

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Οξεία νεφρική βλάβη

6.1. Συχνότητα οξείας νεφρικής βλάβης

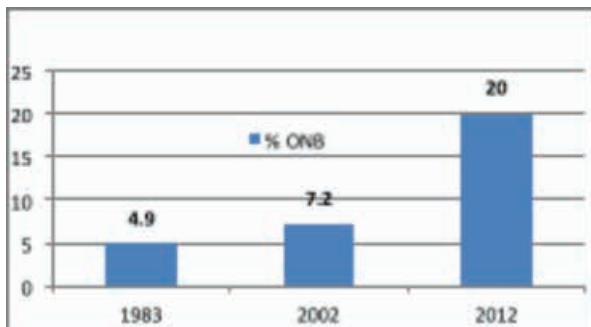
Συχνότητα

Για τα KDIGO οξεία νεφρική βλάβη (ONB) είναι η αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά $\geq 0,3$ mg/dl μέσα σε 48 ώρες ή η αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά πάνω από 1,5 φορά από την γνωστή αρχική της τιμής (ή από εκείνη που θεωρείται ότι υπήρχε κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες) ή όγκος ούρων $< 0,5$ ml/kgΣΒ/ώρα για 6 ώρες.

Η συχνότητα της ONB σ' ολόκληρο τον κόσμο δεν είναι γνωστή. Ωστόσο η εξω-νοσοκομειακή φαίνεται να διαπιστώνεται σε $< 1\%$ των ατόμων, η νοσοκομειακή σε $\sim 8\%$ και της ΜΕΘ σε ποσοστό 50%. Πρόσφατες μελέτες στις ΗΠΑ και Ισπανία έδειξαν συχνότητες που κυμαίνονται κατά μέσο όρο σε 23,8/1.000 εξιτήρια, με ετήσια αύξηση 11% μεταξύ των ετών 1992 και 2001 και σε αύξηση από 61 σε 288 περιπτώσεις/100.000 κατοίκους κατά τα έτη 1988 και 2002. Ακόμη σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση 312 μελετών, η οποία περιέλαβε περίπου 50 εκατομμύρια ασθενείς, η συνολική συχνότητα εμφάνισης της ONB σε νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς ήταν 21,6%. Τέλος μία αναδρομική ανάλυση των εισαγωγών νοσοκομείων σε εθνικό επίπεδο (ΗΠΑ) από το 2000 έως το 2009, έδειξε μία ετήσια αύξηση της επίπτωσης της ONB, η οποία είχε ανάγκη αιμοκάθαρσης σε ποσοστό 10%. Με τα δεδομένα αυτά η σχετικά αυξανόμενη συχνότητα της ONB εγείρει ανησυχίες ως προς το πραγματικό μέγεθος του προβλήματος, αφού είναι σήμερα γνωστό ότι αυτή ευθύνεται Παγκόσμια για 2.000.000 θανάτους ετησίως.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι η συχνότητα της ONB σ' αυτούς που νοσηλεύονται αυξάνει με την πρόοδο του χρόνου (Εικ. 1).

Η συνηθέστερη αιτία της ONB ενδονοσοκομειακά είναι η νεφρική ισχαιμία, ως αποτέλεσμα μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης λόγω σηψαιμίας, μειωμένης καρδιακής παροχής ή/και χειρουργικής επέμβασης. Η ONB από φάρμακα μπορεί να καλύπτει το 18-33% των ενδο-νοσοκομειακών περιστατικών.

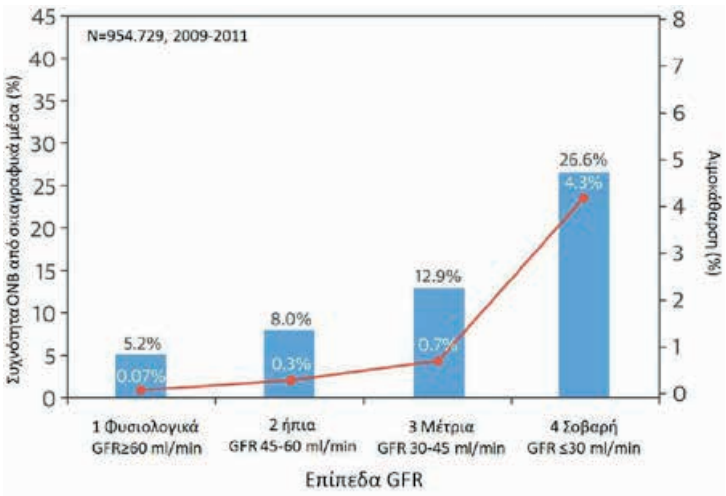


Εικόνα 1: Συχνότητα ONB στους νοσηλευόμενους στην πορεία του χρόνου

Φαρμακευτική Τα φάρμακα ευθύνονται κατά μέσο όρο για το 20% της ONB (εξω-νοσοκομειακά) ή για το 17-26% των ενδο-νοσοκομειακών περιπτώσεων (μεταξύ των ηλικιωμένων το ποσοστό αυτό φτάνει στο 66%). Οι αμινογλυκοσίδες, τα NSADs, τα σκιαγραφικά μέσα, οι αναστολείς του άξονα (αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης [α -MEA] και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II) είναι τα συχνότερα αίτια ONB από φάρμακα σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Αυτή μπορεί να οφείλεται σε μεταβολή της αιμοδυναμικής στα σπειράματα (NSADs, α -MEA, αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II), σε τοξική επίδραση στα σωληναριακά κύτταρα (αμφοτερικίνη, πλατινόλη, αμινογλυκοσίδες, σκιαγραφικά μέσα), σε φλεγμονή (οξεία διάμεση νεφρίτιδα από αντιβιοτικά όπως βανκομυκίνη, ριφαμπικίνη, NSADs, διουρητικά όπως θειαζίδες, αναστολείς καλσινευρίνης κ.ά), σε εναπόθεση κρυστάλλων στα σωληνάκια (σιπροφλοξασίνη, αντιιικά, μεθοτρεξάτη, τριαμετέρνη), σε ραβδομύωση (στατίνες, κοκαΐνη, ηρωίνη, μεθαδόνη) και σε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη, κυκλοσπορίνη, κινίνη).

Η ONB από NSADs μπορεί να οφείλεται σε μείωση της νεφρικής ροής αίματος (αφαίρεση αγγειοδιασταλτικού αποτελέσματος της δράσης των προσταγλανδινών στο προσαγωγό αρτηρίδιο), σε σωληναριακή απόφραξη από κρυστάλλους, σε απευθείας κυτταροτοξική ή ανοσολογική βλάβη κυτταρικού τύπου, αλλά και σε οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Σημειώνεται ότι ο κίνδυνος επιδεινώσης της νεφρικής λειτουργίας αυξάνει κατά 3-4 φορές όταν προϋπάρχει ΧΝΝ σε σύγκριση με εκείνους που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Επίσης η ONB που προκαλείται από σκιαγραφικά μέσα μετά από στεφανιογραφία είναι σχετικά συχνή (2,6-13%). Γενικά η συχνότητά της από σκιαγραφικά μέσα στις ΗΠΑ ήταν 6,4-19% (αποτελούν την 3^η

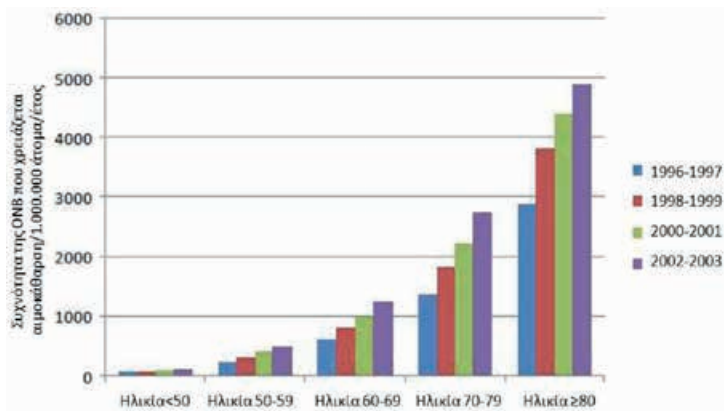


Εικόνα 2: Συχνότητα της ONB από σκιαγραφικά μέσα (μετά από στεφανιογραφία) (μπλε μπάρες) και νέες περιπτώσεις ΧΝΝΤΣ που έχουν την ανάγκη αιμοκάθαρσης (κόκκινη γραμμή)

συχνότερη αιτία ONB σε νοσοκομειακούς ασθενείς). Η επίπτωσή της από σκιαγραφικά μέσα σε ασθενείς της ΜΕΘ είναι μικρότερη (11,5-19% επί του συνόλου των εισαγωγών) (Εικ. 2). Συμβαίνει σε ποσοστό <1% σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηλικιωμένοι Η συχνότητα εμφάνισης ONB αυξάνεται προΐούσης της ηλικίας. Αν και αυτή η τάση μπορεί να εξηγηθεί μερικώς από τη βελτίωση της ευαισθησίας των διαγνωστικών μεθόδων και της χρήσης των νεότερων βιοδεικτών, είναι μάλλον πιθανότερο να υπάρχει πραγματική αύξηση του αριθμού των ασθενών με ONB. Στην Κίνα μελέτη ανέφερε επίπτωση της ONB στο 14,8% μεταξύ των ασθενών >80 ετών, οι οποίοι εισήχθησαν στο νοσοκομείο (στις περισσότερες από αυτές αιτία ήταν η σήψη). Αυτό συμβαίνει για πολλούς λόγους, κυρίως όμως λόγω της αυξημένης ευαισθησίας του νεφρού στους στρεσογόνους παράγοντες στα άτομα αυτά (Εικ. 3).

ΜΕΘ Μέχρι τα 2/3 των ασθενών της ΜΕΘ θα εμφανίσουν ONB, σύμφωνα με τα κριτήρια RIFLE και περίπου το 4-5% των ασθενών σε μία γενική ΜΕΘ θα χρειαστεί θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης της ONB στους ασθενείς της ΜΕΘ κυμαίνεται από 20-50%, με την χαμηλότερη να διαπιστώνεται σε χειρουργικούς ασθενείς και την υψηλότερη σ' εκείνους με σήψη. Σε μία δημογραφική μελέτη της ONB με βάση τα κριτήρια



Εικόνα 3: Ποσοστά ONB που χρειάστηκαν αιμοκάθαρση μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών από το 1996-2003. Η συχνότητα φαίνεται να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου σε κάθε ηλικιακή ομάδα, με την μεγαλύτερη συχνότητα στα πολύ ηλικιωμένα άτομα

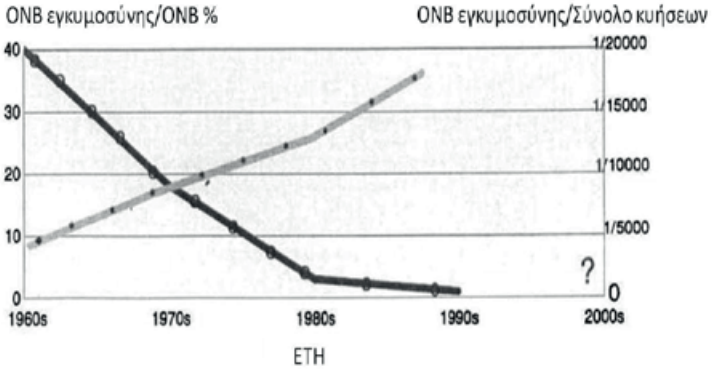
RIFLE, η ετήσια επίπτωση της ONB ήταν 2.147 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Τέλος, σε νοσοκομειακούς ασθενείς διαπιστώθηκε ONB στο 3,2-21% όλων των νοσηλευόμενων ασθενών και μέχρι το 50% αυτών που εισήλθαν στη ΜΕΘ.

Επίσης 124 ασθενείς από 53.420 που εισήλθαν στη ΜΕΘ είχαν ONB που χρειάστηκε αιμοκάθαρση (συχνότητα 0,23%). Οι περισσότεροι προέρχονταν από παθολογικά τμήματα (71%), ακολουθούν οι χειρουργικοί ασθενείς (20,2%) και τελευταίοι οι ορθοπεδικοί (6,5%).

Καρκίνοπαθείς Η μεγαλύτερη μελέτη ασθενών με καρκίνο από τη Δανία κατέγραψε τα υψηλότερα ποσοστά ONB σε ασθενείς με καρκίνο των νεφρών (44%), μύελωμα (33%) και καρκίνο ήπατος (31,8%). Οι ασθενείς με λευχαιμία έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για ONB (27,5%). Μεταξύ των βαριά πασχόντων ασθενών με καρκίνο, η συχνότητα της ONB είναι 12-49%, με το 9-32% από αυτούς να χρειάζονται εξωνεφρική κάθαρση.

Κύηση Η συχνότητα της ONB στην κύηση με την πάροδο των ετών μειώθηκε (Εικ. 4). Ειδικότερα από την 10ετία του '60, η επίπτωση της ONB στην εγκυμοσύνη στις αναπτυγμένες Χώρες μειώθηκε από 1:3.000 κυήσεις σε περίπου 1:18.000 κυήσεις.

Μετεγχειρητική Η συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB ποικίλλει ανάλογα με την βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης (σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις η ONB διαπιστώθηκε σε πο-

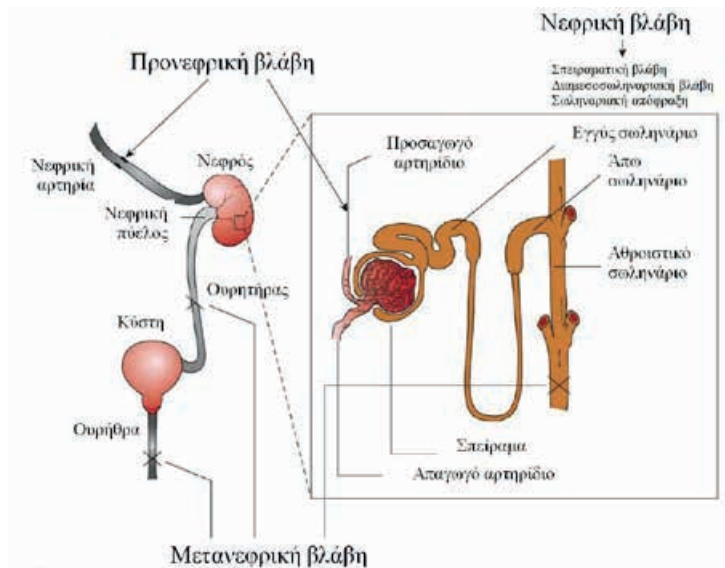


Εικόνα 4: Συχνότητα ONB κατά την κήση στην πορεία του χρόνου

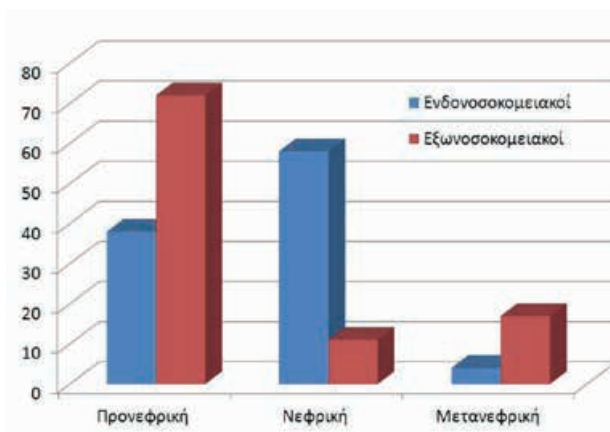
σοστό 7%, ενώ σε καρδιοχειρουργικές έχει διαπιστωθεί σε ποσοστό 1-50%, ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης). Με τα κριτήρια KDIGO, η συχνότητα εμφάνισης της ONB ήταν 11,8% και κυμάνθηκε από 4,1% μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στο αυτί και τη μύτη, έως 13,2% στο λαιμό. Η συχνότητα της ONB από μία Σκοτσέζικη μελέτη κοόρτης 12.482 ασθενών ήταν 4% για γυναικολογικές και 25% για αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις. Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση από 19 μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 82.514 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, διαπιστώθηκε ONB στο 13,4% των περιπτώσεων. Η συχνότητα της ONB μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις κυμαίνεται από 7,7-40%.

Αιτιολογία

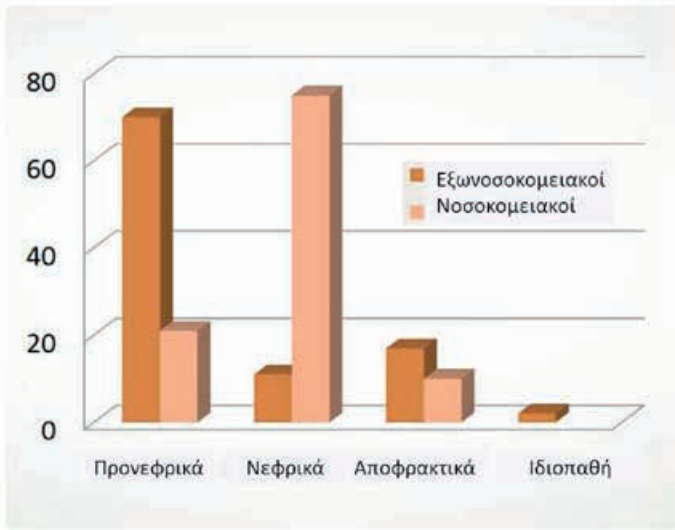
Η αιτιολογία της ONB μπορεί να είναι προνεφρική, νεφρική και μετανεφρική (Εικ. 5,6,7). Τα αίτια της ONB ανάλογα με την εντόπιση φαίνονται στην εικόνα 5.)



Εικόνα 5: Σημεία αιτιολογίας ONB



Εικόνα 6: Συχνότητα ενδο- και εξω-νοσοκομειακής ONB σε τρεις μελέτες. Φαίνεται η μεγάλη συχνότητα της προνεφρικής εξω-νοσοκομειακής και της νεφρικής ενδο-νοσοκομειακής (Από: Hou et al, Am J Med 1983; 74: 243-248, Nash et al, Am J Kidney Dis 2002; 39: 930-936 και Kaufman et al, Am J Kidney Dis 1991; 17: 191-198)



Εικόνα 7: Διαφορές ONB ανάλογα με το είδος του ασθενή (εξω-νοσοκομειακός ή ενδο-νοσοκομειακός)

Βιβλιογραφία

- Anderson S, Eldadah B, Halter JB, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 28-38.
- Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Practice* 2013, Article ID 479730, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/479730>.
- Del Giudice A, Piemontese M, Valente G, Prencepe M, Di Giorgio C, Aucella F. Acute kidney injury in the elderly: Epidemiology, risk factors and outcomes. *J Nephrol Therap* 2012, 2:6. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0959.1000129>.
- Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (AKI): clinical features and risk factors for mortality. *Arch Gerontol Ger* 2012; 54: e47-e51.
- Hertzberg D, Ryden L, Pickering JW, Sartipy U, Holzmann MJ. Acute kidney injury-an overview of diagnostic methods and clinical management. *Clin Kidney J* 2017; 10(3): 323-331.
- Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008; 36(4 Suppl): S146-S151.
- Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, et al. Temporal changes in incidence of

dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 2012; 24: 37-42.

- Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL, AWARE Investigators. epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med* 2017; 376(1): 11-20.
- McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, et al. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1465-1473.
- Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care* 2016; 20(1): 299.
- Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 193-207.
- Sawhney S, Fraser SD. Epidemiology of AKI: Utilizing large databases to determine the burden of AKI. *Am J Kidney Dis* 2017; 24(4): 194-204.

6.2. Ταξινόμηση ONB

Παροδική ONB ή παροδική αζωθαιμία

Δεν υπάρχει ομοφωνία για τον ορισμό της, ωστόσο οι περισσότεροι δέχονται ότι είναι «η μικρής διάρκειας μείωση του GFR» (συνήθως 24-72 ωρών). Ωστόσο σε νοσοκομειακούς ασθενείς και η παροδική ONB έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα, συγκρινόμενη με ασθενείς χωρίς αυτή. Υπάρχουν φυσικά και περιπτώσεις παροδικής ONB παρατεταμένης διάρκειας και είναι εκείνες που διαπιστώνονται συνηθέστερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Φυσικά ένα καλό ιστορικό και μία άριστη φυσική εξέταση συμβάλλουν στη σωστή διάγνωση (σημαντικού βαθμού ζάλη κατά την έγερση από την οριζόντια στην όρθια θέση ή αύξηση των σφύξεων κατά >30/min κατά την αλλαγή αυτή είναι δηλωτικά μείωσης του δραστικού όγκου κυκλοφορίας). Οι καλύτεροι δείκτες εκτίμησης των ασθενών με ONB ή προνεφρική αζωθαιμία για τη διαφορική διάγνωση είναι ο FE_{Na+} και η μικροσκοπική εξέταση των ούρων. Διαγνωστικά σε ασθενείς όπου θεωρείται ότι υπάρχει υπογκαιμία είναι προτιμότερη η bolus χορήγηση μικρών όγκων υγρών (λ.χ. 250 ml NaCl 0,9%) και στη συνέχεια η ακριβής εκτίμηση της διούρησης που διαπιστώνεται. Κλινικά, όμως η μετά από φόρτιση υγρών εκτίμηση της ύπαρξης ή μη διούρησης είναι αντιεπισημονική, αλλά και επικίνδυνη.

Παθοφυσιολογία Η προνεφρική αζωθαιμία είναι η κατάσταση κατά την οποία αυξάνει η ουρία και η κρεατινίνη του ορού, εξαιτίας της παρουσίας υπογκαιμίας, η οποία οδηγεί σε μείωση της νεφρικής ροής αίματος. Η τελευταία διεγείρει την κατακράτηση άλατος και ύδατος, με στόχο την αποκατάσταση του όγκου. Όταν όμως μειώνεται ο όγκος ή η αρτηριακή πίεση, ενεργοποιούνται τα αντανεκλαστικά των τασεοϋποδοχέων που βρίσκονται στο αορτικό τόξο και στον καρωτιδικό κόλπο. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση του ΣΝΣ, με αποτέλεσμα την αγγειοσυσπασση και την έκκριση ρενίνη (δηλαδή αγγειοτενσίνης-II).

Η αγγειοσυσπασση του προσαγωγού αρτηριολίου προκαλεί μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης, η οποία μειώνει αναλογικά τον GFR. Η μείωση της ροής αίματος στους νεφρούς έχει ως αποτέλεσμα όπως αναφέρθηκε την παραγωγή ρενίνης, η οποία μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη-I. Το ένζυμο της μετατροπής της αγγειοτενσίνης μετατρέπει στη συνέχεια την αγγειοτενσίνη-I στην αγγειοτενσίνη-II, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την απελευθέρωση αλδοστερόνης. Η αύξηση των επιπέδων αλδοστερόνης έχει ως αποτέλεσμα την επαναρρόφηση άλατος και ύδατος στο άπω σωληνάριο. Μέσω άγνωστων μηχανισμών, η ενεργοποίηση του ΣΝΣ οδηγεί σε αυξημένη εγγύς σωληναριακή επαναρρόφηση άλατος και

ύδατος, καθώς και ουρίας, κρεατινίνης, ασβεστίου, ουρικού και διττανθρακικών.

Επίσης η υπογκαιμία και η μείωση της αρτηριακής πίεσης αποτελούν μη ωσμωτικά ερεθίσματα για την παραγωγή ADH, η οποία ασκεί τη δράση της στο μυελώδες αθροιστικό σωληνάριο για επαναρρόφηση ύδατος.

Η αυξημένη δραστηριότητα της αγγιοτενσίνης-II είναι κρίσιμη μεταξύ των συστημάτων που συμβάλλουν στη νεφρική απάντηση στην υπογκαιμία. Ειδικότερα αυτή αυξάνει την εγγύς σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος και ασκεί πολύπλοκες επιδράσεις στην υπερδιήθηση των σπειραμάτων, αυξάνοντας τις αντιστάσεις στο προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο και μειώνοντας τον συντελεστή σπειραματικής υπερδιήθησης. Αύξηση των αντιστάσεων στο προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο επίσης μειώνει σημαντικά τη νεφρική ροή αίματος.

Ταξινόμηση ONB κατά RIFLE

Η ταξινόμηση αυτή έγινε το 2002 στη Vicenza της Ιταλίας από νεφρολόγους και εντατικολόγους και τα αποτελέσματα της συνάντησης αυτής δημοσιεύτηκαν το 2004 στο Critical Care. Βασικά η ταξινόμηση αυτή στηρίζεται στην αύξηση της κρεατινίνης του ορού και στην αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων. Περιλαμβάνει 3 βαθμούς βαρύτητας της ONB, τον κίνδυνο (Risk), τη βλάβη (Injury) και την ανεπάρκεια (Failure), με βάση την κρεατινίνη του ορού και τον όγκο των ούρων και δύο εκβάσεις (την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας [Loss] και το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας [ESRD]). Ειδικότερα το ακρωνύμιο RIFLE προκύπτει από τα αρχικά των λέξεων των βαθμών βαρύτητας της ταξινόμησης [σημαίνει R (Risk), το I (Injury), το F (Failure) και τις δύο κατηγορίες έκβασης L (Los) σε διάστημα 4 εβδομάδων και E (End stage) σε διάστημα 3 μηνών]. Οι τρεις βαθμοί βαρύτητας καθορίζονται με βάση τις μεταβολές της κρεατινίνης του ορού ή της αποβαλλόμενης ποσότητας ούρων (μετρημένη σε ml/kgΣΒ σε διάστημα 6 ωρών). Τα δύο κριτήρια έκβασης (L και E) προσδιορίζονται από τη διάρκεια της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας.

Σημειώνεται ότι τα κριτήρια RIFLE κυρίως χρησιμοποιήθηκαν για εκτίμηση νοσηλευόμενων ασθενών της ΜΕΘ, καρδιοχειρουργικών και σπηκτικών που εμφάνισαν ONB.

Είναι βέβαια γνωστό ότι ο GFR προσδιορίζεται δύσκολα άμεσα, ενώ και η τιμή της κρεατινίνης που απαιτεί ο προσδιορισμός του στηρίζεται στη μεταβολή της (δηλαδή χρειάζεται η αρχική βασική της τιμή), πριν από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Βέβαια αν και η ONB συχνά αρχίζει μέσα στο νοσοκομείο, ωστόσο για

Στάδιο	Κριτήριο κρεατινίνης/GFR	Κριτήριο αποβαλλόμενων ούρων
R	Αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά 1,5 φορές ή μείωση του GFR κατά >25% από τη βασική τιμή	<0,5 ml/kgBΣ για 6 ώρες
I	Αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά 2 φορές ή μείωση του GFR >50% από τη βασική τιμή	<0,5 ml/kgBΣ για 12 ώρες
F	Αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά 3 φορές ή μείωση του GFR >75% από τη βασική τιμή ή κρεατινίνη ορού ≥ 4 mg/dl (με μία αύξηση τουλάχιστον κατά 0,5 mg/dl)	Ανουρία για 12 ώρες
L	Επίμονη νεφρική ανεπάρκεια για >4 εβδομάδες	
E	Επίμονη νεφρική ανεπάρκεια για >3 μήνες	

Εικόνα 8: Ταξινόμηση RIFLE

πολλούς ασθενείς δεν υπάρχει καταγραφή της βασικής νεφρικής λειτουργίας. Στις περιπτώσεις όπου η τιμή της κρεατινίνης του ορού δεν είναι διαθέσιμη, χρησιμοποιείται η εξίσωση της MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), θεωρώντας ότι η κάθαρση κρεατινίνης ήταν πριν $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ για να «υπολογιστεί τώρα» το νέο επίπεδο της κρεατινίνης του ορού. Αν και βολεύει αυτό, η εκτίμηση της MDRD βασίζεται στην υπόθεση ότι οι ασθενείς έχουν σχεδόν φυσιολογική νεφρική λειτουργία πριν το επεισόδιο, δηλαδή η ενδογενής παραγωγή της από τους μύες βρίσκεται σε ισορροπία με τη νεφρική της κάθαρση (αυτό φυσικά δεν ισχύει στη ΧΝΝ). Αυτή η εκτίμηση θα μπορούσε να είναι πιο αξιόπιστη στα παιδιά από τους ενήλικες, λόγω της μειωμένης συχνότητας της ΧΝΝ στις ομάδες αυτές.

Όσο αφορά τον όγκο των παραγόμενων ούρων είναι εύκολος ο προσδιορισμός τους, ωστόσο μπορεί να αλλάξει σημαντικά με τη χρήση διουρητικών, τις χορηγήσεις υγρών και εξαιτίας αιμοδυναμικής μεταβολής. Για να προσδιοριστεί βέβαια με ακρίβεια χρειάζεται καθετηριασμός της ουροδόχου κύστεως, ο οποίος έχει προβλήματα όταν ο ασθενής νοσηλεύεται εκτός ΜΕΘ. Από την άλλη όπως είναι γνωστό, δεν είναι απαραίτητη η ύπαρξη ολιγουρίας, αφού υπάρχει ONB και χωρίς αυτή. Η εικόνα 1 δίνει σχηματικά τα στάδια της ταξινόμησης RIFLE (Εικ. 9).

Περιορισμοί-Προβλήματα Τα κριτήρια RIFLE για να εφαρμοστούν έχουν την ανάγκη ύπαρξης μιας βασικής τιμής κρεατινίνης



Εικόνα 9: Στάδια ταξινόμησης RIFLE σχηματικά

(πριν την τρέχουσα νοσηλεία και αν είναι δυνατό όσο γίνεται πιο κοντά σ' αυτή), κάτι που δεν είναι εύκολο να υπάρχει πάντοτε (θεωρείται ότι ακόμη και τιμές πριν από ένα έτος είναι ένα καλό σενάριο από την ανυπαρξία προηγούμενων τιμών).

Ένα άλλο πρόβλημα είναι η χρήση της κρεατινίνης του ορού σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΧΝΝ. Η χρήση της εξίσωσης MDRD σε άτομα με προϋπάρχουσα ΧΝΝ είναι προφανές ότι δεν αποδίδει σωστά δεδομένα (πέρα από το γεγονός ότι η εξίσωση αυτή βρέθηκε για να εφαρμοστεί σε ασθενείς με ONB). Σ' αυτούς το ποσοστό αύξησης της κρεατινίνης για να τεθεί η διάγνωση της ONB διαπιστώνεται καθυστερημένα, με αποτέλεσμα η ευαισθησία της κατηγοριοποίησης αυτής να μειώνεται. Βέβαια και η χρήση της κρεατινίνης του ορού για προσδιορισμό της νεφρικής λειτουργίας έχει αρκετούς περιορισμούς, όπως η παραγόμενη ημερησίως ποσότητά της που δεν είναι σταθερή, αλλά επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, μυική μάζα κ.ά), σχετίζεται με τη διαίτα (ένας χορτοφάγος αν αρχίσει να καταναλώνει ζωικά είδη μπορεί να αυξήσει την κρεατινίνη του χωρίς να έχει ONB), από την εκκρινόμενη ποσότητά της στα σωληνάρια (10-40%), κάτι που εσφαλμένα δείχνει μεγαλύτερη κάθαρση, φάρμακα που επηρεάζουν την έκκριση αυτή (τριμεθοπρίμη, σιμετιδίνη) και παράγοντες που παρεμβαίνουν στον προσδιορισμό της (ακετοξικό οξύ σε διαβητική κετοξέωση όταν προσδιορίζεται η κρεατινίνη με τη μέθοδο του πικρικού) και τέλος η κρεατινίνη του ορού είναι δείκτης

της νεφρικής λειτουργίας και όχι νεφρικής βλάβης.

Άλλο πρόβλημα είναι ο όγκος των ούρων. Αυτός μπορεί να αλλάξει εξαιτίας της χρήσης διουρητικών, κάτι που δεν αναφέρεται στα κριτήρια RIFLE ότι υπάρχει ως συνθήκη. Ακόμη πρόβλημα είναι το ότι η συλλογή των ούρων μπορεί να γίνει με ακρίβεια μόνο όταν υπάρχει κυστικός καθετήρας, κάτι που δεν είναι βέβαιο σε θαλάμους εκτός ΜΕΘ.

Επίσης, η αιτιολογία της ONB και η ανάγκη για αιμοκάθαρση δεν εξετάζονται στα κριτήρια RIFLE. Τέλος τα κριτήρια αυτά δεν αναφέρουν τίποτε σε σχέση με την εντόπιση της βλάβης της ONB (κυτταρικό ή άλλο επίπεδο), ενώ η χρήση των συμβατικών δεικτών της (κρεατινίνη ορού και αποβαλλόμενα ούρα) περιορίζει πολύ τη διάγνωση σε σύγκριση με τη χρήση των νεότερων δεικτών (NAGL-1, IL-18, KIM-1), οι οποίοι αυξάνουν νωρίς (1-3 ημέρες πριν την έναρξη αύξησης της κρεατινίνης του ορού), αυξάνοντας την ευαισθησία και την ειδικότητα για τη διάγνωση της.

Χρησιμότητα Τα κριτήρια RIFLE και η ταξινόμηση της ONB με αυτά έχουν μεγάλη σημασία για τη διάγνωση και την εκτίμηση της πρόγνωσης της νεφρικής νόσου, όπως και για την πρόβλεψη για θάνατο στην ομάδα αυτή ασθενών.

Ταξινόμηση ONB κατά AKIN

Η ταξινόμηση AKIN έγινε το 2005 στο Amsterdam, δημοσιεύθηκε τον Μάρτιο του 2007 στο Critical Care και προτείνει ορισμένες μικρές διαφοροποιήσεις στα κριτήρια RIFLE, με στόχο τη βελτίωση της ευαισθησίας τους. Οι τροποποιήσεις αυτές στηρίχτηκαν σε ενδείξεις ότι ακόμη και η μικρή αύξηση της κρεατινίνης του ορού σχετίζεται με φτωχή έκβαση. Ειδικότερα:

- διευρύνει την κατηγορία Risk για να περιλάβει μία κατηγορία αύξησης της κρεατινίνης του ορού τουλάχιστον κατά 0,3 mg/dl (ακόμη κι αν αυτή δεν φτάνει στο όριο του 50% της βασικής τιμής) μέσα σε ≤ 48 ώρες, που σημαίνει ότι απαιτούνται τουλάχιστον δύο τιμές κρεατινίνης ορού μέσα σε 48 ώρες (αυτή η προσθήκη αυξάνει την ευαισθησία του όρου, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΧΝΝ), χωρίς να απαιτείται αρχική τιμή κρεατινίνης ορού και
- κατηγοριοποιεί τους ασθενείς με F (Failure) αν έχουν την ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, άσχετα με την κρεατινίνη του ορού ή την αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων και φυσικά απαλείφει τις δύο εκβάσεις που υπήρχαν στα κριτήρια RIFLE.

Ταξινόμηση AKIN		
Στάδιο	Κριτήριο κρεατινίνης	Κριτήριο αποβαλλόμενων ούρων
1	Αύξηση της κρεατινίνης του ορού μέσα σε 48 ώρες $\geq 0,3$ mg/dl ή αύξηση κατά 1,5-2 φορές από τη βασική τιμή (αύξηση κατά ≥ 150 -199%)	$< 0,5$ ml/kgΣΒ για 6 ώρες
2	Αύξηση της κρεατινίνης του ορού μέσα σε 48 ώρες κατά πάνω από 2-3 φορές από τη βασική τιμή (αύξηση κατά ≥ 200 -299%)	$< 0,5$ ml/kgΣΒ για 12 ώρες
3	Αύξηση της κρεατινίνης του ορού μέσα σε 48 ώρες πάνω από 3 φορές από τη βασική τιμή ή αύξηση της κρεατινίνης > 4 mg/dl με οξεία αύξηση τουλάχιστον κατά 0,5 mg/dl ή ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση (αύξηση κατά ≥ 300 %)	$< 0,3$ ml/kgΣΒ για 24 ώρες ή ανουρία για 12 ώρες ή ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση

Εικόνα 10: Ταξινόμηση AKIN

Αφού τα κριτήρια AKIN αποτελούν βελτίωση των κριτηρίων RIFLE, είναι λογικό να έχουν και αυτά τους περιορισμούς και τα προβλήματα των τελευταίων. Αρχικά επισημαίνεται ότι τα κριτήρια AKIN δεν χρησιμοποιούν τον GFR, όπως και τις κατηγορίες έκβασης (Loss και ESRD) και οι ασθενείς που χρειάζονται εξωνεφρική κάθαρση ταξινομούνται απευθείας στο στάδιο 3. Επιπλέον όμως στα AKIN δεν επιτρέπεται να τίθεται η διάγνωση της ONB όταν η αύξηση της κρεατινίνης συνέβη σε διάστημα > 48 ωρών, όπου μάλιστα η βασική της τιμή δεν αντανακλά υποχρεωτικά την κατάσταση της νεφρικής προσβολής. Επίσης στο στάδιο 3 η έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης ποικίλλει από γιατρό σε γιατρό και από νοσοκομείο σε νοσοκομείο (έγκαιρη ή καθυστερημένη), δηλαδή δεν υπάρχει στην ταξινόμηση συγκεκριμένος ορισμός για το στάδιο στο οποίο επιβάλλεται η έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης.

Ταξινόμηση ONB κατά KDIGO

Τα κριτήρια αυτά εισήχθησαν το 2012. Συνδυάζουν τόσο τα κριτήρια RIFLE, όσο και εκείνα της ταξινόμησης AKIN. Λαμβάνουν υπόψη μεταβολές της κρεατινίνης του ορού μέσα σε 48 ώρες ή την πτώση του GFR μέσα σε 7 ημέρες. Επιπλέον με τα KDIGO ασθενείς < 18 ετών και όσοι έχουν $GFR < 35$ ml/min (ή κρεατινίνη ορού > 4 mg/dl) προστίθενται στο στάδιο 3 της κατάταξης AKIN. Στόχος τους ήταν η δημιουργία ομοιόμορφου ορισμού και ταξινόμησης της ONB.

Δηλαδή τα KDIGO για να διαγνωστεί το στάδιο 3 αφαίρεσαν από αυτό την αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά 0,5 mg/dl όταν αυτή

Κριτήρια και στάδια ONB σύμφωνα με τα KDIGO

Ορισμός ONB

Πρόκειται για ONB όταν ισχύει οποιοδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια:

Αύξηση της κρεατινίνης του ορού $\geq 0,3$ mg/dl μέσα σε 48 ώρες ή

Αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά πάνω από 1,5 φορές της βασικής τιμής (προϋπάρχουσας), η οποία ήταν γνωστή (και αυτό να αποδεικνύεται ότι συνέβη μέσα στις τελευταίες 7 ημέρες) ή

Όγκος ούρων $< 0,5$ ml/kgΣΒ/ώρα

Στάδια ONB σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια

Στάδιο	Κρεατινίνη ορού	Ποσότητα ούρων
1	1,5-1,9 φορές αύξηση από τη βασική τιμή ή αύξηση κατά $\geq 0,3$ mg/dl	0,5 ml/kgΣΒ για 6-12 ώρες
2	Αύξηση κατά 2,0-2,9 φορές της βασικής τιμής	$< 0,5$ ml/kgΣΒ για ≥ 12 ώρες
3	Αύξηση κατά 3 φορές της βασικής τιμής ή αύξηση της κρεατινίνης του ορού ≥ 4 mg/dl ή έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης	< 3 ml/kgΣΒ για ≥ 24 ώρες ή ανουρία για ≥ 12 ώρες

Εικόνα 11: Ταξινόμηση KDIGO

είχε τιμή > 4 mg/dl. Τα κριτήρια που συστήνει η ταξινόμηση AKIN μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά από επαρκή ενυδάτωση και αποκλεισμό της αποφρακτικής ουροπάθειας, κάτι που δεν χρησιμοποιείται στα κριτήρια των KDIGO. Τα κριτήρια KDIGO τελικά αναγνωρίζουν περισσότερες περιπτώσεις ONB σε σύγκριση με τα κριτήρια RIFLE και AKIN.

Διαφορές κριτηρίων ταξινόμησης RIFLE, AKIN και KDIGO

Η σύγκριση των κριτηρίων RIFLE και AKIN δεν δείχνει κάποια υπεροχή του ενός ή του άλλου τρόπου ταξινόμησης της ONB (όλα αποτελούν καλούς δείκτες εκτίμησης της συχνότητας και της θνητότητας των ασθενών με ONB στη ΜΕΘ), αν και τα AKIN έχουν το πλεονέκτημα να περιλαμβάνουν περισσότερους ασθενείς με μικρή μεταβολή της κρεατινίνης του ορού.

KDIGO Τα κριτήρια KDIGO έχει αναφερθεί ότι είναι πιο ευαίσθητα από τα RIFLE και AKIN σε βαριά πάσχοντες (ΜΕΘ). Δεν χρησιμοποιούν τον GFR, αλλά βάζουν μία αύξηση της κρεατινίνης του ορού μικρή, σύμφωνα με τη βασική τιμή της κρεατινίνης του ορού ($\geq 0,3$ mg με 48 ώρες) ή μία σχετική ($\geq 1,5$ φορές της αρχικής τιμής μέσα σε 7 ημέρες). Με τον τρόπο αυτό προστίθεται μία νέα ομάδα ασθενών, αυτών με οξεία επί χρόνιας νεφρική βλάβη.

AKIN Η γνώση της ανακρίβειας που υπάρχει στον προσδιορισμό του GFR οδήγησε στην αφαίρεση από τα κριτήρια AKIN του προσδιορισμού της και κράτησε μόνο την αύξηση της κρεατινίνης του ορού και την ποσότητα των ούρων. Τα κριτήρια AKIN επίσης δεν χρειάζονται βασική τιμή κρεατινίνης ορού, αλλά έχουν την ανάγκη τουλάχιστον δύο προσδιορισμών της μέσα σε 48 ώρες. Τέλος τα κριτήρια AKIN για να εφαρμοστούν απαιτούν να έχει αποκλειστεί η υπογκαιμία και η απόφραξη των ουροφόρων οδών πριν γίνει η διάγνωση της ONB.

Συμπέρασμα Η βαρύτητα της ONB προσδιορίζεται από το μέγεθος αύξησης της κρεατινίνης του ορού και τη μείωση του όγκου των ούρων. Ασθενείς με ολιγουρία και αζωθαιμία και εκείνοι με επίμονη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν χειρότερη πρόγνωση και έκβαση. Τέλος, η διάρκεια της ONB είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της μακροχρόνιας έκβασης, ανεξάρτητα από την βαρύτητα.

Βιβλιογραφία

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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: R204-212.
- KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. Kidney Int 2012; Suppl 2(1): 1-138.
- Kellum JA, Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit Care 2013; 17: 204.
- Kellum JA. Diagnostic criteria for acute kidney injury: Present and future. Crit Care Clin 2015; 31(4): 621-632.
- Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva 2013; 25(4): 290-296.
- Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury.

ry: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J* 2013; 6: 8-14.

- Luo X, Jiang L, Du B, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18: R144.
- McCaffry J, Dhakal AK, Milford DV, Webb NJ, Lennon R. Recent development in the detection and management of acute kidney injury. *Arch Dis Child* 2017; 102: 91-96.
- Metha RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcome in acute kidney injury. *Critical Care* 2007; 11(2): R31.
- Schier RW. Fluid administration in critically in patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 733-739.
- Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari MM, et al. AKI in hospitalized children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:ccc-ccc, 2015. doi: 10.2215/CJN.01900214.
- Xiong J, Tang X, Hu Z, Nie L, Wang Y, Zhao J. The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis. *Nature Scientific Reports* 5:17917 | DOI: 10.1038/srep17917.

6.3. Οξεία εξωνεφρική κάθαρση σε ONB-Πρώιμη ή καθυστερημένη έναρξη;

Πότε πρέπει να αρχίζει η κάθαρση Ενδείξεις για έναρξη οξείας αιμοκάθαρσης σε ONB αποτελούν η υπερογκαιμία λ.χ. το οξύ πνευμονικό οίδημα ή το ιδιαίτερα θετικό ισοζύγιο H_2O , η υπερκαλιαιμία, η μεταβολική οξέωση ($pH < 7,1$), τα ουραιμικά συμπτώματα που ανθίστανται στη θεραπεία (επίμονη ναυτία και έμετοι, περικαρδίτιδα, νευροπάθεια ή ανεξήγητη έκπτωση της διανοητικής κατάστασης), αλλά και οι οξείες δηλητηριάσεις (Εικ. 12).

Σημειώνεται ότι δεν υπάρχουν ενιαία αποδεκτά επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, GFR, K^+ , οξέωσης, υπερυδάτωσης για έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης. Ειδικά όμως η υπερογκαιμία θεωρείται επικίνδυνη όταν ανθίσταται στη συμβατική αγωγή με διουρητικά, αλλά και η υπερκαλιαιμία όταν συνοδεύεται από ΗΚΓ/κές διαταραχές και ειδικά όταν αυτό αυξάνει απότομα.

Η εξωνεφρική κάθαρση επίσης πρέπει να εφαρμόζεται όταν:

- αναμένονται γεγονότα, τα οποία υπάρχει επιθυμία να αποκατασταθούν, όπως η υπερκαλιαιμία, η οξέωση κ.ά,
- αναμένονται ουραιμικές επιπλοκές (περικαρδίτιδα, εγκεφαλοπάθεια),
- αναμένεται ταχεία αύξηση της ουρίας και κρεατινίνης,
- αναμένεται να ακολουθήσει χειρουργική επέμβαση και
- προγραμματίζεται ακτινολογικός έλεγχος με σκιαγραφικά μέσα.

Ολιγουρία	<200 ml/12ωρο
Ανουρία	0-50 ml/12ωρο
Ουραιμία	Ουρία >75 mg/dl
Ουραιμικές επιπλοκές	Εγκεφαλοπάθεια, περικαρδίτιδα, μυοπάθεια
Υπερογκαιμία	Όταν δεν απαντά στα διουρητικά
Υπερκαλιαιμία	>6,5 mEq/L ή σε ταχεία αύξηση των επιπέδων του
Υπερ- ή υπο-νατρίαμία	>160 ή <110 mEq/L
Υπερπυρεξία	>40 °C
Υπερδοσολογία τοξίνης	Λίθιο, αιθυλενογλυκόλη κ.ά

Εικόνα 12: Ενδείξεις έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης. Όταν περισσότερα από ένα από τα παραπάνω κριτήρια υπάρχουν, τότε η ένδειξη έναρξης κάθαρσης είναι ακόμη πιο επιτακτική

Οι γιατροί λοιπόν δυσκολεύονται να εκτιμήσουν την πιθανότητα που υπάρχει να βελτιωθεί η νεφρική λειτουργία ασθενούς με ONB, με αποτέλεσμα πολλές φορές να αποφασίζουν την έναρξη της κάθαρσης, ενώ θα μπορούσαν περιμένοντας να δουν τον ασθενή να ανακάμψει, χωρίς να αρχίσει κάθαρση. Μία δοκιμασία με φουροσεμίδα, χωρίς μεταβολή του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου ίσως θα μπορούσε να βοηθήσει σε τέτοιες περιπτώσεις.

Η απόφαση για το πότε θα αρχίσει η εξωνεφρική κάθαρση δεν είναι απλώς «ρητορική», αλλά μπορεί να έχει επιπτώσεις στα αποτελέσματα. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι η πρόωρη έναρξη κάθαρσης μπορεί να μη σχετίζεται με όφελος, όπως και ότι η αποφυγή της ή η καθυστέρηση εφαρμογής της, μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερη θνητότητα και παράταση της νοσηλείας στο νοσοκομείο ή στη ΜΕΘ. Φυσικά, οι όροι «πρώιμη» και «καθυστερημένη» είναι υποκειμενικοί και δεν υπάρχει ορισμός αναφοράς.

Θεωρείται λοιπόν ότι η πρώιμη έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, ανεξάρτητα από την παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι επωφελής (λ.χ. τροποποιώντας τις συγκεντρώσεις φλεγμονωδών μεσολαβητών στο πλάσμα). Αρχίζοντας καθυστερημένα την εξωνεφρική κάθαρση σε ONB, περιμένοντας να εμφανιστεί κάποια επικίνδυνη για τη ζωή επιπλοκή (υπερκαλιαιμία, πνευμονικό οίδημα κ.ά), υπάρχει η πιθανότητα εκείνη τη χρονική στιγμή αυτή να είναι μη αναστρέψιμη. Είναι ενδιαφέρον ακόμη ότι η υπερυδάτωση μπορεί να είναι ένας σημαντικός και καθοριστικός παράγοντας για την επιβίωση βαριά πασχόντων ασθενών με ONB. Αυτό είναι πιθανό να οδηγήσει σε πρώιμη έναρξη υπερδιήθησης και η παρέμβαση αυτή μπορεί να είναι καθοριστική για την τελική έκβαση της ONB και του ασθενούς. Διότι η καθυστέρηση έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης, αναμένοντας κάποια επικίνδυνη για τη ζωή επιπλοκή περικλείει και κινδύνους για τη ζωή.

Και αντίθετα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η πρώιμη έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης φέρνει το αίμα σε επαφή με τα βιο-ασύμβατα υλικά του εξωσωματικού κυκλώματος (με τις αντίστοιχες συνέπειες), ενώ τα επεισόδια υπότασης που υπάρχουν στην αιμοκάθαρση, συμβάλλουν ώστε να καθυστερεί η ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας από την ONB. Η πρώιμη έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης, ενέχει και άλλους επιπρόσθετους κινδύνους και επιπλοκές, που απορρέουν από την αγγειακή προσπέλαση που θα δημιουργηθεί και την συνολική διαδικασία της εξωνεφρικής κάθαρσης, χωρίς να υπάρχει η βεβαιότητα ικανοποιητικής ωφέλειας από την εφαρμογή της.

Οι τελευταίες μελέτες που έγιναν σχετικά με το θέμα (ELAIN και AKIKI) έδειξαν ότι η έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης σε μέτριο στάδιο ONB (KDIGO 2, δηλαδή σε αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά

2-2,9 φορές από την βασική της τιμή, μαζί με ποσότητα ούρων $<0,5$ ml/kgΣΒ/ώρα για >12 ώρες) βελτιώνει την έκβαση των ασθενών, ενώ η έναρξη σε επόμενο στάδιο, δηλαδή KDIGO 3 (αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά >3 φορές από την βασική της τιμή μαζί με $<0,3$ ml/kgΣΒ ούρων/ώρα για >24 ώρες) και KDIGO 3 μαζί με κλινικές ενδείξεις, μπορεί να σημαίνει μεγάλη καθυστέρηση αντιμετώπισης της ONB.

Πρόσφατες μελέτες έχουν εκτιμήσει τη σχέση μεταξύ του χρόνου έναρξης της συνεχούς μεθόδου κάθαρσης και της έκβασης. Σε μία αναδρομική μελέτη μιας μονάδας τραύματος, οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως «πρώιμα» ή «καθυστερημένα» αντιμετωπισθέντες με βάση την ουρία πριν από την έναρξη της μεθόδου (πάνω ή κάτω από 130 mg/dl). Η επιβίωση ήταν 39% στους «πρώιμα» σε σύγκριση με 20% στους «καθυστερημένα» αντιμετωπισθέντες. Δύο αναλύσεις ασθενών με ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση έδειξαν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σ' εκείνους όπου η ΣΦΦΑ άρχισε όταν ο όγκος των ούρων ήταν <100 ml/8ωρο μετά την επέμβαση, παρά τη χορήγηση διουρητικών, σε σύγκριση μ' εκείνους στους οποίους η θεραπεία άρχισε καθυστερημένα, δηλαδή όταν υπήρχαν θετικά αντικειμενικά και εργαστηριακά κριτήρια (αύξηση κρεατινίνης ορού, ουρίας και K^+). Τέλος και η μελέτη PICARD έδειξε ότι η έγκαιρη έναρξη κάθαρσης σχετίζεται θετικά με την επιβίωση σε ασθενείς με ONB.

Βιβλιογραφία

- Komaru Y, Doi K. Early or delayed initiation of renal replacement therapy for critically ill patients-do we know the right time? J Thorac Dis 2016; 8(9): E1006-E1009.
- Palevsky PM. Renal replacement therapy in acute kidney injury. Adv Chron Kidney Dis 2013; 20(1): 76-84.
- Ronco C, Ricci Z, De Backer D, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. Crit Care 2015; 19: 146-157.
- Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2013; 39: 987-997.
- Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(7): 2082-2086.

6.4. Οξεία εξωνεφρική κάθαρση σε ONB-Μορφή, δόση, μέθοδος και διακοπή κάθαρσης

Εκτός από τον χρόνο έναρξης της εξωνεφρικής κάθαρσης παράμετροι που πρέπει να προσδιορίζονται σε ασθενή με ONB κατά την έναρξή της είναι:

- η μέθοδος,
- μορφή κάθαρσης και
- η δόση της.

Μέθοδος κάθαρσης Για την επιλογή της μεθόδου κάθαρσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι, ανεξάρτητα από τα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης του ασθενούς. Οι συνεχείς μέθοδοι συστήνονται για ασθενείς οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή χαρακτηρίζονται από καταστάσεις με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί μία επιλογή, αλλά χρησιμοποιείται σπάνια σε ενήλικες στις ανεπτυγμένες χώρες. Παγκόσμια οι συνεχείς μέθοδοι εφαρμόζονται σε ασθενείς με ONB σε ποσοστό 80%, οι διαλείπουσες σε ποσοστό 16,9% και η περιτοναϊκή κάθαρση και οι υβριδικές σε ποσοστό 3,2%. Προφανώς λόγω της καλύτερης ρύθμισης του ισοζυγίου του H_2O , των ηλεκτρολυτών, της οξεοβασικής ισορροπίας και της αιμοδυναμικής σταθερότητας στις ΜΕΘ προτιμώνται οι συνεχείς μέθοδοι. Ωστόσο, γενικά σε ONB εφαρμόζεται η μέθοδος που μπορεί να εφαρμοστεί (αιμοκάθαρση, αιμοδιήθηση, αιμοδιαδιήθηση ή περιτοναϊκή κάθαρση), για την οποία υπάρχει υποδομή και είναι γνώριμη σ' αυτούς που θα την εφαρμόσουν.

Ως προς την αποτελεσματικότητα, πολλές αναδρομικές και προοπτικές μελέτες συνέκριναν τις συνεχείς μεθόδους και τις διαλείπουσες. Σε μία αναδρομική μελέτη 349 ασθενών, η θνητότητα ήταν μικρότερη με τις συνεχείς μεθόδους έναντι των διαλειπουσών (κλασική αιμοκάθαρση) (68% έναντι 41%), διαφορά η οποία στην πολυπαραγοντική ανάλυση δεν διατηρήθηκε. Επίσης μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, συνέκρινε την διαλείπουσα αιμοκάθαρση με την συνεχή αιμοδιαδιήθηση σε ΜΕΘ, χωρίς να βρεθεί διαφορά στη θνητότητα των ασθενών. Τέλος σε μία μετα-ανάλυση 1.635 ασθενών από 9 τυχαιοποιημένες μελέτες, διαπιστώθηκε ότι οι συνεχείς μέθοδοι δεν παρείχαν κάποιο πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι της κλασικής αιμοκάθαρσης.

Μορφή κάθαρσης Οι μορφές κάθαρσης που μπορούν να εφαρμοστούν περιλαμβάνουν την κλασική αιμοκάθαρση, τις συνεχείς μεθόδους (ΣΦΦΑ, συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση-κάθαρση-ΣΦ-

ΦΑΚ) και τις υβριδικές, όπως η SLED.

Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα των διακεκομμένων τεχνικών (κλασική αιμοκάθαρση, αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση) είναι η δυνατότητα ταχείας διόρθωσης της κατάστασης του όγκου και των ηλεκτρολυτών, το χαμηλό κόστος και η μικρή ανάγκη για εξειδικευμένους νοσηλευτές. Τα μειονεκτήματα είναι ο μικρότερος έλεγχος του ισοζυγίου των διαλυμένων μορίων και ηλεκτρολυτών, οι διακυμάνσεις της ενδοκρανιακής πίεσης, εξαιτίας της μετακίνησης υγρών, λόγω της γρήγορης μετακίνησης διαλυμένων μορίων και η αιμοδυναμική αστάθεια. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις εγκεφαλικού οιδήματος ή οξείας ηπατικής ανεπάρκειας. Επίσης οι διαλείπουσες μορφές κάθαρσης για να είναι αποτελεσματικές έχουν την ανάγκη μεγαλύτερων ροών αίματος από τις συνεχείς.

Αντίστοιχα τα θεωρητικά πλεονεκτήματα των συνεχών μεθόδων είναι ότι επιτρέπουν τον συνεχή και αυστηρά ρυθμιζόμενο έλεγχο του εσωτερικού περιβάλλοντος (υγρά και ηλεκτρολύτες), ακόμη και στον βαριά πάσχοντα, αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή. Πολλές από τις επιπλοκές των συνεχών μεθόδων έχουν βελτιωθεί με την εφαρμογή των φλεβο-φλεβικών τεχνικών, σε σχέση με τις αρτηριοφλεβικές. Είναι πιο περίπλοκες από τις κλασικές μεθόδους και πιο ακριβές. Η πήξη του φίλτρου που συμβαίνει συχνά έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας, την απώλεια αίματος και τη μείωση της αποδιόσμης δόσης κάθαρσης.

Μία νέα υβριδική τεχνική, η SLED (sustained low efficiency dialysis-παρατεταμένη κάθαρση χαμηλής απόδοσης), στην οποία εφαρμόζεται διαλείπουσα αιμοκάθαρση το βράδυ, με μειωμένη παροχή αίματος και διαλύματος, διαπιστώθηκε ότι ήταν πολύ καλή εναλλακτική λύση, έναντι των παραδοσιακών μορφών κάθαρσης (κλασική αιμοκάθαρση) για τους βαριά πάσχοντες ασθενείς, στους οποίους η κλασική αιμοκάθαρση δεν ήταν εφικτό να εφαρμοστεί, εξαιτίας της υπότασης που υπήρχε. Έχει ίδια αιμοδυναμική σταθερότητα ο ασθενής με τη μέθοδο αυτή, όπως και με την ΣΦΦΑ και παρόμοια θνητότητα και σχετίζεται με ταχύτερη κινητοποίησή του (που σημαίνει ταχύτερη έξοδο από τη ΜΕΘ). Ωστόσο πρόβλημα με τη SLED είναι η πιθανή δυσκολία βελτιστοποίησης των δόσεων των χορηγούμενων αντιβιοτικών.

Δόση κάθαρσης Η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι μία σύνθετη παρέμβαση και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της μπορεί να είναι δύσκολη. Η πιο ρεαλιστική μέθοδος αξιολόγησης είναι η εκτίμηση της κάθαρσης μιας ουσίας, όπως λ.χ. της ουρίας, αν και κάτι τέτοιο έχει προβλήματα. Λ.χ. η δόση κάθαρσης που είναι

απαραίτητη σ' έναν ασθενή για τη διόρθωση της επικίνδυνης υπερκαλιαιμίας, θα είναι σημαντικά διαφορετική από εκείνη που απαιτείται για την διαχείριση της υπερογκαιμίας ασθενούς με αιμοδυναμική αστάθεια και πρέπει να προσαρμόζεται στην κλινική του κατάσταση. Κλασικά από τους περισσότερους θεωρείται ικανοποιητική μία δόση κάθαρσης 35 ml/kgΣΒ/ώρα (40 ml/min σε άτομο βάρους 70 kg), με τάση αύξησής της σε σήψη. Ωστόσο δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες για τη θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε ONB, έδειξαν ότι η αυξημένη κάθαρση δεν συσχετίστηκε με βελτίωση του ασθενή. Κατά συνέπεια, η συνιστώμενη «κανονική δόση» είναι τώρα γύρω στα 20-30 ml/kgΣΒ/ώρα για τις συνεχείς μεθόδους. Βέβαια αυτή η παρατήρηση δεν σημαίνει ότι ορισμένοι ασθενείς δεν μπορούν να επωφεληθούν από μεγαλύτερες δόσεις κάθαρσης, όταν συνυπάρχει υπερκαταβολισμός ή σηψαιμία.

Έχουν γίνει πολυάριθμες μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της χορηγούμενης δόσης στην έκβαση ασθενών της ΜΕΘ και της νεφρικής λειτουργίας. Τρεις πιο πρόσφατες από αυτές έδειξαν ότι η αυξημένη δόση κάθαρσης σχετίζεται με μείωση της θνητότητας και βελτίωση της αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, η RANAL το 2009 δεν έδειξε σημαντική διαφορά, ούτε στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, ούτε στη θνητότητα μεταξύ των ομάδων υψηλών και χαμηλών δόσεων κάθαρσης που έλαβαν. Βέβαια μάλλον είναι απίθανο να μην υπάρχει δοσο-εξαρτώμενη διαφορά στο αποτέλεσμα. Είναι πολύ πιθανό να μην εξετάζονται οι σωστές μεταβλητές και ότι ο χρόνος έναρξης της μεθόδου, το είδος της και άλλα θέματα πρέπει να παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση του ασθενούς και της νεφρικής λειτουργίας.

Χρόνος διακοπής θεραπείας Υπάρχει ακόμη μεγαλύτερη έλλειψη δεδομένων για το πότε πρέπει να διακόπτεται η εξωνεφρική κάθαρση, κυρίως στη ΜΕΘ. Η τρέχουσα πρακτική στηρίζεται στη μέτρηση του όγκου των ούρων και στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού, διατηρώντας σταθερή τη δόση κάθαρσης (με τη χρήση της κάθαρσης της ενδογενούς κρεατινίνης, όπως αυτή υπολογίζεται από τη συλλογή των ούρων 24ώρου, η οποία πρέπει να είναι 15-20 ml/min για να διακοπεί με ασφάλεια η μέθοδος).

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης επιτυχούς διακοπής της εξωνεφρικής κάθαρσης είναι η παραγόμενη ποσότητα ούρων (αν αυτά είναι >440 ml/24ωρο, είναι ικανός λόγος διακοπής της, παρότι αυτός μπορεί να επηρεαστεί από τη χρήση διουρητικών). Σημειώνεται ότι η φουροσεμίδα μπορεί να αυξήσει την αποβαλλόμενη ποσότητα υγρών και Na⁺, όμως δεν επηρεάζει τη διάρκεια της ONB.

Βιβλιογραφία

- Akcay A, Turkmen K, Lee D, Edelstein CL. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 129-140.
- Bellomo R, Ronco C, Mehta RL. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 49. doi: 10.1186/s13613-017-0260-y.
- Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO, Ronco C, Cruz DN. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1649-1660.
- Korashy FM, Coca SG. Can we predict recovery from severe acute kidney injury with biomarkers? *Semin Dial* 2014; 27: 236-239.
- Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013; 382: 170-179.
- Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46: 361-380.
- Ronco C, Ricci Z, De Backer D, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Critical Care* 2015; 19: 146-157.
- Palevsky PM. Renal replacement therapy in acute kidney injury. *Adv Chr Kidney Dis* 2013; 20(1): 76-84.
- Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 987-997.
- Varrrier M, Fisher R, Ostermann M. Acute kidney injury. An update. *EMJ Nephrol* 2015; 3(1): 75-82.
- Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1007-1014.
- Zhang L, Yang J, Eastwood GM, Zhu G, Tanaka A, Bellomo R. Extended daily dialysis versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 322-330.

6.5. Αντιμετώπιση ONB με εξωνεφρική κάθαρση-Αγγειακή προσπέλαση, φίλτρο, διάλυμα κάθαρσης

Οι οδηγίες για την οξεία κάθαρση πρέπει να περιλαμβάνουν:

- σωστή απόφαση για το είδος της κάθαρσης που θα εφαρμοστεί,
- την αγγειακή προσπέλαση,
- τον τύπο του φίλτρου,
- τη ροή του αίματος,
- το ρυθμό υπερδιήθησης,
- τον τύπου του υγρού υποκατάστασης (όταν εφαρμοστεί αιμοδιήθηση),
- την αντιπηκτική αγωγή,
- τη δόση της κάθαρσης και
- τις δόσεις των φαρμάκων.

Πως πρέπει να αντιμετωπίζεται ο ασθενής με ONB;

- πρέπει να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται οι επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές,
- να διαπιστώνονται και να αντιμετωπίζονται οι αναστρέψιμες αιτίες ONB (προνεφρική αζωθαιμία, μετανεφρική ONB),
- να αναγνωρίζονται αιτίες ONB που απαιτούν πρόσθετες θεραπείες (ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, αγγειίτιδα),
- να διακόπτονται τα πιθανά νεφροτοξικά φάρμακα και να προσαρμόζονται οι δόσεις αυτών που απομακρύνονται ή μεταβολίζονται στους νεφρούς,
- να γίνεται διαφορική διάγνωση της ONB από την οξεία επί χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και
- να λαμβάνεται απόφαση για την ανάγκη και το χρόνο έναρξης της εξωνεφρικής κάθαρσης και να δίδονται οδηγίες γι' αυτή την απόφαση.

Πως γίνεται η προετοιμασία για έναρξη κάθαρσης;

- ελέγχεται ο ασθενής για ηπατίτιδα Β, C και HIV,

- εξετάζεται η πηκτική του κατάσταση και αποφασίζεται τι θα χρησιμοποιηθεί ως αντιπηκτικό (αν απαιτείται η χρήση του),
- τοποθετείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας αιμοκάθαρσης (αν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας ή αν δεν μπορεί ο ασθενής να τεθεί σε θέση Trendelenburg, πρέπει να επιλέγεται η μηριαία φλέβα),
- επιλέγεται το μοντέλο εξωνεφρικής κάθαρσης που θα εφαρμοστεί,
- μειώνεται η ροή του αίματος και του διαλύματος, όπως και η διάρκεια της κάθαρσης σε ασθενείς με βαριά ουραιμία. Αν η ουρία του ορού είναι >125 mg/dl η διάρκεια της συνεδρίας να είναι <2 ώρες και η ροή του αίματος 150 ml/min, ενώ το φίλτρο πρέπει να είναι μικρής επιφάνειας για τις πρώτες 3-4 συνεδρίες,
- επιλέγεται ο τρόπος ηπαρινισμού ανάλογα με τους χρόνους πήξης ή ροής και την πηκτικότητα γενικά του ασθενούς και
- χορηγείται φαιनुτοϊνη στους διεγερτικούς ασθενείς.

Προετοιμασία ασθενούς για κάθαρση

Αγγειακή προσπέλαση Αν η αγγειακή προσπέλαση θα χρειαστεί για πάνω από 1-2 εβδομάδες, πρέπει να τοποθετείται μόνιμος καθετήρας διπλού αυλού. Εξαιτίας του μεγαλύτερου κινδύνου για λοιμώξεις, ο μηριαίος καθετήρας δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για πάνω από 5-7 ημέρες.

Η χρήση της μηριαίας φλέβας είναι ασφαλέστερη από τη σφαγίτιδα και την υποκλείδια, σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση. Τεχνικά η μηριαία είναι ευκολότερη στην παρακέντηση και την τοποθέτηση του καθετήρα, ειδικά όταν δεν μπορεί ο ασθενής να τοποθετηθεί σε θέση Trendelenburg (λ.χ. σε ύπαρξη πνευμονικού οιδήματος). Η υποκλείδια δεν πρέπει να επιλέγεται σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, σε σύγκριση με άλλες προσπελάσεις (κινήσεις θώρακα κατά την τοποθέτηση).

Η κορυφή του καθετήρα πρέπει να βρίσκεται στην κάτω κοίλη φλέβα (στη μηριαία τοποθέτηση) ή στο κατώτερο μέρος της άνω κοίλης φλέβας αν πρόκειται για την υποκλείδια και τη σφαγίτιδα. Σημειώνεται ότι ο ενδοθωρακικός καθετήρας έχει μικρότερη επανακυκλοφορία.

Φίλτρο Τα συνθετικά φίλτρα είναι καλύτερα ανεκτά και περισσό-

τερο βιοσυμβατά, σε σχέση με εκείνα από κυτταρίνη. Υπάρχει κίνδυνος αναφυλακτικής αντίδρασης αν ο ασθενής λάμβανε α-MEA κατά την κάθαρση με μεμβράνη ακρυλονιτρίλης (AN69).

Διάλυμα κάθαρσης Αυτό εξαρτάται από τις βιοχημικές εξετάσεις του ασθενούς. Το Na^+ του διαλύματος πρέπει να μην είναι κατά 15 mEq/L πάνω από εκείνο του ασθενούς (το υψηλό Na^+ διευκολύνει την επαναπλήρωση των αγγείων κατά την αφυδάτωση και εμποδίζει την εμφάνιση υπότασης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας). Τα HCO_3^- και το K^+ δεν πρέπει να διορθώνονται γρήγορα (διότι κάτι τέτοιο σχετίζεται με καρδιακές αρρυθμίες). Όταν συνυπάρχει μεταβολική οξέωση, το K^+ του ορού πρέπει να παρακολουθείται συχνά κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, επειδή η ενδοκυττάρια μετακίνησή του που ακολουθεί τη διόρθωση της οξέωσης, μπορεί να οδηγήσει σε απότομη μείωση των επιπέδων του. Σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος ή σοβαρό σηπτικό shock, η χρήση γαλακτικών επιδεινώνει την υπεργαλακταιμία, λόγω διαταραχής του μεταβολισμού τους. Η θερμοκρασία του διαλύματος πρέπει να είναι 36-36,5 °C για την αποφυγή των υποτασικών επεισοδίων.

Παρακολούθηση ασθενούς με ONB υπό κάθαρση

- πρέπει να αποφεύγονται τα υποτασικά επεισόδια κατά τη συνεδρία, διότι αυτά περιορίζουν την ευκαιρία ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας,
- πρέπει να αποφεύγονται τα νεφροτοξικά φάρμακα (λ.χ. αμινογλυκοσίδες), τα σκιαγραφικά μέσα κ.ά,
- ο κίνδυνος των οξέων επιπλοκών κατά την αιμοκάθαρση σε ασθενείς με ONB είναι μεγαλύτερος λόγω της συνυπάρχουσας συν-νοσηρότητας (αιμορραγίες, αρρυθμίες, λοιμώξεις),
- η υποθερμία εξαιτίας του εξωσωματικού κυκλώματος μπορεί να συγκαλύπτει την παρουσία πυρετού,
- η συχνή πήξη του φίλτρου μειώνει την παρεχόμενη κάθαρση και συμβάλλει στην απώλεια αίματος,
- η κινητική των φαρμάκων που μεταβολίζονται στο νεφρό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη, διγοξίνη) και
- είναι σημαντική η απώλεια αμινοξέων κατά την αιμοκάθαρση και τις συνεχείς μεθόδους κάθαρσης (ΣΦΦΑ) και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Βιβλιογραφία

- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380: 756-766.
- Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 2004; 19: 17-20.
- Gillum DM, Dixon BS, Yanover MJ, et al. The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 1986; 25: 249-255.
- Iyem H, Tavli M, Akcicek F, Buket S. Importance of early dialysis for acute renal failure after an open-heart surgery. *Hemodial Int* 2009; 13: 55-61.
- Mehta RL. Indications for dialysis in the ICU: renal replacement vs. renal support. *Blood Purif* 2001; 19(2): 227-232.
- Palevsky PM. Renal replacement therapy in AKI. *Adv Chr Kidney Dis* 2013; 20(1): 76-84.
- Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: A guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2012; 86: 631-639.
- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multi-center observational study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2576-2582.
- 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; 42: 868-877.

6.6. Αντιπηκτική αγωγή στις συνεχείς μεθόδους ασθενών με ONB

Σε ασθενείς με μικρό κίνδυνο αιμορραγίας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν όσο αφορά την αντιπηξία οι οδηγίες της χρόνιας αιμοκάθαρσης. Γενικά αυτές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε βαριά πάσχοντες ασθενείς με ONB, οι οποίοι έχουν αιμορραγική διάθεση.

Μπορεί να γίνει συστηματικός ηπαρινισμός με κλασική ηπαρίνη, με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, με ηπαρινοειδή ή και άλλους αναστολείς της θρομβίνης, όπως λεπιρουδίνη κ.ά. Ο περιοχικός ηπαρινισμός με τη χρήση κιτρικού στις συνεχείς θεραπείες, παρά την εμφανή πολυπλοκότητα της χρήσης και τις πιθανές μεταβολικές του παρενέργειες μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί (πλεονεκτεί σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας).

Φυσιολογικά ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT) κυμαίνεται από 60-90 sec. Σε οξεία αιμοκάθαρση (όπως και σε χρόνια) χορηγείται μία ενδοφλέβια αρχική δόση ηπαρίνης και ακολουθούν μικρότερες δόσεις ανά ώρα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της συνεδρίας. Ο συνήθης στόχος στη χρόνια αιμοκάθαρση είναι η διατήρηση του ACT περίπου σε τιμές 3πλάσιες του φυσιολογικού. Στην οξεία αιμοκάθαρση, όπου ο ασθενής μπορεί να έχει αιμορραγική διάθεση, η δοσολογία της ηπαρίνης ρυθμίζεται, έτσι ώστε ο ACT να κυμαίνεται από 150-180 sec.

Η αρχική δόση ηπαρίνης, συνήθως είναι περίπου 25-50 IU/kgΣΒ και δίδεται, διαμέσου του φλεβικού σκέλους του καθετήρα ή διαμέσου της τελευταίας βελόνης που τοποθετείται, εάν αυτός τύχει να έχει μόσχευμα ή φίστουλα. Αυτό το τελευταίο γίνεται για να αποτραπεί οποιαδήποτε διαφυγή αίματος ή για την αποφυγή δημιουργίας αιματώματος, αν προκύψει οποιαδήποτε δυσκολία με την εισαγωγή της βελόνης. Έτσι ο ασθενής πριν ακόμη συνδεθεί με το φίλτρο, είναι ηπαρινισμένος.

Συνεχής χορήγηση ηπαρίνης Μία δόση ηπαρίνης χορηγείται αρχικά, όπως ήδη αναφέρθηκε (δόση φόρτισης). Στη συνέχεια η ηπαρίνη χορηγείται στο εξωσωματικό σύστημα με σταθερό ρυθμό με αντλία έγχυσης (συνήθως σε δόση 1.000-2.000 μονάδες/ώρα). Η πηκτικότητα εκτιμάται κατά διαστήματα (PPT ή ACT) ή γίνονται ξεπλύματα με NaCl 0,9% και παρακολούθηση του κατά πόσο καθαρίζει το φίλτρο (οπότε ρυθμίζεται ανάλογα και η δόση της ηπαρίνης). Η χορήγηση ηπαρίνης διακόπτεται 30-60 min πριν από το τέλος της συνεδρίας, ώστε να επιτρέπεται η επαναφορά του χρόνου στο φυσιολογικό, ειδικά στους ασθενείς από τους οποίους οι βελόνες πρέπει να αφαιρεθούν αμέσως μετά τη συνεδρία.

Περιοχικός ηπαρινισμός Στον περιοχικό ηπαρινισμό χορηγείται

ένα αντιπηκτικό συνεχώς στην αρτηριακή γραμμή του κυκλώματος και εξουδετερώνεται από τη χορήγηση ενός αντιόδοτου στη φλεβική γραμμή (πριν το αίμα επιστρέψει στον ασθενή).

Στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκε ηπαρίνη και ως αντίδοτο η θειική πρωταμίνη, μία χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη που προέρχεται από σπέρμα σολομού. Η πρωταμίνη δεσμεύει την ηπαρίνη και έτσι εξουδετερώνει την επίδρασή της στο σύστημα πήξης και μάλιστα πριν αυτή εισέλθει στην κυκλοφορία του ασθενούς. Ωστόσο, εξαιτίας αρκετών δυσκολιών (ακριβής εξίσωση των δόσεων ηπαρίνης-πρωταμίνης, τάση αναπήδησης της αντιπηκτικής δράσης αρκετές ώρες μετά την συνεδρία και αναφυλακτικές αντιδράσεις στην πρωταμίνη), σπάνια χρησιμοποιείται σήμερα η μέθοδος αυτή.

Εναλλακτικά στον περιφερικό ηπαρινισμό μπορεί να χρησιμοποιηθεί κιτρικό νάτριο. Η περιφερειακή αντιπηκτική δράση με κιτρικό λειτουργεί με τη δέσμευση του ιονισμένου Ca^{2+} που υπάρχει στο εξωσωματικό κύκλωμα (τα ιόντα Ca^{2+} είναι απαραίτητα για τη δημιουργία θρόμβου). Αυτή η τεχνική περιλαμβάνει τη χορήγηση κιτρικού τρινατρίου στην αρτηριακή γραμμή, ενώ το διάλυμα της κάθαρσης δεν πρέπει να περιέχει Ca^{2+} . Επειδή το αίμα που επιστρέφει στον ασθενή είναι μειωμένου Ca^{2+} και δημιουργούνται έτσι συνθήκες για αιμορραγία, η διαδικασία αντιστρέφεται με την έγχυση CaCl_2 στη φλεβική γραμμή, όσο το δυνατόν πιο κοντά στην αγγειακή προσέλαση.

Τα κύρια μειονεκτήματα της τεχνικής αυτής είναι ότι πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος των επιπέδων του Ca^{2+} , καθώς και του χρόνου πήξης. Επίσης ο μεταβολισμός των κιτρικών αποδίδει HCO_3^- (υπάρχει δηλαδή κίνδυνος μεταβολικής αλκάλωσης).

Και οι δύο τύποι περιφερικής αντιπηκτικής αγωγής απαιτούν μεγάλη εμπειρία. Για το λόγο αυτό στους βαριά πάσχοντες ασθενείς είναι προτιμότερες οι εκπλύσεις του φίλτρου με NaCl 0,9% σε τακτά διαστήματα.

Αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη Στην αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη οι γραμμές του αίματος και το φίλτρο ξεπλένονται με φυσιολογικό ορό (NaCl 0,9%) που περιέχει 3.000 IU ηπαρίνης/L και το διάλυμα αυτό απορρίπτεται (δεν εισέρχεται στην κυκλοφορία του ασθενούς). Φυσικά δεν χρησιμοποιείται ηπαρίνη για το ξέπλυμα του φίλτρου και των γραμμών του ασθενούς με σοβαρή αιμορραγική διάθεση (λ.χ. ασθενείς με ηπατική νόσο).

Εάν επιλεγεί να γίνει αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη, η ταχύτητα της αντλίας αίματος πρέπει να αυξάνεται (παροχή αίματος 350-450 ml/min αν αυτό είναι εφικτό) και να χορηγούνται κάθε 15-60 min 100-

150 ml ορού NaCl 0,9% (ξεπλύματα φίλτρου), φυσικά με την προϋπόθεση να μπορεί να αφαιρεθεί ο χορηγούμενος όγκος υγρών. Αυτό γίνεται με κλείσιμο της «αρτηριακής γραμμής» και την ταχεία έγχυση του ορού. Το φίλτρο ελέγχεται οπτικά για αποφραγμένα τριχοειδή κατά τη διάρκεια της έκπλυσης. Για τις συνεχείς μεθόδους καλό είναι να επιλέγονται φίλτρα μικρής επιφάνειας, να αποφεύγεται η αιμοσυμπύκνωση κατά τη συνεδρία και το υγρό υποκατάστασης να χορηγείται πριν από το φίλτρο (αφού έχει αφαιρεθεί προσεκτικά ο αέρας από το κύκλωμα).

Σε περίπτωση που χρειαστεί να γίνει μετάγγιση αίματος κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης χωρίς ηπαρίνη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι το μεταγγισμένο αίμα αυξάνει την γλοιότητα του αίματος (κυρίως επειδή πρόκειται για συμπυκνωμένα ερυθρά), όπως επίσης ότι τροφοδοτείται το κύκλωμα με ποσότητα αντιπηκτικών παραγόντων. Οι εκπλύσεις με NaCl 0,9% βοηθούν στη διατήρηση αντιπηξίας στο κύκλωμα, βέβαια πάντοτε παρατηρώντας τα τριχοειδή του φίλτρου, μη τυχόν και θρομβωθούν (δεν καθαρίζουν και φαίνονται σκούρα).

Έλεγχος πήκτικότητας κατά την αιμοκάθαρση Συνήθως χρησιμοποιείται μία από τις τρεις παρακάτω εξετάσεις για την παρακολούθηση του χρόνων πήξης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Ο πρώτος είναι ο χρόνος πήξης κατά Lee-White, ο οποίος εκτελείται τοποθετώντας 0,4 ml αίματος σ' ένα σωληνάριο, το οποίο ανακινείται κάθε 30 sec, εωσότου σχηματιστούν θρόμβοι αίματος. Λόγω των παρατεταμένων χρόνων πήξης, της κακής τυποποίησης της μεθόδου και της φτωχής επαναληψιμότητάς της, είναι η λιγότερο καλή μέθοδος και γι' αυτό χρησιμοποιείται σήμερα σπάνια. Οι φυσιολογικοί χρόνοι πήξης με αυτή τη δοκιμασία είναι 6-17 min.

Η δεύτερη δοκιμασία είναι ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής (PTT). Η δοκιμασία αυτή πρέπει να γίνεται στο εργαστήριο και είναι αξιόπιστη μόνο σε χαμηλά επίπεδα αντιπηξίας.

Η τρίτη δοκιμασία είναι ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT), που είναι παρόμοιος με τον PTT. Η δοκιμασία χρησιμοποιεί μία αυτοματοποιημένη μέθοδο που έχει εξαιρετική επαναληψιμότητα. Η αξιολόγηση της επίδρασης της ηπαρίνης μπορεί να γίνει μετά από 180-275 sec. Εξαιτίας αυτού, η δοκιμασία ACT χρησιμοποιείται εύκολα σε μονάδες αιμοκάθαρσης. Τα δείγματα αίματος λαμβάνονται από την «αρτηριακή γραμμή» πριν την έγχυση ηπαρίνης, αντικατοπτρίζοντας την κατάσταση της κυκλοφορίας του ασθενούς αντί του εξωσωματικού κυκλώματος. Η μέθοδος αυτή δεν χρησιμοποιείται σήμερα συχνά.

Βιβλιογραφία

- Brodsky SV. Anticoagulants and acute kidney injury: clinical and pathology considerations. *Kidney Res Clin Pract* 2014; 33: 174-180.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Parenti E, et al. Sustained low-efficiency dialysis (SLED) with prostacyclin in critically ill patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 529-537.
- Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2007; 11(4): 218-228.
- Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy-heparin or citrate? *Crit Care* 2011; 15(1): 202-217.
- Oudemans-van Straaten HM, Ostermann M. Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice. *Crit Care* 2012; 16(6): 249-258.
- Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(6): 810-818.
- Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2012; 38(1): 20-28.