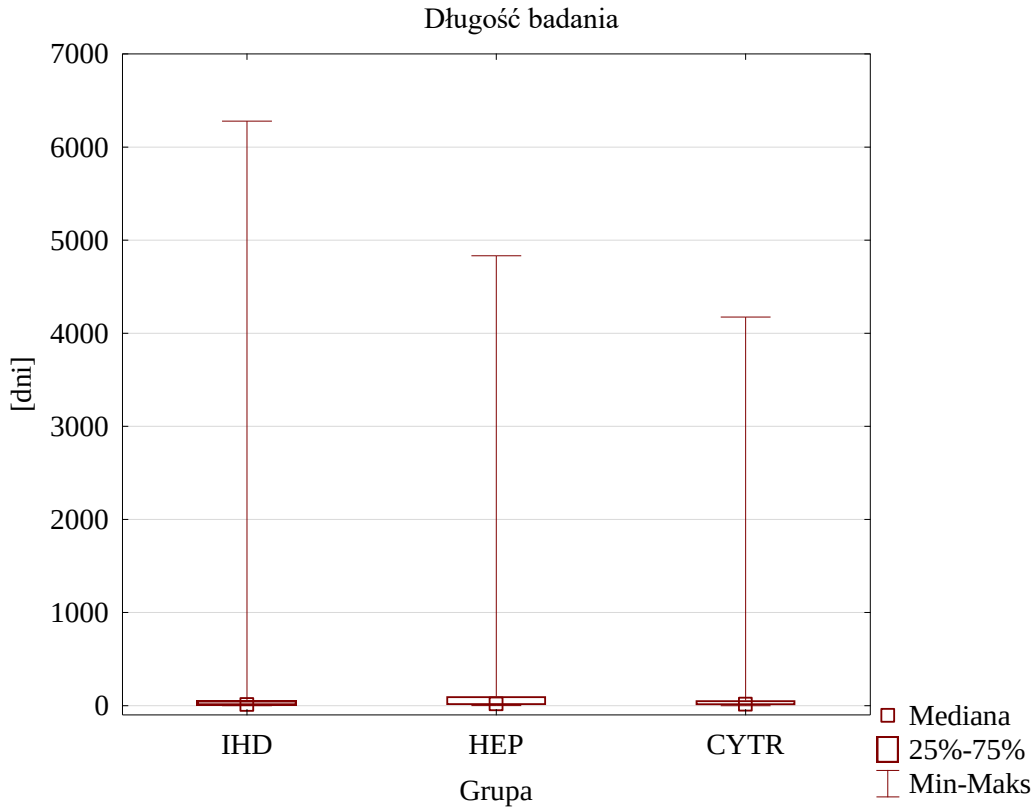
Średnia długość obserwacji w każdej z grup nie różniła się statystycznie (p=0,803). Najkrótsza była w grupie CYTR, było to 509,9 dni, a najdłuższa w grupie IHD, było to 1002,2 dni. Mediana natomiast w grupach IHD, HEP, CYTR wynosiła odpowiednio 12, 16,5 oraz 14.

Tabela 19. Analiza opisowa oraz statystyczna długości trwania badania (obserwacji) z podziałem na trzy grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	N	$\overline{x}$	SD	Min	Q_1	Me	Q_3	Maks	Wynik testu	Wartość p
Długości trwania obserwacji [dni]										
IHD	41	1002,2	2097,2	0	4	12	53	6279	0,438	0,803
HEP	40	652,5	1428,0	1	5	16,5	100	4832		
CYTR	47	509,9	1167,2	0	4	14	56	4175		

Test Kruskala-Wallisa *Przypis jak pod Ryciną 2*

Źródło: opracowanie własne



Przypis jak pod Ryciną 2

Rycina 23. Rozkład rezultatów długości trwania obserwacji liczony w dniach od rozpoczęcia obserwacji pacjentów z podziałem na typ terapii nerkozastępczej i rodzaj zastosowanej antykoagulacji.

Źródło: opracowanie własne

Dokonano analizy statystycznej śmiertelności w OIT, szpitalnej oraz 90-dniowej, licząc od czasu włączenia do badania. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności w zależności od rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i rodzaju antykoagulacji (odpowiednio p=0,744, p=0,763, p=0,833). Dokonano dodatkowej analizy między grupą IHD oraz pacjentami z grup HEP i CYTR łącznie, czyli między technikami przerywanymi i ciągłymi. W tym przypadku także nie stwierdzono różnic statystycznych w śmiertelności na żadnym z etapów obserwacji (odpowiednio p=0,839, p=0,785, p=0,681).

Tabela 20. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu wystąpienia zgonu w OIT, zgonu w szpitalu oraz śmiertelności w 90 dni badanych osób z podziałem na trzy grupy IHD, HEP, CYTR.

Zmienna	IHD		HEP		CYTR		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%	N	%		
Zgon w OIT								
Nie	12	29,27%	14	35,00%	13	27,66%	0,591	0,744
Tak	29	70,73%	26	65,00%	34	72,34%		
Zgon w szpitalu								
Nie	9	21,95%	11	27,50%	10	21,28%	0,541	0,763
Tak	32	78,05%	29	72,50%	37	78,72%		
Śmiertelność w 90 dni								
Nie	9	21,95%	11	27,50%	11	23,40%	0,367	0,833
Tak	32	78,05%	29	72,50%	36	76,60%		

Test Chi2 Pearsona *Przypis jak pod Ryciną 2*

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowa analiza między grupa IHD vs. HEP+CYTR nie wskazała na wystąpienie istotnych statystycznie różnic:

Zgon w OIT p=0,839

Zgon w szpitalu p=0,785

Śmiertelność w 90 dni p=0,681

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności odległej, tj. na koniec czasu obserwacji (31.12.2020), pomiędzy grupami IHD, HEP, CYTR (p=0,958).

Tabela 21. Analiza opisowa oraz statystyczna wystąpienia zgonu na koniec czasu obserwacji, czyli 31.12.2020r. z podziałem na trzy grupy IHD, HEP, CYTR.

Zmienna	IHD		HEP		CYTR		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%	N	%		
Dane pełne								
Nie (ucięte)	5	12,20%	5	12,50%	5	10,64%	0,086	0,958
Tak	36	87,80%	35	87,50%	42	89,36%		

Test Chi2 Pearsona *Przypis jak pod Ryciną 2*

Źródło: opracowanie własne

4.7. Regresja logistyczna dla wystąpienia zgonu w OIT

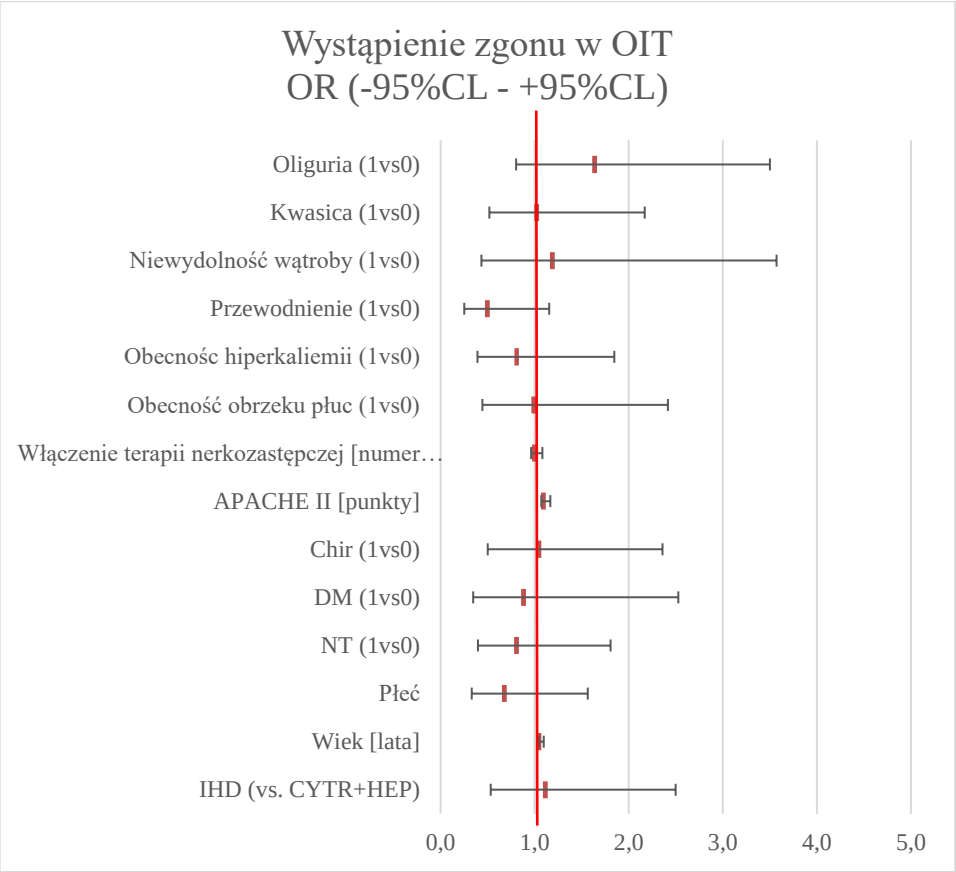
Wykonano analizę regresji logistycznej dla zmiennych pod względem wystąpienia zgonu w OIT. Ze względów statystycznych porównano grupę IHD oraz połączone HEP i CYTR. W analizie wzięto pod uwagę wiek, płeć, obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zastosowanie interwencji chirurgicznej, punktację w skali APACHE II, dobę w której włączono terapię nerkozastępczą, obecność obrzęku płuc, hiperkaliemii, przewodnienia, niewydolności wątroby, kwasicy i oligurii. Stwierdzono istotny statystycznie wpływ punktacji w skali APACHE II na zwiększenie ryzyka wystąpienia zgonu w OIT (p=0,004). W analizie zaobserwowano tendencję statystyczną przy analizie wieku, ze wzrostem ryzyka u starszych pacjentów (p=0,072). Zaobserwowano tendencję statystyczną do zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów z przewodnieniem (p=0,084) Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku żadnego innego czynnika.

Tabela 22. Analiza statystyczna regresji logistycznej dla zmiennych względem wystąpienia zgonu w OIT.

Zmienne	wsp. b	OR iloraz szans	Przedział ufności OR		Wartość p
			-95% CI	+95% CI	
IHD (vs. CYTR+HEP)	0,084	1,088	0,483	2,449	0,839
Wiek [lata]	0,022	1,022	0,998	1,047	**0,072**
Płeć	-0,427	0,652	0,281	1,515	0,320
NT (1vs0)	-0,247	0,781	0,347	1,757	0,551
DM (1vs0)	-0,154	0,857	0,297	2,478	0,776
CHIR (1vs0)	0,020	1,021	0,451	2,309	0,961
APACHE II [punkty]	0,065	1,068	1,021	1,117	**0,004**
Włączenie terapii nerkozastępczej [numer doby]	-0,030	0,970	0,912	1,032	0,342
Obrzęk płuc (1vs0)	-0,034	0,966	0,394	2,367	0,940
Hiperkaliemia (1vs0)	-0,243	0,784	0,342	1,797	0,565
Przewodnienie (1vs0)	-0,750	0,472	0,202	1,105	**0,084**
Niewydolność wątroby (1vs0)	0,151	1,163	0,384	3,522	0,789
Kwasica (1vs0)	-0,003	0,997	0,468	2,120	0,993
Oliguria (1vs0)	0,478	1,612	0,753	3,451	0,219

Przypis jak pod Tabelą 9

Źródło: opracowanie własne



Rycina 24. Rozkład wskaźnika OR i przedziału ufności dla analizowanych zmiennych w regresji logistycznej względem wystąpienia zgonu w OIT.

Przypis jak pod Tabelą 9

Źródło: opracowanie własne

4.8. Zależność od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala

Dokonano analizy statystycznej pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala w podziale na trzy badane grupy. Stwierdzono, że pacjenci z grupy IHD byli istotnie statystycznie częściej dializowani przewlekle niż wszyscy pozostali pacjenci (wzięto pod uwagę pozostałe dwie grupy łączenie) (p=0,001).

Tabela 23. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu wyników dotyczących stosowania przewlekłej terapii nerkozastępczej po wypisie ze szpitala badanych osób z podziałem na trzy grupy (IHD vs. HEP+CYTR).

Zmienna	IHD		HEP		CYTR		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%	N	%		
Dializowani przewlekle po wypisie ze szpitala								
Nie	3	33,33%	11	100%	9	90,00%	10,26	**0,001**
Tak	6	66,67%	0	0,00%	1	10,00%		

Test Chi2 Yatesa *Przypis jak pod Ryciną 2*

Źródło: opracowanie własne

Dokonano kolejnej analizy statystycznej pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala w podziale na trzy badane grupy – IHD, HEP, CYTR. Z racji małej liczebności grupy zastosowano test Chi2 z modyfikacją Yatesa. Zaobserwowano, że pacjenci z grupy HEP byli rzadziej dializowani przewlekle niż pozostali pacjenci. Nie uzyskano istotności statystycznej dla wyniku, stwierdzono jedynie tendencję statystyczną (p=0,064).

Tabela 24. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu wyników dotyczących stosowania przewlekłej terapii nerkozastępczej po wypisie ze szpitala badanych osób z podziałem na trzy badane grupy (HEP vs. IHD+CYTR).

Zmienna	IHD		HEP		CYTR		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%	N	%		
Dializowani przewlekle po wypisie ze szpitala								
Nie	3	33,33%	11	100%	9	90,00%	3,43	0,064
Tak	6	66,67%	0	0,00%	1	10,00%		

Test Chi2 Yatesa *Przypis jak pod Ryciną 2*

Źródło: opracowanie własne

W kolejnej analizie statystycznej pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala z podziałem na trzy badane grupy, również z racji małej liczebności grupy zastosowano test Chi2 z modyfikacja Yatesa. Zaobserwowano, że pacjenci z grupy CYTR byli rzadziej dializowani przewlekle niż pozostali pacjenci. Nie uzyskano jednak istotności statystycznej dla wyniku (p=0,44).

Tabela 25. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu wyników dotyczących stosowania przewlekłej terapii nerkozastępczej po wypisie ze szpitala badanych osób z podziałem na trzy badane grupy (CYTR vs. IHD+HEP).

Zmienna	IHD		HEP		CYTR		Wynik testu	Wartość p
	N	%	N	%	N	%		
Dializowani przewlekle po wypisie ze szpitala								
Nie	3	33,33%	11	100%	9	90,00%	0,58	0,44
Tak	6	66,67%	0	0,00%	1	10,00%		

Test Chi2 Yatesa *Przypis jak pod Ryciną 2*

Źródło: opracowanie własne

4.9. Analiza krzywych przeżycia Kaplana-Meiera

4.9.1. Analiza krzywych przeżycia Kaplana-Meiera w trzech badanych grupach – IHD, HEP, CYTR

Wykonano analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów w trzech badanych grupach. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w przeżywalności między grupami (p=0,778). Wyniki przedstawiono na rycinie 25.

Tabela 26. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera z podziałem na trzy badane grupy – IHD, HEP, CYTR.

Grupa	N	N - kompletne	q1	Me	q3	Wynik testu	Wartość p
IHD	41	36	4	12	53	0,502	0,778
HEP	40	35	5	15	93		
CYTR	47	42	4	14	56		

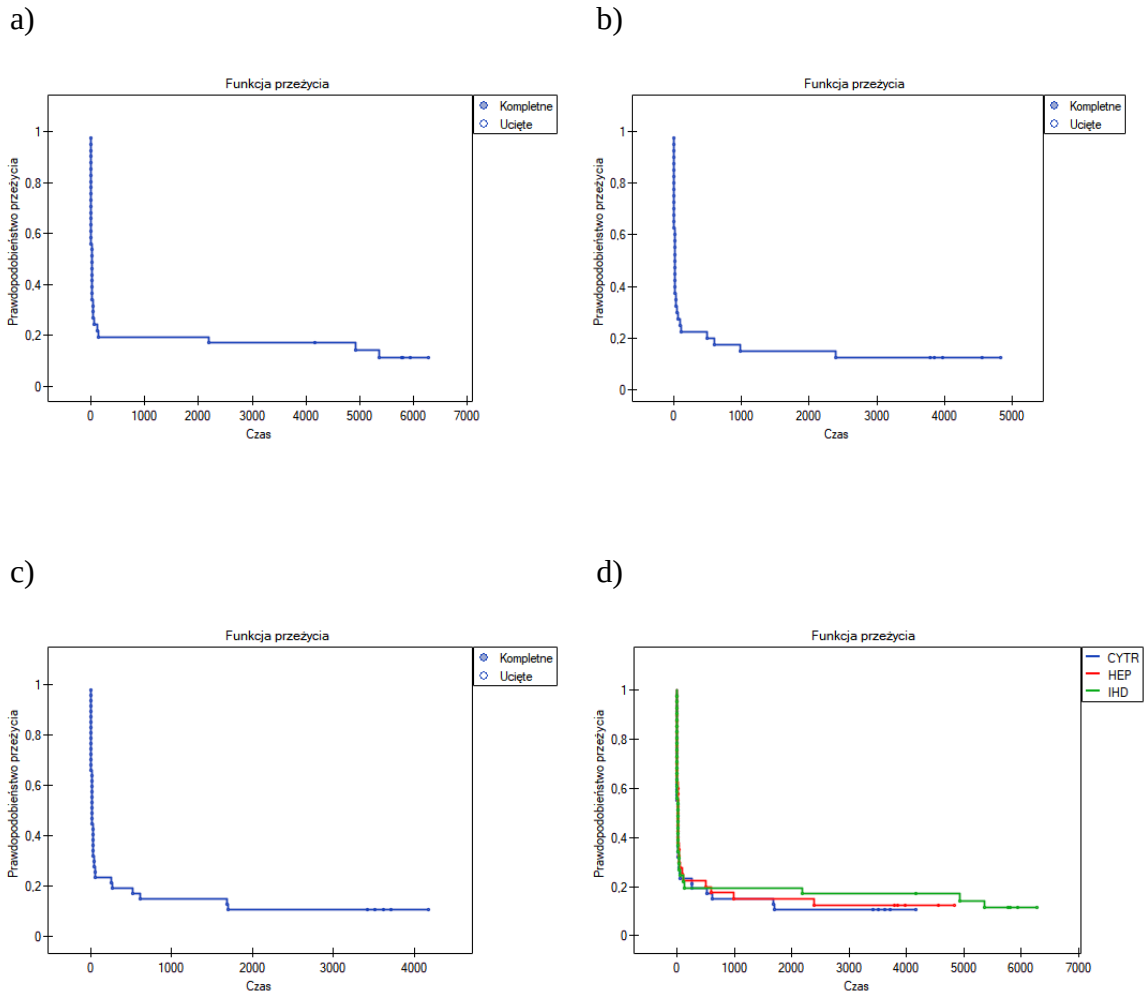
Test LogRang *Przypis jak pod Ryciną 2*

Źródło: opracowanie własne

Tabela 27. Hazard względny zgonu między grupami utworzonymi dla porównywanych trzech grup IHD, HEP, CYTR.

Grupa	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR/HEP	1,20	0,77	1,86
CYTR/IHD	1,09	0,70	1,71
HEP/IHD	0,91	0,58	1,44

Źródło: opracowanie własne *Przypis jak pod Ryciną 2*



Rycina 25. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2. Analiza krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych pacjentów z podziałem na trzy grupy – IHD, HEP, CYTR z uwzględnieniem wybranych parametrów

4.9.2.1. Płeć

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z podziałem na kobiety i mężczyzn w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. W grupie IHD i HEP stwierdzono większą szansę na przeżycie wśród kobiet. W grupie CYTR stwierdzono większą szansę na przeżycie wśród mężczyzn. Spośród wszystkich badanych pacjentów większą szansę na przeżycie miały kobiety. W żadnym przypadku wynik nie był jednak istotny statystycznie. Wartości p przedstawiono w tabeli 28. Wyniki przedstawiono na rycinie 26.

Tabela 28. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między kobietami i mężczyznami w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	Płeć	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Kobiety	6	4	66,67%	7	0,922	0,337
	Mężczyźni	35	33	94,29%	16		
HEP	Kobiety	16	12	75%	14	0,695	0,404
	Mężczyźni	24	23	95,83%	19		
CYTR	Kobiety	10	10	100%	6	0,41	0,520
	Mężczyźni	37	33	89,19%	14		
Cała grupa	Kobiety	32	26	81,25%	8	0,748	0,387
	Mężczyźni	96	89	92,71%	16		

Test LogRang *Przypis jak pod Ryciną 2*

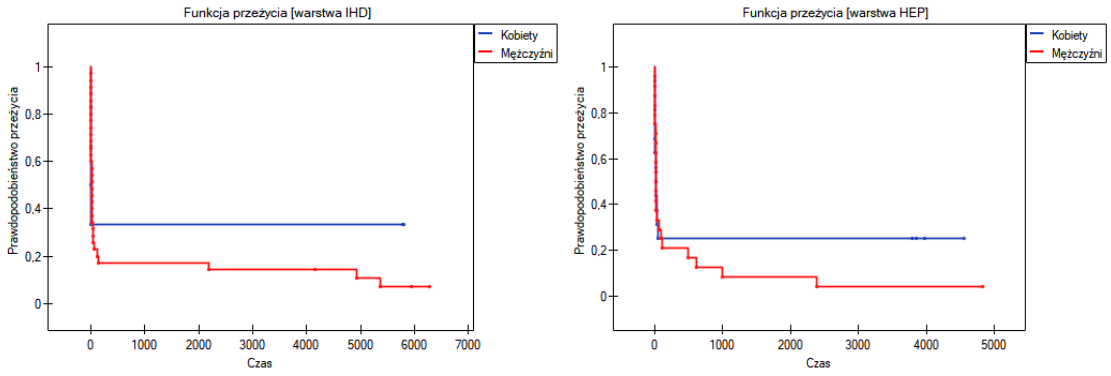
Źródło: opracowanie własne

Tabela 29. Hazard względny zgonu między kobietami i mężczyznami w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

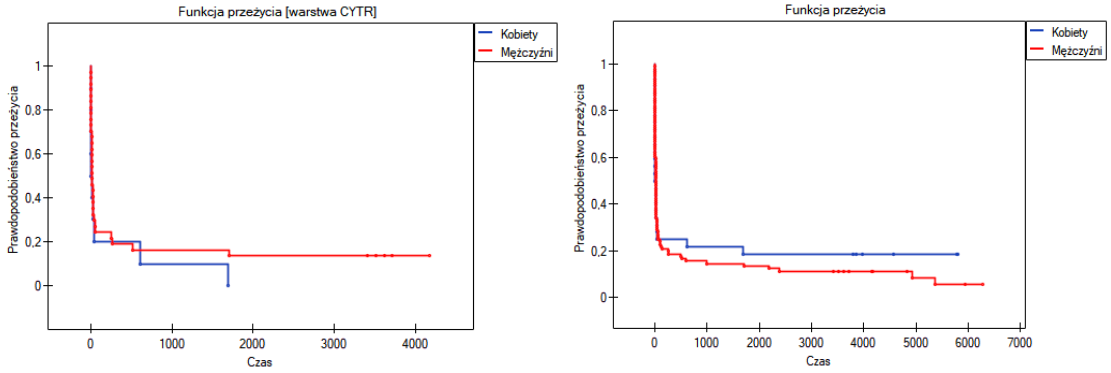
Warstwa	Płeć	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Kobiety/Mężczyźni	1,22	0,58	2,57
HEP	Kobiety/Mężczyźni	0,75	0,38	1,47
IHD	Kobiety/Mężczyźni	0,60	0,25	1,41
Cała grupa	Kobiety/Mężczyźni	0,86	0,56	1,31

Źródło: opracowanie własne *Przypis jak pod Ryciną 2*

a) b)



c) d)



Rycina 26. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między kobietami i mężczyznami: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.2. Nadciśnienie tętnicze

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z podziałem na pacjentów z i bez rozpoznania nadciśnienia tętniczego w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. W grupie IHD większą szansę na przeżycie mieli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym. W grupach HEP, CYT oraz łączenie u wszystkich badanych pacjentów, większą szansę na przeżycie mieli z kolei pacjenci bez rozpoznania nadciśnienia tętniczego. W żadnym przypadku wynik nie był jednak istotny statystycznie. Wartości p przedstawiono w tabeli 30. Wyniki przedstawiono na rycinie 27.

Tabela 30. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między osobami z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	NT	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Nie	35	32	91,4%	12	0,411	0,522
	Tak	6	5	83,3%	12		
HEP	Nie	26	22	84,6%	14	0,000	0,992
	Tak	14	13	92,9%	20		
CYTR	Nie	29	25	86,2%	9	0,124	0,725
	Tak	18	18	100,0%	23		
Cała grupa	Nie	90	79	87,8%	12	0,002	0,960
	Tak	38	36	94,7%	23		

Test LogRang

NT-nadciśnienie tętnicze i pozostałe jak pod Ryciną 2

Źródło: opracowanie własne

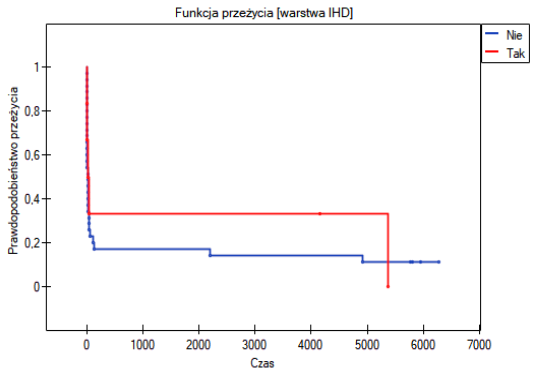
Tabela 31. Hazard względny zgonu między osobami z obecnością i bez nadciśnienia tętniczego w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Warstwa	NT	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Nie/Tak	0,85	0,46	1,57
HEP	Nie/Tak	1,00	0,50	1,98
IHD	Nie/Tak	1,39	0,60	3,23
Cała grupa	Nie/Tak	1,00	0,67	1,48

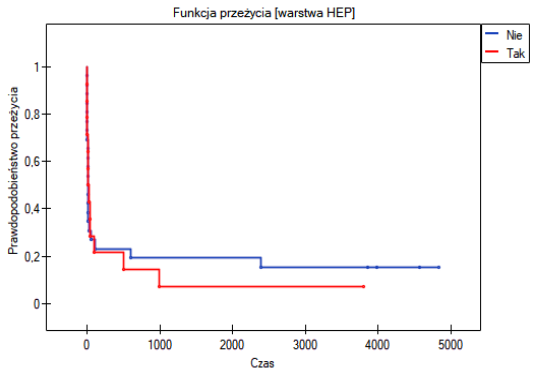
Przypis jak pod Tabelą 30

Źródło: opracowanie własne

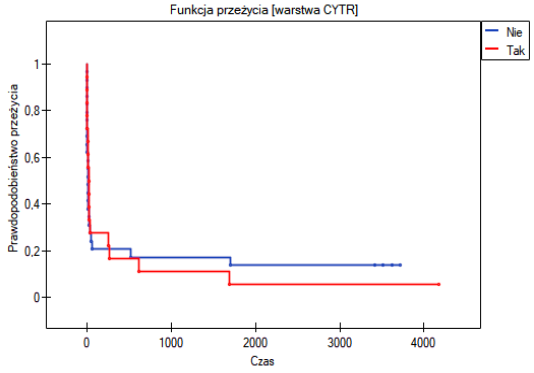
a)



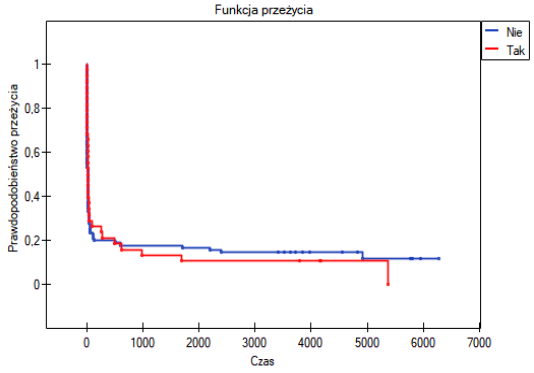
b)



c)



d)



Rycina 27. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między osobami z nadciśnieniem i bez nadciśnienia tętniczego: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.3. Cukrzyca

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy i bez w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. W grupie IHD wszyscy pacjenci obciążeni cukrzycą zmarli w trakcie czasu obserwacji, mimo początkowej większej szansy na przeżycie. W grupie HEP większą szansę przeżycia mieli pacjenci z cukrzycą w wywiadzie. W grupie CYTR czas obserwacji pacjentów obciążonych cukrzycą był bardzo krótki z powodu zgonu. U wszystkich pacjentów analizowanych łącznie szanse na przeżycie u chorych z i bez

cukrzycy były porównywalne. W żadnym przypadku wynik nie był istotny statystycznie. Wartości p przedstawiono w tabeli 32. Wyniki przedstawiono na rycinie 28.

Tabela 32. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między osobami z obciążeniem cukrzycą i bez obciążenia w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	DM	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Nie	39	35	89,7%	16	1,097	0,295
	Tak	2	2	100,0%	3		
HEP	Nie	31	28	90,3%	14	0,449	0,503
	Tak	9	7	77,8%	20		
CYTR	Nie	40	35	87,5%	14	2,366	0,124
	Tak	7	7	100%	9		
Cała grupa	Nie	110	98	89,1%	14	0,644	0,422
	Tak	18	17	94,4%	12		

Test LogRang

DM-diabetes mellitus (cukrzyca) i pozostałe jak pod Ryciną 2

Źródło: opracowanie własne

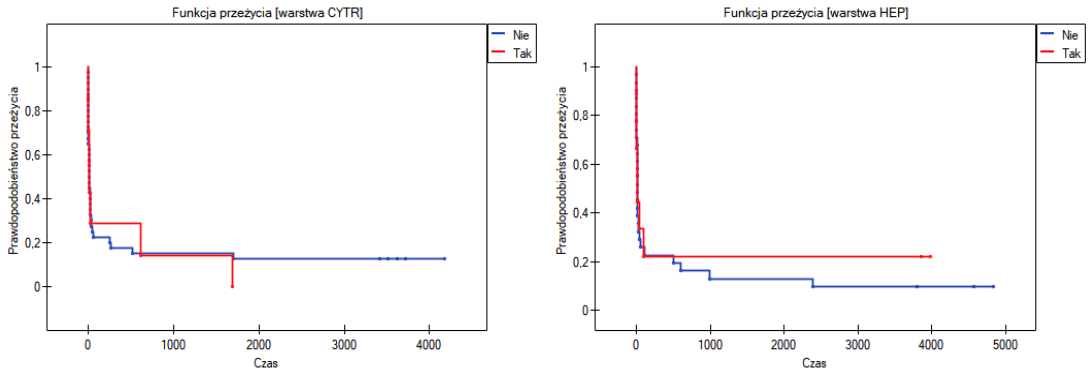
Tabela 33. Hazard względny zgonu między osobami z wywiadem cukrzycy i bez w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Warstwa	DM	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Nie/Tak	0,48	0,18	1,31
HEP	Nie/Tak	1,32	0,61	2,84
IHD	Nie/Tak	0,50	0,07	3,55
Cała grupa	Nie/Tak	0,80	0,46	1,39

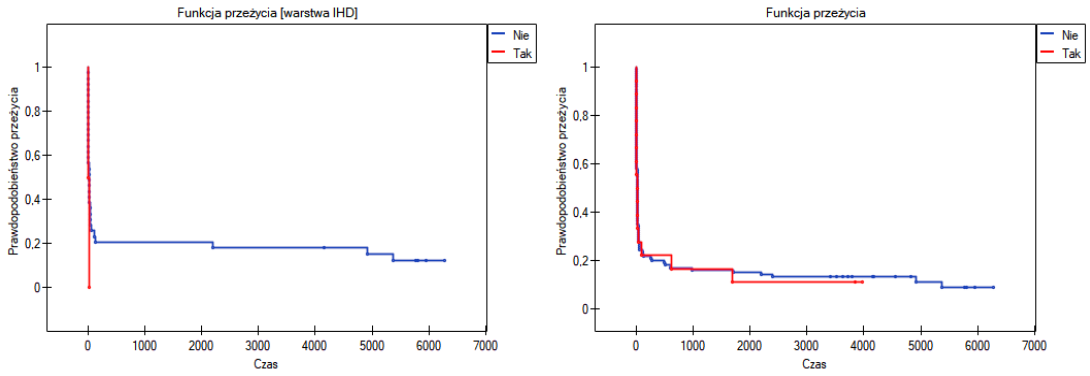
Przypis jak pod Tabelą 32

Źródło: opracowanie własne

a) b)



c) d)



Rycina 28. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między osobami z cukrzycą i bez cukrzycy: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.4. Pacjenci poddawani interwencji chirurgicznej

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z podziałem na tych poddawanych interwencji chirurgicznej oraz pacjentów leczonych w szpitalu zachowawczo w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. W grupie IHD, CYTR oraz przy analizie wszystkich pacjentów szansa na przeżycie była większa u chorych leczonych zachowawczo. W grupie HEP szansa przeżycia w obu grupach była porównywalna. W żadnym przypadku wynik nie był istotny statystycznie. Wartości p przedstawiono w tabeli 34. Wyniki przedstawiono na rycinie 29.

Tabela 34. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami poddawanymi interwencji chirurgicznej do pacjentów leczonych zachowawczo w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	CHIR	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Nie	9	7	77,8%	10	0,467	0,495
	Tak	32	30	93,8%	12		
HEP	Nie	17	15	88,2%	14	0,139	0,710
	Tak	23	20	87,0%	19		
CYTR	Nie	13	10	76,9%	12	1,253	0,263
	Tak	34	33	97,1%	14		
Cała grupa	Nie	39	32	82,1%	12	0,754	0,385
	Tak	89	83	93,3%	16		

Test LogRang

CHIR-pacjent poddany interwencji chirurgicznej i pozostałe jak pod Ryciną 2

Źródło: opracowanie własne

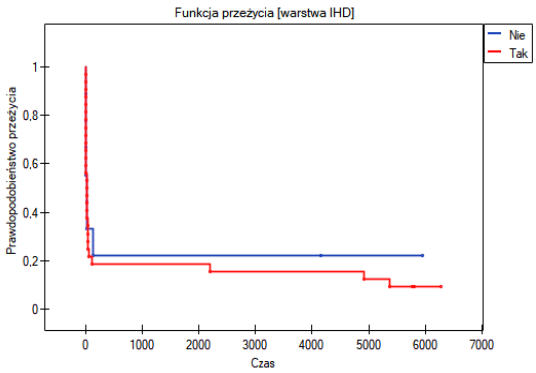
Tabela 35. Hazard względny między pacjentami poddawanymi interwencji chirurgicznej i pacjentami leczonymi zachowawczo w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Warstwa	CHIR	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Nie/Tak	0,66	0,35	1,25
HEP	Nie/Tak	1,13	0,58	2,23
IHD	Nie/Tak	0,73	0,34	1,55
Cała grupa	Nie/Tak	0,83	0,56	1,23

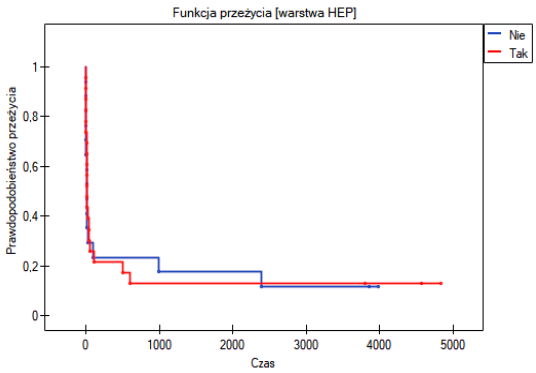
Przypis jak pod Tabelą 34

Źródło: opracowanie własne

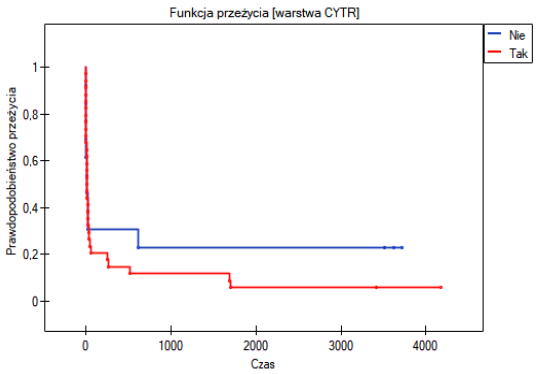
a)



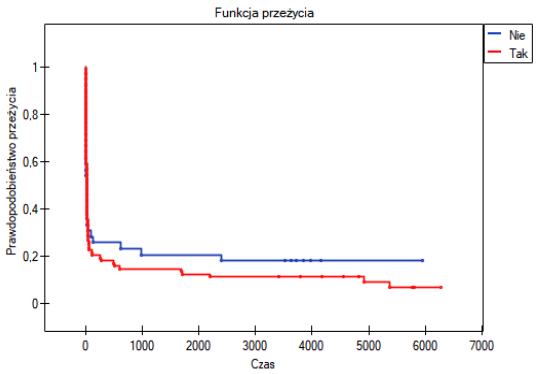
b)



c)



d)



Rycina 29. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami poddawanymi interwencji chirurgicznej oraz leczonymi zachowawczo: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.5. Punktacja w skali APACHE II

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z podziałem na grupy w zależności od punktacji uzyskanej w skali APACHE II w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. W grupie IHD największą szansę na przeżycie mieli pacjenci, którzy uzyskali powyżej 30 pkt. w skali APACHE II. Wartość p wyniosła p=0,052, nie była więc istotna statystycznie. Można jednak uznać ten wynik za bliski granicy statystycznej. W grupie HEP największe prawdopodobieństwo przeżycia mieli pacjenci, którzy uzyskali od 20 do 30 pkt. W skali APACHE II. Wynik ten był istotny statystycznie (p=0,001). W grupie CYTR największą szansę na przeżycie

mieli pacjenci, którzy uzyskali poniżej 20 pkt. w stosowanej skali. Wynik ten nie był istotny statystycznie (p=0,188). Dokonując analizy wszystkich pacjentów łącznie, największe prawdopodobieństwo przeżycia mieli pacjenci, którzy uzyskali najniższą punktację w skali APACHE II, tj. poniżej 20 pkt. Wynik ten był istotny statystycznie (p=0,020). Wartości p przedstawiono w tabeli 36. Wyniki przedstawiono na rycinie 30.

Tabela 36. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami w zależności od punktacji uzyskanej w skali APACHE II w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	APACHE II	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	<20 pkt.	1	1	100,0%	1	5,915	0,052
	20-30 pkt	9	8	88,9%	28		
	>30 pkt.	31	28	90,3%	10		
HEP	<20 pkt.	5	4	80,0%	93	13,434	**0,001**
	20-30 pkt	15	11	73,3%	56		
	>30 pkt.	20	20	100,0%	8		
CYTR	<20 pkt.	6	4	66,7%	12	3,347	0,188
	20-30 pkt	13	13	100,0%	22		
	>30 pkt.	28	26	92,9%	8		
Cała grupa	<20 pkt.	12	9	75,0%	12	7,841	**0,020**
	20-30 pkt	37	32	86,5%	28		
	>30 pkt.	79	74	93,7%	8		

Test LogRang *Przypis jak pod Ryciną 2*

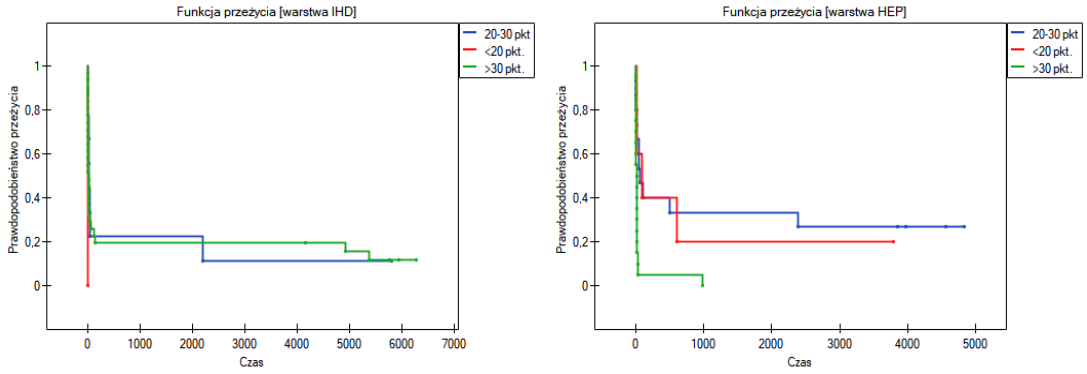
Źródło: opracowanie własne

Tabela 37. Hazard względny zgonu między pacjentami w zależności od punktacji uzyskanej w skali APACHE II w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

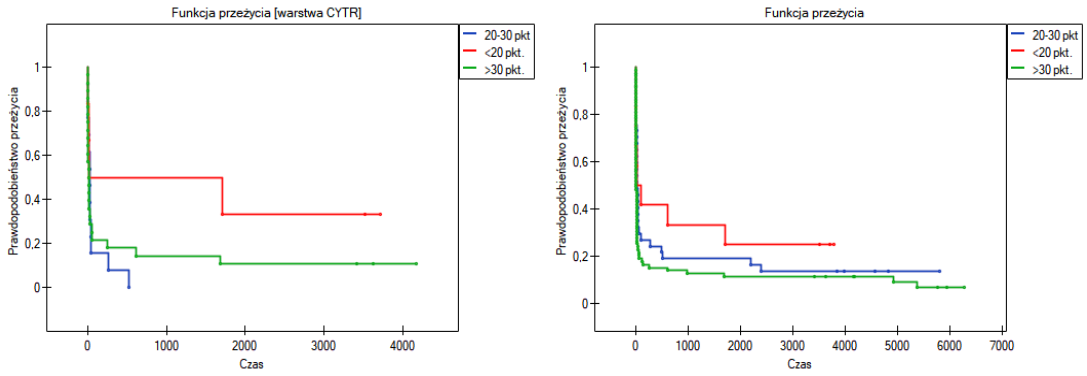
Warstwa	APACHE II	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	20-30 pkt/<20 pkt.	2,32	0,97	5,55
	20-30 pkt/>30 pkt.	0,91	0,45	1,83
	<20 pkt./>30 pkt.	0,39	0,18	0,86
HEP	20-30 pkt/<20 pkt.	0,89	0,35	2,24
	20-30 pkt/>30 pkt.	0,32	0,15	0,69
	<20 pkt./>30 pkt.	0,36	0,13	0,99
IHD	20-30 pkt/<20 pkt.	0,12	0,00	18,72
	20-30 pkt/>30 pkt.	0,74	0,36	1,52
	<20 pkt./>30 pkt.	6,24	-	-
Cała grupa	20-30 pkt/<20 pkt.	1,29	0,71	2,34
	20-30 pkt/>30 pkt.	0,63	0,42	0,94
	<20 pkt./>30 pkt.	0,49	0,28	0,86

Źródło: opracowanie własne *Przypis jak pod Ryciną 2*

a) b)



c) d)



Rycina 30. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami w zależności od uzyskanej punktacji w skali APACHE II: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.6. Obrzęk płuc

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera z podziałem na pacjentów, u których wystąpił bądź nie obrzęk płuc w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. W grupie IHD oraz CYTR większą szansę na przeżycie mieli pacjenci, u których wystąpił obrzęk płuc, mimo braku istotności statystycznej. W grupie HEP sytuacja była odwrotna, natomiast u wszystkich pacjentów analizowanych łącznie, szansa na przeżycie była porównywalna. W żadnym przypadku wynik nie był istotny statystycznie. Wartości p przedstawiono w tabeli 38. Wyniki przedstawiono na rycinie 31.

Tabela 38. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecnością i bez obrzęku płuc w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	Obrzęk płuc	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Nie	33	31	93,9%	12	1,597	0,206
	Tak	8	6	75,0%	7		
HEP	Nie	29	24	82,8%	20	3,452	0,063
	Tak	11	11	100,0%	5		
CYTR	Nie	37	35	94,6%	17	0,413	0,521
	Tak	10	8	80,0%	9		
Cała grupa	Nie	99	90	90,9%	17	0,046	0,830
	Tak	29	25	86,2%	9		

Test LogRang *Przypis jak pod Ryciną 2*

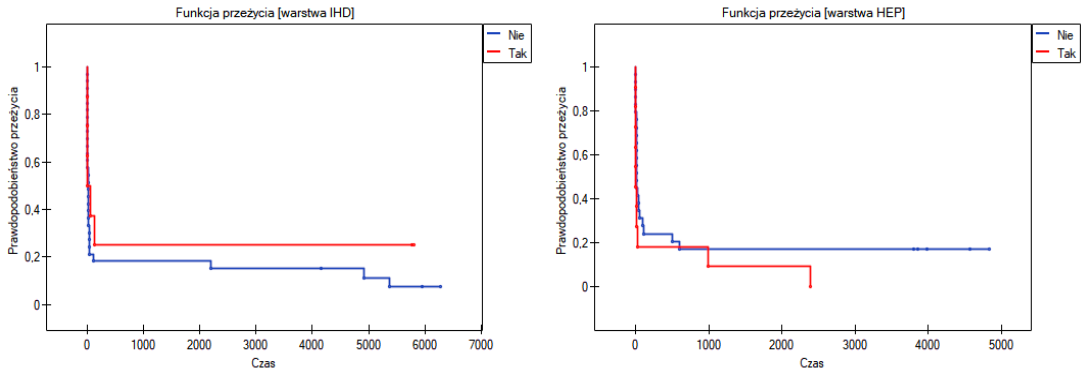
Źródło: opracowanie własne

Tabela 39. Hazard względny zgonu między pacjentami z obrzękiem i bez obrzęku płuc w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

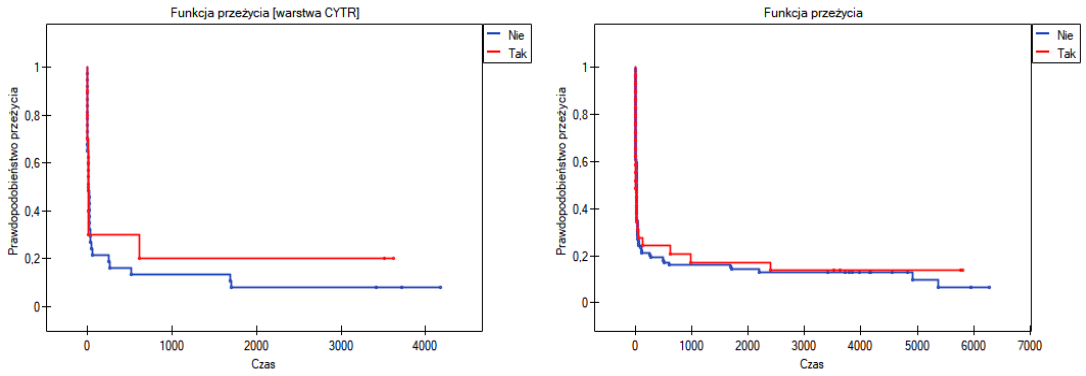
Warstwa	Obrzęk płuc	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Nie/Tak	1,31	0,65	2,67
HEP	Nie/Tak	0,52	0,23	1,21
IHD	Nie/Tak	1,77	0,85	3,71
Cała grupa	Nie/Tak	1,06	0,68	1,64

Źródło: opracowanie własne *Przypis jak pod Ryciną 2*

a) b)



c) d)



Rycina 31. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez obrzęku płuc: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.7. Hiperkaliemia

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z podziałem na pacjentów z hiperkaliemią i bez hiperkaliemii w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. Jedynie w grupie IHD większą szansę na przeżycie mieli pacjenci, u których wskazaniem do leczenia nerkozastępczego była hiperkaliemia. U wszystkich pacjentów analizowanych łącznie szansa na przeżycie była porównywalna. W żadnym przypadku wynik nie był istotny statystycznie. Wartości p przedstawiono w tabeli 40. Wyniki przedstawiono na rycinie 32.

Tabela 40. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z hiperkaliemią i bez hiperkaliemii w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	Hiperkaliemia	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Nie	21	20	95,2%	10	1,420	0,233
	Tak	20	17	85,0%	26		
HEP	Nie	34	29	85,3%	14	0,093	0,761
	Tak	6	6	100,0%	18		
CYTR	Nie	38	34	89,5%	17	0,274	0,601
	Tak	9	9	100,0%	12		
Cała grupa	Nie	93	83	89,3%	14	0,210	0,647
	Tak	35	32	91,4%	18		

Test LogRang *Przypis jak pod Ryciną 2*

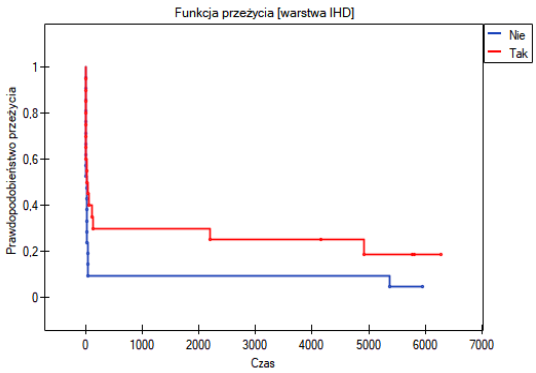
Źródło: opracowanie własne

Tabela 41. Hazard względny zgonu między pacjentami z hiperkaliemią i bez hiperkaliemii w całej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

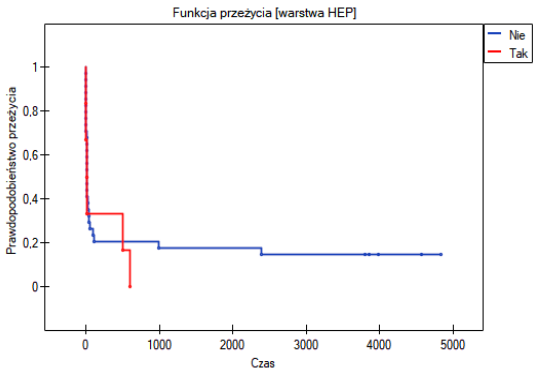
Warstwa	Hiperkaliemia	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Nie/Tak	0,85	0,39	1,84
HEP	Nie/Tak	0,88	0,35	2,19
IHD	Nie/Tak	1,37	0,72	2,62
Cała grupa	Nie/Tak	1,05	0,70	1,58

Źródło: opracowanie własne *Przypis jak pod Ryciną 2*

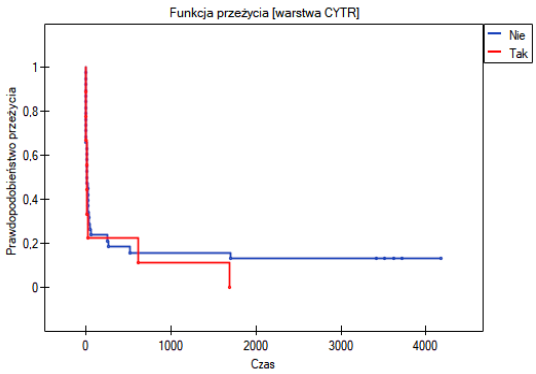
a)



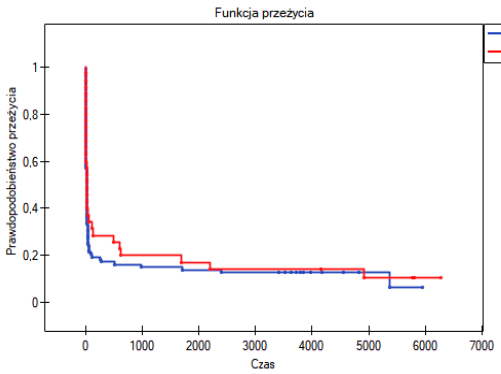
b)



c)



d)



Rycina 32. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez hiperkaliemii: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.8. Przewodnienie

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z podziałem na pacjentów z obecnością i bez przewodnienia w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. W trzech badanych grupach oraz u wszystkich badanych pacjentów łącznie większą szansę na przeżycie mieli pacjenci z obecnością przewodnienia. W grupie IHD wartość p wyniosła 0,066, nie była więc istotna statystycznie. Można jednak uznać ten wynik za bliski granicy statystycznej. W grupach HEP oraz CYTR nie wykazano istotności statystycznej, jednak w całej badanej grupie

stwierdzono istotność statystyczną z wynikiem p=0,018. Wartości p przedstawiono w tabeli 42. Wyniki przedstawiono na rycinie 33.

Tabela 42. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecnym i bez przewodnienia w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	Przewodnienie	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Nie	23	23	100,0%	12	3,388	0,066
	Tak	18	14	77,8%	21		
HEP	Nie	35	32	91,4%	15	2,472	0,116
	Tak	5	3	60,0%	2391		
CYTR	Nie	40	37	92,5%	12	0,167	0,683
	Tak	7	6	85,7%	20		
Cała grupa	Nie	98	92	93,9%	14	5,602	**0,018**
	Tak	30	23	76,7%	22		

Test LogRang *Przypis jak pod Ryciną 2*

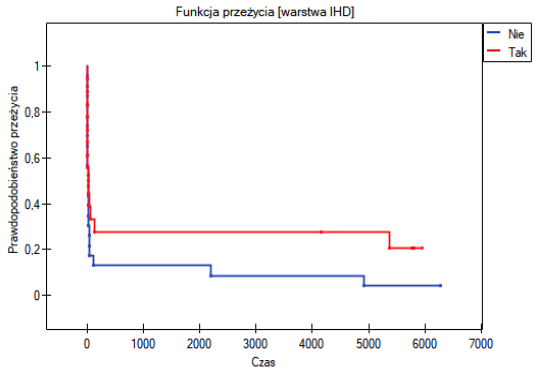
Źródło: opracowanie własne

Tabela 43. Hazard względny zgonu między pacjentami z i bez przewodnienia w całej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

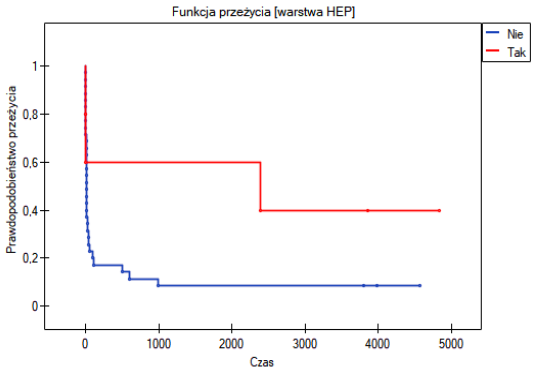
Warstwa	Przewodnienie	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Nie/Tak	1,22	0,55	2,74
HEP	Nie/Tak	2,41	1,03	5,67
IHD	Nie/Tak	1,88	0,99	3,59
Cała grupa	Nie/Tak	1,63	1,09	2,44

Źródło: opracowanie własne *Przypis jak pod Ryciną 2*

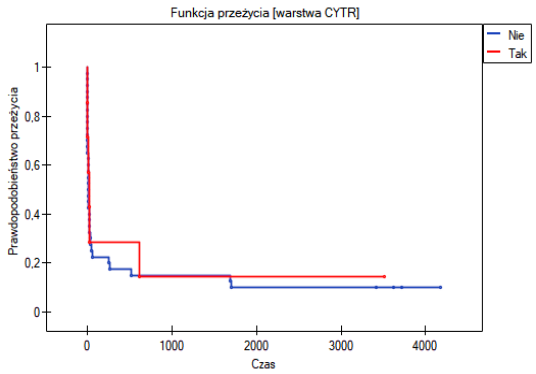
a)



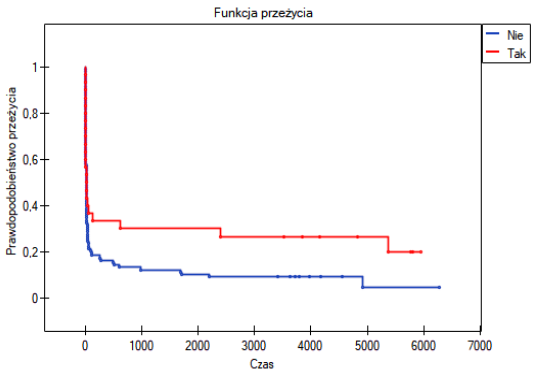
b)



c)



d)



Rycina 33. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez przewodnienia: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.9. Niewydolność wątroby

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera z podziałem na pacjentów z niewydolnością wątroby i bez w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. Jedynie w grupie IHD większą szansę przeżycia mieli pacjenci ze stwierdzoną niewydolnością wątroby. U wszystkich pacjentów analizowanych łącznie szansa na przeżycie była porównywalna. W żadnym przypadku wynik nie był istotny statystycznie. Wartości p przedstawiono w tabeli 44. Wyniki przedstawiono na rycinie 34.

Tabela 44. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecnością i bez niewydolności wątroby w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	Niewydolność wątroby	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Nie	32	30	93,8%	12	0,591	0,442
	Tak	9	7	77,8%	4		
HEP	Nie	36	31	86,1%	15	0,547	0,460
	Tak	4	4	100,0%	5		
CYTR	Nie	42	38	90,5%	14	0,233	0,629
	Tak	5	5	100,0%	9		
Cała grupa	Nie	110	99	90,0%	15	0,026	0,871
	Tak	18	16	88,9%	8		

Test LogRang *Przypis jak pod Ryciną 2*

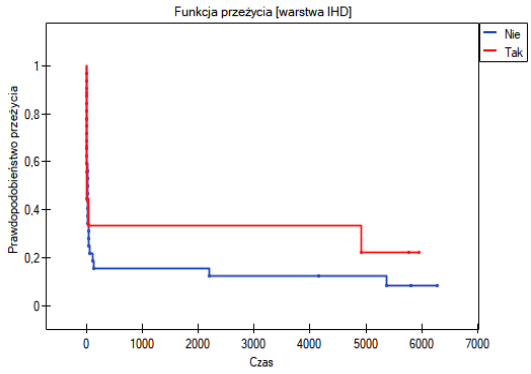
Źródło: opracowanie własne

Tabela 45. Hazard względny zgonu pacjentami z i bez niewydolności wątroby w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

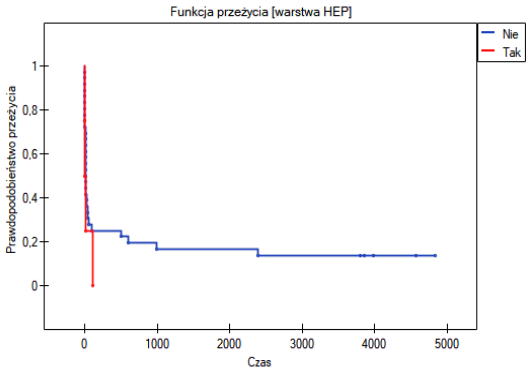
Warstwa	Niewydolność wątroby	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Nie/Tak	0,82	0,30	2,25
HEP	Nie/Tak	0,68	0,20	2,30
IHD	Nie/Tak	1,41	0,67	2,97
Cała grupa	Nie/Tak	1,01	0,60	1,71

Źródło: opracowanie własne *Przypis jak pod Ryciną 2*

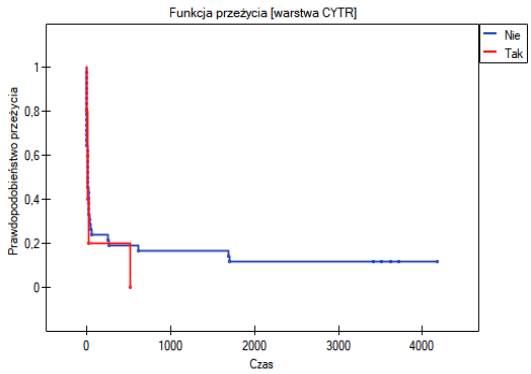
a)



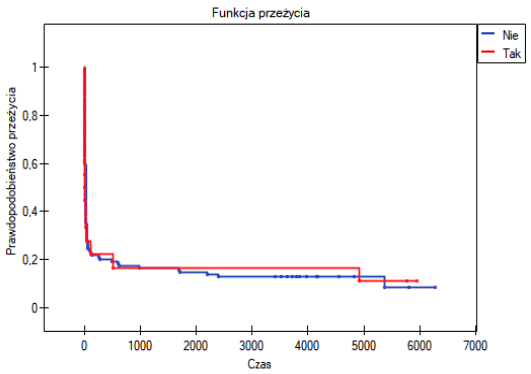
b)



c)



d)



Rycina 34. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez niewydolności wątroby: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.10. Kwasica

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z podziałem na tych, u których wystąpiła kwasica lub nie w każdej z trzech badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. W grupie IHD, HEP oraz łącznie u wszystkich pacjentów większą szansę na przeżycie stwierdzono u chorych, u których wystąpiła kwasica. W grupie CYTR to pacjenci bez kwasicy mieli większą szansę przeżycia. W żadnym przypadku wynik nie był jednak istotny statystycznie. Wartości p przedstawiono w tabeli 46. Wyniki przedstawiono na rycinie 35.

Tabela 46. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecnością i bez kwasicy w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	Kwasica	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Nie	17	17	100,0%	16	0,970	0,325
	Tak	24	20	83,3%	10		
HEP	Nie	24	22	91,7%	23	0,052	0,820
	Tak	16	13	81,3%	8		
CYTR	Nie	28	25	89,3%	20	0,243	0,622
	Tak	19	18	94,7%	12		
Cała grupa	Nie	69	64	92,8%	18	0,120	0,729
	Tak	59	51	86,4%	10		

Test LogRang *Przypis jak pod Ryciną 2*

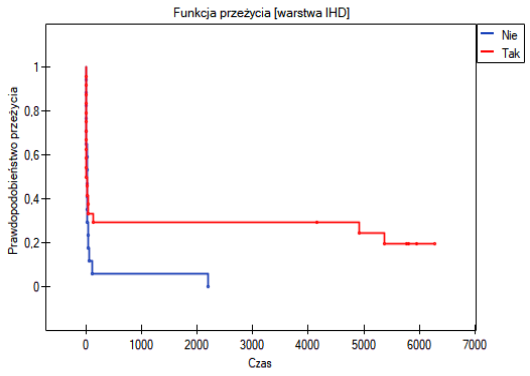
Źródło: opracowanie własne

Tabela 47. Hazard względny zgonu między pacjentami z i bez kwasicy w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

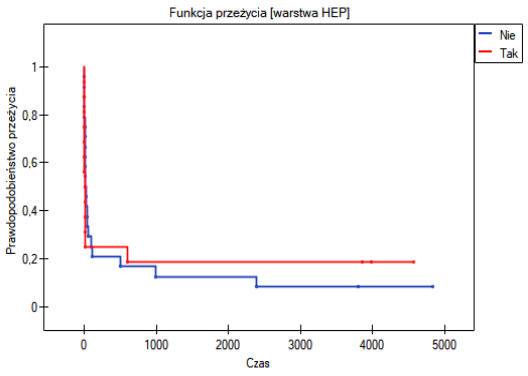
Warstwa	Kwasica	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Nie/Tak	0,90	0,49	1,65
HEP	Nie/Tak	0,92	0,46	1,85
IHD	Nie/Tak	1,30	0,67	2,50
Cała grupa	Nie/Tak	1,02	0,71	1,47

Źródło: opracowanie własne *Przypis jak pod Ryciną 2*

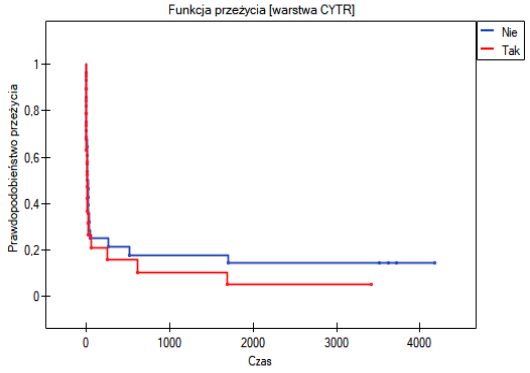
a)



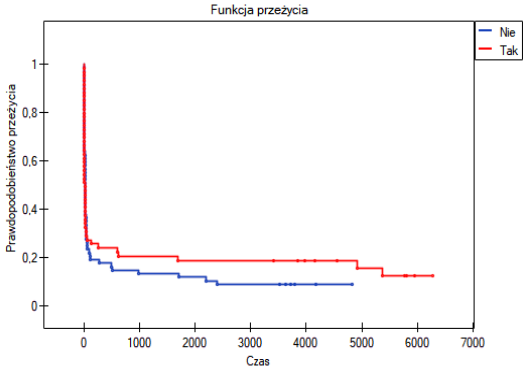
b)



c)



d)



Rycina 35. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez kwasicy: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

4.9.2.11. Oliguria

Przeprowadzono analizę krzywych przeżycia Kaplana-Meiera z podziałem na pacjentów, u których wystąpiła, bądź nie wystąpiła oliguria w każdej z badanych grup oraz łącznie wszystkich pacjentów. W grupie IHD, CYTR oraz łącznie u wszystkich pacjentów większą szansę na przeżycie stwierdzono u pacjentów bez oligurii. W grupie HEP szanse na przeżycie były porównywalne. W żadnym przypadku wynik nie był istotny statystycznie. Wartości p przedstawiono w tabeli 48. Wyniki przedstawiono na rycinie 36.

Tabela 48. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecną i bez oligurii w całej badanej grupie oraz z podziałem trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR.

Grupa	Oliguria	Liczność	Liczność kompletnych	Procent kompletnych	Mediana czasu przeżycia	Wynik testu	Wartość p
IHD	Nie	9	7	77,8%	12	1,209	0,272
	Tak	32	30	93,8%	12		
HEP	Nie	19	17	89,5%	15	0,000	0,991
	Tak	21	18	85,7%	19		
CYTR	Nie	24	21	87,5%	12	0,318	0,573
	Tak	23	22	95,7%	14		
Cała grupa	Nie	52	45	86,5%	14	0,872	0,350
	Tak	76	70	92,1%	14		

Test LogRang *Przypis jak pod Ryciną 2*

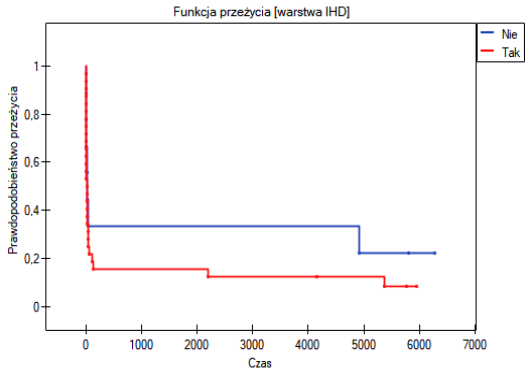
Źródło: opracowanie własne

Tabela 49. Hazard względny zgonu między pacjentami z i bez oligurii w całej badanej grupie oraz z podziałem trzy grupy IHD, HEP, CYTR.

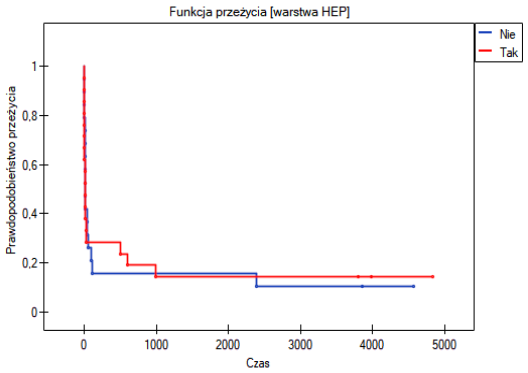
Warstwa	Oliguria	Hazard względny	-95%CI	+95%CI
CYTR	Nie/Tak	0,89	0,49	1,61
HEP	Nie/Tak	1,00	0,52	1,95
IHD	Nie/Tak	0,62	0,30	1,28
Cała grupa	Nie/Tak	0,85	0,59	1,24

Źródło: opracowanie własne *Przypis jak pod Ryciną 2*

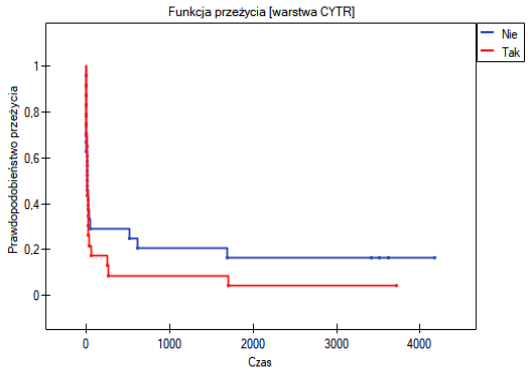
a)



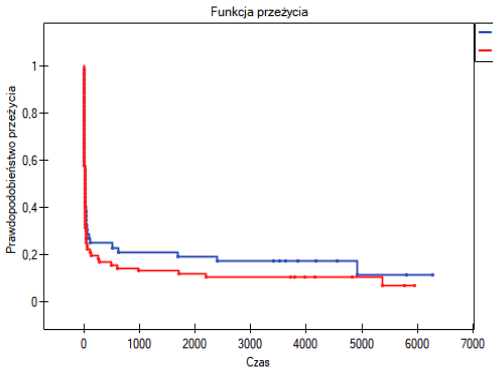
b)



c)



d)



Rycina 36. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez oligurii: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa.

Źródło: opracowanie własne

5. Dyskusja

Od czasu wprowadzenia do leczenia pacjentów w oddziałach intensywnej terapii różnych rodzajów technik nerkozastępczych, a także różnych rodzajów stosowanej podczas tych zabiegów antykoagulacji, wykonano wiele analiz mających na celu określenie optymalnego postępowania terapeutycznego w tym zakresie. Punktami końcowymi będącymi w kręgu zainteresowania badaczy była śmiertelność, zarówno szpitalna jak i odległa, a także zależność od dializ przewlekłych u pacjentów, którzy ze szpitala zostali wypisani.

Śmiertelność w OIT-ach kształtuje się na różnych poziomach w zależności od regionu świata. Analiza przeprowadzona przez J. L. Vincent i wsp.. wskazała na śmiertelność pacjentów OIT w populacji światowej na poziomie 16,2%, natomiast śmiertelność szpitalna wynosiła 22,4%. W poszczególnych regionach najniższy wskaźnik odnotowano w Ameryce Północnej. Dla śmiertelności w OIT i szpitalnej było to odpowiednio 9,3% i 13,1%. Najwyższe wyniki wykazano w krajach Bliskiego Wschodu. Było to odpowiednio 26,2% i 34,1% [46]. W krajach europejskich śmiertelność pacjentów OIT kształtuje się w przedziale od 6,7% w Szwecji do 17,8% we Włoszech. Dane z Polski natomiast znacząco odbiegają od wyników z innych państw. W 2012 roku śmiertelność w polskich OIT wyniosła 42%, natomiast śmiertelność szpitalna kształtowała się na poziomie 47,1% [47]. Tak znaczące odmienności mogą wynikać z różnic w terminologii, organizacji systemu ochrony zdrowia w danym kraju, kwestii finansowych, a także kulturowych [48]. W Polsce brak jest oddziałów o pośredniej intensywności opieki zapewniających leczenie pomiędzy oddziałami intensywnej terapii a pozostałymi jednostkami szpitalnymi. Nadal ujednolicenia wymagają także kryteria kwalifikacji przyjęcia do OIT. Kolejną kwestią jest opieka nad pacjentami u schyłku życia i pojęcie terapii daremnej, co do której zostały wydane w Polsce wytyczne Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, ale brak jest jasnych i wiążących rozwiązań prawnych. Skutkuje to stosowaniem intensywnej terapii u pacjentów, którzy w części krajów nie byliby w ogóle kwalifikowani do leczenia. W Polsce inaczej definiowane są także łóżka oddziałów intensywnej terapii. Część rejestrów w innych krajach uwzględnia w tym miejscu łóżka np. specjalistycznych oddziałów oparzeniowych, kardiochirurgicznych czy też oddziałów o pośredniej intensywności opieki. Wszystko to wpływa w znaczący sposób na statystyki dotyczące ciężkości stanu przyjmowanych pacjentów, a także śmiertelności. Jedną z powszechnie

stosowanych skal oceniających ciężkość stanu pacjentów przyjmowanych do OIT jest skala uwzględniająca ocenę parametrów fizjologicznych - APACHE wraz z modyfikacjami. Umożliwia ona także, oprócz możliwości oceny ciężkości stanu pacjentów, przewidywanie śmiertelności [44]. Tą właśnie skalą posłużono się w niniejszym badaniu w celu oceny stanu pacjentów przyjmowanych do OIT WSS. Średnia arytmetyczna punktacji w skali APACHE II chorych włączonych do badania wynosiła 32,5 pkt., mediana 33,5 pkt. Dla porównania mediana APACHE II pacjentów przyjętych do oddziałów intensywnej terapii w Finlandii w roku 2006 i 2016 wynosiła odpowiednio 20,4 i 17 pkt. [49, 50]. W Szwecji w roku 2006 było to 15,5 pkt. [50]. W Wielkiej Brytanii na przełomie lat 2015 - 2016 średnia wyników APACHE II wynosiła 15,5, a na przełomie 2019 i 2020 - 15,2 pkt**. [**51, 52]. Dane japońskie z lat 2015 i 2016 mówią o medianie 13 pkt. [53]. W Australii i Nowej Zelandii w roku 2011 mediana APACHE II dla pacjentów przyjmowanych do OIT wynosiła 14 pkt. [54]. Na podstawie przytoczonych wyników stwierdzić można znaczną rozbieżność pomiędzy punktacją w skali APACHE II, a tym samym ciężkością stanu pacjentów przyjmowanych do OIT WSS w Olsztynie w latach 2003-2011, a tą wykazaną w wybranych krajach Europy Zachodniej, Azji oraz Australii i Nowej Zelandii. Odmienności te, a także wspomniane wcześniej różnice w organizacji ochrony zdrowia w poszczególnych krajach, należy uwzględnić analizując uzyskane wyniki.

W OIT Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie śmiertelność w oddziale w latach, na podstawie których przeprowadzano analizę w niniejszym badaniu, tj. 2003-2011, wahała się od 35% w roku 2010 do 46% w roku 2005 i wyniosła średnio 40,2%. Nie odbiegała więc od śmiertelności ogólnokrajowej. Populacja pacjentów analizowana w badaniu to chorzy, u których stwierdzono ostre uszkodzenie nerek oraz wskazania do zastosowania terapii nerkozastępczej. Przeprowadzone przez badaczy analizy udowodniły, że AKI jest niezależnym czynnikiem zwiększającym śmiertelność u pacjentów OIT [55]. Stwierdzono także, że zastosowanie terapii nerkozastępczej jest niezależnym czynnikiem zwiększającym śmiertelność w tych oddziałach [56]. Częstość występowania AKI wynosi od 20% do ponad 50% u pacjentów w OIT, natomiast od 5% do 15% z nich wymaga terapii nerkozastępczej. Śmiertelność wśród pacjentów poddawanych tej terapii, stwierdzona na podstawie światowych analiz, wynosi ponad 50% [57]. Wiadomo także, że do roku 2010 pozostawała ona na niezmiennym poziomie od ponad 50 lat [56]. W niniejszej analizie śmiertelność wszystkich zakwalifikowanych do badania pacjentów w OIT wyniosła 69,5%,

śmiertelność szpitalna, w której uwzględniono zgony w OIT wyniosła 76,56%, natomiast śmiertelność 90-dniowa, liczona od dnia włączenia pacjenta do badania, wyniosła 75,78%. Porównując uzyskane dane do wyników konkretnych badań przeprowadzonych na świecie, należy stwierdzić, że w większości tych analiz liczba zgonów była mniejsza od stwierdzonej w niniejszym badaniu. W publikacji autorstwa Bonnassieux i wsp. z roku 2017, która zestawiała IHD vs. CRRT, całkowita śmiertelność szpitalna wyniosła 56% [58]. W kolejnych analizach uzyskano porównywalne wyniki: 50% oraz 48,5-49,7% [59, 60]. Opublikowano także prace przedstawiające śmiertelność 90-dniową. Wynosiła ona średnio 43,8% oraz 56% [61, 62]. Odmienne rezultaty, bardziej zbliżone do uzyskanych w przeprowadzonym badaniu, wykazała analiza opublikowana w roku 2006, w której porównywano IHD z CVVHDF, a 60-dniowa śmiertelność w pierwszej grupie wyniosła 68%, natomiast w drugiej 67% [63]. Należy zwrócić uwagę na daty publikacji prac cytowanych powyżej. Analizy mówiące o śmiertelności w OIT i 90-dniowej u pacjentów poddawanych terapii nerkozastępczej na poziomie ok. 50% zostały opublikowane w ciągu ostatnich pięciu lat. Prezentują więc najnowsze wyniki. Praca przedstawiająca rezultaty porównywalne z materiałem własnym pochodzi z roku 2006, czyli dokładnie z okresu na podstawie którego niniejsze badanie powstało. Różnice między starszymi i nowszymi analizami można tłumaczyć m. in. postępem jaki dokonał się w intensywnej terapii w ostatnim czasie. Dotyczy on m.in. poprawy opieki nad pacjentami, upowszechnienia technik wspierających i podtrzymujących funkcje narządów, a także doprecyzowania kryteriów przyjęć do OIT. Postęp ten wpłynął znacząco na redukcję śmiertelności.

Jednym z celów niniejszego badania było wykonanie bardziej szczegółowej analizy śmiertelności, która odpowiedziałaby na pytanie czy rodzaj zastosowanej techniki nerkozastępczej oraz antykoagulacji ma wpływ na częstość występowania zgonów opierając się na danych z populacji pacjentów OIT WSS w Olsztynie. Brano pod uwagę śmiertelność w OIT, śmiertelność szpitalną, 90-dniową, a także odległą, tj. na dzień 31.12.2020r. Dokonano także analizy zależności od przewlekłej dializoterapii u pacjentów, którzy zostali wypisani ze szpitala. W uzyskanych wynikach nie stwierdzono różnicy statystycznej między trzema badanymi grupami. Dokonano także analizy między pacjentami z grupy IHD oraz łącznie pacjentami z grup HEP i CYTR, czyli poddawanymi CRRT. W tym przypadku także nie stwierdzono różnicy w śmiertelności na żadnym z etapów badania. W celu dokonania pełnej analizy danych należy przyjrzeć się charakterystyce grup pacjentów. Pod względem większości

parametrów grupy były dość jednorodne. Nie stwierdzono różnicy w wieku i obciążeniu cukrzycą typu 1 i 2 w trzech grupach. Grupy nie różniły się między sobą także pod względem częstości interwencji chirurgicznych, długości pobytu w OIT i czasu włączenia terapii nerkozastępczej. Stwierdzono natomiast różnicę w rozkładzie płci pacjentów. W każdej z grup przeważali mężczyźni, a w grupie IHD było ich statystycznie najwięcej. Część autorów w światowym piśmiennictwie wskazuje na płeć męską jako niezależny czynnik zwiększający śmiertelność szpitalną [64]. Tłumaczyć to można różnicami w funkcjonowaniu układu immunologicznego związanymi z płcią, a także protekcyjnym działaniem estrogenów u krytycznie chorych pacjentów [65, 66]. W przypadku materiału własnego obserwacje dotyczące rozkładu płci wśród pacjentów nie przekładają się na zwiększenie śmiertelności. Nie można jednak wykluczyć, że mogą częściowo tłumaczyć gorsze rokowanie u pacjentów w grupie IHD w kwestii zależności od dializ przewlekłych jako jeden z czynników negatywnie wpływających na wyniki. W materiale własnym chorzy różnili się między sobą także pod względem występowania nadciśnienia tętniczego. Pacjenci z grupy IHD najrzadziej obciążeni byli tą przewlekłą chorobą. Również istotny statystycznie wynik uzyskano przy obserwacji w grupie pacjentów, którzy byli dializowani przewlekle po wypisie ze szpitala. Żaden z tych pacjentów nie był obciążony nadciśnieniem. To pacjenci, u których zaobserwowano lepszy powrót funkcji nerek częściej byli obciążeni tym schorzeniem. Stanowi to dość ciekawe spostrzeżenie, zważywszy na fakt, że nadciśnienie tętnicze jest powszechnie znanym i naukowo udowodnionym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia chorób sercowo - naczyniowych, a tym samym pogarszającym rokowanie [67]. W poszukiwaniu przyczyn uzyskania takich wyników, można wyciągnąć dość daleko idący wniosek o potencjalnie korzystnym oddziaływaniu nadciśnienia tętniczego na układ sercowo-naczyniowy na podstawie założenia, że nadciśnienie tętnicze w pewnych sytuacjach klinicznych odpowiadać może za upośledzenie przepływu narządowego. Przeprowadzono badania, które udowodniły, że na skutek przerywanego niedotlenienia tkanek dochodzi do hartowania mięśnia sercowego i działania kardioprotekcyjnego, a to w konsekwencji mogłoby poprawiać rokowanie u pacjentów [68]. Trudno jednak w jednoznaczny sposób wyjaśnić przyczynę uzyskania lepszych wyników u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Pacjenci objęci badaniem różnili się między sobą jeszcze pod względem jednego kryterium. Co prawda chorzy w trzech głównych badanych grupach nie różnili się między sobą w kwestii obciążenia niewydolnością wątroby, ale stwierdzono istotnie statystycznie częściej występujący dodatni wywiad w kierunku tego

schorzenia u pacjentów dializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala w porównaniu do tych, którzy dializoterapii nie wymagali. Zgodnie z badaniami klinicznymi niewydolność wątroby już we wczesnych stadiach jest chorobą pogarszającą funkcję nerek. Opisano wiele mechanizmów odpowiedzialnych za tę zależność. Pacjenci z rozpoznaniem AKI, którzy mają w wywiadzie niewydolność wątroby, a szczególnie stadium zaawansowane pod postacią marskości, mają mniejszą szansę na powrót funkcji nerek z większym prawdopodobieństwem rozwinięcia PCHN [69]. Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki potwierdzają więc, że niewydolność wątroby może być jednym z czynników pogarszających rokowanie u pacjentów z AKI.

Dane z materiału własnego dotyczące śmiertelności i zależności od przewlekłej dializoterapii należy odnieść do wyników uzyskanych w analizach przeprowadzonych dotychczas na świecie. W badaniu opublikowanym w 2008 roku autorstwa Rauf i wsp. porównano IHD vs. CRRT, w trakcie którego stosowano zarówno regionalną, jak i ogólnoustrojową antykoagulację. Okres obserwacji pacjentów pod kątem śmiertelności wynosił 12 miesięcy. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w śmiertelności szpitalnej między CRRT i IHD, które wynosiły odpowiednio 48% vs. 30%. Różnicy tej nie stwierdzono w obserwacji 12-miesięcznej. Nie stwierdzono także różnicy między grupami w powrocie funkcji nerek. Jednak jak sami autorzy badania wskazują, definicją powrotu funkcji nerek był okres 30 dni po wypisie ze szpitala bez stosowania dializy przewlekłej, co jest okresem dość krótkim [70]. Występowania różnicy w śmiertelności szpitalnej pacjentów w tym przypadku można upatrywać w odmienności w ciężkości ich stanu. Chorzy, u których stosowano CRRT byli pacjentami młodszymi, ale z wyższym wynikiem w skali APACHE II. Było to 32,3 vs 27,9 pkt. Dodatkowo częściej występowała u nich niewydolność oddechowa i konieczność stosowania wentylacji mechanicznej. Obciążenie chorobami towarzyszącymi było porównywalne w obu grupach [70]. We wspomnianej już wcześniej pracy Bonnassieux i wsp. dokonano retrospektywnej analizy danych pacjentów hospitalizowanych w 210 OIT-ach we Francji w latach 2010 - 2013. Porównywano ciągłe i przerywane techniki nerkozastępcze i ich wpływ na śmiertelność oraz powrót funkcji nerek. Uzyskano podobne wyniki odnośnie śmiertelności szpitalnej pacjentów jak w wyżej zacytowanym badaniu. Różnica między grupami IHD vs CRRT wynosiła 45% vs 61%, co było wynikiem istotnym statystycznie. Także w tej pracy pacjenci poddawani CRRT byli w cięższym stanie klinicznym ocenianym na podstawie skali SAPS II, częściej rozpoznawano sepsę, częściej stosowano aminy presyjne i wentylację mechaniczną [58]. Wnioski co do przyczyn wyższej

szpitalnej śmiertelności w obu zacytowanych pracach wydają się analogiczne i prawdopodobnie wynikać będą z cięższego stanu pacjentów poddawanych CRRT w porównaniu do IHD. Wskazanie w tym przypadku na rodzaj terapii nerkozastępczej jako jedynej przyczyny większej śmiertelności byłoby najprawdopodobniej nadinterpretacją, a składowych wpływających na ten stan bardzo wiele. Z kolei przeprowadzenie analizy ze wskazaniem jednego konkretnego czynnika odpowiedzialnego jest niemożliwe. Przy dłuższym czasie obserwacji różnicy statystycznej nie zaobserwowano, co potwierdzałoby, że rodzaj zastosowanej techniki nerkozastępczej na śmiertelność nie miał wpływu, albo był on niewielki. W materiale własnym to, u jakich pacjentów zastosowano dany rodzaj techniki nerkozastępczej, znacząco różni się od cytowanych prac. Pacjenci poddawani IHD byli w najcięższym stanie, średni wynik punktacji w skali APACHE II wynosił w tym przypadku 35,4 pkt., najniższy wynik natomiast odnotowano w grupie HEP. Między wynikami tych dwóch grup stwierdzono różnicę istotną statystycznie. Nie wpłynęło to jednak na wyniki śmiertelności pacjentów w poszczególnych grupach, nawet na wczesnym etapie pobytu w OIT. Jest to więc odmienna sytuacja od tej przedstawionej w zacytowanych wyżej dwóch pracach, gdzie śmiertelność wczesna była wyższa u ciężej chorych pacjentów. Idąc dalej można by się spodziewać w wynikach niniejszej pracy wyższej śmiertelności w OIT lub szpitalnej u pacjentów z grupy IHD, a takiego wyniku nie odnotowano. Nie można więc jednak w pełni ciężkością stanu pacjentów tłumaczyć stwierdzenia wyższej śmiertelności szpitalnej u chorych w grupie CRRT w zacytowanych publikacjach. Interesujące rezultaty opublikowano także w pracy autorstwa Mehta i wsp. Stwierdzono, podobnie jak w wyżej zacytowanych publikacjach, że zastosowanie CRRT zwiększało śmiertelność zarówno w OIT, jak i szpitalną w porównaniu do IHD. Zaobserwowano natomiast lepszy powrót funkcji nerek w grupie CRRT. W tym przypadku także należy zwróć uwagę na porównanie dwóch badanych grup. Pacjenci, u których stosowano CRRT byli ciężej chorzy w oparciu o ocenę w skalach APACHE II i III, a dodatkowo większa część należała do płci męskiej i obciążona była niewydolnością wątroby. W związku z powyższym różnicę w śmiertelności na korzyść IHD można tłumaczyć lżejszym stanem klinicznym, a niekoniecznie rodzajem zastosowanej terapii nerkozastępczej, co sugerują sami autorzy pracy [71]. Dodatkowo czynnikami pogarszającymi rokowanie są płeć męska i niewydolność wątroby Nie tłumaczy to jednak korzystniejszego rokowania w kwestii powrotu funkcji nerek u pacjentów poddawanych CRRT. Aspektem rzadko branym pod uwagę jest fakt, że część pacjentów przed przyjęciem do szpitala może mieć

już subtelne zmiany w nerkach. Nakładanie się na taki stan niewydolności wątroby i niskiej masy mięśniowej może być odpowiedzialne za prawidłową wyjściową wartość kreatyniny. To z kolei utrudni właściwe zidentyfikowanie takich pacjentów, ale będzie miało wpływ na pogorszenie rokowania co do powrotu funkcji nerek.

Kolejnych ciekawych wniosków dostarcza cytowana wcześniej praca Gaudry i wsp. z roku 2022. Dokonano w niej porównania pacjentów poddawanych IHD vs CRRT jako pierwszej techniki po rozpoznaniu AKI. W pracy tej pacjenci poddawani CRRT byli wyżej ocenieni w skali SOFA niż chorzy z grupy IHD. Ostatecznie nie stwierdzono różnicy w kontekście śmiertelności między grupami, ani zależności od dializ przewlekłych. Poczyniono jednak kilka obserwacji. U pacjentów z grupy IHD stwierdzono krótszy czas wentylacji mechanicznej i stosowania amin presyjnych. Zauważono także, że u pacjentów w lżejszym stanie, z niższą punktacją w skali SOFA, zastosowanie IHD wiązało się z redukcją 60-dniowej śmiertelności. U ciężej chorych pacjentów jednak różnicy już nie stwierdzono. Lepszy wynik z zastosowania IHD u pacjentów z niższą punktacją w skali SOFA autorzy tłumaczą krócej trwającymi zabiegami, co umożliwia szybszą mobilizację, rehabilitację, łatwiejsze wykonywanie procedur medycznych i badań, jak np. tomografia komputerowa [59]. Nie należy zapominać także o aspekcie żywieniowym. Zastosowanie ciągłej terapii nerkozastępczej wiąże się ze znaczną utratą substancji odżywczych, takich jak glukoza, aminokwasy, mikroelementy i witaminy rozpuszczalne w wodzie [72]. Kontynuowanie tej techniki przez dłuższy czas naraża pacjenta na niedożywienie, jeśli utracone substancje nie zostaną w odpowiedni sposób uzupełnione [73]. W tym przypadku zastosowanie IHD może okazać się korzystniejsze dla pacjenta i tłumaczyć poprawę rokowania u lżej chorych.

Ciekawe spostrzeżenia na temat różnic między przerywanymi i ciągłymi technikami zawarte zostały także w wynikach badania opublikowanego w 2016 roku autorstwa Truche i wsp. Porównywano IHD i CRRT i ich wpływ na śmiertelność oraz powrót funkcji nerek. Była to analiza badająca wpływ pierwszej zastosowanej techniki nerkozastępczej, która w trakcie leczenia pacjenta mogła być następnie wielokrotnie zmieniana [74]. Powstaje więc pytanie, czy w ten sposób przeprowadzona analiza może wiarygodnie porównać zastosowanie dwóch technik, skoro ostatecznie obie grupy nie były pod względem tego kryterium jednorodne. Warto zaznaczyć, że w materiale własnym u każdego pacjenta stosowany był tylko jeden rodzaj techniki nerkozastępczej, bez zmiany w trakcie trwania leczenia. W cytowanej publikacji uzyskano jednak

interesujące wyniki. W populacji ogólnej 30-dniowa śmiertelność nie różniła się między grupami. Stwierdzono natomiast, że zastosowanie CRRT u pacjentów bez niestabilności hemodynamicznej zwiększa ryzyko zgonu. Przyczyny takiego stwierdzenia upatruje się w opóźnionym rozpoznaniu sepsy, a co za tym idzie zbyt późnym wdrażaniu odpowiedniego leczenia [74]. Zastosowanie ciągłej terapii nerkozastępczej skutecznie obniża temperaturę ciała i z pewnością może utrudnić zaobserwowanie wystąpienia gorączki u pacjenta. Udowodniono, że jest to czynnik opóźniający rozpoznanie sepsy [75]. Kolejnym interesującym wnioskiem płynącym z pracy Truche i wsp. jest redukcja śmiertelności i poprawa powrotu funkcji nerek w grupie CRRT u pacjentów, u których obserwowano wysoki przyrost masy ciała od momentu przyjęcia do oddziału do czasu włączenia terapii nerkozastępczej [74]. W materiale własnym także poczyniono obserwację dotyczącą przewodnienia, ale w całej badanej grupie. Stwierdzono tendencję statystyczną, w której przewodnienie jako jedno ze wskazań do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej jest czynnikiem redukującym ryzyko wystąpienia zgonu w OIT. W analizie krzywych przeżycia Kaplana-Meiera wykonanych dla przewodnienia potwierdzono dla całej grupy większe prawdopodobieństwo przeżycia u chorych z tym rozpoznaniem. W analizie wykonanej dla każdej z trzech grup uzyskano wynik bliski granicy statystycznej jedynie dla pacjentów poddawanych IHD. W pozostałych dwóch grupach, tj. HEP i CYTR, takiej obserwacji nie poczyniono. Rezultaty są o tyle ciekawe, że w badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu i redukcję szans na powrót funkcji nerek u pacjentów z przewodnieniem rozpoznanym na początku terapii nerkozastępczej [76]. Niekorzystny wpływ przewodnienia tłumaczy się kilkoma czynnikami. Podstawową przyczyną może być bezpośredni obrzęk śródmiąższu nerek, szczególnie jako narządów posiadających otaczającą je torebkę. Przeładowanie płynami może wpływać także na wzrost ciśnienia śródbrzusznego, co będzie upośledzało odpowiednią perfuzję narządów znajdujących się w jamie brzusznej. Jako kolejny element można wskazać negatywne skutki stosowania zachowawczej terapii odwadniającej, co w ostateczności może wpływać na upośledzenie perfuzji przez nerki. Hiperwolemia powodować będzie także zaburzenia hemodynamiczne, szczególnie u pacjentów z istniejąca wcześniej niewydolnością serca. W końcu najczęściej pacjent przewodniony to pacjent w ciężkim stanie, czyli z większym ryzykiem wystąpienia zgonu. Należy także zwrócić uwagę na definicję pojęcia przewodnienie. Nie w każdej pracy jest ona taka sama. Część autorów rozpoznaje przewodnienie jedynie na podstawie prowadzonego bilansu płynowego. Może to być

o tyle mylące, że nie jest możliwe precyzyjne określenie niewidocznej utraty płynów, takiej jak np. parowanie. U tego samego pacjenta w każdej dobie utrata może być inna. Dokładniejszym określeniem przewodnienia wydaje się być oparcie o codzienny pomiar masy ciała, której przyrost będzie jednoznaczny z gromadzeniem płynów w organizmie. Nadal jednak pozostaje doprecyzowanie jaki procent przyrostu masy ciała będzie przewodnieniem ze wskazaniem do rozpoczęcia odwadniania z zastosowaniem terapii nerkozastępczej. Prawdopodobnie wielkość ta ustalana będzie indywidualnie z koniecznością interpretacji w oparciu o stan kliniczny pacjenta. Nie należy zapominać o monitorowaniu hemodynamicznym, którego zastosowanie w połączeniu z innymi technikami, znacząco przyczyniłoby się do ujednolicenia definicji przewodnienia na potrzeby dalszych badań klinicznych. W materiale własnym przewodnienie rozpoznawane było przez lekarza prowadzącego pacjenta z wykorzystaniem zarówno bilansu płynów, jak i przyrostu masy ciała. Należy się zastanowić co może być odpowiedzialne za uzyskanie wyników, w których pacjenci z przewodnieniem mają lepsze rokowanie. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem jest optymalna regulacja bilansu płynowego związana z prawidłowo prowadzoną terapią nerkozastępczą. Kluczowy w tym zakresie będzie wybór odpowiedniego czasu jej włączenia. Na tyle wczesnego, żeby zapobiec wspomnianym wcześniej powikłaniom, takim jak obrzęk śródmiąższu nerek czy wzrost ciśnienia śródbrzusznego. Jednocześnie zaś niezbyt wczesnego, żeby nie narażać pacjenta niepotrzebnie na niekorzystne skutki terapii nerkozastępczej, choćby takie jak infekcje krwi związane z dostępem naczyniowym, komplikacje podczas implantacji cewnika, niestabilność hemodynamiczna związana z terapią nerkozastępczą czy zaburzenia elektrolitowe [77]. Kolejną kwestią będzie prowadzenie odpowiednio agresywnej terapii odwadniającej; ponownie, na tyle intensywnej, żeby skrócić czas potencjalnego obrzęku narządów, a jednocześnie niezbyt agresywnej. Zbyt intensywne odwadnianie może bowiem skutkować zaburzeniami perfuzji narządowej i zmianami niedokrwiennymi, nie tylko w nerkach, ale i w innych narządach wewnętrznych.

W przeprowadzonych do tej pory analizach porównujących IHD i CRRT w kontekście wpływu na śmiertelność i zależność od dializ przewlekłych, w przeważającej części przypadków nie stwierdzono istotnej różnicy między technikami. Część badań, zwłaszcza starszych, sugerowała większe prawdopodobieństwo wystąpienia zależności od dializ przewlekłych przy zastosowaniu IHD vs. CRRT. Podobne wyniki uzyskano w materiale własnym. Stwierdzono istotną statystycznie

częstszą zależność od dializ przewlekłych w grupie IHD. Zaobserwowano także tendencję statystyczną, wskazującą na grupę HEP jako pacjentów najrzadziej zależnych od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala. Jako podstawową przyczynę lepszych wyników u pacjentów poddawanych CRRT w piśmiennictwie wskazywano większą stabilność hemodynamiczną jaką można zapewnić podczas tego rodzaju terapii nerkozastępczej. W konsekwencji ma się to przekładać na utrzymanie odpowiedniej perfuzji narządowej, w tym wypadku szczególnie nerek. Udowodniono, że hipotensja jest czynnikiem ryzyka wystąpienia AKI [78]. Stąd zalecenia wydane m. in. przez KIDIGO wskazujące CRRT jako technikę dedykowaną dla pacjentów niestabilnych hemodynamicznie oraz po urazach czaszkowo-mózgowych i z obrzękiem mózgu [11]. Również na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród intensywistów w Europie, CRRT jest techniką preferowaną we wspomnianych sytuacjach klinicznych [79].

Wiadomo jednak, że tłumaczenie potencjalnych korzyści CRRT w porównaniu do IHD jedynie kwestiami hemodynamicznymi jest niekompletne. Badania wskazujące na taką przewagę mają wiele ograniczeń. Należy się zastanowić przede wszystkim nad jednolitością definicji stabilności hemodynamicznej, mianowicie, czy będzie o tym świadczyło samo zastosowanie amin presyjnych niezależnie od dawki, czy też definicja będzie bardziej uszczegółowiona. Nie w każdym badaniu kryterium to definiowane jest w ten sam sposób. Część z badań przeprowadzono na małych grupach pacjentów, co może być przyczyną błędów. Nie uwzględnia się także najczęściej takich kwestii jak żywienie. Odrębnym i dość obszernym zagadnieniem jest czas włączenia terapii nerkozastępczej i jej dawka.

W pracy Lins i wsp. w sposób jednoznaczny wykazano brak wpływu zarówno na śmiertelność, jak i zależność od dializ przewlekłych, przerywanych i ciągłych technik nerkozastępczych [80]. Podobne wyniki uzyskano w analizie Vinsonneau i wsp. Dodatkowo jednak stwierdzono, że IHD może być bezpiecznie stosowane nawet u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie [63]. Wynik ten jest szczególnie interesujący w kontekście wytycznych KDIGO [11]. Z kolei rekomendacje wydane przez Francuskie Towarzystwo Intensywnej Terapii mówią o równoważnym stosowaniu obu technik [81]. Rezultat badania Vinsonneau i wsp. wpisuje się więc we francuskie zalecenia [63].

W swojej pracy Liang i wsp. bada wpływ pierwszej po stwierdzeniu AKI zastosowanej techniki nerkozastępczej na powrót funkcji nerek. Po 90 dniach od rozpoczęcia badania wykazano lepszy powrót funkcji nerek w grupie CRRT vs. IHD.

Przy dokonaniu analizy populacji pacjentów 365 dni od rozpoczęcia badania różnicy tej już nie wykazano. Nie udało się zdefiniować mechanizmu odpowiedzialnego za taki rezultat [82]. W analizie cytowanego wcześniej Bonnassieux i wsp. porównującej CRRT vs. IHD, skupiono się na powrocie funkcji nerek przy wypisie ze szpitala. W tym przypadku definicją powrotu funkcji nerek było niestosowanie terapii nerkozastępczej 3 dni przed wypisem pacjenta ze szpitala, co jest bardzo krótkim okresem obserwacji. Stwierdzono, że CRRT było lepsze w uzyskaniu powrotu funkcji nerek w porównaniu do IHD (87,2% vs. 84,3%) [58]. Podobne rezultaty uzyskano w pracy Wald i wsp. oraz Huerfano i wsp. [83, 84]. Co ciekawe, w pracy Bonnassieux i wsp. funkcja nerek była lepsza u pacjentów, u których stosowano aminy presyjne, pacjentów z sepsą i poddawanych wentylacji mechanicznej [58]. Przyczyn gorszego powrotu funkcji nerek u pacjentów z zastosowaniem IHD upatruje się w patofizjologii. Punktem wyjścia jest tu ponownie gorsza stabilność hemodynamiczna jaką można zapewnić stosując IHD. Już wiele lat temu udowodniono w badaniach, że AKI jest odpowiedzialne za utratę autoregulacji przepływu nerkowego. Dodatkowy spadek ciśnienia tętniczego znacznie pogarsza funkcję regeneracyjną nefronów [85, 86]. Obecność zmian niedokrwiennych w bioptacie z nerek wykazano już wiele lat temu, co może potwierdzać hipotezę [87].

W poszukiwaniu potencjalnych przyczyn odpowiedzialnych za częstszą zależność od dializ przewlekłych pacjentów poddawanych IHD należy zwrócić uwagę na zachowanie równowagi kwasowo-zasadowej. Zaburzenia tej równowagi bardzo często dotyczą pacjentów z AKI, a najczęstszą anomalią jest kwasica [88]. Badania kliniczne wykazały, że kwasica została zidentyfikowana jako wskaźnik gorszego rokowania u pacjentów [89]. Jednocześnie w pracy autorstwa Uchino i wsp. porównującej wpływ technik przerywanych i ciągłych na równowagę kwasowo-zasadową stwierdzono, że CVVHDF było korzystniejsze w normalizacji kwasicy metabolicznej. W bardziej optymalny sposób korygowało także zaburzenia elektrolitowe występujące najczęściej u pacjentów z AKI, czyli hiponatremię oraz hiperkaliemię. W trakcie zastosowania tej techniki korekcja następowała szybciej i efektywniej w porównaniu do IHD. Stwierdzono też częstsze nawracanie występowania kwasicy metabolicznej w grupie IHD w ciągu dwóch tygodni leczenia, a także częstsze epizody hiponatremii i hipokaliemii. W pracy tej pacjenci poddawani CRRT byli ciężej chorzy niż ci poddawani IHD, co oceniano na podstawie punktacji w skali APACHE II [90]. Ponownie występuje tu sytuacja odwrotna do danych z materiału własnego, gdzie to chorzy z grupy IHD mieli najwyższą średnią punktację w skali APACHE II. Należy zastanowić się czy wyniki uzyskane przez Uchino

i wsp. mogą w jakiś sposób tłumaczyć gorsze rokowanie co do powrotu funkcji nerek u pacjentów z grupy IHD. W trakcie stosowania tej techniki autorzy cytowanej pracy stwierdzali występowanie hiponatremii [90]. Dowiedziono, że zaburzenia stężenia sodu mogą mieć wpływ na występowanie uszkodzenia nerek. Jon ten odpowiada za utrzymanie nerkowego przepływu krwi na właściwym poziomie. W sytuacji, w której dochodzi do obniżenia jego stężenia, jak wykazano przy stosowaniu IHD, następuje aktywacja układu renina-angiotensyna. W konsekwencji może to prowadzić do uszkodzenia nerek, a efektem może być zaburzenie powrotu funkcji tego narządu [91]. Z kolei zaburzenia stężenia potasu, a szczególnie jego niedobór stwierdzony w trakcie IHD, mogą prowadzić do skurczu naczyń nerkowych i zmian na poziomie komórkowym w nefronie, a w konsekwencji do zmniejszenia przepływu nerkowego i zmian niedokrwiennych [92]. Opisane wyżej zaburzenia elektrolitowe i gospodarki kwasowo-zasadowej są zmianami dyskretnymi, jednak potwierdzono, że mogą być odpowiedzialne za utrudniony powrót funkcji nerek i przynajmniej częściowo tłumaczyć gorsze rokowanie u pacjentów, u których zastosowano IHD.

Decyzję co do tego jaka technika nerkozastępcza będzie zastosowana u danego pacjenta, właściwie we wszystkich cytowanych badaniach, podejmował lekarz na podstawie sytuacji klinicznej. Najczęściej wskazywanym kryterium wyboru była stabilność hemodynamiczna pacjenta i ciężkość jego stanu. Chorzy niestabilni hemodynamicznie kwalifikowani byli do CRRT. Biorąc jednak pod uwagę potencjalne patofizjologiczne przyczyny różnicy w powrocie funkcji nerek u chorych poddawanych CRRT i IHD, należałoby dokonać dokładnej analizy stabilności hemodynamicznej pacjentów, a przede wszystkim ich ciśnienia tętniczego i jego zmian, już po wdrożeniu terapii nerkozastępczej. Bo nie sam stan przed, ale przede wszystkim w trakcie zabiegu, będzie miał kluczowe znaczenie dla zachowania optymalnej perfuzji narządowej przez nerki. W niniejszym badaniu kryterium kwalifikacji chorych do danej techniki nerkozastępczej było odmienne niż w większości analiz. W czasie, gdy stosowano IHD, terapia ciągła nie była jeszcze dostępna, w związku z tym lekarz prowadzący pozbawiony był możliwości wyboru techniki. W kolejnych latach wprowadzono CRRT, jednak jedynie z opcją zastosowania antykoagulacji heparynowej. Kolejnym etapem było wprowadzenie antykoagulacji cytrynianowej do CRRT. Wtedy dopiero lekarze prowadzący mieli do dyspozycji wszystkie rodzaje technik do wyboru, jednak to CRRT z antykoagulacją cytrynianową z racji istniejących zaleceń, stało się techniką preferowaną. Nie bez wpływu na uzyskane na podstawie materiału własnego wyniki

pozostaje fakt, że pacjenci w grupie IHD uzyskali wyższą punktację w skali APACHE II, czyli kwalifikowani byli do terapii nerkozastępczej później, w bardziej zaawansowanej fazie choroby. Nie w każdym przypadku wynikało to z decyzji terapeutycznej, a z ograniczonej dostępności do techniki w tamtym czasie. Ciekawe spostrzeżenia mogące pomóc znaleźć odpowiedź na pytanie co wpływa na poprawę, bądź pogorszenie powrotu funkcji nerek u pacjentów z zastosowaniem terapii nerkozastępczej, opublikowano w pracy Schortgen i wsp. Analiza ta porównywała zastosowanie IHD do roku 1995 oraz w roku 1997. Ma to znaczenie o tyle, że w 1996r. w ośrodku przeprowadzającym badanie opublikowano ścisłe wytyczne dotyczące postępowania w trakcie IHD, mające na celu redukcję incydentów niestabilności hemodynamicznej u pacjentów OIT. Zaobserwowano redukcję spadków skurczowego ciśnienia tętniczego na początku i w trakcie trwania zabiegu. Śmiertelność nie różniła się między grupami, jednak pacjenci w roku 1997 byli w cięższym stanie klinicznym, co stwierdzono na podstawie oceny w skali SAPS II. Zaobserwowano, że rzeczywista śmiertelność w grupie z roku 1997 była niższa niż przewidywana, czego nie stwierdzono w drugiej grupie pacjentów [93]. Można na tej podstawie wysnuć wniosek, że IHD odpowiednio przeprowadzone nie będzie pogarszało rokowania u pacjentów z AKI. Analogiczne wnioski wysnuto w pracy Mendu i wsp. Co prawda analiza ta nie porównywała różnych technik nerkozastępczych, ale zbadano jak wpływa na śmiertelność wprowadzenie ścisłego protokołu kwalifikacji pacjentów do zastosowania terapii nerkozastępczej. Stwierdzono, że w grupie chorych, którzy kwalifikowani byli do terapii nerkozastępczej zgodnie z opracowanym algorytmem uzyskano redukcję śmiertelności szpitalnej i 60-dniowej [94]. Na podstawie zacytowanych analiz można stwierdzić, że opracowanie konkretnych wytycznych wskazujących jaką terapię i u jakiego pacjenta wdrożyć, a obejmujących m.in. szczegółowy stan pacjenta, wyniki badań laboratoryjnych, może mieć decydujący wpływ na rokowanie. W tej sytuacji to nie rodzaj zastosowanej techniki nerkozastępczej, ale konkretny i usystematyzowany sposób jej wdrożenia może mieć wpływ na śmiertelność i zależność od dializ przewlekłych.

Niniejsza analiza, w odróżnieniu od innych do tej pory przeprowadzonych, poddała obserwacji jednocześnie trzy grupy pacjentów. W jednej pracy wyodrębniono zarówno chorych poddawanych IHD i CRRT, ale z rozróżnieniem rodzaju zastosowanej antykoagulacji, tj. regionalnej i systemowej. W materiale własnym nie wykazano wpływu rodzaju zastosowanej antykoagulacji na śmiertelność pacjentów, zarówno w OIT, szpitalną, 90-dniową, jak i odległą, tj. na dzień 31.12.2020r. Inaczej sytuacja wygląda,

jeśli chodzi o zależność od dializ przewlekłych. Wcześniej zaprezentowano już wynik z materiału własnego, w którym stwierdzono częstszą zależność od dializ przewlekłych u pacjentów poddawanych IHD vs HEP i CYTR łącznie. Dokonano dodatkowych analiz, w których stwierdzono tendencję statystyczną mówiącą o najrzadszej zależności od dializ przewlekłych u pacjentów w grupie HEP. Otwiera to pole do dyskusji nad tym, czy heparyna może faktycznie mieć wpływ na poprawę rokowania w trakcie terapii nerkozastępczej. Opublikowano wiele prac badających wpływ zastosowanej antykoagulacji zarówno na śmiertelność pacjentów i zależność od dializ przewlekłych, jak i na żywotność układu pozaustrojowego. I tak w publikacji z 2019 roku przeprowadzonej na populacji pediatrycznej porównano zastosowanie cytrynianów i niefrakcjonowanej heparyny podczas CRRT. Nie stwierdzono różnicy w śmiertelności między grupami. Stwierdzono jedynie dłuższą żywotność filtra w układzie pozaustrojowym przy zastosowaniu cytrynianów [95]. Takie same wnioski zostały opublikowane przez Zarbock i wsp. w 2020 roku, a projekt tego badania na populacji dorosłych zaprezentowano rok wcześniej [96, 97]. W pracy Zarbock i wsp. dodatkowo stwierdzono większą częstość infekcji w grupie chorych z zastosowaniem cytrynianów. W ogólnej analizie nie dało to wyniku różnicującego śmiertelność między grupami, jednak pacjenci z sepsą mieli znacznie wyższą śmiertelność. Jako potencjalne przyczyny podejrzewano dłuższą żywotność filtra, czyli dłużej trwający zabieg terapii nerkozastępczej, podczas którego pobierano więcej próbek krwi [96]. Częstsze badania z kolei narażają pacjenta na wystąpienie infekcji krwiopochodnej. Dodatkowo hipofosfatemia obserwowana częściej podczas stosowania regionalnej antykoagulacji może być związana z niekorzystnym wpływem na układ immunologiczny. Zaobserwowano także powiązanie niskiego poziomu fosforanów z wysokimi wartościami cytokin prozapalnych w sepsie [98]. Do interesujących wniosków doszła Oudemans-van Straaten i wsp. Porównywano zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej, w tym wypadku nadroparyny, z cytrynianem w trakcie CVVH. Stwierdzono porównywalną żywotność filtra w obu grupach. Natomiast, co ciekawe, stwierdzono istotną statystycznie redukcję śmiertelności w grupie, w której zastosowano cytrynian. Dodatkowe analizy potwierdziły ten sam wynik w podgrupach, czyli u pacjentów z sepsą, po operacjach i w cięższym stanie klinicznym. Stwierdzono także, że pacjenci w tej grupie wyróżniali się lepszym powrotem funkcji nerek [34]. Zastanawiano się jakie mogą być przyczyny takich wyników. Najważniejszą kwestią wydaje się być redukcja ryzyka krwawienia w przypadku zastosowania cytrynianów,

choć nie można w całości w ten sposób wytłumaczyć uzyskanych wyników. Analizy podają, że krwawienia przy zastosowaniu heparyny mogą wystąpić u 10-50% pacjentów, a to najczęściej wiąże się z narażeniem na przetoczenia i ryzykiem wstrząsu [99]. W cytowanej wyżej pracy nie zaobserwowano co prawda różnic statystycznych w tej materii, jednak pacjenci, u których wystąpiło krwawienie po stosowaniu nadroparyny mieli bardzo wysoką śmiertelność [34]. Istnieje kilka innych hipotez tłumaczących korzyści wynikające z zastosowania cytrynianów. Bardzo prawdopodobny jest wpływ zarówno cytrynianu, jak i heparyny na układ immunologiczny. Uważa się, że cytrynian może poprawiać biokompatybilność błony filtracyjnej [100]. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że obniżony poziom wapnia w filtrze powoduje redukcję aktywacji mediatorów stanu zapalnego, które wzbudzane są przez ciało obce jakim jest filtr. Udowodniono także, że wapń jest niezbędny do aktywacji neutrofili [101]. W konsekwencji jego obniżenie w układzie pozaustrojowym będzie miało działanie ograniczające na proces zapalny. Z kolei heparyna ma działanie prozapalne [100]. Stwierdzono dodatkowo, że może być odpowiedzialna za redukcję biokompatybilności filtra układu pozaustrojowego [102]. Ponadto przyczynia się do redukcji przeciwzapalnego działania antytrombiny III, gdy dochodzi do ich związania [103]. Do jeszcze innych wniosków doszedł Leroy i wsp. Praca ma co prawda odmienny charakter, ponieważ badano wpływ cytrynianu i heparyny na żywotność układu pozaustrojowego, ale tym razem w trakcie IHD. Wnioski płynące z publikacji różnią się od tych dotyczących CRRT. Stwierdzono bowiem większe ryzyko wykrzepienia filtra i krótszą żywotność układu u chorych, u których zastosowano cytryniany. Autorom nie udało się w jednoznaczny sposób stwierdzić co mogło leżeć u podstaw takiej obserwacji [104]. W świetle zacytowanych prac trudno również jednoznacznie stwierdzić dlaczego w wynikach z materiału własnego pacjenci, u których zastosowano heparynę wydawali się mieć lepsze rokowanie co do powrotu funkcji nerek. To cytryniany wysuwają się na prowadzenie w profilu korzyści płynących z ich zastosowania. Dodatkową ciekawą obserwacją w materiale własnym były wyniki analizy krzywych przeżycia Kaplana-Meiera w kontekście punktacji w skali APACHE II. W grupie HEP stwierdzono, że pacjenci z punktacją w skali APACHE II w przedziale między 20 a 30 pkt. mieli największe szanse na przeżycie. Dotyczyło to także całej badanej grupy. Interesujące jest to, że to nie najlżej chorzy pacjenci mieli największe szanse na przeżycie. Wydawać by się mogło, że zastosowanie heparyny poprawiało szansę na przeżycie w grupie pacjentów o średniej ciężkości choroby. Zagadnieniem tłumaczącym po części korzystne działanie

heparyny może być fakt, że w analizie populacji pacjentów, na podstawie której przeprowadzono niniejsze badanie, nie uwzględniono profilaktyki przeciwzakrzepowej. Każdy z pacjentów taką profilaktykę otrzymywał, niezależnie czy było to realizowane w sposób mechaniczny czy farmakologiczny. W świetle niedawno przeprowadzonych badań wiadomo jednak, że bardzo często heparyna drobnocząsteczkowa stosowana w profilaktyce przeciwzakrzepowej jest dawkowana w sposób subterapeutyczny [105]. Nadal nie prowadzi się rutynowego oznaczenia poziomu anty-Xa, który mógłby wskazać czy u danego pacjenta dawka heparyny drobnocząsteczkowej jest wystarczająca. Niedostateczna podaż tego leku skutkuje częstszym występowaniem zakrzepicy żył głębokich [106]. Wobec powyższego stwierdzenia dodatkowa podaż heparyny w trakcie terapii nerkozastępczej może przyczyniać się do redukcji występowania tego powikłania, a odpowiednio dawkowana przy właściwym monitorowaniu, może poprawiać rokowanie.

Mimo przeprowadzonych na przestrzeni lat wielu analiz próbujących odpowiedzieć na pytanie jaka technika nerkozastępcza i jaki rodzaj antykoagulacji jest najlepszy i najbezpieczniejszy, nadal istnieją pewne wątpliwości. Potwierdzają to publikowane prace, w których wyniki wskazują na korzyści z zastosowania wybranych technik nerkozastępczych i antykoagulacji w konkretnych sytuacjach klinicznych. Rozwiązaniem pozwalającym rozwiać wątpliwości wydaje się być opracowanie i rozpowszechnienie wytycznych, które zwiększyłyby bezpieczeństwo stosowania technik pozaustrojowego oczyszczania krwi w konkretnych sytuacjach klinicznych.

6. Podsumowanie

Intensywna terapia jest dziedziną nauki rozwijającą się bardzo dynamicznie w ostatnich latach. Wdrożenie do leczenia technik nerkozastępczych znacząco przyczyniło się do tego postępu. Prowadzonych jest wiele badań klinicznych mających na celu optymalizację postępowania terapeutycznego i opieki nad pacjentami. Dotyczą one także sprecyzowania, która technika nerkozastępcza i stosowana w jej trakcie antykoagulacją, jest najlepsza dla pacjenta. Do tej pory nie udało się wykazać przewagi żadnego ze sposobów pozaustrojowego oczyszczania krwi w zakresie śmiertelności. Część prac wskazuje na lepsze rokowanie co do powrotu funkcji nerek technik ciągłych w porównaniu do przerywanych. Z racji istotnych odmienności w funkcjonowaniu systemu ochrony zdrowia w Polsce w porównaniu do innych krajów świata, zasadne stało się przeprowadzenie analizy porównującej zastosowanie przerywanych i ciągłych technik nerkozastępczych, a także różnych rodzajów antykoagulacji na podstawie danych osób leczonych w polskim OIT. Dokonano retrospektywnej analizy historii chorób pacjentów hospitalizowanych w OIT WSS w Olsztynie w latach 2003-2011. Wybrano chorych poddawanych wszystkim rodzajom technik nerkozastępczych. Łącznie było to 200 pacjentów. Po zastosowaniu kryteriów włączenia i wyłączenia ostatecznie do badania zakwalifikowano 128 pacjentów. Chorych podzielono na trzy grupy z zależności od rodzaju stosowanej techniki nerkozastępczej i antykoagulacji. Grupa IHD, pacjenci poddawani dializie przerywanej. Grupa HEP, pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej. Grupa CYTR, pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej. Nie stwierdzono wpływu żadnej z zastosowanych technik ani rodzajów antykoagulacji na śmiertelność w OIT, szpitalną, 90-dniową i odległą, tj. na dzień 31.12.2020r. Stwierdzono częstszą zależność od przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala u pacjentów poddawanych IHD w porównaniu do CRRT.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wyników z materiału własnego można stwierdzić, że rodzaj zastosowanej techniki nerkozastępczej oraz antykoagulacji nie wpływa jednoznacznie na śmiertelność wczesną i odległą u pacjentów leczonych w OIT poddawanych terapii nerkozastępczej. Analizując jednak własne wyniki oraz rezultaty uzyskane w trakcie badań klinicznych przeprowadzonych w innych krajach, trudniej stwierdzić to tak jednoznacznie. Faktem jest, że w większości światowych analiz także nie wykazano wpływu rodzaju techniki nerkozastępczej na śmiertelność. Opublikowano

jednak również badania, które wskazywały na różnice we wczesnej śmiertelności z korzystniejszym profilem IHD w tym przypadku. W jednej z analiz stwierdzono także, że CRRT, która jest zalecana u pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną, zastosowana u pacjenta bez takiej niestabilności, zwiększała ryzyko zgonu. W innej natomiast stwierdzono, że IHD jest bezpieczne nawet u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie.

Istnieją niejednoznaczne doniesienia dotyczące konieczności stosowania przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala w zależności od rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i antykoagulacji. Część badań wskazuje na lepsze rokowanie co do powrotu funkcji nerek u pacjentów poddawanych CRRT, co pokrywa się z wynikami własnymi. Inne natomiast takich zależności nie potwierdzają. Wśród przeprowadzonych analiz opublikowane są także takie, które wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa stosowania cytrynianu w przeciwieństwie do heparyny, co z kolei w materiale własnym nie zostało potwierdzone. Jaki w takim razie wyciągnąć wniosek kliniczny w świetle przytoczonych danych? Należy pamiętać, że każde zacytowane badanie obarczone jest błędami. Znaczna część analiz uwzględniała tylko pierwszą zastosowaną technikę nerkozastępczą z możliwością dowolnej zmiany z trakcie pobytu w OIT, co mogło wpływać na wiarygodność wyników. Najsłabszym punktem analizy własnej jest fakt, że jest ona retrospektywna, a co za tym idzie również obarczona błędami. Nie bez znaczenia pozostaje brak dowolności w wyborze techniki nerkozastępczej u znacznej części pacjentów w materiale własnym z powodu czasowego ograniczenia dostępności metod. Do znalezienia odpowiedzi na postawione pytanie może zainspirować kilka zacytowanych prac, w których badania przeprowadzono po wprowadzeniu w oddziale ścisłego protokołu postępowania związanego z wdrożeniem pozaustrojowego oczyszczania krwi. Uzyskane wyniki potwierdzały zwiększenie bezpieczeństwa stosowania danej techniki nerkozastępczej w konkretnej sytuacji klinicznej. Istnieje zatem potrzeba opracowania i wdrożenia protokołu postępowania w zależności od stosowanej terapii nerkozastępczej i sytuacji klinicznej, co pozwoliłoby na szersze zastosowanie wszystkich dostępnych technik i rodzajów antykoagulacji. Na podstawie opracowanych i wdrożonych do praktyki klinicznej protokołów należałoby zaprojektować i przeprowadzić wieloośrodkowe badanie kliniczne. Wynik badania mógłby pomóc w zwiększeniu bezpieczeństwa, a co za tym idzie dostępności, a także optymalizacji stosowania różnych technik nerkozastępczych i rodzajów antykoagulacji u pacjentów leczonych w OIT.

7. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego badania można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Przy porównaniu IHD z CRRT z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej oraz CRRT z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej, nie stwierdzono wpływu rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej ani rodzaju antykoagulacji na śmiertelność w OIT, szpitalną, 90-dniową oraz odległą.

2. Pacjenci, u których stosowano IHD byli częściej zależni od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala, niż chorzy, u których zastosowano CRRT z antykoagulacją heparynową i cytrynianową.

3. Nie udało się w jednoznaczny sposób zidentyfikować czynników mających wpływ na rokowanie w zakresie śmiertelności i zależności od dializ przewlekłych u pacjentów po wypisie ze szpitala w zależności od rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i rodzaju antykoagulacji.

4. Mimo różnic w ciężkości stanu między pacjentami przyjmowanymi do OIT WSS w Olsztynie a pacjentami hospitalizowanymi w oddziałach intensywnej terapii w innych krajach, uzyskane wyniki własne w kwestiach kluczowych pokrywają się z rezultatami światowych analiz.

8. Streszczenie

Intensywna terapia to dziedzina medycyny zajmująca się leczeniem pacjentów w stanie zagrożenia życia. Jej początki datowane są na lata 50-te XX wieku. Od tamtego czasu zaobserwować można nieustający postęp naukowy i techniczny w opiece nad pacjentami w stanie krytycznym. Przyczynił się do tego, między innymi, rozwój technik nerkozastępczych. Razem z postępem trwają poszukiwania najlepszej metody pozaustrojowego oczyszczania krwi i najbezpieczniejszej formy antykoagulacji stosowanej w trakcie zabiegu. Przeprowadzono wiele takich badań, jednak do tej pory nie udało się wykazać przewagi którejkolwiek z metod. Zasadnym było wykonanie podobnej analizy danych pochodzących od pacjentów hospitalizowanych w polskim OIT i porównanie ich do wyników uzyskanych na świecie.

Celem pracy było:

1. Ocena wpływu rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i antykoagulacji (ostra dializa przerywana, ciągła terapia nerkozastępcza z zastosowaniem heparynowej antykoagulacji, ciągła terapia nerkozastępcza z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej) na śmiertelność pacjentów w oddziale intensywnej terapii, szpitalną, 90-dniową oraz odległą, tzn. do dnia 31.12.2020r.

2. Ocena wpływu rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i antykoagulacji (ostra dializa przerywana, ciągła terapia nerkozastępcza z zastosowaniem heparynowej antykoagulacji, ciągła terapia nerkozastępcza z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej) na występowanie przewlekłej choroby nerek i zależność pacjentów od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala.

3. Stwierdzenie jakie czynniki przyczyniają się do zwiększenia lub zmniejszenia śmiertelności u pacjentów z zastosowanym konkretnym rodzajem techniki nerkozastępczej i rodzajem antykoagulacji.

Przeprowadzono retrospektywną analizę historii chorób pacjentów leczonych w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie w latach 2003-2011. Wyodrębniono chorych poddawanych wszystkim rodzajom terapii nerkozastępczej, było to łącznie 200 pacjentów. Po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia do badania

zakwalifikowano 128 pacjentów, których podzielono na trzy grupy w zależności od rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej oraz rodzaju antykoagulacji:

Grupa I- (IHD)- pacjenci poddawani IHD (41 osób)

Grupa II- (HEP)- pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej (heparyna niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa)(40 osób)

Grupa III- (CYTR)- pacjenci poddawani CRRT z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej (47 osób).

Przeanalizowano dostępne dane pod kątem śmiertelności, z uwzględnieniem śmiertelności odległej, a także zależności od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala z zachowaniem podziału pacjentów na trzy badane grupy.

Do analizy wyników wykorzystano oprogramowanie Statistica 13 oraz program MS Excel z pakietu Office 360.

Na podstawie przeprowadzonego badania można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Przy porównaniu IHD z CRRT z zastosowaniem antykoagulacji heparynowej oraz CRRT z zastosowaniem antykoagulacji cytrynianowej, nie stwierdzono wpływu rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej ani rodzaju antykoagulacji na śmiertelność pacjentów w OIT, szpitalną, 90-dniową oraz odległą.

2. Pacjenci, u których stosowano IHD byli częściej zależni od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala, niż chorzy, u których zastosowano CRRT z antykoagulacją heparynową i cytrynianową.

3. Nie udało się w jednoznaczny sposób zidentyfikować czynników mających wpływ na rokowanie w zakresie śmiertelności i zależności od dializ przewlekłych u pacjentów po wypisie ze szpitala w zależności od rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i rodzaju antykoagulacji.

4. Mimo różnic w ciężkości stanu między pacjentami przyjmowanymi do OIT WSS w Olsztynie a pacjentami hospitalizowanymi w oddziałach intensywnej terapii w innych krajach, uzyskane wyniki własne w kwestiach kluczowych pokrywają się z rezultatami światowych analiz.

9. Abstract

Intensive therapy is a branch of medicine which deals with the treatment of patients with life-threatening conditions. Its beginnings go back to the 1950s and since that time there has been a continuous scientific and technical progress in critical patient care. One of the factors contributing to this advancement has been the development of renal replacement therapy. As this progress continues, attempts are made to identify the most effective extracorporeal blood purification method and the safest form of anticoagulation used during the procedure. A number of studies have been conducted to this aim, but they have not demonstrated the superiority of any of these methods. There was a rationale for a similar study, involving the analysis of data obtained from Polish ICU patients and, subsequently, their comparison with the results obtained in other countries.

The study aimed:

1. To assess the impact of particular renal replacement therapy techniques and anticoagulation types (intermittent hemodialysis, continuous renal replacement therapy with heparin anticoagulation, continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation) on patients' mortality in an intensive care unit, including in-hospital, 90-day and long-term, i.e. until 31st Dec. 2020, mortality.

2. To assess the impact of particular renal replacement therapy techniques and anticoagulation types (intermittent hemodialysis, continuous renal replacement therapy with heparin anticoagulation, continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation) on chronic kidney disease incidence and patients' dialysis dependence at hospital discharge.

3. To identify factors contributing to either increasing or decreasing mortality in patients with a particular renal replacement therapy technique and anticoagulation used.

A retrospective analysis of patients' medical histories was conducted, involving patients treated in the Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy of the Regional Specialist Hospital in Olsztyn over the years 2003 – 2011. All the patients subject to any type of renal replacement therapy were identified, in the total number of 200. Following the inclusion and exclusion criteria, 128 patients were enrolled in the

study, who were subsequently divided into three groups according to renal replacement therapy technique and anticoagulation used as presented below:

Group I: (IHD) – patients undergoing intermittent hemodialysis (41 individuals)

Group II: (HEP) – patients undergoing continuous renal replacement therapy with heparin anticoagulation (unfractionated and low-molecular-weight heparin) (40 individuals)

Group III (CYTR) – patients undergoing continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation (47 individuals)

The available data were subject to analysis regarding mortality, including long-term mortality, as well as dialysis dependence following hospital discharge, considering the division of patients into the three study groups.

Statistica 13 and MS Excel of Office 360 software were used for statistical analysis.

The conducted study leads to the following conclusions:

1. Comparing IHD to CRRT with heparin anticoagulation and CRRT with citrate anticoagulation respectively, the use of a particular renal replacement therapy technique or anticoagulation type was found to have no impact on the ICU patients' mortality, including in-hospital, 90-day or long-term mortality.

2. The patients who received IHD were more likely to be dialysis - dependent after hospital discharge than patients who received CRRT with heparin or citrate anticoagulation.

3. No contributory factors were conclusively identified which would affect prognosis in terms of mortality and dialysis dependence after hospital discharge depending on renal replacement therapy technique or the type of anticoagulation used.

4. Despite the differences in the severity of illness between the patients admitted to ICU of the Regional Specialist Hospital in Olsztyn and patients hospitalised in intensive therapy units in other countries, the results obtained in this study correspond, in the main points, with the results of the analyses conducted in the centres worldwide.

Piśmiennictwo

1. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. Clin Med (Lond). 2014 Aug; 14(4): 376 - 379.
2. Lango R, Kusza K, redaktorzy. Pozaustrojowe oczyszczanie krwi na oddziale intensywnej terapii. Gdańsk: ViaMedica; 2017.
3. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Podręcznik dializoterapii. Wydanie I polskie. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2003.
4. Paskalev DN. Georg Haas (1886–1971): The Forgotten Hemodialysis Pioneer. Dialysis & Transplantation. 2001; 30(12): 828 - 832.
5. Henderson LW. A Tribute to Willem Johan Kolff, M.D., 1912–2009. J Am Soc Nephrol. 2009; 20: 923 - 924.
6. Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al. Arteriovenäose Hämofiltration: eine neue und einfache Methode zur Behandlung diuretika-resistent überwässerter Patienten [Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics]. Klin Wochenschr. 1977 Nov 15; 55(22): 1121 - 1122. German.
7. Burchardi H. History and development of continuous renal replacement techniques. Kidney Int Suppl. 1998 May; 66: S120 - S124.
8. Jamme M, Legrand M, Geri G. Outcome of acute kidney injury: how to make a difference? Ann Intensive Care. 2021 Apr 15; 11(1): 60.
9. 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 Aug; 8(4): R204 - R212.
10. Mehta R, Kellum J, Shah S, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care. 2007, 11(2): R31.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 1–138.
12. Mohsenin V. Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient. J Intensive Care. 2017 Sep 16; 5: 57.
13. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? Crit Care Med. 2008 Apr; 36(Suppl 4): S146 - S151.
14. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005 Aug 17; 294(7): 813 - 818.
15. De Corte W, De Laet I, Hoste EA. Shifting paradigms in acute kidney injury. W: Vincent J-L, editor. Annual update in intensive care and emergency medicine 2014. 1st edition. New York: Springer International Publishing; 2014. Pp. 541 - 552.
16. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol. 2005 Nov; 16(11): 3365 - 3370.

17. Pannu N, Gibney RN. Renal replacement therapy in the intensive care unit. Ther Clin Risk Manag. 2005 Jun; 1(2): 141 - 150.
18. Palevsky PM. Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. Crit Care Med. 2008 Apr; 36(Suppl 4): S224 - S228.
19. Hellman T, Uusalo P, Järvisalo MJ. Renal Replacement Techniques in Septic Shock. Int J Mol Sci. 2021 Sep 23; 22(19): 10238.
20. Schiffl H, Lang SM. Current practice of conventional intermittent hemodialysis for acute kidney injury. Indian J Nephrol. 2013 Nov; 23(6): 395 - 402.
21. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. Int Urol Nephrol. 2018 Apr; 50(4): 705 - 713.
22. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2011; 15(1): R72.
23. Claure-Del Granado R, Macedo E. Indications and timing of renal replacement therapy. Gac Med Mex. 2018; 154(Suppl 1): S15 - S21.
24. Matuszkiewicz-Rowińska J. Zasady leczenia nerkozastępczego w ostrym uszkodzeniu nerek. Post Nauk Med. 2010; 3: 222 - 226.
25. Santoro A, Conz PA, de Cristofaro V, et al. Mid-dilution: the perfect balance between convection and diffusion. Contrib Nephrol. 2005; 149: 107 - 114.
26. Cullis B, Al-Hwiesh A, Kilonzo K, et al. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults). Perit Dial Int. 2021 Jan; 41(1): 15 - 31.
27. Kochman P, Stompór T. Dializa otrzewnowa w ostrym uszkodzeniu nerek. Omówienie zaleceń International Society for Peritoneal Dialysis 2014. Forum Nefrol. 2016; 9(1): 8-16.
28. Singh S. Anticoagulation during Renal Replacement Therapy. Indian J Crit Care Med. 2020 Apr; 24(Suppl 3): S112 - S116.
29. *Szczeklik A. Redaktor. Choroby wewnętrzne : podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. I wydanie. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2006.*
30. Brandenburger T, Dimski T, Slowinski T, Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017 Sep; 31(3): 387 - 401.
31. Onichimowski D, Wolska J, Borysiuk R et al. Systemic anticoagulation during continuous renal replacement therapy – practical aspects. Pol Ann Med. 2019; 26(2): 165 - 169.
32. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. Crit Care. 2007; 11(4): 218.
33. Lowinger JS, Maxwell DJ. Heparins for venous thromboembolism prophylaxis – safety issues. Aust Prescr. 2009; 32: 108 - 112.
34. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. Crit Care Med. 2009 Feb; 37(2): 545 - 552.
35. Dirkes S, Wonnacott R. Continuous Renal Replacement Therapy and Anticoagulation: What Are the Options? Crit Care Nurse. 2016 Apr; 36(2): 34 - 41.

36. Deep A, Zoha M, Dutta Kukreja P. Prostacyclin as an Anticoagulant for Continuous Renal Replacement Therapy in Children. Blood Purif. 2017; 43(4): 279 - 289.
37. Onichimowski D, Wolska J, Borysiuk R et al. Practical issues of regional anticoagulation during continuous renal replacement therapy. Pol Ann Med. 2020; 27(1): 68 - 72.
38. Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. NDT Plus. 2009 Dec; 2(6): 439 - 447.
39. Kovvuru K, Velez JCQ. Complications associated with continuous renal replacement therapy. Semin Dial. 2021 Nov; 34(6): 489 - 494.
40. Jakob SM, Frey FJ, Uehlinger DE. Does continuous renal replacement therapy favourably influence the outcome of the patients? Nephrol Dial Transplant. 1996 Jul; 11(7): 1250 - 1255.
41. Nash DM, Przech S, Wald R, O'Reilly D. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. J Crit Care. 2017 Oct; 41: 138 - 144.
42. Weingarten S, Bolus R, Riedinger MS, et al. The principle of parsimony: Glasgow Coma Scale score predicts mortality as well as the APACHE II score for stroke patients. Stroke. 1990 Sep; 21(9): 1280 - 1282.
43. Mysiak A , Kobusiak-Prokopowicz M. Wykorzystanie skal niewydolności wielonarządowej APACHE II, MODS, SAPS II i SOFA w ocenie stanu chorych w okresie poresuscytacyjnym. Anestezjol. Intens. Ter. 2005; 3: 181 - 187.
44. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. Crit Care. 2010; 14(2): 207.
45. Knapik P, Krzych ŁJ, Weigl W, et al. Mortality rate in Polish intensive care units is lower than predicted according to the APACHE II scoring system. Intensive Care Med. 2017 Nov; 43(11): 1745 - 1746.
46. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. Lancet Respir Med. 2014 May; 2(5): 380 - 6.
47. Weigl W, Adamski J, Goryński P, et al. Mortality rate is higher in Polish intensive care units than in other European countries. Intensive Care Med. 2017 Sep; 43(9): 1430 - 1432.
48. Prin M, Wunsch H. International comparisons of intensive care: informing outcomes and improving standards. Curr Opin Crit Care. 2012 Dec; 18(6): 700 - 706.
49. Adamski J, Weigl W, Lahtinen P, et al. Intensive care patient survival after limiting life-sustaining treatment-The FINNEOL* national cohort study. Acta Anaesthesiol Scand. 2020 Sep; 64(8): 1144 - 1153.
50. Strand K, Walther SM, Reinikainen M, et al. Variations in the length of stay of intensive care unit nonsurvivors in three Scandinavian countries. Crit Care. 2010; 14(5): R175.
51. Intensive Care National Audit and Research Centre. Key statistics from the Case Mix Programme - adult, general critical care units: 1 April 2015 to 31 March 2016, London, UK: ICNARC, 2017.
52. Intensive Care National Audit and Research Centre. Key statistics from the Case Mix Programme - adult, general critical care units: 1 April 2019 to 31 March 2020, London, UK: ICNARC, 2020.

53. Irie H, Okamoto H, Uchino S, et al. The Japanese Intensive care PAtient Database (JIPAD): A national intensive care unit registry in Japan. J Crit Care. 2020 Feb; 55: 86 - 94.
54. Centre for Outcome and Resource Evaluation Annual Report 2011-2012, Melbourne, Australia: ANZICS, 2012.
55. Chandiraseharan VK, Kalimuthu M, Prakash TV, et al. Acute kidney injury is an independent predictor of in-hospital mortality in a general medical ward: A retrospective study from a tertiary care centre in south India. Indian J Med Res. 2020 Oct; 152(4): 386 - 392.
56. Elseviers MM, Lins RL, Van der Niepen P, et al. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. Crit Care. 2010; 14(6): R221.
57. Teixeira JP, Neyra JA, Tolwani A. Continuous KRT: A Contemporary Review. Clin J Am Soc Nephrol. 2023 Feb 1; 18(2): 256 - 269.
58. Bonnassieux M, Duclos A, Schneider AG, et al. Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. Crit Care Med. 2018 Feb; 46(2): e102 - e110.
59. Gaudry S, Grolleau F, Barbar S, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies. Crit Care. 2022 Apr 4; 26(1): 93.
60. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. N Engl J Med. 2016 Jul 14; 375(2): 122 - 33.
61. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari N, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. N Engl J Med. 2020; 383(3): 240 - 251.
62. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. N Engl J Med. 2018 Oct 11; 379(15): 1431 - 1442.
63. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. Lancet. 2006 Jul 29; 368(9533): 379 - 385.
64. Li G, Cook DJ, Thabane L, et al. Risk factors for mortality in patients admitted to intensive care units with pneumonia. Respir Res. 2016 Jul 11; 17(1): 80.
65. Nachtigall I, Bonsignore M, Thürmann P, et al. Sex Differences in Clinical Course and Intensive Care Unit Admission in a National Cohort of Hospitalized Patients with COVID-19. J Clin Med. 2021 Oct 26; 10(21): 4954.
66. Lat TI, McGraw MK, White HD. Gender Differences in Critical Illness and Critical Care Research. Clin Chest Med. 2021 Sep; 42(3): 543 - 555.
67. Kannel WB. Hypertension: reflections on risks and prognostication. Med Clin North Am. 2009 May; 93(3): 541-558.
68. Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas SS, et al. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018 Aug 1; 315(2): H216 - H232.
69. Cullaro G, Kanduri SR, Velez JCQ. Acute Kidney Injury in Patients with Liver Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Nov; 17(11): 1674 - 1684.

70. Rauf AA, Long KH, Gajic O, et al. Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. J Intensive Care Med. 2008 May-Jun; 23(3): 195 - 203.
71. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. Kidney Int. 2001 Sep; 60(3): 1154 - 1163.
72. Fishman G, Singer P. Metabolic and nutritional aspects in continuous renal replacement therapy. Journal of Intensive Medicine. 2023; 6: 55.
73. Onichimowski D, Goraj R, Jalali R, et al. Practical issues of nutrition during continuous renal replacement therapy. Anaesthesiol Intensive Ther. 2017; 49(4): 309 - 316.
74. Truche AS, Darmon M, Bailly S, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. Intensive Care Med. 2016 Sep; 42(9): 1408 - 1417.
75. Stoneking LR, Winkler JP, DeLuca LA, et al. Physician documentation of sepsis syndrome is associated with more aggressive treatment. West J Emerg Med. 2015 May; 16(3): 401 - 407.
76. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, et al. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant. 2012 Mar; 27(3): 956 - 61.
77. Bagshaw SM, Darmon M, Ostermann M, et al. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. Intensive Care Med. 2017 Jun; 43(6): 841 - 854.
78. Lehman LW, Saeed M, Moody G, Mark R. Hypotension as a Risk Factor for Acute Kidney Injury in ICU Patients. Comput Cardiol. 2010; 37: 1095 - 1098.
79. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. Intensive Care Med. 2013 Jan; 39(1): 101 - 108.
80. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. Nephrol Dial Transplant. 2009 Feb; 24(2): 512 - 518.
81. Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, et al. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care : Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). Ann Intensive Care. 2015 Dec; 5(1): 58.
82. Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 7; 11(1): 30 - 38.
83. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study*. Crit Care Med. 2014 Apr; 42(4): 868 - 877.
84. Huerfano M, Buitrago R, Vargas MJ, et al. Continuous renal replacament therapy vs intermittent hemodialysis and recovery of renal function in critically ill patients with acute kidney injury. Crit care. 2020; 158 (4) (Suppl.): A701.

85. Adams PL, Adams FF, Bell PD, Navar LG. Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. Kidney Int. 1980 Jul; 18(1): 68 - 76.
86. Kwiatkowska E, Kwiatkowski S, Dziedziejko V, et al. Renal Microcirculation Injury as the Main Cause of Ischemic Acute Kidney Injury Development. Biology (Basel). 2023 Feb 17;12(2):327.
87. Conger JD. Does Hemodialysis Delay Recovery from Acute Renal Failure? Seminars in Dialysis. 1990; 3(3): 146-148.
88. Naka T, Bellomo R. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit--the role of renal replacement therapy. Crit Care. 2004 Apr; 8(2): 108 - 114.
89. Wendon J, Smithies M, Sheppard M, et al. Continuous high volume venous-venous haemofiltration in acute renal failure. Intensive Care Med. 1989; 15(6): 358 - 63.
90. Uchino S, Bellomo R, Ronco C. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance. Intensive Care Med. 2001 Jun; 27(6): 1037 - 1043.
91. Swan SK, Bennett WM. Role of the sodium ion in acute renal failure. Miner Electrolyte Metab. 1991; 17(2): 89 - 99.
92. Linas SL, Dickmann D. Mechanism of the decreased renal blood flow in the potassium-depleted conscious rat. Kidney Int. 1982 May; 21(5): 757 - 764.
93. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jul; 162(1): 197 - 202.
94. Mendu ML, Ciociolo GR Jr, McLaughlin SR, et al. A Decision-Making Algorithm for Initiation and Discontinuation of RRT in Severe AKI. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Feb 7; 12(2): 228 - 236.
95. Sık G, Demirbuga A, Annayev A, Citak A. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill children. Int J Artif Organs. 2020 Apr; 43(4): 234 - 241.
96. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Oct 27; 324(16): 1629 - 1639.
97. Meersch M, Küllmar M, Wempe C, et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (RICH) trial: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. BMJ Open. 2019 Jan 21; 9(1): e024411.
98. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, et al. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. Am J Med. 1998 Jan; 104(1): 40 - 47.
99. Oudemans-van Straaten HM, Fiaccadori E, Baldwin I. Anticoagulation for renal replacement therapy: different methods to improve safety. Contrib Nephrol. 2010;165:251-262.
100. Oudemans-van Straaten HM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. Blood Purif. 2010; 29(2): 191- 196.

101. Andersson T, Dahlgren C, Pozzan T, et al. Characterization of fMet-Leu-Phe receptor-mediated Ca2+ influx across the plasma membrane of human neutrophils. Mol Pharmacol. 1986 Nov; 30(5): 437 - 443.
102. Gritters M, Borgdorff P, Grooteman MP, et al. Platelet activation in clinical haemodialysis: LMWH as a major contributor to bio-incompatibility? Nephrol Dial Transplant. 2008 Sep; 23(9): 2911 - 2917.
103. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, et al. Adverse effect of heparin on antithrombin action during endotoxemia: microhemodynamic and cellular mechanisms. Thromb Haemost. 2002 Aug; 88(2): 242 - 252.
104. Leroy C, Pereira B, Soum E, et al. Comparison between regional citrate anticoagulation and heparin for intermittent hemodialysis in ICU patients: a propensity score-matched cohort study. Ann Intensive Care. 2021 Jan 22; 11(1): 13.
105. Piwowarczyk P, Szczukocka M, Cios W, et al. Population Pharmacokinetics and Probability of Target Attainment Analysis of Nadroparin in Different Stages of COVID-19. Clin Pharmacokinet. 2023 Apr 25: 1 - 13.
106. Malinoski D, Jafari F, Ewing T, et al. Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. J Trauma. 2010 Apr; 68(4): 874 - 880.

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja RIFLE ostrego uszkodzenia nerek. 10

Tabela 2. Kryteria AKIN ostrego uszkodzenia nerek. 11

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów pod względem płci i grup wiekowych – cała badana grupa.....35

Tabela 4. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu płci badanych osób z podziałem na badane grupy IHD, HEP, CYTR. 36

Tabela 5. Analiza opisowa oraz statystyczna wieku badanych osób z podziałem na badane grupy IHD, HEP, CYTR. 36

Tabela 6. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu płci badanych osób z podziałem na grupy z uwzględnieniem stosowania przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala. 38

Tabela 7. Analiza opisowa oraz statystyczna wieku badanych osób z podziałem na grupy z uwzględnieniem stosowania przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala. 38

Tabela 8. Dane kliniczne całej badanej grupy. 40

Tabela 9. Występowanie chorób przewlekłych u pacjentów z podziałem na badane grupy IHD, HEP, CYTR. 41

Tabela 10. Występowanie chorób przewlekłych u badanych osób z podziałem na grupy z uwzględnieniem stosowania przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala. 42

Tabela 11. Analiza opisowa oraz statystyczna rezultatów punktacji w skali APACHE II z podziałem na grupy IHD, HEP, CYTR. 45

Tabela 12. Analiza opisowa oraz statystyczna rezultatów w skali APACHE II z podziałem na pacjentów z zależnością i bez zależności od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala. 48

Tabela 13. Obecność objawów klinicznych w badanej grupie pacjentów: obrzęk płuc, hiperkaliemia, przewodnienie, kwasica, oliguria – cała badana grupa. 50

Tabela 14. Obecność objawów klinicznych w każdej z trzech badanych grup pacjentów: obrzęk płuc, hiperkaliemia, przewodnienie, niewydolność wątroby, kwasica, oliguria, stanowiących niektóre wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. 51

Tabela 15. Analiza opisowa oraz statystyczna obecności objawów klinicznych stanowiących niektóre wskazania do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej w grupie pacjentów zależnych i niezależnych od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala: obrzęk płuc, hiperkaliemia 52

Tabela 16. Analiza opisowa oraz statystyczna rezultatów doby, w której włączono terapię nerkozastępczą oraz czas pobytu na OIT z podziałem na badane grupy IHD, HEP, CYTR. 55

Tabela 17. Analiza opisowa oraz statystyczna rezultatów doby, w której włączono terapię nerkozastępczą oraz czas pobytu w OIT u pacjentów wypisanych ze szpitala z podziałem na niedializowanych i dializowanych przewlekle po wypisie. 57

Tabela 18. Rozkład danych dotyczący wystąpienia zgonu w OIT, zgonu w szpitalu oraz zgonu w ciągu 90 dni u wszystkich badanych pacjentów. 60

Tabela 19. Analiza opisowa oraz statystyczna długości trwania badania (obserwacji) z podziałem na trzy grupy IHD, HEP, CYTR. 60

Tabela 20. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu wystąpienia zgonu w OIT, zgonu w szpitalu oraz śmiertelności w 90 dni badanych osób z podziałem na trzy grupy IHD, HEP, CYTR. 62

Tabela 21. Analiza opisowa oraz statystyczna wystąpienia zgonu na koniec czasu obserwacji, czyli 31.12.2020r. z podziałem na trzy grupy IHD, HEP, CYTR. 63

Tabela 22. Analiza statystyczna regresji logistycznej dla zmiennych względem wystąpienia zgonu w OIT. 65

Tabela 23. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu wyników dotyczących stosowania przewlekłej terapii nerkozastępczej po wypisie ze szpitala badanych osób z podziałem na trzy grupy (IHD vs. HEP+CYTR). 67

Tabela 24. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu wyników dotyczących stosowania przewlekłej terapii nerkozastępczej po wypisie ze szpitala badanych osób z podziałem na trzy badane grupy (HEP vs. IHD+CYTR). 67

Tabela 25. Analiza opisowa oraz statystyczna rozkładu wyników dotyczących stosowania przewlekłej terapii nerkozastępczej po wypisie ze szpitala badanych osób z podziałem na trzy badane grupy (CYTR vs. IHD+HEP). 68

Tabela 26. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera z podziałem na trzy badane grupy – IHD, HEP, CYTR. 68

Tabela 27. Hazard względny zgonu między grupami utworzonymi dla porównywanych trzech grup IHD, HEP, CYTR. 69

Tabela 28. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między kobietami i mężczyznami w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 70

Tabela 29. Hazard względny zgonu między kobietami i mężczyznami w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 70

Tabela 30. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między osobami z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 72

Tabela 31. Hazard względny zgonu między osobami z obecnością i bez nadciśnienia tętniczego w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 72

Tabela 32. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między osobami z obciążeniem cukrzycą i bez obciążenia w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 74

Tabela 33. Hazard względny zgonu między osobami z wywiadem cukrzycy i bez w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 74

Tabela 34. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami poddawanymi interwencji chirurgicznej do pacjentów leczonych zachowawczo w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 76

Tabela 35. Hazard względny między pacjentami poddawanymi interwencji chirurgicznej i pacjentami leczonymi zachowawczo w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 76

Tabela 36. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami w zależności od punktacji uzyskanej w skali APACHE II w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 78

Tabela 37. Hazard względny zgonu między pacjentami w zależności od punktacji uzyskanej w skali APACHE II w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 79

Tabela 38. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecnością i bez obrzęku płuc w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 81

Tabela 39. Hazard względny zgonu między pacjentami z obrzękiem i bez obrzęku płuc w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 81

Tabela 40. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z hiperkaliemią i bez hiperkaliemii w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 83

Tabela 41. Hazard względny zgonu między pacjentami z hiperkaliemią i bez hiperkaliemii w całej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 83

Tabela 42. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecnym i bez przewodnienia w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 85

Tabela 43. Hazard względny zgonu między pacjentami z i bez przewodnienia w całej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 85

Tabela 44. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecnością i bez niewydolności wątroby w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 87

Tabela 45. Hazard względny zgonu pacjentami z i bez niewydolności wątroby w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 87

Tabela 46. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecnością i bez kwasicy w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 89

Tabela 47. Hazard względny zgonu między pacjentami z i bez kwasicy w całej badanej grupie oraz z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 89

Tabela 48. Analiza opisowa i statystyczna dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między pacjentami z obecną i bez oligurii w całej badanej grupie oraz z podziałem trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 91

Tabela 49. Hazard względny zgonu między pacjentami z i bez oligurii w całej badanej grupie oraz z podziałem trzy grupy IHD, HEP, CYTR. 91

Spis rycin

Rycina 1. Diagram sekwencji kwalifikacji do badanych grup. 27

Rycina 2. Podział badanych na trzy badane grupy w zależności od rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej oraz rodzaju antykoagulacji. 33

Rycina 3. Rozkład wyników dotyczący zgonów oraz zależności od dializ przewlekłych po wypisie ze szpitala. 34

Rycina 4. Rozkład wieku badanych osób – cała badana grupa. 35

Rycina 5. Rozkład wieku z podziałem na grupy na podstawie rodzaju zastosowanej terapii nerkozastępczej i antykoagulacji. 37

Rycina 6. Przedziały wiekowe osób badanych z podziałem na rodzaj zastosowanej terapii nerkozastępczej i rodzaj antykoagulacji. 37

Rycina 7. Rozkład wieku z podziałem na grupy z uwzględnieniem stosowania przewlekłej dializoterapii po wypisie ze szpitala. 39

Rycina 8. Przedziały wiekowe osób badanych z podziałem na pacjentów niedializowanych i dializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala. 39

Rycina 9. Rozkład wyników punktacji w skali APACHE II – cała badana grupa. 43

Rycina 10. Podział wyników punktacji w skali APACHE II na kategorie punktowe – cała badana grupa. 44

Rycina 11. Rozkład punktacji w skali APACHE II z podziałem na rodzaj zastosowanej techniki nerkozastępczej oraz antykoagulacji. 46

Rycina 12. Rozkład punktacji w skali APACHE II z podziałem na typ terapii nerkozastępczej i antykoagulacji (IHD vs. połączone grupy HEP+CYTR). 47

Rycina 13. Przedziały punktacji w skali APACHE II u osób badanych z podziałem na rodzaj zastosowanej terapii nerkozastępczej i rodzaj antykoagulacji. 47

Rycina 14. Rozkład punktacji w skali APACHE II z podziałem na pacjentów dializowanych i niedializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala. 49

Rycina 15. Przedziały punktacji w skali APACHE II u osób badanych z podziałem na pacjentów niedializowanych i dializowanych przewlekle po wypisie ze szpitala. 49

Rycina 16. Rozkład rezultatów numeru doby, podczas której włączono terapię nerkozastępczą – cała badana grupa. 53

Rycina 17. Rozkład długości pobytu w OIT – cała badana grupa. 54

Rycina 18. Rozkład rezultatów doby, w której włączono terapię nerkozastępczą z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 55

Rycina 19. Rozkład rezultatów długości pobytu w OIT z podziałem na trzy badane grupy IHD, HEP, CYTR. 56

Rycina 20. Rozkład rezultatów doby, w której włączono terapię nerkozastępczą u pacjentów wypisanych ze szpitala z podziałem na niedializowanych oraz dializowanych przewlekle po wypisie. 57

Rycina 21. Rozkład rezultatów długości pobytu w OIT u pacjentów wypisanych ze szpitala z podziałem na niedializowanych oraz dializowanych przewlekle po wypisie. 58

Rycina 22. Rozkład rezultatów długości trwania obserwacji liczony w dniach od rozpoczęcia obserwacji pacjentów, czyli włączenia terapii nerkozastępczej – cała badana grupa. 59

Rycina 23. Rozkład rezultatów długości trwania obserwacji liczony w dniach od rozpoczęcia obserwacji pacjentów z podziałem na typ terapii nerkozastępczej i rodzaj zastosowanej antykoagulacji. 61

Rycina 24. Rozkład wskaźnika OR i przedziału ufności dla analizowanych zmiennych w regresji logistycznej względem wystąpienia zgonu w OIT. 66

Rycina 25. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 69

Rycina 26. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między kobietami i mężczyznami: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 71

Rycina 27. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między osobami z nadciśnieniem i bez nadciśnienia tętniczego: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 73

Rycina 28. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między osobami z cukrzycą i bez cukrzycy: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 75

Rycina 29. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami poddawanymi interwencji chirurgicznej oraz leczonymi zachowawczo: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 77

Rycina 30. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami w zależności od uzyskanej punktacji w skali APACHE II: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 80

Rycina 31. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez obrzęku płuc: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 82

Rycina 32. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez hiperkaliemii: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 84

Rycina 33. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez przewodnienia: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 86

Rycina 34. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez niewydolności wątroby: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 88

Rycina 35. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez kwasicy: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 90

Rycina 36. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla czasu trwania badania między pacjentami z i bez oligurii: a) grupa IHD, b) grupa HEP, c) grupa CYTR, d) cała badana grupa. 92