

## Ostre uszkodzenie nerek i klasyfikacja RIFLE: zalety i wady

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: Prof. dr hab. med.

Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

**Słowa kluczowe:**

- ostra niewydolność nerek
- ostre uszkodzenie nerek
- kryteria RIFLE
- AKIN

**Key words:**

- acute renal failure
- acute kidney injury
- RIFLE criteria
- AKIN

Ostra niewydolność nerek (ONN) jest częstym powikłaniem wielu chorób, związanym ze znaczną śmiertelnością i chorobowością. Jednakże, brak precyzyjnej definicji i jednolitych kryteriów rozpoznania tego zróżnicowanego zespołu klinicznego, od lat utrudnia uzyskanie wiarygodnych danych epidemiologicznych. W 2002 roku, międzynarodowa grupa robocza: Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup (ADQI) zaproponowała wprowadzenie wielostopniowej klasyfikacji ONN, określanej akronimem RIFLE. Zakłada ona podział ostrej niewydolności nerek na trzy stadia (Ryzyko, Uszkodzenie, Niewydolność), do czego dodaje dwie dodatkowe klasy (Utrata Funkcji i Schyłkowa Niewydolność Nerek) w przypadku przejścia ostrego uszkodzenia w przewlekłe. W kolejnych latach, przydatność kliniczna kryteriów RIFLE została zweryfikowana w licznych badaniach. Jednocześnie toczyły się prace nad usprawnieniem tej klasyfikacji. W 2005 roku grupa ADQI utworzyła szerszą, międzynarodową organizację Acute Kidney Injury Network (AKIN). Zastąpiła ona dotychczasowy termin ONN mianem ostrego uszkodzenia nerek (OUN), obejmującym całe spektrum ostrej dysfunkcji nerek, od bardzo wczesnego ich uszkodzenia, z minimalnymi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, do w pełni rozwiniętej mocznicy, wymagającej terapii nerkozastępczej. Ostatnio grupa AKIN wprowadziła do klasyfikacji RIFLE szereg istotnych zmian; te zmodyfikowane kryteria, zwane również kryteriami AKIN, wymagają weryfikacji w badaniach klinicznych. W artykule omówiono szczegółowo zalety i wady klasyfikacji RIFLE wraz z wprowadzonymi modyfikacjami. (NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 248-250)

### Acute kidney injury and RIFLE classification: advantages and disadvantages

Acute renal failure (ARF) is a commonly encountered complication of many diseases, associated with significant mortality and morbidity. However, there has been a lack of precise definition and diagnostic criteria of this heterogeneous syndrome, what results in large variations in the epidemiological data. In 2002, the international Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Workgroup proposed a multilevel classification, called RIFLE, which defines three stadia of ARF (Risk, Injury, and Failure), and two additional classes of outcome (Loss of function, and End-Stage Kidney Disease). In the subsequent years, RIFLE criteria have been validated in numerous studies. Simultaneously, a further refinement of ARF terminology and classification has been ongoing. In 2005 ADQI group formed larger Acute Kidney Injury Network (AKIN), which introduced the term acute kidney injury (AKI) instead of ARF to embrace the entire spectrum of the syndrome, from small changes in kidney function up to advanced renal failure, requiring renal replacement therapy. Recently AKIN group proposed several modifications to the system, which has been called since then AKIN or modified RIFLE classification. In this article the advantages and disadvantages of RIFLE and AKIN criteria are discussed.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 248-250)

Od wielu lat w środowisku nefrologiczno-anestezjologicznym pojawiają się głosy, nawołujące do ujednoczenia definicji i wprowadzenia klasyfikacji ostrej niewydolności nerek (ONN), podobnej do funkcjonujących już w niektórych innych chorobach i zespołach, np. w sepsie czy w przewlekłej chorobie nerek. Dotychczasowe definicje były bardzo ogólnikowe. Zwykle mianem ONN

określano nagle (w ciągu godzin lub dni), odwracalne załamanie się czynności wydalniczej nerek, ze spadkiem przesączania kłębuszkowego (GFR) i upośledzeniem wydalanania produktów przemiany materii oraz utrzymywania homeostazy wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, do którego może dojść zarówno u osoby z prawidłową czynnością nerek, jak i z istniejącą już ich

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska  
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie  
02-097 Warszawa; ul. Banacha 1a  
Tel. 22 - 599-26-58; Fax.599-16-58  
e-mail: jotmatrow@tlen.pl

niewydolnością (tzw. „acute on chronic”). Definicja ta nie tylko nie precyzuje stopnia „nagłości” wystąpienia zaburzeń niezbędne do rozpoznania, ale także nie określa za pomocą jakich markerów i wg jakich kryteriów powinniśmy się posługiwać w tym zakresie. Toteż w różnych badaniach przyjmowano różne kryteria rozpoznania ONN, najczęściej różnego stopnia wzrost stężenia kreatyniny w surowicy lub redukcję GFR. W sumie, tego typu definicji pojawiło się ponad 35.

Brak jednolitych kryteriów rozpoznania utrudnia prowadzenie badań klinicznych, ich porównywanie, a także uzyskiwanie wiarygodnych danych epidemiologicznych. Najlepszym tego przykładem jest ogromny rozróż w raportowanej częstości występowania ONN (1-25%) czy związanej z nią śmiertelności (15-60%) [11]. Do tych rozbieżności dodatkowo przyczynia się fakt, że w porównaniu z innymi chorobami, ONN jest zespołem i to bardzo różnorodnym, zarówno pod względem przyczyn ją wywołujących, jak i mechanizmów jej rozwoju (przednerkowa, nerkowa zapalna i niezapalna, pozanerkowa), czy nasilenia zaburzeń (od niewielkich przejściowych wzrostów stężenia kreatyniny do ciężkiej mocznic). W takich przypadkach, klasyfikacja nie powinna być dychotomiczna i ograniczać się do stwierdzenia obecności lub nieobecności choroby.

Ostatnie osiem lat to okres intensywnych wysiłków zmierzających do naprawy tej sytuacji. Najpierw, w 2000 roku powstała międzynarodowa grupa robocza: *Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup* (ADQI), której zadaniem stało się rozwiązanie opisanych problemów. W 2005 roku utworzyła ona szerszą, międzynarodową grupę *Acute Kidney Injury Network* (AKIN).

Pierwszym istotnym krokiem, poczynionym jeszcze przez grupę ADQI, było zaproponowanie w 2002 roku wielostopniowej klasyfikacji ONN, określanej akronimem RIFLE [4,10]. Zakłada ona podział ONN na trzy stadia, zależnie od ciężkości zespołu. Są to: Ryzyko, Uszkodzenie, Niewydolność (*Risk, Injury, Failure*), do czego dodaje dwie dodatkowe klasy, w przypadku przejścia ostrego uszkodzenia w przewlekłe: Utrata Funkcji i Schyłkowa Niewydolność Nerek (*Loss, End-stage Renal Failure*) (tabela I).

Kolejną istotną zmianą było zastąpienie dotychczasowego terminu ONN terminem ostrego uszkodzenia nerek (OUN), i zrezerwowanie określenia ONN dla stadium zaawansowanego, raczej wymagającego dializy [17]. Zmiana nazewnictwa jest wynikiem konsensusu grupy ADQI, przedstawicieli trzech nefrologicznych towarzystw (*American Society of Nephrology, International Society of Nephrology i National Kidney Foundation*) oraz *European Society of Intensive Care Medicine*. Wg autorów, termin uszkodzenie ma lepiej oddawać zachodzące w nerkach zmiany patologiczne, ma też szerszy zakres, gdyż obejmuje całe spektrum ostrej dysfunkcji nerek wraz z wczesnym ich uszkodzeniem, kiedy zmiany stężenia kreatyniny w surowicy mogą być nieznaczne. A jak obecnie wiadomo, już nawet niewielkie podwyższenie jego wartości może mieć istotne znaczenie rokownicze [6,14,15]. W populacji chorych po zabiegach kardiochirurgicznych wykazano, że

**Tabela I**  
**Klasyfikacja RIFLE.**  
**RIFLE classification.**

	Kryterium kreatynina / GFR	Kryterium diureza
Ryzyko	Wzrost Skr o półtoraraza lub redukcja GFR o > 25%	Diureza < 0,5 ml/kg/godz przez 6 godz.
Uszkodzenie	Dwukrotny wzrost Skr lub redukcja GFR o > 50%	Diureza < 0,5 ml/kg/godz przez 12 godz.
Niewydolność	Trzykrotny wzrost Skr lub redukcja GFR o > 75% lub Skr > 4 mg/dl (przy nagłym o > 0,5 mg/dl)	Diureza < 0,3 ml/kg/godz przez 24 godz. Lub bezmocz przez 12 godz.
Utrata czynności	Utrata czynności nerek > 4 tygodni, ale < 3 miesięcy)	
Schyłkowa niewydolność	Schyłkowa niewydolność nerek (> 3 miesięcy)	

**Tabela II**  
**Zmodyfikowana klasyfikacja RIFLE (AKIN-RIFLE).**  
**Modified RIFLE classification (AKIN-RIFLE).**

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Wyzdrowienie
Wzrost Skr o półtoraraza lub redukcja GFR o > 25% lub Skr o > 0,3 mg/dl	Dwukrotny wzrost Skr lub redukcja GFR o > 50%	Trzykrotny wzrost Skr lub redukcja GFR o > 75% lub Skr > 4 mg/dl (nagły o > 0,5 mg/dl)	Utrata czynności (> 4 tygodni, ale < 3 miesięcy)
Diureza < 0,5 ml/kg/godz przez 6 godz.	Diureza < 0,5 ml/kg/godz przez 12 godz.	Diureza < 0,3 ml/kg/godz przez 24 godz. lub bezmocz przez 12 godz.	Schyłkowa niewydolność (> 3 miesięcy)
			Zgon

pooperacyjne wzrosty stężenia kreatyniny o 20-25% wiążą się ze zwiększeniem śmiertelności z 0-1% do 12-14%, a także, że choćby minimalna redukcja tych stężeń (o 0,1-0,3 mg/dl) w ciągu 48 godzin po zabiegu prowadzi do istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu [14,15].

Od czasu wprowadzenia, klasyfikacja RIFLE przyjęła się w licznych ośrodkach nefrologicznych i oddziałach intensywnej terapii na świecie, aczkolwiek wiele innych odnosi się do niej nadal sceptycznie. Pierwotnie, miała ona służyć standardyzacji definicji OUN, a nie przewidywaniu rokowania. Tym bardziej, że ogniskuje się jedynie na nerkowym aspekcie często wielonarządowego uszkodzenia, gdzie znacznie lepiej sprawdzają się systemy punktacji przyjęte w intensywnej terapii, takie jak APACHE II, SOFA czy inne skale ciężkości stanu chorego [1,5]. Jednakże, w kolejnych latach przydatność RIFLE w przewidywaniu rokowania została zweryfikowana w licznych badaniach klinicznych. Do tej pory przeprowadzono 24 badania, z których 13, obejmujących łącznie ponad 71 000 pacjentów z różnych oddziałów intensywnej terapii stało się przedmiotem metaanalizy niedawno opublikowanej przez Ricci i wsp. [18]. Wykazali oni, że w stosunku do chorych bez OUN, współczynnik względnego ryzyka zgonu, wzrastał stopniowo wraz z pogłębieniem stopnia nasilenia niewydolności nerek, wynosząc kolejno: 2.4 dla stadium R, 4.15 dla stadium I oraz 6.37 dla stadium F. Przed kilkoma miesiącami, *Bagshaw* i wsp. opublikowali wyniki analizy rozległego retrospektywnego badania obejmującego heterogenną kohortę ponad 120 tysięcy pacjentów, leczonych w okresie 2000-2005 w 57 ośrodkach intensywnej terapii w Australii [2]. Mediana wieku wynosiła 64 lata; 29% z nich miało poważne choroby współistniejące, a

średnia wyjściowa liczba punktów w skali APACHE II wynosiła 16,9 ± 7,7. W dniu przyjęcia, OUN rozpoznane na podstawie kryteriów RIFLE stwierdzono łącznie u 36% badanych, z czego 16% znajdowało się w stadium R, 14% – w stadium I i 6% w stadium F. Wieloczynnikowa analiza wykazała, że obecność OUN w każdym stadium była niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, z współczynnikiem ryzyka OR odpowiednio: 1,58 dla stadium R, 2,54 dla stadium I, i 3,22 dla stadium F.

Klasyfikacja RIFLE ma swoje zalety i wady. Podstawową jej zaletą jest prostota, a także to, że daje możliwość oparcia się o dwa niezależne kryteria: zmiany stężenia kreatyniny w surowicy, bądź zmiany GFR, oraz wielkość diurezy, przy czym każde z tych kryteriów jest wystarczające do rozpoznania. Istotną zaletą, zwłaszcza w niektórych populacjach (np. chorzy po zabiegach kardiochirurgicznych), jest również wyodrębnienie stadium wczesnego uszkodzenia (R), w którym możliwe jest jeszcze zapobieżenie dalszym zmianom, tym bardziej, że – jak wynika z badań – blisko 50% chorych w tym stadium rozwija zaawansowaną niewydolność nerek. Ważne wydaje się także wyodrębnienie kategorii dodatkowych: L (utrata czynności) i E (schyłkowa niewydolność nerek), gdyż pozwala to na „zagospodarowanie” grupy chorych, w której OUN przechodzi w przewlekłą chorobę nerek. Takie przypadki rozpoznaje się coraz częściej (10-20% chorych z OUN), szczególnie u osób starszych, z już uszkodzonymi nerkami [8,12].

Wadą klasyfikacji RIFLE jest zbyt mała czułość i fakt, że nie bierze ona pod uwagę etiologii i patofizjologii OUN. Chorzy z tym samym stopniem zaawansowania niewydolności nerek mogą mieć przecież diametralnie różne rokowanie, w zależności od przyczyny ją wywołującej (np. OUN po amino-

glikozydach vs OUN w przebiegu dużego urazu komunikacyjnego). W kategorii R problemem pozostaje odróżnienie przednerkowej od nerkowej – w tym zakresie RIFLE nie daje żadnej odpowiedzi. W przyszłości, tu mogą okazać się pomocne nowe biomarkery, takie jak: NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) czy interleukina-18.

Trudności pojawiają się również, gdy u chorego brak jest wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy. Wprawdzie, autorzy zalecają wówczas wsteczne oszacowanie stężenia kreatyniny za pomocą wzoru MDRD, z założeniem, że GFR wyjściowo znajdowało się na dolnej granicy normy (75 ml/min), nie wydaje się to jednak dobrym rozwiązaniem. Należy też pamiętać, że przydatność stosowania stężenia kreatyniny i czy wartości GFR jest w OUN ograniczona. Ostre uszkodzenie nerek jest stanem dynamicznym, i zarówno w okresie jego rozwoju, jak i zdrowienia, stężenie kreatyniny zwykle narasta wolniej niż obniża się GFR. Po drugie, na stężenie kreatyniny może mieć wpływ sama choroba, jak to ma miejsce np. w zaawansowanej marskości wątroby, gdzie na stosunkowo niskie ich wartości składają się: często obecne u tych chorych niedożywienie, zmniejszona masa mięśniowa, zmniejszenie biosyntezy kreatyniny i wysokie stężenia bilirubiny. Wreszcie stężenie kreatyniny w surowicy jest markerem nie tylko wielkości filtracji kłębuszkowej, ale również wydzielania cewkowego, które wyrównawczo wzrasta przy spadku GFR. Wszystkie wymienione przyczyny mogą powodować, że u chorych z OUN, GFR jest gorsze niżby to wynikało z samego stężenia kreatyniny.

Kryterium diurezy budzi również szereg wątpliwości. Jest ono zupełnie bezwartościowe w postaci OUN, przebiegającej bez skąpomoczny. Ponadto, tak precyzyjny pomiar diurezy godzinowej wymaga cewnikowania chorego, co nie zawsze jest zasadne. Najpoważniejszym jednak zarzutem wydaje się fakt, że diureza stanowi kryterium czulsze niż stężenie kreatyniny w surowicy, co może oznaczać, że chorzy klasyfikowani na podstawie stężenia kreatyniny są w cięższym stanie niż ci klasyfikowani na podstawie diurezy [18]. Kryterium kreatyniny ma mieć też większą zdolność rokowniczą [7,9]. Największą wartość ma jednak tzw. „prawdziwa” klasa RIFLE, czyli gorsze z dwóch kryteriów.

W tej sytuacji, w celu o usprawnienia klasyfikacji RIFLE, grupa AKIN wprowadziła kilka istotnych zmian [17]. W zmodyfikowanych kryteriach RIFLE, nazywanych też kryteriami AKIN, dla zwiększenia czułości rozszerzono stadium R, dodając do 50% wzrostu stężenia kreatyniny lub 25% redukcji GFR – bezwzględny wzrost stężenia kre-

atyniny o  $\geq 0,3$  mg/dl (tabela II). Ponadto zaproponowano: 1) aby kwalifikacja chorych do stadium F miała miejsce u chorych, którzy są leczeni dializami, bez względu na stężenie kreatyniny i diurezę; 2) zastąpienie stadiów R, I i F, stadiami 1, 2 i 3; 3) wycofanie się z klas L i E, jako odrębnych kategorii, i z dość enigmatycznym zaliczeniem ich do wyników; oraz 4) wprowadzenie szerokich 48-godzinnych ram na ustalenie wyjściowych kryteriów. Postuluje się także w przyszłości rozszerzenie terminologii o kryteria dotyczące pacjenta – miejsca rozwoju u niego OUN, np. P0 pacjent ambulatoryjny, P1 – szpitalny, P2 – pochodzący z oddziału intensywnej terapii, czy też o kryteria dotyczące przewlekłej choroby nerek (np. 0 i 1).

Pierwsze retrospektywne analizy porównawcze kryteriów RIFLE i AKIN nie wykazały istotnej przewagi tych ostatnich w przewidywaniu rokowania w OUN u chorych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii [3,16]. Jednakże ocena ich wartości klinicznej wymaga oczywiście zweryfikowania w prospektywnych badaniach klinicznych, szczególnie w niektórych populacjach, takich jak: chorzy z OUN po zabiegach kardiologicznych, po stosowaniu kontrastów radiologicznych, pacjenci z sepsą, zespołem wątrobowo-nerkowym, niewyrównaną niewydolnością serca i po przeszczepieniu nerki. Istotne jest również sprawdzenie czy mają one podobną wartość rokowniczą u chorych z istniejącą już przewlekłą chorobą nerek.

Klasyfikację RIFLE i kryteria AKIN należy raczej traktować jako ważne, lecz przejściowe etapy do uporządkowania naszego myślenia klinicznego o OUN. W celu lepszej koordynacji dalszych prac, grupa AKIN stworzyła ostatnio interdyscyplinarny komitet, składający się z przedstawicieli 18 wiodących towarzystw naukowych, nefrologicznych i związanych z intensywną terapią, w tym pediatrycznych, a także organizacji zajmujących się ustalaniem wytycznych (takich jak KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), oraz reprezentantów nauk ścisłych, instytutów badawczych i *National Institutes of Health* (NIH) [13].

Kolejnym, równie ważnym i bardzo trudnym etapem pracy grupy AKIN i współpracujących z nią międzynarodowych towarzystw będzie próba ustalenia zaleceń terapeutycznych dla każdego z tych stadiów, w tym także określenia wskaźników do podjęcia leczenia nerkozastępczego, wyboru jego metody i dawki.

#### Piśmiennictwo

1. Ahlström A., Kuitunen A., Peltonen S. et al.: Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 48, 262.

2. Bagshaw S.M., George C., Dinu I., Bellomo R.: A

multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1203.

3. Bagshaw S.M., George C., Bellomo R., for the ANZICS Database Management Committee: A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1569.

4. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al.: Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* 2004, 8, R204.

5. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C.: Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med.* 2007, 33, 409.

6. Coca S.G., Peixoto A.J., Garg A.X. et al.: The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 50, 712.

7. Cruz D.N., Bolgan I., Perazella M.A. et al.: North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEIPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE criteria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 2, 418.

8. Goldberg R., Dennen P.: Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008, 15, 297.

9. Hoste E., Clermont G., Kersten A. et al.: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care* 2006, 10, R73.

10. Kellum J.A., Levin N., Bouman C., Lameire N.: Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr. Opin. Crit. Care* 2002, 8, 509.

11. Kellum J.A.: Acute kidney injury. *Crit. Care Med.* 2008, 36, (Suppl.), S141.

12. Kellum J.A., Hoste E.A.: Acute kidney injury: epidemiology and assessment. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* (Suppl.) 2008, 241, 6.

13. Kellum J.A., Mehta R.L., Levin A. et al. for the Acute Kidney Injury Network (AKIN): Development of a Clinical Research Agenda for Acute Kidney Injury Using an International, Interdisciplinary, Three-Step Modified Delphi Process. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 887.

14. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al.: Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 97.

15. Lassnigg A., Schmid E., Hiesmayr M. et al.: Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit. Care Med.* 2008, 36, 1129.

16. Lopez J.A., Fernandes P., Jorge S. et al.: Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit. Care* 2008, 12, R110.

17. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al.: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 2007, 11, R31.

18. Ricci Z., Cruz D., Ronco C.: The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008, 73, 538.