

## Praktyczne aspekty leczenia żywieniowego w trakcie pozaustrojowej terapii nerkozastępczej

### Practical issues of nutrition during continuous renal replacement therapy

Dariusz Onichimowski<sup>1,2</sup>, Radosław Goraj<sup>1,2</sup>, Rakesh Jalali<sup>3</sup>, Jolanta Grabala<sup>2</sup>,  
Ewa Mayzner-Zawadzka<sup>1</sup>, Mirosław Czuczwar<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wydziału Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

<sup>2</sup>Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie

<sup>3</sup>Katedra Medycyny Ratunkowej Wydziału Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

<sup>4</sup>II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

#### Abstract

Continuous renal replacement therapy (CRRT) in critically ill patients has significant impact on one's ability to provide efficient nutritional therapy. CRRT may help in the prevention of intestinal oedema and the maintenance of the proper function of the gastrointestinal tract by enabling strict control of the fluid balance. It facilitates early introduction of nutrition via the enteral route, as well as allowing for the composition of high-volume feeding mixtures. It is necessary to take into consideration that during CRRT, together with blood purification of toxic substances, nutritive elements are also eliminated to some extent (micro- and macronutrients). In this article, the authors discuss the impact of CRRT on nutritive elements loss, energetic balance and present the principles of adjusting feeding prescriptions to changes implied by CRRT.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2017, tom 49, nr 4, 317–325

**Key words:** critical care, nutrition; kidney injury; continuous renal replacement therapy, energy requirements, protein needs

**Słowa kluczowe:** intensywna terapia, żywienie; uszkodzenie nerek; ciągle leczenie nerkozastępcze; zapotrzebowanie energetyczne; zapotrzebowanie białkowe

Leczenie żywieniowe jest jednym z podstawowych elementów wielotorowego leczenia chorych na oddziałach intensywnej terapii (OIT). Wynik badania NutritionDay ICU oparte na 7-letniej obserwacji praktyk żywieniowych na 880 oddziałach z 46 państw wykazał, że większość leczonych na OIT nie otrzymuje zalecanej w wytycznych liczby kalorii ani białka [1]. Zarówno to, jak i inne wyniki badań wykazały, że narastający na OIT deficyt energetyczno-białkowy wykazuje dodatnią

korelację z wydłużeniem czasu pobytu na oddziale, co z kolei zwiększa narażenie na zakażenia i związane z nimi ryzyko zgonu. Należy też jednak wyraźnie podkreślić, że nadmierna podaż energii może się także wiązać z powikłaniami i zwiększeniem śmiertelności [1, 2]. Odpowiednie dobranie leczenia żywieniowego jest dużym wyzwaniem, po pierwsze ze względu na fakt, że stan odżywienia pacjentów w chwili przyjęcia na OIT może być skrajnie odmienny — od wyniszcze-

**Należy cytować anglojęzyczną wersję:** Onichimowski D, Goraj R, Jalali R, Grabala J, Mayzner-Zawadzka E, Czuczwar M. Practical issues of nutrition during continuous renal replacement therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2017; 49(4): 309–316. doi 10.5603/AIT.a2017.0052

nia aż do skrajnej otyłości, a po drugie krytyczny stan chorego ma bardzo istotne implikacje metaboliczne. Niestety, większość badań stanowiących podstawę wytycznych leczenia żywieniowego ma charakter badań obserwacyjnych bądź jest przeprowadzana w małych grupach chorych, z czego bezpośrednio wynika ich niewielka precyzja, a także stosunkowo duża zmienność w czasie.

W ostatnich latach ukazało się kilka kontrolowanych, randomizowanych prac, które na nowo zapoczątkowały dyskusje na temat optymalnych praktyk żywieniowych na OIT. Jednym ze zdecydowanie niedostatecznie opisanych problemów związanych z leczeniem żywieniowym chorych na OIT jest kwestia wpływu innych elementów wielotorowego leczenia pacjentów w stanie krytycznym na skuteczność interwencji żywieniowej. W tym miejscu należy wyraźnie podkreślić fakt, że ciągła pozaustrojowa terapia nerkozastępcza (CRRT, *continuous renal replacement therapy*) należy do interwencji, które wywierają największy wpływ na wyniki stosowanego leczenia żywieniowego u pacjentów w stanie krytycznym. Po pierwsze, stosowanie CRRT ułatwia prowadzenie optymalnego leczenia żywieniowego poprzez bezpośrednią modyfikację bilansu płynowego chorego. Dzięki zapewnionej przez tę metodę pełnej swobodzie w utrzymywaniu neutralnego bądź ujemnego bilansu płynowego możliwe jest sporządzanie mieszanin odżywczych o szerokim zakresie osmolalności, a co za tym idzie, objętości. Po drugie, wdrożenie CRRT może istotnie zmniejszyć formowanie się obrzęku ściany jelita związanego przede wszystkim z zastosowaniem masywnej resuscytacji płynowej w początkowym okresie leczenia wstrząsu septycznego bądź w przebiegu nasilonego zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej. Opisany powyżej wpływ CRRT na bilans płynowy chorych może pomóc we wczesnym (do 48 godzin) wdrożeniu żywienia drogą dojelitową, które jest zalecane przez wytyczne wielu towarzystw naukowych (m.in. *European Society for Nutrition and Metabolism* [ESPEN], *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* [ASPEN], *International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine* [ISICEM]). Wdrożenie CRRT może także zmniejszyć już istniejący obrzęk jelit, a tym samym korzystnie wpłynąć na motorykę przewodu pokarmowego i zdolność wchłaniania substancji odżywczych podawanych drogą dojelitową, która jest preferowanym sposobem żywienia pacjentów na OIT. Ponieważ jednak większość substancji odżywczych ma masę cząsteczkową mniejszą niż punkt odcięcia stosowanych w trakcie CRRT filtrów, w trakcie leczenia dochodzi do utraty istotnych ilości aminokwasów, witamin, a także mikro-

i makroelementów. W badaniach przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu wykazano dodatnią korelację pomiędzy intensywnością CRRT (uzyskiwanym podczas zabiegów klirensom) a nasileniem utraty substancji odżywczych, przy czym należy podkreślić, że różnice pomiędzy poszczególnymi rodzajami ciągłych technik nerkozastępczych były w przeważającej liczbie przypadków nieistotne statystycznie. Zdecydowanie większych różnic spodziewano się w przypadku osiąganych klirensów elektrolitów, ale wyniki ostatnich badań grupy Bellomo i wsp. [za: 3] nie wykazały istotnych różnic pomiędzy technikami opartymi na dyfuzji i konwekcji. Obecnie brakuje danych na temat wpływu filtrów o zwiększonej pojemności adsorpcyjnej czy wysokim punkcie odcięcia na utratę substancji odżywczych podczas zabiegów CRRT [3, 4].

Powyższe rozważania jasno wskazują, że ze względu na istotny wpływ zabiegu CRRT na dostarczanie krytycznie choremu substancji odżywczych niezbędne jest uwzględnienie tego rodzaju terapii w odniesieniu do zapotrzebowania energetyczno-białkowego pacjenta.

#### ZAPOTRZEBOWANIE ENERGETYCZNE U CHORYCH W TRAKCIE CRRT

Zarówno niedostateczna, jak i nadmierna podaż kalorii w populacji chorych oddziałów intensywnej terapii, może prowadzić do zwiększonej częstości występowania powikłań i ostatecznie do zwiększenia śmiertelności. Zapotrzebowanie energetyczne pacjenta w stanie krytycznym zależy między innymi od wyjściowego stanu odżywienia, nasilenia stanu chorobowego i stresu metabolicznego, powikłań pojawiających się w trakcie intensywnej terapii oraz intensywności wdrożonej terapii nerkozastępczej. Należy bezwzględnie pamiętać o tym, że w początkowej fazie ciężkiej choroby katabolizm zdecydowanie przewyższa anabolizm, co wynika z odpowiedzi neurohormonalnej ustroju na uraz i prowadzi do wzmożonego napięcia układu współczulnego. W fazie katabolicznej wydzielane są także hormony, takie jak adrenalina, glukagon i kortyzol oraz dochodzi do przestrajania działania hormonów anabolicznych na działanie kataboliczne, tak jak ma to miejsce w przypadku hormonu wzrostu. Dodatkowo kataboliczna faza ciężkiej choroby charakteryzuje się insulinoopornością oraz zwiększoną glukoneogenezą, co wynika z konieczności zapewnienia odpowiedniego dowozu glukozy przede wszystkim do komórek nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Niedobór glukozy w ostrej fazie wstrząsu, wywołujący nasiloną glukoneogenezę wynika przede wszystkim z szybkiego wyczerpania się

rezerw tego substratu, zmagazynowanych pod postacią glikogenu w wątrobie i mięśniach. W takiej sytuacji alternatywnym substratem do produkcji glukozy stają się aminokwasy, uwolnione w wyniku rozpadu białek mięśni szkieletowych, co powoduje utratę masy mięśniowej o około 1% na dobę. Warto pamiętać o tym, że interwencja żywieniowa, która zostanie wdrożona w katabolicznej fazie ciężkiej choroby, może spowolnić utratę masy mięśniowej, przy czym nie będzie miała wpływu na nasilenie katabolizmu. Należy także podkreślić, że w fazie katabolizmu należy bezwzględnie unikać nadmiernej podaży substratów energetycznych, co wynika z jednej strony z braku korzystnego wpływu takiego postępowania na nasilenie stresu metabolicznego, a z drugiej postępowanie takie może generować działania niepożądane, między innymi: hiperglikemię, hipertriglicydemię, hiperkapnię z następczym zwiększeniem pracy oddechowej, kwasicę metaboliczną, stłuszczenie wątroby czy też przewodnienie. W związku z tym przerwanie fazy katabolicznej nie jest możliwe poprzez zwiększenie dowozu energii, a jedynym sposobem na ograniczenie jej niekorzystnych następstw jest prowadzenie optymalnej intensywnej terapii i leczenie choroby podstawowej. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w momencie, kiedy rozpoczyna się faza rekonwalescencji, zapotrzebowanie na energię i substancje odżywcze zwiększa się istotnie, często przewyższając wartości sprzed zachorowania. Jest to niezwykle ważne, ponieważ niedostateczne żywnienie w fazie anabolicznej może znacząco opóźnić poprawę stanu ogólnego pacjenta, zarówno w trakcie leczenia na OIT, jak i podczas rehabilitacji.

U pacjentów w stanie krytycznym, u których prowadzona jest CRRT, szacowanie zapotrzebowania energetycznego nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad, które zostały opracowane dla szerokiej populacji pacjentów. Większość wytycznych zaleca stosowanie kalorymetrii pośredniej, która jest uważana za tak zwany „złoty standard”. Wynik badania *The Tight Calorie Control Study* (TICACOS) potwierdził przewagę szacowania zapotrzebowania energetycznego za pomocą kalorymetrii pośredniej nad wyliczeniami prowadzonymi za pomocą wzorów [5]. Autorzy tego badania wykazali, że w grupie pacjentów, u których zapotrzebowanie energetyczne było obliczane za pomocą wzorów, odnotowano większą częstość zakażeń, dłuższy czas wentylacji zastępczej oraz dłuższy czas leczenia na OIT. Niestety, pomimo bezsprzecznych zalet kalorymetrii pośredniej, jej zastosowanie jest problematyczne w populacji krytycznie chorych. Po pierwsze obliczanie zapotrzebowania na energię za pomocą kalorymetrii pośredniej jest metodą bardzo

słabo rozpowszechnioną na OIT, co przede wszystkim wynika z trudności w interpretacji uzyskanych wyników pomiarów, szczególnie w przypadku silnego stresu metabolicznego w ostrej fazie ciężkiej choroby. Po drugie, w trakcie terapii pozaustrojowych należy zabezpieczać chorych przed wychłodzeniem, co wiąże się z koniecznością ogrzewania stosowanych płynów lub/i krwi pacjenta. W czasie ogrzewania płynów zawierających wodorowęglany dochodzi do uwalniania CO<sub>2</sub>, zarówno w układzie drenów krążenia pozaustrojowego, jak i we krwi pacjenta. Oznacza to, że w trakcie CRRT dochodzi do zwiększenia wydechowego stężenia CO<sub>2</sub>, które nie wynika ze zwiększenia metabolizmu. Opisane zjawisko może więc prowadzić do zafałszowania wartości uzyskiwanych w trakcie pomiaru. W związku z powyższym niektórzy klinicyści proponują, aby pomiary były wykonywane w czasie przerw pomiędzy zabiegami CRRT, co z oczywistych powodów może niekorzystnie wpłynąć na skuteczność terapii, poprzez zmniejszenie jej intensywności [6].

Wynik badania *Nutrition Day ICU* wykazał, że najczęściej stosowaną metodą szacowania zapotrzebowania energetycznego u krytycznie chorych jest jego wyliczenie na podstawie idealnej masy ciała (IBW, *ideal body weight*) [1]. Docelowa liczba kilokalorii, obliczana dla IBW, powinna wynosić 25–35 kcal kg<sup>-1</sup> doba<sup>-1</sup>, przy czym w początkowej fazie nasilonego katabolizmu dowóz energii powinien wynosić około 30% otrzymanej wartości (10 kcal kg<sup>-1</sup> doba<sup>-1</sup>), a wartości docelowe powinny być osiągnięte dopiero po przejściu w fazę anabolizmu, podczas której podaż energii powinna być zbliżona do wartości maksymalnej (35 kcal kg<sup>-1</sup> doba<sup>-1</sup>), co może sprzyjać intensywnej rehabilitacji. Należy pamiętać o tym, że uzyskane za pomocą wzoru Harrisa i Benedicta zapotrzebowanie na energię, należy skorygować o odpowiedni współczynnik, którego wartość zależy między innymi od stosowania CRRT. Współczynnik korygujący dla pacjenta w trakcie CRRT wynosi 1,1–1,2, co odzwierciedla zwiększone zapotrzebowanie na energię. Powyższe zalecenie wynika z tego, że większość płynów dializacyjnych oraz substytucyjnych, które są powszechnie używane w Polsce, zawiera glukozę w stężeniu około 5,5 mmol l<sup>-1</sup>, co przekłada się na działanie hipoglikemizujące, a także ujemnie wpływa na bilans energetyczny pacjenta. Dodatkowo bilans energetyczny pacjenta może zostać zaburzony przez niezamierzoną hipotermię podczas CRRT, która najczęściej wiąże się z niewystarczającym ogrzewaniem substytutu i/lub dializatu. W przypadku całkowitego braku ogrzewania płynów podczas zabiegu zapotrzebowanie energetyczne może się zwiększyć nawet o 1000 kcal doba<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>, co bezpośrednio wynika z uruchomienia procesu termogenezy i zwiększenia zapotrzebowania na tlen. W związku z tym w przypadku stwierdzenia braku skuteczności ogrzewaczy wbudowanych w układ CRRT należy wdrożyć dodatkowe ogrzewanie zewnętrzne pacjenta, tak aby utrzymać temperaturę głęboką ciała powyżej 37° C.

W przypadku szacowania zapotrzebowania pacjenta na energię nie powinno się zapominać o wpływie antykoagulacji regionalnej z użyciem cytrynianu trójsodowego na bilans energetyczny (pięć milimoli tego związku dostarcza po zmetabolizowaniu około trzech kilokalorii), a także o dodatkowych źródłach energii, obecnych w płynach dializacyjnych. W przypadku stosowania płynów dializacyjnych zawierających wyłącznie cytrynian trójsodowy, dodatkowa podaż energii nie przekracza 200 kcal doba<sup>-1</sup>, stąd jej wpływ na bilans energetyczny pacjenta jest znikomy. Dodatkowo ilość energii dostarczana z cytrynianami równoważy negatywny wpływ CRRT na dostawę substancji energetycznych, związany z utratą aminokwasów i glukozy. W przeciwieństwie do większości płynów dializacyjnych płyn o nazwie ACD-A zawiera nie tylko cytrynian, ale także glukozę oraz mleczany, co powoduje, że jego zastosowanie wiąże się z ryzykiem istotnego zwiększenia dowozu kalorii do organizmu pacjenta, ponieważ sumaryczny ładunek energetyczny może osiągnąć wartości przekraczające 1500 kcal w ciągu 24 godzin terapii.

Pomimo opisanych powyżej problemów z uzyskaniem optymalnego dowozu energii podczas CRRT wydaje się, że nadal największym problemem pozostaje nie brak możliwości podawania energii w ilościach rekomendowanych przez towarzystwa żywieniowe, lecz całkowity brak interwencji żywieniowej. Jak wspomniano, najczęściej stosowaną metodą szacowania zapotrzebowania energetycznego krytycznie chorych jest wyliczanie na podstawie idealnej masy ciała. Docelowa liczba kilokalorii, która powinna być dostarczana według wielu autorów to 25–35 kcal kg IBW<sup>-1</sup> doba<sup>-1</sup>. Rekomendowane proporcje substratów energetycznych to: 60% węglowodany, 40% triglicerydy. Z całą pewnością można stwierdzić, że podaż energii mniejsza niż 10 kcal kg IBW<sup>-1</sup> doba<sup>-1</sup> wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, natomiast ostatnio pojawiły się prace, których autorzy wykazali, że podaż kalorii mniejsza niż zalecana w wytycznych, tj. 15–20 kcal kg IBW<sup>-1</sup> doba<sup>-1</sup>, nie wiąże się z niekorzystnymi następstwami takimi jak wydłużenie czasu wentylacji mechanicznej, przedłużone leczenie na OIT czy też zwiększona śmiertelność po 28 dniach. Dodatkowo wykazano, że zmniejszone dostarczanie

energii zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę i ułatwia stabilizację stężenia glukozy we krwi [7]. Należy w tym miejscu podkreślić, że korzystny wpływ żywienia hipokalorycznego jest możliwy tylko wtedy, gdy podaż białka jest adekwatna do zapotrzebowania ( $\geq 1,5$  g kg IBW<sup>-1</sup> doba<sup>-1</sup>).

## ZAPOTRZEBOWANIE NA AMINOKWASY U CHORYCH W TRAKCIE CRRT

Pacjentów w stanie krytycznym charakteryzuje bardzo duże nasilenie stresu metabolicznego oraz katabolizmu, co prowadzi do utraty masy mięśniowej. Nasilony rozpad białek mięśni szkieletowych wynika z szybkiego wyczerpania się rezerw energetycznych ustroju, zmagazynowanych pod postacią glikogenu w wątrobie i mięśniach, a co za tym idzie z konieczności zapewnienia dowozu glukozy przede wszystkim do ośrodkowego układu nerwowego. W trakcie ostrej fazy ciężkiej choroby aminokwasy zmieniają się w źródło glukozy w procesie glukoneogenezy, w związku z czym stają się substratem energetycznym. Szacuje się, że utrata aminokwasów związana z rozpadem białek mięśni szkieletowych w trakcie fazy katabolizmu może wynosić od 1,3 do 1,8 g kg IBW<sup>-1</sup> doba<sup>-1</sup> i zależy przede wszystkim od nasilenia katabolizmu. Warto przypomnieć, że nie jest możliwe zmniejszenie nasilenia rozpadu białek poprzez zwiększenie podaży aminokwasów w trakcie interwencji żywieniowej. Należy pamiętać, że oprócz niekorzystnego wpływu na bilans azotowy, ostra faza ciężkiej choroby wpływa również na syntezę i metabolizm aminokwasów, w związku z czym aminokwasy, które nie są niezbędne (tyrozyna, arginina, glutamina, cysteina, seryna, ornityna, cytrulina) mogą się stać warunkowo niezbędne.

Aminokwasy są cząsteczkami o stosunkowo małej masie cząsteczkowej, która wynosi od 89 daltonów (Da) w przypadku alaniny do 214 Da w przypadku tryptofanu. W związku z tym utrata aminokwasów w trakcie zabiegów CRRT jest znacząca. Wynik badania autorstwa Scheinkestela i wsp. [8], w którym wzięło udział 50 pacjentów żywionych pozajelitowo, wykazał, że w trakcie ciągłej żyłno-żyłnej hemodializy (CVVHD, *continuous veno-venous hemodialysis*) (przepływ krwi: 100–175 ml min<sup>-1</sup>, przepływ dializatu: 2 l h<sup>-1</sup>) utracie ulega średnio 17% (13–24%) podawanych dożylnie aminokwasów. Aminokwasem szczególnie podatnym na przechodzenie do ultrafiltratu okazała się tyrozyna, której utratę w trakcie zabiegu oszacowano na 87% podanej choremu dawki. Warto podkreślić, że w cytowanym badaniu stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy całkowitą dawką a stopniem utraty aminokwasów w trakcie CRRT, a także obliczono średnią

masę aminokwasów przechodzących do ultrafiltratu, która wynosiła  $0,2 \text{ g l}^{-1}$ . W związku z tym u chorych w stanie krytycznym, u których przeprowadzane są zabiegi CRRT, należy rozważyć zwiększenie dowozu białka w trakcie interwencji żywieniowej, po pierwsze z powodu nasilonej utraty z ultrafiltratem, a po drugie dlatego, że zwiększenie podaży białka do wartości przekraczających  $1,5 \text{ g kg IBW}^{-1} \text{ doba}^{-1}$ , może korzystnie wpływać na rokowanie. Aktualne wytyczne ESPEN zalecają podaż białka w dawce  $1,5 \text{ g kg IBW}^{-1} \text{ doba}^{-1}$  u krytycznie chorych w fazie nasilonego katabolizmu, przy czym w przypadku wdrożenia CRRT dawkę tę należy zwiększyć o  $0,2 \text{ g kg IBW}^{-1} \text{ doba}^{-1}$  [3]. Wytyczne ASPEN z 2016 roku zalecają dobową podaż białka u krytycznie chorych z ostrym uszkodzeniem nerek w ilości  $2 \text{ g}$  na  $\text{kg}$  aktualnej masy ciała. Co ciekawe, w tej populacji chorych neutralny bilans azotowy udało się uzyskać dopiero przy stosowaniu bardzo dużych dawek aminokwasów (do  $2,5 \text{ g kg IBW}^{-1} \text{ doba}^{-1}$ ), jednak do tej pory nie ustalono, czy w ten sposób można korzystnie wpłynąć na rokowanie. Zdecydowanie nie jest rekomendowane zmniejszenie podaży białka w diecie w celu uniknięcia bądź opóźnienia wdrożenia terapii nerkozastępczej. Należy podkreślić, że zwiększenie podaży białka u pacjentów w stanie krytycznym nie powinno być tożsame ze zwiększeniem podaży energii [9]. Oznacza to, że współczynnik Q, definiowany jako stosunek podaży kalorii pozabiałkowych (kcal) do azotu (g), powinien być utrzymany na stosunkowo małym poziomie (nawet poniżej 100), tak aby zapobiec powikłaniom związanym z nadmierną podażą energii (patrz wyżej). Wynik badania autorstwa Rugelesa i wsp. [7] wykazał, że zmniejszenie podaży energii z 25 do  $15 \text{ kcal kg IBW}^{-1} \text{ doba}^{-1}$ , przy zachowaniu dawki białka  $1,7 \text{ g kg IBW}^{-1} \text{ doba}^{-1}$ , ułatwiło prowadzenie ścisłej kontroli glikemii i nie wpłynęło negatywnie na rokowanie.

Optymalny skład jakościowy białka, które powinno być podawane pacjentom w stanie krytycznym, pozostaje obiektem intensywnych badań naukowych. Wiele z tych badań dotyczy glutaminy, ponieważ jej małe stężenie we krwi dodatnio koreluje ze zwiększoną śmiertelnością u krytycznie chorych. Glutamina jest aminokwasem syntetyzowanym przede wszystkim w mięśniach szkieletowych, w związku z czym utrata masy mięśniowej w przebiegu hiperkatabolizmu powoduje zmniejszenie jej syntezy, co może prowadzić do upośledzenia funkcjonowania między innymi komórek układu immunologicznego, enterocytów i hepatocytów. W metaanalizie autorstwa Novaka i wsp. [10], na podstawie badań obejmujących 485 chorych wykazano, że suplementacja glutaminy

może korzystnie wpływać na zmniejszenie częstości zakażeń, skrócenie czasu pobytu w szpitalu oraz zmniejszenie śmiertelności. W związku z tym autorzy wytycznych ESPEN z 2009 roku zalecali suplementację dipeptydu alanylo-glutaminowego w trakcie żywienia pozajelitowego w dawce  $0,3\text{--}0,6 \text{ g kg IBW}^{-1} \text{ doba}^{-1}$ , zwłaszcza przy prowadzonej terapii nerkozastępczej. Niestety, wyniki badań opublikowanych po publikacji wytycznych ESPEN nie potwierdziły korzyści wynikających z suplementowania glutaminy. Badanie SIGNET, w którym wzięło udział 500 pacjentów żywionych pozajelitowo, miało na celu ocenę wpływu suplementacji glutaminy na uzyskiwane efekty leczenia. Autorzy badania nie wykazali korzystnego wpływu glutaminy, która była stosowana w dawkach od  $0,1$  do  $0,2 \text{ g kg IBW}^{-1} \text{ doba}^{-1}$  [11]. W badaniu REDOX oceniano skuteczność dużych dawek glutaminy ( $0,6\text{--}0,8 \text{ g kg IBW}^{-1} \text{ doba}^{-1}$ ), która była stosowana dojelitowo, jako uzupełnienie żywienia pozajelitowego. Stwierdzono nasilenie objawów niewydolności wielonarządowej oraz zwiększoną śmiertelność w grupie pacjentów, którzy otrzymywali glutaminę [12]. Powyższe doniesienia spowodowały ograniczenie wskazań do substytucji glutaminy u pacjentów we wstrząsie i z niewydolnością wielonarządową [13]. Wydaje się, że w przypadku konieczności podjęcia decyzji o suplementacji glutaminy najlepszym rozwiązaniem byłaby możliwość oznaczenia jej stężenia we krwi pacjenta, jednak nie ma badań potwierdzających skuteczność takiego postępowania.

#### ZAPOTRZEBOWANIE NA EMULSJE TŁUSZCZOWE U CHORYCH W TRAKCIE CRRT

W przebiegu ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*) dochodzi do upośledzenia aktywności lipazy wątrobowej i zaburzenia lipolizy, co prowadzi do zwiększenia zawartości triglicerydów w lipoproteinach oraz zmniejszenia frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) cholesterolu. Dodatkowo zaburzenia metabolizmu triglicerydów prowadzą do ich nagromadzenia w ustroju, co przy zmniejszonym klirensie substancji tłuszczowych skutkuje rozwojem hipertriglicydemii, szczególnie u pacjentów żywionych pozajelitowo. Zastosowanie CRRT nie wpływa istotnie na zaburzenia lipidowe w przebiegu AKI, ponieważ duża masa cząsteczkowa lipidów uniemożliwia ich skuteczne przechodzenie przez błonę dializatora, niezależnie od tego czy stosowane są techniki oparte na konwekcji czy dyfuzji. Należy także pamiętać, że w warunkach OIT emulsje tłuszczowe są podawane pacjentom nie tylko jako integralna część interwencji żywieniowej, ale także jako zawiesiny leków, między innymi propofolu

i etomidatu. W przypadku stosowania wlewu ciągłego propofolu, zawarta w nim emulsja tłuszczowa może pokrywać nawet jedną trzecią dobowego zapotrzebowania na lipidy. W odróżnieniu od substancji tłuszczowych, w trakcie CRRT dochodzi do wzmożonej utraty L-karnityny – aminokwasu niezbędnego do utylizacji kwasów tłuszczowych w mitochondriach, co może dodatkowo nasilać gromadzenie lipidów u krytycznie chorego pacjenta. Obecnie brakuje niestety badań, które wskazywałyby na korzystny wpływ substytucji L-karnityny na gospodarkę lipidową w trakcie CRRT. Wydaje się, że niedobór L-karnityny mógłby być równoważony podażą triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT, *medium chain triglicerydes*), ponieważ ich metabolizm nie wymaga obecności tego aminokwasu, wciąż jest jednak deficyt badań potwierdzających tę hipotezę. W związku z tym u chorych na AKI, u których prowadzona jest CRRT, powinno się kontrolować stężenie triglicerydów we krwi, przede wszystkim w celu zapobiegania hipertriglicydemii. Warto podkreślić, że lipidy mogą być odpowiedzialne za przyspieszone blokowanie kapilar hemofiltera (duża masa cząsteczkowa), co może prowadzić do przyspieszonego wykrzepiania na filtrze, w szczególności gdy stosuje się antykoagulację z użyciem heparyny niefrakcjonowanej. Ten niekorzystny wpływ lipidów na czas pracy dializatora jest mniej nasilony w przypadku stosowania miejscowej antykoagulacji cytrynianowej [14].

Wpływ nienasyconych kwasów tłuszczowych na funkcjonowanie układu immunologicznego jest uzależniony od lokalizacji wiązania podwójnego ich cząsteczkach. Z kwasami omega-3 bywa kojarzony efekt przeciwzapalny, z kwasami omega-6 prozapalny, natomiast kwasy omega-9 są opisywane jako najbardziej neutralne immunologicznie. W związku z tym, że u pacjentów z objawami odpowiadającymi ostremu uszkodzeniu płuc (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) stwierdza się zmniejszone stężenie kwasów omega-3 we krwi, próbowano w tej populacji stosować mieszaniny odżywcze ze zwiększoną zawartością tych kwasów. Wyniki pierwszych prac potwierdziły zmniejszenie śmiertelności oraz skrócenie czasu leczenia na OIT w przypadku zastosowania diety zmodyfikowanej. Niestety autorzy najbardziej aktualnej, jednocześnie opartej na największej liczbie pacjentów pracy (*OMEGA study*) nie potwierdzili opisywanych wcześniej korzyści. Dodatkowo autorzy wykazali, że stosowanie diet o dużej zawartości kwasów omega-3 jest związane z przedłużonym czasem wentylacji mechanicznej oraz wydłużonym czasem leczenia na OIT. Analogicznie, nie udało się udowodnić

korzyści z zastosowania zwiększonej podaży kwasów omega-9. Nadal brakuje wysokiej jakości danych, upoważniających do stworzenia rekomendacji zalecających zwiększenie podaży jakichkolwiek substancji tłuszczowych [15].

## ELEKTROLITY

Hipokaliemia u chorych z wdrożoną terapią nerkozastępczą występuje z częstością 5–25% [3]. Jest najczęściej powodowana przedłużonym stosowaniem ubogopotasowych płynów do korekty hiperkaliemii. W przypadku stężenia potasu we krwi mniejszego niż  $3 \text{ mEq l}^{-1}$  znacznie zwiększa się ryzyko wystąpienia migotania komór, niemniej szybkie wyrównanie niedoboru w takiej sytuacji również zwiększa śmiertelność [16]. Dlatego w trakcie CRRT należy stosować raczej płyny normopotasowe, a zastosowanie bezpotasowych czy ubogopotasowych rezerwuje się tylko dla zagrażającej życiu hiperkaliemii.

Zawartość jonów sodu w płynie substytucyjnym/dializacyjnym wynosi  $140 \text{ mEq l}^{-1}$  (w płynach dla antykoagulacji z użyciem cytrynianów  $133 \text{ mEq l}^{-1}$ , ale niedobór ten jest uzupełniany poprzez podaż cytrynianu sodowego również zawierającego do ok.  $140 \text{ mEq l}^{-1}$ ). Dlatego CRRT stabilizuje stężenie sodu we krwi u chorych z normonatremią. Z kolei u tych z hiperi hiponatremią CRRT normalizuje stężenia sodu z szybkością zależną od intensywności zabiegu. U chorych z dysnatremiami przewlekłymi bądź podostryimi zbyt szybkie wyrównanie stężenia sodu może prowadzić do letalnych następstw (obrzęk mózgu w przypadku hipernatremii, ostra demielinizacja mostu, krwawienie podpajęczynówkowe w przypadku hiponatremii). Prędkość zmiany stężenia sodu w osoczu nie powinna przekraczać  $0,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ,  $2 \text{ mmol l}^{-1} \text{ h}^{-1}$  i  $8 \text{ mmol l}^{-1} \text{ doba}^{-1}$ . Dlatego należy dostosować intensywność zabiegu do dynamiki zmian stężenia sodu w osoczu, a gdy jest to niemożliwe, zwiększyć stężenie sodu w płynie substytucyjnym/dializacie w przypadku korekty hipernatremii bądź wdroyć dodatkową podaż dożylną płynu ubogosodowego w przypadku hiponatremii.

Częstość występowania hipofosfatemii w trakcie CRRT jest duża — waha się od 10,9 do 65% [3] i zmniejszyła się istotnie wraz z wprowadzeniem płynów do CRRT zawierających fizjologiczne stężenia fosforanów. Ponieważ fosforany uczestniczą w wielu funkcjach życiowych, takich jak procesy enzymatyczne, transport tlenu, wewnątrzkomórkowy obrót energią, niedobór tego anionu może mieć bardzo istotne implikacje kliniczne. Dlatego oznaczanie jego stężenia we krwi powinno być odpowiednio

częste (minimum raz na dobę), w szczególności gdy używa się płynów niezawierających fosforanów. W takiej sytuacji niezbędna jest dodatkowa substytucja fosforanów w postaci dostępnych komercyjnie preparatów (Addiphos<sup>®</sup>, Glycophos<sup>®</sup>) w przypadku żywienia enteralnego bądź podwojenie ich podaży w przypadku żywienia pozajelitowego. Szczególnej uwagi wymagają chorzy zagrożeni zespołem ponownego odżywienia (*refeeding syndrome*) — w tej grupie oznaczenia stężenia fosforu w osoczu powinny być wykonywane nawet 3 razy na dobę do czasu ustąpienia ryzyka wystąpienia zespołu.

Hiperfosfatemia rzadko występuje w trakcie CRRT, wymaga zwiększenia intensywności zabiegu bądź użycia płynów bezfosforanowych. Fosforany są w organizmie człowieka zlokalizowane w większości wewnątrzkomórkowo. Dlatego utrzymujący się zwiększone stężenie fosforu u pacjenta mimo CRRT może być markerem masywnej martwicy komórek (np. niedokrwienia jelita) [3].

Hipomagnezemia jest obserwowana w trakcie CRRT stosunkowo rzadko (< 3%). Występuje częściej w trakcie antykoagulacji regionalnej z użyciem cytrynianów, które wiążą nie tylko jony wapnia, ale także magnezu [17]. Kompleksy cytrynian–magnez są eliminowane na hemofiltrze, zwiększając pulę traconego magnezu. Zjawisko to może być kompensowane poprzez zwiększenie stężenia magnezu w płynach dializacyjnych/substytucyjnych bądź przez dodatkową podaż dożylną 2 do 4 g doba<sup>-1</sup> siarczanu magnezu. Komercyjnie dostarczane płyny do antykoagulacji cytrynianowej (bezwapniowe) zawierają większe stężenia magnezu (0,75 mmol l<sup>-1</sup>) w stosunku do płynów zawierających wapń, stąd utrata magnezu wraz z cytrynianami jest prawie w całości kompensowana. W płynach zawierających wapń stężenie jonów magnezu jest nieznacznie mniejsze od fizjologicznego (0,5 mmol l<sup>-1</sup>).

Hipokalcemia jest dość często opisywana w kontekście CRRT w niektórych opisach serii przypadków nawet do 50% pacjentów [3]. W metaanalizie z 2016 roku częściej występowała w przypadku antykoagulacji z zastosowaniem cytrynianów [18]. W organizmie krytycznie chorego, ze względu na unieruchomienie, dochodzi do demineralizacji kości i uwalniania dodatkowej puli jonów wapnia do krwi. Pula ta może maskować niedostateczną podaż wapnia zarówno z żywnieniem jak i w trakcie substytucji w antykoagulacji regionalnej. Jest to szczególnie niebezpieczne u pacjentów długo leżących, gdyż może prowadzić do patologicznych złamań. Dlatego też należy często (min. raz na dobę) monitorować stężenie wapnia zjoni-

zowanego we krwi, nie dopuszczając do zmniejszenia się jego stężenia poniżej 1 mmol l<sup>-1</sup>. Wydaje się, że restrykcyjne stosowanie protokołów w trakcie antykoagulacji regionalnej oraz dbałość o wiarygodność laboratoryjnych oznaczeń stężenia wapnia zjonizowanego pozwolą na zmniejszenie częstości występowania hipokalcemii.

## PIERWIASTKI ŚLADOWE

U większości pacjentów w stanie krytycznym stężenie pierwiastków śladowych w osoczu jest zmniejszone. U podłoża tego zjawiska leży wiele przyczyn, takich jak redystrybucja pomiędzy osoczem a tkankami, zmniejszone stężenie albumin, utrata płynów ustrojowych, hemodilucja, już zmniejszone stężenie wyjściowe, niedostateczna dostawa z żywnieniem, zaburzenia wchłaniania, utrata w trakcie technik nerkozastępczych. Optymalna dawka wieloskładnikowych preparatów pierwiastków śladowych nie została do tej pory określona. Przyjmuje się, że dla zrównoważenia utraty związanej z CRRT należy podwoić, a według niektórych autorów nawet potroić, dzienną podaż za pomocą preparatów dożylnych także u chorych żywionych enteralnie [3].

Ze względu na antyoksydacyjne właściwości selenu i cynku badano wpływ ich dodatkowej suplementacji na przeżywalność krytycznie chorych oraz na czas ich leczenia na OIT. Wyniki przyniosły sprzeczne wnioski. Część badań wykazuje ewidentne korzyści, część — brak wpływu, a inna nawet negatywny wpływ dodatkowej suplementacji. Może być to spowodowane różnymi populacjami badanych pacjentów, odmiennym sposobem podawania, czasem oraz dawką dodatkowej suplementacji. Obecnie nie ustalono jednoznacznie, kiedy dodatkowa podaż antyoksydacyjnych mikroelementów może przynieść korzyść pacjentowi [19].

## WITAMINY

W trakcie CRRT witaminy rozpuszczalne w wodzie tracone są w bardzo dużym stopniu. Proponowana przez ESPEN suplementacja witamin rozpuszczalnych w wodzie to 100 mg wit. B<sub>1</sub> (tiaminy), 2 mg wit. B<sub>2</sub>, 20 mg wit. B<sub>3</sub>, 10 mg wit. B<sub>5</sub>, 100 mg wit. B<sub>6</sub>, 200 µg biotyny (wit. B<sub>7</sub>), 1 mg kwasu foliowego (wit. B<sub>9</sub>), 4 µg wit. B<sub>12</sub> oraz 250 mg wit. C. W dostępnych preparatach wielowitaminowych zawartość niektórych witamin (tiaminy, kwasu foliowego, witaminy C) jest zdecydowanie mniejsza od zalecanej, stąd w trakcie CRRT należy je dodatkowo uzupełniać. Z drugiej strony długotrwałe przekraczanie rekomendowanej dawki witaminy C u pacjenta z uszkodzeniem nerek może prowadzić do

nefrotoksycznej wtórnej szczawianicy. Mimo słabej eliminacji poprzez techniki nerkozastępcze, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach również powinny być dodatkowo suplementowane (z wyjątkiem witaminy A). Dobowa podaż witaminy E w trakcie CRRT powinna wynieść 10 IU doba<sup>-1</sup> a wit. K 4 mg tydzień<sup>-1</sup>. Ze względu na zmniejszony rozkład retinolu u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek nie powinno się stosować dodatkowej substytucji witaminy A. Opierając się na preparatach złożonych witamin niezmiernie trudno jest szczegółowo zrealizować przytoczone zalecenia. Pewnym rozwiązaniem może być podwojenie dawki dobowej witamin w trakcie CRRT. Należy jednak pamiętać że jak dotąd nie udało się bezsprzecznie dowieść korzystnego wpływu zwiększonej podaży witamin w trakcie CRRT na przeżywalność krytycznie chorych [3] (tab. 1).

## PODSUMOWANIE

Coraz szersze zastosowanie CRRT u chorych leczonych na OIT sprawia, że klinicyści muszą zwracać uwagę nie tylko na pozytywne aspekty prowadzenia tej formy terapii pozaustrojowej, lecz także posiadać wiedzę nad jej potencjalnymi działaniami niepożądanymi. Wpływ CRRT na możliwość prowadzenia adekwatnej interwencji żywieniowej u pacjenta w stanie krytycznym jest istotny, ponieważ w jej trakcie dochodzi do nasilonej utarty aminokwasów, L-karnityny oraz niektórych witamin i mikroelementów, a z drugiej strony może istotnie zwiększyć dowóz energii pozabiałkowej. W celu poprawy wyników leczenia pacjentów w stanie krytycznym, wszystkie omówione w artykule aspekty leczenia z wykorzystaniem terapii CRRT powinny być uwzględnione podczas planowanej interwencji żywieniowej.

**Tabela 1.** Zalecana podaż składników odżywczych w trakcie ciągłej pozaustrojowej terapii nerkozastępczej (CRRT)

Składnik	Zalecana podaż dobową w trakcie CRRT	Komentarz
Energia	20–25 kcal kg IBW <sup>-1</sup> doba <sup>-1</sup> w fazie katabolizmu 25–35 kcal kg IBW <sup>-1</sup> doba <sup>-1</sup> w fazie anabolizmu	Współczynnik dla CRRT w przypadku wyliczeń spoczynkowego wydatku energetycznego na podstawie wzoru H-B wynosi 1,1–1,2
Glukoza	4 g kg IBW <sup>-1</sup> .	CRRT nie wymusza korekt podaży węglowodanów w żywieniu
Tłuszcze	0,7–1,5 g kg IBW <sup>-1</sup>	CRRT nie wymusza korekt podaży lipidów w żywieniu niemniej nie zapobiega ich kumulacji
Białka/ aminokwasy	1,7–2,0 g kg IBW <sup>-1</sup>	Wzrost zapotrzebowania w stosunku do pacjenta bez CRRT o 0,2 g kg IBW <sup>-1</sup> Stosunek azotowo-kaloryczny mniejszy niż 100
Sód	1,1–1,4 mmol kg IBW <sup>-1</sup>	Należy zapobiegać zbyt szybkim zmianom poziomu sodu poprzez zwiększenie stężenia sodu w używanych płynach bądź przez dożylną podaż płynów ubogosodowych
Potas	0,9–2,1 mmol kg IBW <sup>-1</sup>	Należy utrzymywać stężenie większe niż 4 mmol l <sup>-1</sup> Raczej płyny normokalemiczne Płyny bezpotasowe czy ubogopotasowe tylko w zagrażającej życiu hiperkaliemii
Fosforany	0,2–0,4 mmol kg IBW <sup>-1</sup> (PN) 0,3–0,6 mmol kg IBW <sup>-1</sup> (EN)	Niezbędna dodatkowa substytucja (Glycophos <sup>®</sup> , Addiphos <sup>®</sup> ) w przypadku używania płynów bezfosforanowych
Magnez	0,1–0,2 mmol kg IBW <sup>-1</sup> (PN) 0,15–0,25 mmol kg IBW <sup>-1</sup> (EN)	W przypadku hipomagnezemu spowodowanej CRRT (rzadko) 2–4 g MgSO <sub>4</sub> dożylnie
Wapń	0,4–0,8 mmol kg IBW <sup>-1</sup> (PN) 4–8 mmol kg IBW <sup>-1</sup> (EN)	Możliwa hipokalcemia wymagająca dodatkowej dożylnej substytucji CaCl <sub>2</sub>
Mikro- elementy	Podwojenie dawki komercyjnie używanych preparatów w przypadku PN, dodatkowa substytucja dożylna w przypadku EN	
Witaminy rozpuszczalne w wodzie	wit. B <sub>1</sub> — 100 mg wit. B <sub>2</sub> — 2 mg wit. B <sub>3</sub> — 20 mg wit. B <sub>5</sub> — 10 mg wit. B <sub>6</sub> — 100 mg biotyna (wit. B <sub>7</sub> ) — 200 µg, kwas foliowy (wit. B <sub>9</sub> ) 1 mg, wit. B <sub>12</sub> — 4 µg wit. C — 250 mg	W praktyce podwojenie dawki komercyjnie używanych preparatów w przypadku PN, dodatkowa substytucja dożylna w przypadku EN
Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach	wit. E — 10 IU wit. K — 4 mg tydzień <sup>-1</sup> Bez suplementacji wit. A	W praktyce niemożliwe w Polsce do zrealizowania, można podwoić dawkę komercyjnie stosowanych preparatów wielowitaminowych

IBW (*ideal body weight*) — idealna masa ciała; PN (*parenteral nutrition*) — żywienie pozajelitowe; EN (*enteral nutrition*) — żywienie dojelitowe



## PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania — brak.
2. Konflikt interesów — brak.

## Piśmiennictwo:

1. Bendavid I, Singer P, Theilla M, et al. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr.* 2017; 36(4): 1122–1129, doi: [10.1016/j.clnu.2016.07.012](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.012), indexed in Pubmed: [27637833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637833/).
2. Zusman O, Theilla M, Cohen J, et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2016; 20(1): 367, doi: [10.1186/s13054-016-1538-4](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1538-4), indexed in Pubmed: [27832823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27832823/).
3. Honoré PM, De Waele E, Jacobs R, et al. Nutritional and metabolic alterations during continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2013; 35(4): 279–284, doi: [10.1159/000350610](https://doi.org/10.1159/000350610), indexed in Pubmed: [23689499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23689499/).
4. Maynar J, Honoré PM, Sanchez-Izquierdo JA, et al. Handling CRRT-related adverse effects in ICU patients: the dialytrauma concept. *Blood Purif.* 2012; 34: 177–187.
5. Casaer MP, Van den Berghe G, Casaer MP, et al. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med.* 2014; 370(13): 1227–1236, doi: [10.1056/NEJMra1304623](https://doi.org/10.1056/NEJMra1304623), indexed in Pubmed: [24670169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670169/).
6. Singer P, Anbar R, Cohen J, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011; 37(4): 601–609, doi: [10.1007/s00134-011-2146-z](https://doi.org/10.1007/s00134-011-2146-z), indexed in Pubmed: [21340655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21340655/).
7. Rugeles S, Villarraga-Angulo LG, Ariza-Gutiérrez A, et al. High-protein hypocaloric vs normocaloric enteral nutrition in critically ill patients: A randomized clinical trial. *J Crit Care.* 2016; 35: 110–114, doi: [10.1016/j.jcrc.2016.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.004), indexed in Pubmed: [27481744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481744/).
8. Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L, et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition.* 2003; 19(9): 733–740, indexed in Pubmed: [12921882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12921882/).
9. Singer P, Hiesmayr M, Biolo G, et al. Pragmatic approach to nutrition in the ICU: Expert opinion regarding which calorie protein target. *Clinical Nutrition.* 2014; 33(2): 246–251, doi: [10.1016/j.clnu.2013.12.004](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.12.004).
10. Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002; 30(9): 2022–2029, doi: [10.1097/01.CCM.0000026106.58241.95](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000026106.58241.95), indexed in Pubmed: [12352035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352035/).
11. Andrews PJD, Avenell A, Noble DW, et al. Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluative Trial Trials Group, Trials Management Group. Randomised trial of glutamine and selenium supplemented parenteral nutrition for critically ill patients. Protocol Version 9, 19

- February 2007 known as SIGNET (Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluative Trial). *Trials.* 2007; 8: 25, doi: [10.1186/1745-6215-8-25](https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-25), indexed in Pubmed: [17883854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17883854/).
12. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013; 368(16): 1489–1497, doi: [10.1056/NEJMoa1212722](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212722), indexed in Pubmed: [23594003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23594003/).
13. Mottaghi A, Yeganeh MZ, Golzarand M, et al. Efficacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016; 25(3): 504–512, indexed in Pubmed: [27440684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440684/).
14. Kazory A, Clapp WL, Ejaz AA, et al. Shortened hemofilter survival time due to lipid infusion in continuous renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract.* 2008; 108(1): c5–c9, doi: [10.1159/000112043](https://doi.org/10.1159/000112043), indexed in Pubmed: [18059111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18059111/).
15. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med.* 2008; 34(11): 1980–1990, doi: [10.1007/s00134-008-1213-6](https://doi.org/10.1007/s00134-008-1213-6), indexed in Pubmed: [18626628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18626628/).
16. Santoro A, Mancini E, London G, et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(4): 1415–1421, doi: [10.1093/ndt/gfm730](https://doi.org/10.1093/ndt/gfm730), indexed in Pubmed: [18065796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18065796/).
17. Brain M, Anderson M, Parkes S, et al. Magnesium flux during continuous venovenous haemodiafiltration with heparin and citrate anticoagulation. *Crit Care Resusc.* 2012; 14(4): 274–282, indexed in Pubmed: [23230876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23230876/).
18. Liu C, Mao Z, Kang H, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016; 20(1): 144, doi: [10.1186/s13054-016-1299-0](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1299-0), indexed in Pubmed: [27176622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27176622/).
19. Koekkoek WA, van Zanten ARH. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31(4): 457–474, doi: [10.1177/0884533616653832](https://doi.org/10.1177/0884533616653832), indexed in Pubmed: [27312081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312081/).

## Adres do korespondencji:

Dariusz Onichimowski  
 Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
 Wydziału Nauk Medycznych UWM  
 ul. Warszawska 30, 10–082 Olsztyn  
 e-mail: onichimowski@wp.pl

Otrzymano: 8.09.2017 r.

Zaakceptowano: 12.10.2017 r.